

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИВИНЫ И ДИВИТРЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТИПИЧНОЙ ФОРМЫ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В работе представлены клинико-лабораторные исследования заместительной гормональной терапии /ЗГТ/ климактерического синдрома комбинированными препаратами «Дивина» и «Дивитрен», содержащими натуральные формы эстрогенов и гестагенов. 24 пациентки получали дивину, 16 - дивитрен.

До лечения и через 6 месяцев после него проводился контроль состояния их здоровья с привлечением гормонального, ультразвукового, цитологического и гистологического методов. Эффективность составила 92,5%. Выявлено статистически достоверное снижение индекса Купермана, уровней ФСГ, ЛГ и повышение Ег. Побочные эффекты, не потребовавшие отмены препаратов, наблюдались в 20% случаев. Гистологическое исследование эндометрия не обнаружило развития гиперпластических процессов. Полученные результаты свидетельствуют об обоснованности ЗГТ дивиной и дивитреном у женщин с климактерическим синдромом.

Вазомоторные нарушения и психоэмоциональный дискомфорт, являющиеся типичными проявлениями так называемого климактерического синдрома (КС), осложняют течение перименопаузального периода более чем у половины женщин. КС, развивающийся на фоне эстрогенного дефицита вследствие угасания функционирования яичников, отражается на состоянии общего здоровья, трудоспособности и качестве жизни женщины. Отсюда вытекает необходимость использовать заместительную гормональную терапию (ЗГТ). К настоящему времени выработаны основные положения применения ЗГТ [3], которые заключаются в следующем. Эстрогены должны быть натуральными, приводить к желаемому результату в минимальных дозах и не давать сколько-нибудь выраженного побочного эффекта. Для предупреждения развития гиперпластических процессов в эндометрии эстрогены необходимо сочетать с гестагенами или (реже) с андрогенами. Продолжительность лечения КС должна быть не менее 1 - 2 лет, длительность профилактики и терапии поздних осложнений постменопаузы - 5-7 и более лет. Этим требованиям должны отвечать комбинированные эстроген-гестагенные препараты, имеющиеся в распоряжении практического врача.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности препаратов «Дивина» и «Дивитрен» при лечении типичного КС у женщин в пери- и постменопаузе.

Материал и методы исследования

Дивина и дивитрен являются комбинированными двухфазными препаратами, включающими натуральный эстроген (эстрадиол валерат) и дериват естественного прогестерона (медроксипрогестерона ацетат). Упаковка дивины состоит из 21 таблетки: 11 - содержат 2 мг эстрадиола валерата, 10 - 2 мг эстрадиола валерата и 10 мг медроксипрогестерона ацетата. Упаковка дивитрена состоит из 91 таблетки: 70 - содержат 2 мг эстрадиола валерата, 14 - 2 мг эстрадиола валерата и 20 мг медроксипрогестерона ацетата, 7 - плацебо. После приема упаковки дивины необходим недельный перерыв, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение. Лечение дивитреном проводится в непрерывном режиме, менструальноподобное кровотечение приходится на дни приема плацебо.

Под нашим наблюдением находились 40 женщин в возрасте от 47 до 56 лет. 24 пациентки были в перименопаузе, их средний возраст составил $51,1 \pm 0,8$ год. 16 женщин были в постменопаузе продолжительностью от 1 до 3 лет, их средний возраст составил $53,8 \pm 0,8$ года. Женщины, находившиеся в перименопаузе, получали дивину, находившиеся в постменопаузе - дивитрен.

До начала лечения и через 6 мес. на фоне продолжающейся терапии всем женщинам проводилось следующее обследование. Оценивалось общее состояние здоровья пациентки, измерялось АД, производилась запись ЭКГ, вычис-

лялся индекс массы тела, исследовался биохимический состав крови: белок, глюкоза, билирубин, холестерин общий, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, печеночные ферменты, протромбин. С помощью пальпации и УЗИ оценивалось состояние молочных желез. Оценка состояния полового аппарата, помимо обычного гинекологического осмотра, включала в себя УЗИ малого таза и гистологическое исследование эндометрия. У всех женщин определялось содержание в сыворотке крови ФСГ, ЛГ и Е₂. Степень тяжести КС определялась по индексу Купермана.

