

ФЕМОСТОН В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАННИХ И ПОЗДНИХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ОПЕРИРОВАННЫХ В ПЕРЕХОДНОМ ВОЗРАСТЕ

В статье представлены результаты клинического применения фемостона — препарата выбора в терапии ранних и поздних климактерических расстройств, занимающего по степени гестагенной нагрузки промежуточное место между цикло-прогиновой (дивиной) и клименом. Повышенный гестагенный компонент фемостона обуславливает преимущество данного препарата в терапии ранних симптомов ПОЭС, особенно у больных, оперированных по поводу гиперпластических процессов гениталий.

Постовариоэктомический синдром (ПОЭС) занимает особое место среди эстрогендефицитных состояний женщины. Патогенез его отличается от возрастной менопаузы острым одномоментным выключением функции яичников на фоне несвершившейся адаптации нейрогипоталамических центров [2, 3, 8, 15, 17].

В подобных условиях можно ожидать изменения структуры, сроков возникновения и особенностей характера течения климактерических и постменопаузальных расстройств [1, 2, 7, 15]. Для ПОЭС характерно более быстрое (подчас острое — в течение 1–2-х недель) в сравнении с возрастной менопаузой развитие типичного климактерического синдрома (КС) с преобладанием вегетосудистых нарушений (до 100%), повышенная частота эмоционально-психических расстройств (в 2 раза), преобладание форм КС тяжелой и средней степени тяжести, большая устойчивость к проводимой ЗГТ и более частая склонность к рецидивированию. Наиболее тяжело ранний климактерический период протекает у больных, оперированных в переходном возрасте (45–50 лет). После овариоэктоми, произведенной в переходном возрасте, синдром отмены возникает у каждой второй женщины и без лечения подвергается обратному развитию лишь у 18% больных [7, 15]. Высокая частота и тяжесть ранних климактерических расстройств при ПОЭС является, по-видимому, следствием несвершившейся перестройки нейрогипоталамических центров при одномоментном то-

тальном выключении функции яичников, а также неблагоприятного преморбидного фона сочетанного характера, включающего хронический стресс, обусловленный исходно тяжелой гинекологической патологией и связанным с нею оперативным вмешательством [1, 2, 8, 17]. Для больных ПОЭС типично также более быстрое развитие и поздних постменопаузальных расстройств. Быстрое развитие подобных тканевых процессов вполне объяснимо прогрессирующим дефицитом половых стероидов на фоне тотального удаления яичников.

Принципиальные отличия патогенеза и клинического течения возрастного и хирургического КС, с одной стороны, и ранних и поздних стадий климактерических расстройств, с другой, требуют учета в рамках корригирующей заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Определяющим в терапии КС является раннее начало, применение относительно больших доз эстрогенов для быстрого и надежного подавления флюктуирующих выбросов гонадотропных гормонов с последующим постепенным от цикла к циклу уменьшением эстрогенного компонента до поддерживающих доз [2, 8, 17]. Дополнительное подключение гестагенов потенцирует подавляющий эффект эстрогенов. При этом соотношение в сыворотке крови гонадотропных и половых стероидных гормонов должно приближаться к параметрам нормального менструального цикла. Если для профилактики гиперплазии эндометрия в рамках ЗГТ поздних

постменопаузальных расстройств предпочтительнее длительный курс (10–12 дней) малых доз гестагенов, то подавление приливов более эффективно на фоне больших доз в относительно коротком режиме (7–10 дней). Соблюдение подобных принципов позволяет быстро купировать послеоперационные вазомоторные осложнения, в том числе и при остром ПОЭС, развивающемся в первые дни после хирургического вмешательства [16].

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 [8, 10, 15, 19].

Современные таблетированные средства ЗГТ отличаются фиксированным, стандартным, минимально активным уровнем эстрогенного компонента, направленным в первую очередь на восполнение дефицита эстрогенов, с чем и связан отсроченный терапевтический эффект их в отношении ранних постменопаузальных расстройств. Вместе с тем широкий спектр гестагенных компонентов, входящих в состав современных препаратов ЗГТ, может способствовать выбору оптимального препарата у больных с ПОЭС как с учетом особенностей проявления и тяжести основного гинекологического заболевания, по поводу которого выполнялась овариоэктомия, объема хирургического вмешательства, возраста больной, специфики анамнеза, так и сопутствующей экстрагенитальной патологии [2, 6, 18]. В этой связи интерес для клинической практики представляет препарат фемостон («Сол-

вей Фарма», Нидерланды), включающий 17 β -эстрадиол (в дозе 2 мг) и дидрогестерон (в дозе 20 мг), который входит в последние 14 из 28 таблеток стандартной упаковки.

