

**ДИВИТРЕН В ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ
ВОЗРАСТЕ**

В статье приводятся данные клинического исследования применения препарата дивитрен для лечения климактерического синдрома у женщин в постменопаузальном возрасте.

Под наблюдением находилось 20 женщин. Длительность приема препарата составила 6 месяцев. До назначения препарата и через 3 и 6 месяцев приема проводился общий и гинекологический осмотр, контроль АД, массы тела; трансвагинальное УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез; взятие мазков на атипизм и гормональную цитологию. До назначения дивитрена и через 6 месяцев приема проводили радиоиммунологическое определение в крови содержания гонадотропинов, эстрадиола и пролактина. Проведенное исследование выявило высокую эффективность препарата при лечении вазомоторных расстройств. Препарат обладает небольшим количеством побочных эффектов. Выявлено статистически достоверное снижение индекса Купермана, уровней гонадотропинов в крови; повышение содержания уровня эстрадиола в крови. Положительным качеством дивитрена являются редкие (4 раза в год) менструальноподобные кровотечения отмены. Полученные данные свидетельствуют об обоснованности применения дивитрена в терапии вазомоторных расстройств у женщин в постменопаузе.

В период менопаузы у 50 - 70% женщин развивается симптомо-комплекс (вазомоторные, эмоционально-психические расстройства, метаболические нарушения, атрофические изменения мочеполовой системы), связанный со снижением продукции эстрогенов яичниками. Заместительная гормональная терапия, назначаемая в постменопаузальный период, преследует цель устранения симптомов климактерического синдрома, предупреждает развитие остеопороза и ишемической болезни сердца. Принципы заместительной гормональной терапии основываются на назначении эстрогенов как основного лечебного фактора и прогестина для предупреждения пролиферативного воздействия последних на эндометрий и молочные железы.

В настоящее время накоплен большой опыт применения гормональной терапии в постменопаузе. В 60-е годы преобладала терапия эстрогенами в непрерывном режиме или прерывистыми трехмесячными курсами с 7 - 10-дневными интервалами. Первоначально использовали синтетические эстрогены, такие как этинилэстрадиол и местранол. В последние годы применяются натуральные эстрогены, менее активные, чем синтетические, они метаболизируются в печени и не оказывают отрицательного действия на функцию печени, свертывающую систему крови и углеводный обмен. Натуральные эстрогены представлены эстрадиолом, эстроном и эстриолом. Наибольшее применение в заместительной терапии получил эстрадиол валерат. Средняя терапевтическая доза эстрадиола валерата, необходимая для пролиферации эндометрия, составляет 2 мг. Однако известно, что длительное применение эстрогенов

может привести к развитию гиперпластического процесса и даже рака эндометрия. Поэтому в настоящее время является общепринятым положение об обязательном добавлении к эстрогенам прогестагенов, в результате действия которых происходит секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия с дальнейшим отторжением. Прогестагены представлены производными прогестерона и норстероидами. Производные прогестерона имеют низкую андрогенную активность, не оказывают отрицательного действия на липопротеины. Для снижения частоты гиперплазии более важным является длительность применения прогестагенов, чем их ежедневная доза. Прогестагены применяются в течение 10-14 дней.

Таким образом, основным принципом заместительной гормональной терапии (ЗГТ) является применение низких доз натуральных эстрогенов с обязательным добавлением прогестагенов для предупреждения их пролиферативного воздействия на эндометрий и молочные железы. Прогестагены применяются в циклическом или непрерывном режиме. В перименопаузе предпочтительно назначать препараты с последовательным включением прогестагенов в циклическом режиме для поддержания регулярного цикла. После нескольких лет менопаузы предпочтительно избегать менструальноподобных выделений, поэтому предпочтение отдается таким препаратам, как ливиал, клиогест и дивитрен. При применении дивитрена кровотечения отмены наблюдаются в конце 3-месячного приема.

Целью исследования явилось изучение эффективности гормонального препарата дивитрен у

женщин с явлениями климактерического синдрома в постменопаузе.

Дивитрен - двухфазный гормональный препарат, 70 таблеток белого цвета, содержат по 2 мг эстрадиола валерата, 14 таблеток голубого цвета - по 2 мг эстрадиола валериата и 20 мг мед-проксипрогестерона ацетата; 7 таблеток желтого цвета - плацебо.

Отличительной особенностью дивитрена является 91-дневный цикл терапии.

Менструальноподобное кровотечение, как правило, начинается на 85 - 87-й дни приема препарата. Таким образом, происходят лишь четыре кровотечения отмены в году.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 20 женщин в возрасте от 50 до 59 лет (таблица). Средний возраст составил $53,6 \pm 1,2$ г. Длительность менопаузы составляла от 1 года до 9 лет ($4,5 \pm 1,2$ лет).

