

ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ — МЕТОД ВЫБОРА В ЛЕЧЕНИИ ПОСТХИРУРГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ

В статье приведены данные об эффективности различных типов трансдермальной ЗГТ возрастного и постхирургического синдрома дефицита эстрогенов. Отмечено преимущество чрезкожного способа введения эстрадиола при необходимости длительного применения ЗГТ и особенно у лиц с сопутствующей экстрагенитальной патологией. Представлены сравнительные характеристики мазевой чрезкожной формы введения (Дивигель) и накожного пластыря (Эстрадерм), режимы и показания к их применению.

В настоящее время женщины имеют возможность прожить период, связанный с развитием возрастного или искусственного постхирургического дефицита эстрогенов без патологических проявлений последнего или каких-либо изменений в их самочувствии и образе жизни, оставаясь молодыми, энергичными, сексуальными и привлекательными благодаря заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [3, 10, 13, 15]. Широкий выбор препаратов этого ряда на российском фармацевтическом рынке обеспечивает возможности рационального применения и индивидуального подбора необходимого препарата в каждом конкретном случае.

Различные средства ЗГТ синдрома дефицита эстрогенов отличаются как способом введения, так и составом. Это позволяет реализовать индивидуальный терапевтический подход к конкретной пациентке, исходя из тяжести синдрома, особенностей психосоматического статуса, наличия в постменопаузе остаточной гинекологической и сопутствующей экстрагенитальной патологии, а у оперированных больных — характера заболевания, по поводу которого производилось хирургическое вмешательство, и объема последнего [7, 8, 10].

С целью заместительной гормональной терапии пациенток, находящихся в пери- и постменопаузе или перенесших овариоэктомию, преимущественно используют наиболее потенциальный эстроген-эстрадиол.

Существуют два основных пути введения эстрадиола: пероральный и парентеральный.

Главными недостатками наиболее широко применяемых в настоящее время пероральных комбинированных средств ЗГТ является, с одной стороны, неконтролируемая, сугубо индивидуальная степень метаболизации препарата в печени, снижающая его терапевтический эффект, а с другой стороны, возможное негативное влияние гормонального препарата на ЖКТ и гепатобилиарный комплекс [10, 11, 14]. Патология этих систем затрудняет всасывание препарата и при длительном приеме усугубляется. Часто этот факт является противопоказанием к применению подобной ЗГТ или служит причиной отказа больной от нее. Печень активно участвует в метаболизме эстрадиола, способствует его превращению в менее активные формы — эстрон, эстрон сульфат, эстриол и конъюгированные эстрогены. Эти процессы сопряжены с другими функциями печени, что отражается на обмене белков, липидов и др. В результате происходят определенные изменения в спектре липопротеинов: увеличивается фракция холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышается уровень триглицеридов, снижается биосинтез некоторых компонентов противосвертывающей системы (протейн С, антитромбин III), что имеет значение при сопутствующих заболеваниях (коллагенозы, тромбозы) [9, 11]. Обсуждается вероятность неблагоприятного действия эстрогенов, вводимых перорально, на метаболизм инсулина [3, 10, 15]. Это может влиять на уровень гликемии, особенно в условиях повышающейся с возрастом рези-

стенности тканей к инсулину. Следует отметить, что этот эффект проявляется редко, если суточная доза эстрадиола не превышает 2 мг.

Таким образом, эффективный и в целом безопасный пероральный прием эстрадиола не лишен некоторых недостатков.

В отличие от перорального парентерального препарата не подвергается метаболизму в печени и не оказывает неблагоприятного воздействия на желудочно-кишечный тракт и печень. Наиболее перспективный из парентеральных способов введения – трансдермальный. Он обеспечивает быстрое поступление строго дозируемого количества эстрогена через кожные покровы непосредственно в кровоток и быструю доставку его к органам-мишеням, чем и осуществляется системное действие на организм [3, 6, 12, 16]. В результате отсутствия инактивации препарата в печени терапевтическая доза эстрадиола значительно ниже, чем при пероральном способе введения [17]. Менее выражено влияние на спектр липопротеинов: снижается уровень триглицеридов, но также снижается и уровень холестерина ЛПВП; исключается влияние на биосинтез компонентов противосвертывающей системы крови [9, 16]. Все это позволяет использовать трансдермальную ЗГТ для лечения пациенток с ревматоидным артритом, различной патологией печени и ЖКТ, углеводного и жирового обмена, а в рамках профилактики – тромбозов у многокурящих и у лиц в состоянии длительной иммобилизации за счет травмы, после операции и др. [3, 4, 10, 16]. Кроме того, чрезкожный способ введения эстрогена, в отличие от внутримышечного инъекционного, обеспечивает поддержание стабильного уровня содержания препарата в организме на протяжении всего курса лечения [16, 17].

