

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА “ДИВИГЕЛЬ”

**Исследование, проведенное авторами, демонстрирует высокую клиническую эффективность трансдермального эстрогена «дивигель» в лечении климактерических расстройств.**

Эффективность заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при климактерическом синдроме, а также для профилактики развития атеросклероза и остеопороза в настоящее время общепризнанна. Ежегодно расширяется список заболеваний, при которых не противопоказано назначение ЗГТ. Однако для реализации как профилактического, так и лечебного влияния, показано длительное назначение ЗГТ. В связи с этим виды гормональных препаратов постоянно совершенствуются. Как показывают эпидемиологические исследования, в европейских странах достаточно высок процент женщин, начинающих прием ЗГТ. Однако по мере улучшения общего состояния, число женщин, продолжающих использование ЗГТ после года лечения, значительно уменьшается. В последнее время часто используется термин “комплаентность”, продолжительность использования или приемлемость терапии.

Целью нашего исследования явилось уточнение эффективности и приемлемости гормонального эстрогенного препарата в виде геля (“Дивигель”) для лечения типичного климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 25 пациенток (13 женщин с хирургической и 12 - с естественной менопаузой больше года), в возрасте от 42 до 58 лет (в среднем:  $51,5 \pm 0,74$  года).

У всех женщин имелись типичные симптомы климактерического синдрома и отсутствовали про-

тивопоказания для ЗГТ. У 7 из 25 пациенток (28%) ранее отмечалась непереносимость пероральной формы ЗГТ в виде изжоги, тошноты, рвоты и болей в правом подреберье.

Обследование включало: общий и гинекологический осмотр, измерение АД, трансвагинальное УЗИ малого таза с оценкой толщины эндометрия, маммографию до начала исследования, определение уровней гормонов (ЛГ, ФСГ и эстрадиола, а также оценку индекса Куппермана.

Для лечения использовался дивигель - эстрогенный препарат, производимый фирмой “Орион” (Финляндия). Он выпускается в пакетиках, содержащих 1,0 г или 0,5 г геля, в состав которого входит эстрадиола валерат в дозе 1,0 мг или 0,5 мг соответственно. Дивигель наносился ежедневно на кожу живота, бедер или ягодиц, равную по площади 1 - 2 ладоням пациентки. Мы использовали дивигель, содержащий 1,0 мг эстрадиола валерата в непрерывном режиме в течение 12 недель для женщин без матки. Женщинам с интактной маткой к гелю добавлялся медроксипрогестерона ацетат (МПА) по 10 мг/сут в течение последних 12 дней каждого месяца.

### Результаты исследования

До лечения индекс Куппермана составил от 15 до 30 баллов ( $21,2 \pm 1,18$  балла). Толщина эндометрия, по данным трансвагинального УЗИ, у женщин с интактной маткой составила от 2 до 5 мм ( $3,3 \pm 0,25$  мм).

Уровни гормонов подтвердили наличие менопаузы и в среднем

составили: ФСГ -  $59,3 \pm 6,08$  МЕ/л (от 30,6 до 120 МЕ/л), / ЛГ -  $41,0 \pm 4,34$  МЕ/л (от 20,4 до 84,6 МЕ/л) и эстрадиола -  $60,9 \pm 5,79$  пмоль/л (от 18 до 120,6 пмоль/л), соответственно.

Через 3 месяца терапии отмечалось уменьшение выраженности симптомов климактерического синдрома - индекс Куппермана составил  $2,5 \pm 0,64$  балла (от 0 до 10 баллов).

Менструальноподобная реакция на фоне непрерывного лечения дивигелем с циклическим приемом МПА отмечалась у всех пациенток с интактной маткой ( $n=12$ ) после приема таблеток, содержащих МПА, в течение 12 дней. Продолжительность кровянистых выделений в среднем составила  $4,9 \pm 1,4$  дня (от 2 до 7 дней), а объем их определялся женщинами как умеренный ( $n=10$ ) или обильный ( $n=2$ ). Причем обильной была лишь первая менструальноподобная реакция, а последующие две характеризовались женщинами как умеренные ( $n=1$ ) и скудные ( $n=1$ ). Толщина эндометрия составила  $2,5 \pm 0,15$  мм (от 1 до 4 мм). Уровни гормонов составили в среднем: ФСГ -  $18,5 \pm 0,75$  МЕ/л (от 7,2 до 20,4 МЕ/л), ЛГ -  $13,4 \pm 1,72$  МЕ/л (от 5,4 до 17,0 МЕ/л) и эстрадиола -  $192,4 \pm 24,0$  пмоль/мл (от 150,0 до 420,0 пмоль/л) (см. таблицу).

Таким образом, к 12-й неделе лечения препаратом дивигель отмечалось снижение уровней ФСГ, ЛГ и повышение уровня эстрадиола.

#### Побочные эффекты:

Из общего числа пациенток,

использовавших дивигель, различные побочные эффекты отмечены у 4 пациенток (16%). У одной пациентки в течение первой недели применения препарата появилась умеренно выраженная отечность лица и рук, которая исчезла через 7 дней на фоне приема антигистаминного препарата. У двоих пациенток в течение первых двух недель лечения дивигелем отмечался умеренный зуд кожи. Одна из них с успехом использовала антигистаминный препарат для купирования зуда, у другой - зуд исчез без лечения. Трое пациенток (12%) в течение первой недели лечения жаловались на нагрубание и боли в молочных железах, которые исчезли в последующем. Все перечисленные побочные эффекты расценивались женщинами как умеренные, и ни одна из них не прекратила лечения дивигелем.