Результаты исследования

Соматически и гинекологически здоровыми оказались 11 женщин, у остальных 29 - было обнаружено 57 заболеваний, т.е. на каждую пациентку приходилось почти по 2 болезни. Гипертоническая болезнь I-II степени тяжести диагностирована у 8 женщин, патология желудочно-кишечного тракта - у 7, вегетососудистая дистония по гипер- или гипотоническому типу - у 4, хронический пиелонефрит - также у 4, хронический астматический бронхит - у 2. У 6 пациенток обнаружено ожирение: индекс массы тела у них превышал 30 кг/м² - 7 женщин страдали диффузным фиброаденоматозом молочных желез. Из гинекологических забо-

леванний были выявлены: миома матки малых размеров (8 случаев), хронический сальпингит (4), опущение гениталий (4), состояние после операций на придатках в анамнезе с сохраненной менструальной функцией (3). Противопоказаний для ЗГТ не было выявлено.

Частота клинических проявлений КС представлена в табл. 1. Степень тяжести течения КС по индексу Купермана составила $23,6 \pm 1,3$ балла (от 16 до 39). Преобладали женщины со среднетяжелым течением КС (65%).

Лабораторные и аппаратные методы обследования констатировали значительную эстрогенную недостаточность. Кольпоцитология выявила низкие показатели КПИ: от 3 до 8 %. Толщина эндометрия, по данным УЗИ, составила от 2 до 5 мм ($3,2 \pm 0,2$). Определение гормонов в крови продемонстрировало снижение уровня эстрадиола при повышении - ФСГ и ЛГ (табл. 2).

Морфология эндометрия оказалась чрезвычайно пестрой. Структур, характерных для нормального менструального цикла, не было обнаружено. У женщин, находящихся в перименопаузе, в $45,9 \pm 10,1\%$ случаев эндометрий находился в состоянии инволютивных и атрофических изменений: у 4 - атрофический, у 4 - смешанный диспластический, у 3 - покоящаяся форма. В $54,1 \pm 10,2\%$ случаев в структуре эндометрия

проявлялось эстрогенное влияние: у 7 женщин обнаружен переходный эндометрий с участками железистой гиперплазии, у 3 - железистая гиперплазия эндометрия, у 2 - ранняя и средняя фаза пролиферации, у 1 - смешанный гиперпластический с преобладанием участков железистой гиперплазии [5]. Пациентки - в постменопаузе в $56,2 \pm 12,7\%$ случаев имели эндометрий в состоянии инволюции и атрофии: 4 - смешанный диспластический, 3 - атрофический и 3 - покоящийся. Влияние эстрогенов наблюдалось в $43,8 \pm 12,7\%$ случаев: у 3 женщин эндометрий был представлен переходным с участками гиперплазии, у 2 - смешанным гиперпластическим, у 1 - железистой гиперплазией и у 1 - ранней фазой пролиферации. ЗГТ, проводимая в течение 6 мес. дивиной и дивитреном, оказалась одинаково эффективной. Клинические проявления КС полностью исчезли или резко уменьшились у 37 женщин (92,5%). Индекс Купермана статистически значимо снизился до $2,3 \pm 0,6$ баллов ($P < 0,05$). Быстрее всего ликвидировались приливы и потливость: в 70 % случаев эти проявления исчезли через 3-4 нед. лечения, у остальных - через 3 мес. Исключением оказалась 1 женщина, у которой после 6 мес. ЗГТ число приливов с 48 раз в сутки уменьшилось до 16, но полного выздоровления не наступило. Улучшение сна, ра-

Частота клинических проявлений КС, n = 40

Таблица 1

Симптом	Число случаев	%
Приливы	40	100,0
Потливость	28	70,0
Нарушение сна	23	57,0
Повышенная утомляемость	22	55,0
Лабильность настроения, тревожность	15	37,5
Кардиологическая симптоматика	8	22,5
Артралгия	7	17,5
Нарушение функции мочеиспускания	6	15,0
Диспареуния	3	7,5

ботоспособности, внимания, адаптивных способностей, внимания было отмечено к 3-4-му месяцу ЗГТ. Наиболее стойкими симптомами оказались тревожность, раздражительность и депрессия, которые исчезали через 4-6 мес. лечения. У 2 женщин устранить чувство тревоги и раздражительность не удалось. Ни у одной больной не было выявлено ухудшения в течении сопутствующей патологии. 4 женщины, постоянно принимающие гипотензивные средства по поводу гипертонической болезни, снизили интенсивность терапии. К 6-му месяцу ЗГТ не было обнаружено увеличения массы тела, а 1 пациентка, соблюдая диету и выполняя специальные физические упражнения, снизила массу тела на 13 кг, так что количество женщин, у которых индекс массы тела превышал 30 кг/м, уменьшилось до 5. У 3 из 7 пациенток, страдавших диффузным фиброаденоматозом молочных желез, в процессе лечения была обнаружена тенденция к замещению железистой ткани жировой.