Особое место среди эстроген-дефицитных состояний занимает острое выпадение функции яич-

ников после хирургического удаления последних во время гинекологических операций. В результате мы сталкиваемся с постовариоэктомическим синдромом (ПОЭС), который патогенетически отличается от возрастной менопаузы одномоментным тотальным выключением функции яичников в условиях несвершившейся адаптации нейрогипоталамических центров к возникшему дефициту эстрогенов [2, 7, 13]. Последним обусловлено более быстрое развитие как ранних, так и поздних, отсроченных стадий климактерических расстройств, более тяжелое их течение [5, 10]. Учитывая тяжелые последствия вынужденного острого дефицита эстрогенов, этим больным показано раннее назначение и, патогенетически обосновано, длительное проведение заместительной гормонотерапии [1, 8, 12].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности, переносимости и преимущества выбора различных видов трансдермальной ЗГТ у больных ПОЭС.

Материалы и методы

В исследование включено 25 женщин, перенесших овариоэктомию. У всех женщин имелись симптомы типичного климактерического синдрома и постменопаузальных расстройств различной степени выраженности. Противопоказания для назначения ЗГТ отсутствовали. Критериями исключения являлись: тромбозоэмболические нарушения, прогрессирующий опухолевый процесс, ожирение III–IV степени, атеросклероз, почечная недостаточность, цереброваскулярная недостаточность, декомпенсированные пороки сердца.

Эффективность и контроль безопасности проводимой терапии определялись с использованием комплекса клинических (оценка динамики общего состояния, частоты и интенсивности приливов в баллах, коррекции нервно-психического и сексуального статуса, нормализации трофики поло-

вых органов), лабораторных (цитологический контроль вагинальных мазков в динамике лечения, контроль клеточной атипии), биохимических (исследование динамики липидного спектра, ионного состава микроэлементов и свертывающей системы крови), инструментальных (УЗИ органов малого таза, маммография, кольпоскопия), радиоиммунологических и иммуноферментных (определение уровня гонадотропных и половых стероидных гормонов в крови) методов.

В качестве заместительной гормональной терапии ПОЭС нами использовались трансдермальные эстрогенсодержащие препараты Дивигель («Орион Корпорейшн», Финляндия) и Эстрадерм («Сйба-Гейги», Швейцария).

Дивигель содержит натуральный эстроген-17 β эстрадиол в форме геля на спиртовой основе. Ежедневно на кожу бедра в непрерывном режиме наносилась 1 доза геля (1,0 г) в течение 6-и месяцев у пациенток с тотальной гистерэктомией. У женщин с интактной маткой или субтотальным удалением яичников Дивигель сочетался с пероральным циклическим приемом гестагенов (норэтистерон 10 мг/сут) в течение 12 дней, начиная с 12-го дня приема Дивигеля, с перерывом между циклами в 16 дней [6].

Эстрадерм представляет собой трансдермальную терапевтическую систему содержащую эстрадиол (пластырь), накладываемую на интактный участок кожи. С помощью проницаемой мембраны регулируется скорость, с которой эстрадиол постоянно выделяется из лекарственного резервуара через адгезивный слой в кожу. Этим обеспечивается чрезкожное поступление строго дозированного количества эстрадиола (25, 50 или 100 мкг/сутки) непосредственно в кровь. Методика применения: аппликация пластыря на чистый, неповрежденный участок кожи живота, бедра или ягодичной области. Форма применения – циклическая: шесть

пластырей на протяжении 18–20 дней (два пластыря в неделю) с последующим перерывом на 7–10 дней. Исходная дозировка зависела от степени выраженности климактерических жалоб. Наиболее употребительная начальная доза 50 мкг/сутки (Эстрадерм-50) адекватна уровню эстрадиола крови в начале фолликулиновой фазы цикла [16, 17]. При тяжелых приливах с целью более быстрого поручения терапевтического эффекта начальная доза составляла 100 мкг/с (Эстрадерм-100) [12]. После полного устранения явлений типичного климактерического синдрома (на 2–3-м цикле лечения) производилось постепенное от цикла к циклу уменьшение дозы до 50 и далее 25 мкг/с (Эстрадерм-25). Общая продолжительность лечения составила 4–6 циклов. Профилактика гиперплазии эндометрия проводилась у женщин с интактной маткой сходным с Дивигелем путем.