### Заключение

Результаты проведенного клинического исследования кожного гормонального препарата "Дивигель" показали, что дивигель является высокоэффективным средством для лечения климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. Дивигель хорошо переносится пациентками и не имеет серьезных побочных эффектов.

На основании нашего многолетнего опыта использования различных типов ЗГТ мы пришли к заключению, что в повышении приемлемости и продолжительности использования новых препаратов ведущую роль играет отношение самого врача к ЗГТ.

Первые 12 недель лечения являются решающими. Крайне важным является получение информированного согласия больной, которое содержит информацию врача о происхождении симптомов климактерического синдрома, способах и необходимости их коррекции, лечебном и профилактическом влиянии краткосрочной и долгосрочной терапии. Крайне важна информация о возможном появлении симптомов так называемого "синдрома начала терапии" - нагрубания молочных желез, тошноты, отечности и пр. Эти симптомы наблюдаются в основном в первые 12 недель лечения, а затем постепенно исчезают. Они не являются побочными эффектами ЗГТ, а отражают приспособление конкретной женщины, возможно впервые за несколько лет, к некоторому повышению уровня эстрогенов [2].

При использовании пероральных форм ЗГТ нередко возникают нежелательные побочные эффекты, обусловленные в основном повышенным уровнем белков печени и нефизиологическими концентрациями эстрогена в крови [3]. Эти нежелательные эффекты можно нивелировать при использовании трансдермального пути введения ЗГТ за счет снижения флюктуирующих концентраций гормонов, возникающих при приеме пероральной ЗГТ, а также за счет предотвращения эффекта первичного прохождения через печень.

Главное преимущество трансдермальной формы гормонов - это предотвращение их метаболизма при первичном прохождении через

Показатели индекса Куппермана и концентрации ФСГ, ЛГ и эстрадиола на фоне терапии дивигелем

	До лечения	После лечения
Индекс Куппермана (баллы)	$21,2 \pm 1,18$	$2,5 \pm 3,2^*$
ФСГ МЕ/л	$59,3 \pm 6,08$	$18,5 \pm 0,75^{**}$
ЛГ МЕ/л	$41,0 \pm 4,34$	$13,4 \pm 1,72^{***}$
Эстрадиол пмоль/л	$60,9 \pm 5,79$	$192,4 \pm 24,0^{****}$

\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,05$ ; \*\*\* $P < 0,05$ ; \*\*\*\* $P < 0,05$ .

печень. Системная доступность трансдермальных форм эстрадиола около 90%. За счет отсутствия первичного метаболизма в печени трансдермальный эстрадиол не стимулирует рениновую систему и уменьшает, таким образом, риск гипертензии [4]. Кроме того, способность трансдермальной формы эстрадиола уменьшать плазменные уровни фибриногена и активность фактора VII, предотвращение повышения концентрации триглицеридов, указывает на то, что именно трансдермальный способ введения эстрогенов оказывает положительное влияние на факторы риска ишемической болезни сердца [5]. На терапевтическую эффективность трансдермальной формы эстрогенов влияет площадь поверхности, на которую наносится препарат. Степень всасываемости геля зависит от области его нанесения. Установлено, что область бедер более проницаема для геля с эстрадиолом, чем другие области, например, плечо [6].

Таким образом, трансдермальная форма применения препарата позволяет избежать возникновения побочных эффектов, связанных с раздражением желудочно-кишечного тракта и метаболизмом эстрогена в печени, что делает возможным его применение у больных с заболеваниями ЖКТ и печени.

Высокая эффективность препарата, низкое число побочных реакций и кратковременность их, максимальная информированность пациенток позволили повысить приемлемость препарата. По истечении 3 месяцев скрупулезного наблюдения 19 пациенток (76%) решили продолжить лечение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br. J. Gen. Pract.*, 1990, 40, 114-16
2. Purdie D.W. Evaluation and management of the HRT candidate. *J. Gynecol. Endocrinol.*, 1998, 12 (Suppl. I): 12-16
3. Crook D.. The metabolic consequences of treating postmenopausal women with non-oral hormone replacement therapy, *Br. J. Obstet. and Gynec.*, 1997, Vol. 104, (Suppl. 16), 4-14
4. Karjalainen A., Heikkinen J., Savolainen M.J., Backstrom A.-C., Salinto M., Kesaniemi Y.A.. Metabolic changes induced by peroral oestrogen and transdermal oestradiol gel therapy., *Br. J. Obstet Gynecol.*, 1997, Vol. 104, (Suppl. 16), 38-43
5. Stampfer M.J., Grodstein F. Role of hormone replacement in cardiovascular disease. In: *Treatment of the postmenopausal women: basic and clinical aspects.* Lobo R.A., ed. Raven Press Ltd, New York, USA; 1994, 223-233
6. Jarvinen A., Granander M., Nykanen S., Laine T., Geurts P., Viitanen A. Steady-state pharmacokinetics of oestradiol gel in postmenopausal women: effects of application area and washing, *Br. J. Obstet Gynecol.*, 1997, Vol. 104, (Suppl. 16), 14-19