У всех женщин имелись симптомы климактерического синдрома. До назначения препарата женщины жаловались на приливы, частота которых колебалась от 6 до 40 в сутки, потливость, бессонницу, сердцебиение, раздражительность. У 4 женщин имел место атрофический кольпит. Для оценки клинических проявлений климактерического синдрома нами использовался индекс Купермана, который составлял $24,2 \pm 3,2$. У 5 женщин наблюдалась тяжелая форма климактерического синдрома, у 9 женщин - средняя, у 6 - легкая.

До назначения препарата и в процессе лечения (3-й, 6-й месяцы приема) больным проводился общий и гинекологический осмотр, измерение АД, измерение массы тела, трансвагинальное УЗИ органов малого таза, включающее измерение размеров матки, яичников, толщины эндометрия и структуры миометрия; УЗИ молочных желез; взятие мазков на атипизм и гормональную цитологию.

У всех больных проводили радиоиммунологическое определение содержания в крови гонадотропинов, эстрадиола и пролактина - до назначения препарата и через 6 месяцев приема. Препарат назначали с учетом противопоказаний к гормональной заместительной терапии. Длительность приема составила 6 месяцев.

Результаты обследования

До лечения индекс Купермана составил $24,2 \pm 3,2$ балла. Толщина эндометрия, по данным трансвагинального УЗИ, составляла от 2 до 4 мм ($3,4 \pm 0,4$ мм). По данным УЗИ молочных желез, ни у одной из обследованных женщин патологии молочных желез не выявлено. Мазки на атипизм оценивались по классификации Папаниколау- I-II б (атипия не выявлена).

Кольпоцитогаммы свидетельствовали о гипоестрогении: у 4 женщин был атрофический тип мазков, у 7 - промежуточный, у 9 - смешанный. У всех больных до лечения выявлено высокое содержание гонадотропинов в крови: ФСГ (рис. 1) $69,2 \pm 5,8$ МЕ/л (от 50,0 до 80 МЕ); ЛГ (рис. 2) $35,5 \pm$ МЕ/л (от 20,1 до 61,2 МЕ). Содержание эстрадиола

(рис. 3) было сниженным, составляло $68,7 \pm 6,0$ пмоль/л (от 50,4 до 103,6 пмоль/л), содержание пролактина (рис. 4) соответствовало $250,8 \pm 4,38$ МЕ/л. На фоне приема дивитрена самочувствие больных улучшалось. У большинства женщин приливы прекращались уже через 7 дней приема препарата. Через 3 цикла приема слабые и редкие приливы наблюдались лишь у двух женщин с тяжелой формой климактерического синдрома. Через 6 месяцев приливов не было.

Через 6 месяцев приема дивитрена индекс Купермана (рис. 5) составлял $6,6 \pm 3,1$. Менструальноподобное кровоотделение наблюдалось у всех женщин на фоне плацебо (на 85-87-й день). Объем теряемой крови был от незначительного до умеренного. Кровоотделение продолжалось от 3 до 5 дней. Межменструальных кровоотделений отмечено не было.

На фоне приема препарата масса тела оставалась стабильной у всех женщин. Повышения АД отмечено не было. Устранение атрофических изменений слизистой оболочки влагалища наблюдали через 2-3 месяца лечения. Мазки на атипизм, взятые через 6 месяцев лечения, патологии не выявили. Кольпоцитогаммы в процессе лечения изменялись до промежуточного типа мазков и умеренной пролиферации. Толщина эндометрия, по данным эхографии, составляла $4,6 \pm 1,2$ мм. Достоверного увеличения толщины эндометрия не наблюдалось.

Из побочных эффектов: у двух женщин (10%) наблюдалось нагрубание молочных желез. УЗИ молочных желез, проведенное у всех

Клиническая характеристика больных

Параметры	Значения
Средний возраст (в годах)	$53,6 \pm 1,2$
Вес, кг	$69,2 \pm 3,6$
Длительность менопаузы, лет	$4,5 \pm 1,2$
Индекс Купермана, баллы	$24,2 \pm 3,2$
Артериальное давление, мм. рт. ст.	145/80

женщин, патологии не выявило. Этот симптом купировался с началом менструальноподобного кровоотделения. У одной женщины наблюдалась отечность лица и кистей рук; обследована у уролога - патологии выявлено не было. Больной был назначен антигистаминный препарат тавегил.