Благоприятные результаты получены при наблюдении за состоянием мочеполового аппарата. Через 3-4 мес. ЗГТ исчезли или значительно уменьшились цисталгия, никтурия и поллакиурия; повысилось качество сексуальной жизни.

Объективные исследования подтвердили снижение эстрогенного дефицита. Кольпоцитология выявила повышение КПИ до 20 - 30 %. Статистически достоверно возрос уровень эстрадиола в

крови при одновременном снижении ФСТ и ЛГ (табл. 2). Вместе с тем УЗИ не обнаружили увеличения толщины слоя эндометрия. Не изменились размеры матки у женщин, имевших миому.

Некоторые изменения произошли в структуре эндометрия. У женщин, получавших дивину, до $33,3 \pm 9,5$ % уменьшилось количество случаев, где картина эндометрия имела признаки инволютивных процессов, причем атрофический и покоящийся эндометрий не выявлялся, а число смешанных диспластических вариантов с усилением секреторных преобразований. До $37,9 \pm 9,9$ % снизилось число случаев, при которых в структуре эндометрия проявлялось эстрогенное влияние, причем железистая гиперплазия сохранилась у 1 больной, переходная форма - у 2, смешанный эндометрий, при котором наряду с железистой гиперплазией, отмечалось усиление секреторной трансформации - у 6. У 7 женщин появился эндометрий секреторного типа. Сходная тенденция изменения структур эндометрия обнаружена у женщин, получавших дивитрен. В группе инволютивных структур 6 случаев смешанного диспластического типа ($37,5 \pm 12,1$ %). Снизилось число структур эндометрия, испытывавших эстрогенное влияние ($37,5 \pm 12,1$ %): железистая гиперплазия выявлена у 1 пациентки, переходный тип - у 2, смешанный гиперпластический - у 3. В $25,0 \pm 10,8$ % случаев (4 женщины) появился эндометрий в состоянии секреторного пре-

образования. Однако обнаруженные изменения не имели статистической достоверности.

Побочные эффекты ЗГТ наблюдались у 8 женщин (20,0 %), 2 пациентки, принимавшие дивину и 2, получавшие дивитрен, в течение первых 3-4 нед., отмечали нагрубание молочных желез. У 3 больных (1 - на фоне приема дивины, 2 - на фоне дивитрена) в 1-й месяц лечения отмечались незначительные кровяные выделения. 1 пациентка в первую неделю лечения обнаружила аллергическую реакцию в виде умеренного зуда кожи, который исчез на фоне приема антигистаминного препарата.

Обсуждение

Как показывает опыт высоко развитых стран, в ЗГТ нуждается 20-25 % женщин перименопаузального возраста [1]. Идеи о целесообразности такого широкого распространения ЗГТ находят сторонников и в нашей стране среди не только гинекологов, но и врачей иного профиля: геронтологов, кардиологов, травматологов и др. Постепенно меняется отношение к гормональной терапии у пациенток.

Поэтому необходимость приобретения собственного опыта в проведении ЗГТ и желание поделиться им не должно вызывать сомнения.

Проведенные нами клинико-лабораторные наблюдения показали довольно высокую эффективность дивины и дивитрена - 92,5%. Быстрый и практически полный (39 случаев из 40) успех

Динамика ФСТ, ЛГ и E_2 в сыворотке крови при ЗГТ

Таблица 2

Препарат	ФСТ, мМЕ/мл		ЛГ, мМЕ/мл		E_2 , пмоль/л	
	до лечения M±m	после лечения M±m	до лечения M±m	после лечения M±m	до лечения M±m	после лечения M±m
Дивина n=24	54,9±7,0	36,0±4,9	41,7±6,1	21,3±3,9	71,1±5,9	108,0±8,0
	31,9 - 105,1	24,5 - 39,9	18,8 - 66,0	16,2 - 31,2	60,3 - 91,7	79,8 - 131,3
Дивитрен n=16	57,8 ± 6,9	31,2 ± 4,1	39,2 ± 5,2	21,1 ± 3,0	74,8 ± 6,2	106,1 ± 7,1
	32,7 - 104,3	21,2 - 38,1	17,0 - 47,1	14,9 - 31,0	64,1 - 89,9	82,9 - 134,1

Примечание: во всех случаях разница статистически достоверна, $P < 0,05$

достигнут при ликвидации вазомоторной симптоматики. Более стойкими оказались психоэмоциональные нарушения: лабильность настроения и чувство тревоги не удалось устранить у 2 из 15 женщин. В таких случаях необходимо прибегать к назначению соответствующих медикаментозных средств и консультации психотерапевта.