Результаты исследования

Лечение Дивигелем проведено у 10 женщин, перенесших овариоэктомию (тотальную или субтотальную), с выраженными симптомами ПОЭС в возрасте от 38 до 55 лет. Длительность хирургической менопаузы составила от 0,5 до 4 лет. Тяжелый ПОЭС по данным ММИ (модифицированный менопаузальный индекс) не отмечен ни у одной пациентки. Типичный климактерический синдром средней степени тяжести наблюдался у 6, а слабой – у 4 пациенток. Средний ММИ до лечения составил 37 баллов. Фоновая экстрагенитальная патология была представлена заболеваниями щитовидной железы, печени и желудочно-кишечного тракта, гипертонической болезнью.

Уменьшение симптомов ПОЭС отмечалось уже со 2-й недели лечения Дивигелем. К концу 6-месячного курса лечения явления ПОЭС полностью исчезли у 4-х, снизились до незначительных (преимущественно психоэмоциональ-

ного характера) – у 6 женщин. Средний ММИ составил к этому времени 12 баллов.

У 7 из 10 женщин до лечения индекс массы тела соответствовал норме (ИМТ – 21–26). Увеличение массы тела не наблюдалось ни у одной женщины, а у четырех из них вес снизился на 1–2 кг. В процессе лечения не отмечалось патологических реакций со стороны ЖКТ и печени, повышения АД у пациенток с гипертонической болезнью. Побочных эффектов и реакций в группе пациенток выявлено не было. Ни в одном случае не было показаний для дополнительного назначения гепатопротекторов.

Лечение Эстрадермом проведено у 15 больных постовариоэктомиическим синдромом в возрасте от 25 до 44-х лет. Длительность послеоперационного периода составила от 1 года до 10 лет. Тяжелый типичный климактерический синдром отмечался у 8 больных, причем у 2-х из них в форме дисцефальных кризов, средней тяжести – у 4. По характеру средневременных и поздних климактерических расстройств, а также тяжести сопутствующей экстрагенитальной патологии, больные данной группы приближались к группе Дивигеля. Средний исходный ММИ в группе равнялся 46 баллам.

Скорость исчезновения симптомов ПОЭС зависела от исходной дозировки вводимого препарата. К концу 6-го цикла лечения полное исчезновение симптомов получено у 11, частичный эффект – у 4-х женщин. Средний ММИ к этому времени составил 14 баллов. В связи с кожной аллергической реакцией от продолжения лечения отказалась одна пациентка. До лечения избыточная масса тела имела у 6 больных, патологического нарастания ее в ходе исследования не отмечалось. Не выявлено негативного влияния Эстрадерма на уровень АД и состояние гепато-биллиарного комплекса.

Благоприятное влияние трансдермальной ЗГТ на гормональный профиль в постменопаузе подтверждалось снижением исходно резко повышенных при ПОЭС уровней ФСГ и ЛГ в сыворотке крови на 45 и 55% соответственно. Достоверных данных об изменении свертывающей системы крови, а также о влиянии обоих препаратов на липидный спектр её на протяжении 6 месяцев лечения мы не получили.

Выводы

Дивигель и Эстрадерм являются эффективными эстрогенсодержащими препаратами для купирования симптомов ПОЭС и обладают высокой приемлемостью. Дивигель вызывает положительный психологический настрой на препарат в форме геля, поскольку нередко воспринимается женщинами скорее как «косметическое средство», а не терапевтическая форма. Возможность сочетания Дивигеля с различными гестагенными препаратами – реальный путь достижения максимального эффекта при минимальных гормональных нагрузках. С другой стороны, возможность регуляции исходной дозировки Эстрадерма обеспечивает быстрое купирование симптомов типичного климактерического синдрома, причиняющего наибольшее субъективное беспокойство и нарушающего комфортность жизни женщины, в том числе и больных с острым ПОЭС [7, 12]. Трансдермальный способ введения эстрадиола является преимущественным методом выбора у женщин с сопутствующей экстрагенитальной патологией: заболеваниями сердечно-сосудистой системы и гипертонией, патологией ЖКТ и печени, углеводного и жирового обмена, варикозной болезнью. Дивигель и Эстрадерм предпочтительны среди различных средств ЗГТ синдрома дефицита эстрогенов, особенно при необходимости длительной терапии, как в случае возникновения ПОЭС у лиц молодого возраста.