На фоне приема дивитрена наблюдали достоверное снижение уровня гонадотропинов: ФСГ (рис. 1) до $40,3 \pm 5,2$ МЕ/л, ЛГ (рис. 2) до $23,2 \pm 3,6$ МЕ/л. Между степенью снижения уровня гонадотропинов в крови и клиническим эффектом достоверной зависимости не наблюдалось. Содержание эстрадиола (рис. 3) повышалось и составляло $186,6 \pm 21,9$ пмоль/л. Содержание пролактина (рис. 4) составляло $255,3 \pm 42,4$ МЕ/л. Достоверной разницы выявлено не было.

Обсуждение

В последние десятилетия в связи с увеличением продолжительности жизни изменилась демографическая структура населения. Увеличилось число женщин, достигших менопаузы. До настоящего времени остается актуальным вопрос о заместительной гормональной терапии (ЗГТ), которая назначается не только для лечения вазомоторных расстройств, но и является необходимой для профилактики остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

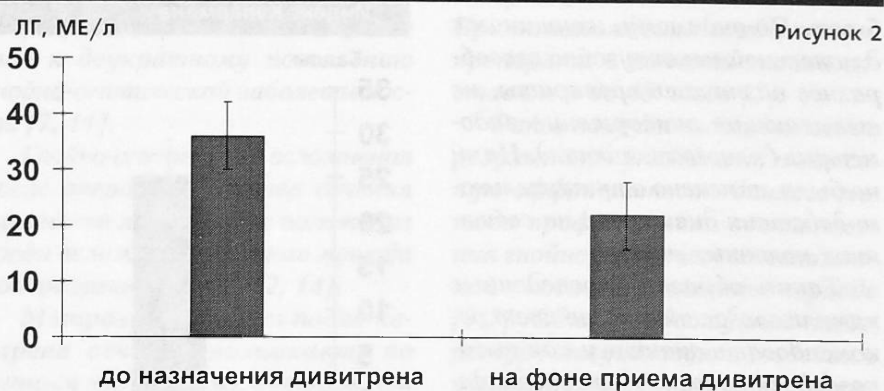
Проведенные нами исследования позволяют считать дивитрен эффективным средством в лечении вазомоторных расстройств у женщин в постменопаузе. Наши данные совпадают с результатами исследований других авторов [3]. Исследование продолжалось 6 месяцев. Мы согласны с авторами, которые считают, что ЗГТ не следует прекращать после ликвидации вазомоторных расстройств, а продолжать до 2 - 3 лет [3,4].

Более длительное назначение ЗГТ (до 6-8 лет) показано для профилактики таких осложнений

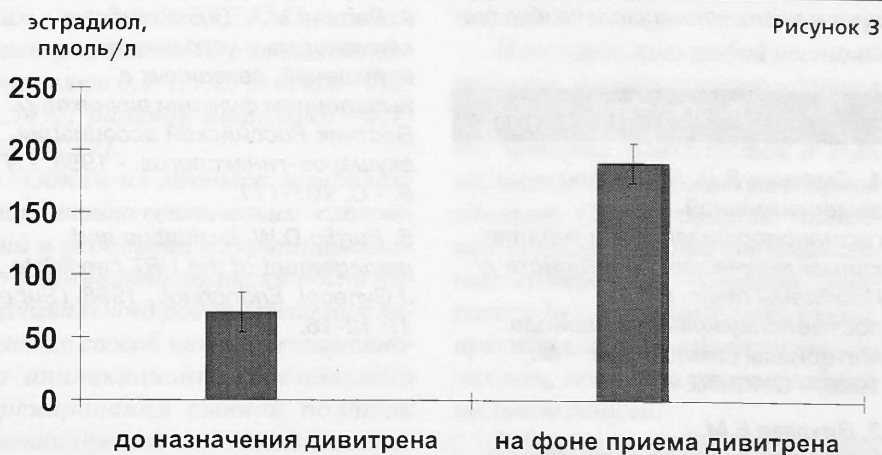
Содержание ФСГ у женщин в постменопаузе до лечения и на фоне приема дивитрена ($p < 0,05$)



Содержание ЛГ у женщин в постменопаузе до лечения и на фоне приема дивитрена ($p < 0,05$)



Содержание эстрадиола у женщин в постменопаузе до лечения и на фоне приема дивитрена ($p < 0,05$)



менопаузы, как остеопороз и патология сердечно-сосудистой системы [1,2].