Наши полугодовые наблюдения не выявили изменений лабораторных показателей липидного, углеводного, белкового и электролитного баланса, функции печени и почек, коагулограммы. Не менялся характер ЭКГ. С одной стороны, это свидетельствует об отсутствии нежелательного действия дивины и дивитрена на организм женщин, но, с другой стороны, показывает, что гормональная профилактика поздних осложнений менопаузы требует длительного времени [2]. В настоящее время ведущие специалисты рекомендуют не прекращать ЗГТ после ликвидации типичного симптомокомплекса КС, а продолжать ее до 2-3 лет, а в группе риска по развитию остеопороза и сердечно-сосудистой патологии - до 6-8 лет [1,3].

В связи с необходимостью длительного лечения особую важность приобретают вопросы переносимости и побочных эффектов препаратов. Наши наблюдения свидетельствуют о хорошей переносимости дивины и дивитрена: ни одна больная не прекратила лечения по причине невозможности их приема. Из побочных эффектов чаще всего встречалось нагрубание молочных желез, однако эти ощущения (так же, как тошноту, задержку жидкости и др.) правильнее считать не осложнением лечения, а «синдромом начала терапии», как возможную индивидуальную реакцию женщины на повышение уровня эстрогенов [4]. Одним из серьезных негативных влияний ЗГТ могло быть пролиферативное воздействие эстрогенов на органы-мишени: молочные железы,

мио- и особенно эндометрий. Гестагенный компонент изучаемых препаратов должен нивелировать этот эффект, что во многом подтвердилось нашими наблюдениями за состоянием молочных желез и размерами матки, в том числе и при наличии миомы. В 87,6% случаев у женщин, получавших дивину, и в 81,2% - у пациенток, принимавших дивитрен, к концу 6-го месяца лечения эндометрий находился в состоянии секреторного преобразования различной степени выраженности, однако только у трети первых и четверти вторых эта трансформация соответствовала фазе секреции менструального цикла. В остальных случаях был диагностирован смешанный гипо- или гиперпластический эндометрий. У 2 женщин из 40 была выявлена железистая гиперплазия; до начала лечения подобных женщин было 4. Полученные факты свидетельствуют о нецелесообразности использования данных препаратов для лечения гиперпластических процессов эндометрия, а также об определенной осторожности при оценке состояния эндометрия на основании одного УЗИ.

Особого внимания требует вопрос об отношении женщин к менструальноподобным кровотечениям, сопровождающим данный вариант ЗГТ. Пациентки, находящиеся в перименопаузе, положительно реагировали на «восстановление регулярных месячных», о чем свидетельствует их желание продолжить лечение. Почти половина женщин, находившихся в постменопаузе и лечившихся дивитреном, воспринимали кровотечения, возникавшие 1 раз в 3 мес. как «неприятную необходимость». Положительная реакция женщин отмечалась на отсутствие увеличения массы тела в процессе лечения данными препаратами. Вероятно, этот факт обусловлен низкой андрогенной и, следовательно, анаболической активностью гестагенного компо-

нента - медроксипрогестерона ацетата.

Таким образом, приведенные результаты наблюдений позволяют сделать заключение о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости препаратов дивина и дивитрен для лечения типичных форм климактерического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной терапии // Акушерство и гинекология. - 1997. - №5. - с.51-56
2. Репина М.А. Возможности климонорма в устранении нарушений, связанных с выпадением функции яичников // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1998. - №8. - с.107-111
3. Сметник В.П. Принципы заместительной гормонопрофилактики и терапии климактерических расстройств // Проблемы пери- и постменопаузального периода. - Материалы симпозиума. - М. - 1996. - с.72-75
4. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Клинический опыт использования препарата «Дивигель» // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1999. - №1. - с.78-79
5. Топчиева О.И., Прянишников В.А., Жемкова З.П. Биопсии эндометрия. - М. - 1978. - 231 с.