Литература

1. Алиханова З. М. Патологическая физиология системных изменений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии // *Акуш. и гин.* — 1996. — № 1. — С. 11–14.
2. Бескровный С. В., Цвелев Ю. В., Ткаченко Н. Н., Рудь С. А. Гормональный профиль женщин в перименопаузальном периоде // *Вестник Росс. ассоциации акуш-гинекол.* — 1998. — № 2. — С. 32–36.
3. Зайдиева Я. З. Трансдермальная терапия эстрогенами в менопаузе // *МРЖ-Х.* — 1990. — № 8. — С. 15–18.
4. Калашникова М. Ф., Сыч Ю. П., Катхурия Ю. Б., Мельниченко Г. А. Использование свойств гестагенного компонента заместительной гормональной терапии у больных с эндокринопатиями // *Гинекология. РМЖ.* — 2000. — Т. 8. — № 11. — С. 461–464.
5. Киласония Л. В. Клинико-гормональная характеристика климактерия после овариэктомии в переходном возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 23 с.
6. Кира Е. Ф., Бескровный С. В., Ильин А. Б., Карпищенко Ж. М. Дивигель — препарат выбора для проведения заместительной гормональной терапии постовариоэкто-мического синдрома // *Сб.: «Амбулаторно-поликлиническая помощь». Матер. науч-практ. конф. акуш-гинекол. Моск. Региона — М., ГВКГ им. Н. Н. Бурденко.* — 2000. — С. 10–12.
7. Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., Бескровный С. В. Заместительная гормональная терапия постовариоэкто-мического синдрома // *Ж. акушерства и женских болезней.* — 1999. — № 1. — С. 7–11.
8. Кулаков В. И. и соавт. Заместительная гормональная терапия в реабилитации больных после гистерэктомии // *Сборник научных трудов.* — Иркутск, 1998. — С. 140–146.
9. Репина М. А., Зимина Т. А. Заместительное лечение эстрогенами с помощью трансдермальных пластырей // *Ж. акушерства и женских болезней.* — 1999. — № 1. — С. 7–11.
10. Сметник В. П. Руководство по климаксу / В. П. Сметник, В. И. Кулаков. — М.: МИА, 2001. — 686 с.
11. Crook D. The metabolic consequences of treating postmenopausal women with nonoral hormone replacement therapy // *Br. J. Obstet. Gynec.* — 1997. — Vol. 104, suppl. 16. — P. 4–14.
12. Beskrovniy S. V., Tshvelev Y. V., Novikov E. I. Ultrashort course of transdermal Estraderm-TTS in therapy of sharp postovarioectomic states // *Gynecol. Endocrinology*, 1995. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 153.
13. Beskrovniy S. V., Kira E. F., Tshvelev Y. V. Pathogenetic aspects of hormonal therapy in early climacteric disorders // *J. Obstet. & Women's Diseases.* — 1999. — Vol. XLVIII, suppl. 1 — P. 44.
14. Karjalainen A., Helkkinen J., Savolainen M. J., Backstrom A. C., Sa-linto M., Kesaniemi Y. A. Metabolic changes induced by peroral oestrogen and transdermal oestradiolgeittierapy / *Br. J. ObstetGynecol.* — 1997 — Vol. 104, Suppl 16. — P. 38–43.
15. Mishell J. D. R. Estrogen replacement therapy: An overview // *Am. J. Obstet. Gynec.* — 1989. — Vol. 161, N 6. — Part. 2. — P. 1825–1827.
16. Padwick M. Argumente fur die transdermale verabreichung // *Documenta Ciba-Geigy.* — 1988. — N 10. — P. 4–5.
17. Place V. A., Powers M., Darley P. E. et al. A double-blind comparative study of Estraderm and Premarin in the amelioration of postmenopausal symptoms // *Am. J. Obstet. Gynec.* — 1985. — Vol. 152, N 8. — P. 1092–1099.