Дивитрен хорошо переносится женщинами, не повышает массу тела и АД. Из побочных действий было отмечено напряжение в молочных железах у 2 женщин, отечность лица и кистей рук - у 1 женщины. Эти симптомы многие

авторы называют "синдромом начала терапии". Считают, что они не являются побочными эффектами ЗГТ, а отражают реакцию женщины на повышение уровня эстрогенов [5]. Препарат обладает позитивным действием на трофику влагалища. Атрофический кольпит, имевший место у 4 женщин, купировался через 2-3

месяца лечения. Проведенное трансвагинальное УЗИ не выявило в процессе лечения изменения структуры миометрия. Толщина эндометрия не превышала 10 мм. Менструальноподобное кровоотделение наблюдалось у всех женщин на фоне плацебо (85-87-й день). Кровоотделение продолжалось от 3 до 5 дней. Объем теряемой крови был от незначительного до умеренного. Межменструальных кровоотделений не отмечали. Отношение женщин к кровоотделению было различным. Негативно к менструальноподобной реакции отнеслись женщины с длительностью менопаузы более 5 лет. По-видимому, женщинам с длительной менопаузой целесообразнее назначать препараты, не вызывающие отторжение эндометрия (клиогест, ливинал). Нами не было отмечено отрицательного действия дивитрена на состояние молочных желез.

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют рекомендовать дивитрен как высокоэффективное средство, обладающее небольшим количеством побочных действий, для лечения вазомоторных расстройств у женщин в постменопаузальном возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П. Принципы заместительной гормонопрофилактики и терапии климактерических расстройств // Проблемы пери- и постменопаузального периода. Материалы симпозиума. - М., 1996. - С. 72-75.
2. Вихлява Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной терапии // Акушерство и гинекология. - 1997. - N 5. - С. 51-56.
3. Рябцева И.Т., Шаповалова К.А., Кучерявенко А.Н. Использование дивины и дивитрена для лечения типичной формы климактерического синдрома // Журнал акушерства и женских болезней, 1999. - T. XLVIII, вып. 3. - С. 35-38.

Содержание пролактина у женщин в постменопаузе до лечения и на фоне приема дивитрена

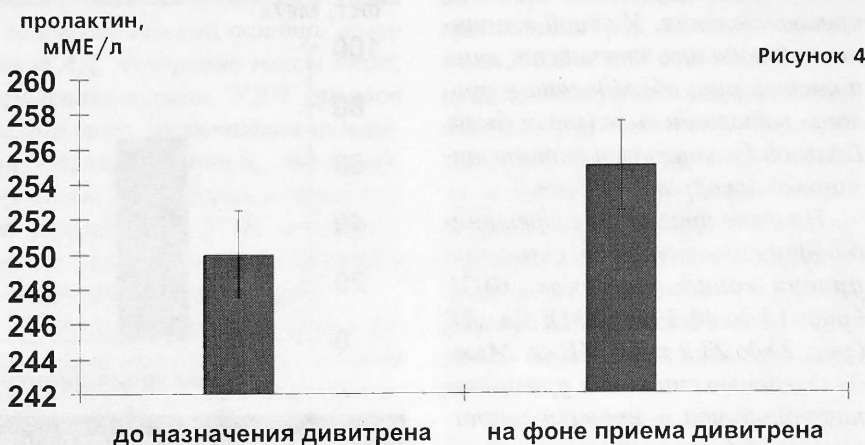


Рисунок 4

Индекс Купермана

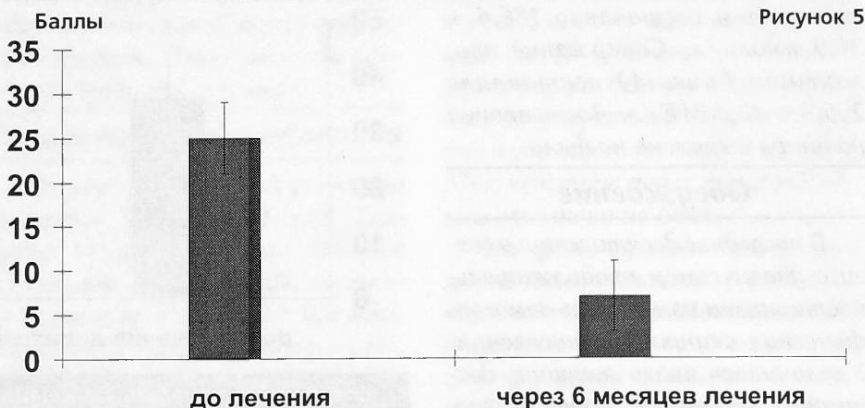


Рисунок 5

4. Репина М.А. Возможности климонорма в устранении нарушений, связанных с выпадением функции яичников // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1998. - N 8. - С. 107-111.

5. Purdie D.W. Evaluation and management of the HRT candidate. J. Gynecol. Endocrinol., 1998, (Suppl. 1): 12-16.