Фемостон обладает оптимальной гестагенной активностью в сравнении с другими препаратами, используемыми для ЗГТ, и представляет большой интерес именно для терапии ранних климактерических расстройств. Являясь производным натурального прогестерона, входящий в него гестаген – дидрогестерон (дюфастон) в отличие от производных 19-нортестостерона, содержащихся в ряде других средств ЗГТ (цикло-прогинова, климонорм, трисеквенс и др.), не только не влияет на обмен липопротеинов печени и стенку периферических сосудов, но и оказывает, как показано проф. М. А. Репиной, протективное действие на эти важные в постменопаузальном периоде параметры [12]. А непрерывный прием препарата создает дополнительное удобство для женщин, принимающих ЗГТ.

Целью исследования явилось изучение сравнительной по отношению к другим средствам пероральной ЗГТ эффективности препарата фемостон при лечении типичного климактерического синдрома хирургического (ПОЭС) и возрастного генеза.

Материалы и методы

Нами обследовано 8 больных с хирургическим удалением яичников в переходном возрасте (после 45 лет) и 7 больных с возрастным выключением функции яичников, находящихся в периоде постменопаузы. Быстрота и эффективность исчезновения климактерических симптомов на фоне терапии фемостоном сравнивалась с результатами терапии в клинически сходной группе из 13 больных (контрольная группа), получавших ЗГТ препаратом с другим гестагенным компонентом (циклопрогинова – «Шеринг», Германия). Гестагенный компонент пос-

леднего представлен 0,5 мг норгестрела, входящего в последние 10 таблеток упаковки. Гестагенный компонент Фемостона, использовавшегося в настоящем исследовании, равнялся 10 мг/сут на протяжении последних 14 дней цикла. Оба препарата применялись в рекомендованном стандартном режиме: фемостон – по 1 таблетке в сутки циклами в 28 дней без перерыва, циклопрогинова – циклами в 21 день с интервалом 7 дней у пациенток с аменореей и с 1-го дня от начала менструальноподобных выделений при возобновленном цикле. Продолжительность лечения составила 6 циклов.

Помимо оценки клинической симптоматики с помощью индекса Куппермана в динамике лечения проводился контроль цитологических показателей влагалищного эпителия и ультразвуковой картины эндометрия, биохимических показателей крови, свертывающей системы крови, ионного состава и липидного спектра крови, контроль АД и массы тела пациенток. Всем женщинам до и на фоне проведения ЗГТ выполнялось онкоцитологическое исследование шейки матки, ультразвуковой контроль органов малого таза и молочных желез.

В основной группе ПОЭС развился у 3 больных после экстирпации и у 5 после надвлагалищной ампутации матки с придатками по поводу гиперпластических процессов матки и яичников в переходном возрасте (44–49 лет). Продолжительность постменопаузы колебалась от 2-х месяцев до 6 лет. Возрастной КС имел место у 3 женщин 44–49 лет и 4 – 50–60 лет. Продолжительность постменопаузы составляла от 2 до 15 лет.

КС сформировался на фоне различной соматической патологии у 73% (11) больных: заболеваний ССС у 3, гипертонической болезни 1–2-й степени – 5, ожирения – 6, патологии щитовидной железы – 7, ЖКТ – 6, почечек – 3, опорно-двигательного

аппарата – у 7 женщин. Гиперпластическими процессами половых органов-мишеней (миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, доброкачественные опухоли яичников, ФАМ молочных желез) в анамнезе страдали 10 (67%) женщин, проявления гиперандрогении имели 2 больные.

В основной группе преобладали больные с тяжелой (4) и средней степенью тяжести (6) КС (в целом – до 67%). Легкая форма синдрома имела место у 5 больных. Кардиальная форма тяжелого КС наблюдалась у 3-х, церебральная – у 3-х пациенток. Выраженным депрессивным синдромом страдали 6, астеническим – 5 больных.

Характерная картина постменопаузальных расстройств отмечена у 11 женщин, в том числе атрофический кольпит – у 9, уретральный синдром – у 3-х. О резком дефиците эстрогенов в организме свидетельствовали данные кольпоцитологии. Индекс созревания колебался от 40/60/0 до 20/70/10. Явления остеопении и остеопороза выявлены у 5 больных, в том числе у 3-х с ПОЭС.

Сходными характеристиками особенностей КС обладали и 13 больных контрольной группы, получавших лечение цикло-прогеновой.

Результаты исследования

Результаты исследования показали высокую эффективность фемостона у больных КС при возрастном и хирургическом выключении функции яичников, в том числе при тяжелых и средней степени тяжести проявлениях синдрома. В сравнении с другими средствами ЗГТ климактерических расстройств (цикло-прогенова) отмечен сдвиг положительного эффекта терапии к началу курса лечения – ослабление вазомоторных симптомов уже к середине 1-го цикла лечения и полное исчезновение их к концу 1–2-го цикла у большинства (73%) больных. Ликвидация приливов на фоне приема цикло-прогеновы в эти сроки наблюдалось только у 54% пациен-

ток. Данный эффект препарата фемостон, по-видимому, связан с чисто гестагенным эффектом дидрогестерона, потенцирующим влияние эстрогенов на вазомоторные проявления КС. Нельзя исключить также и структуральную особенность – микронизированную форму дидрогестерона, обеспечивающую более активное и полноценное усвоение данного препарата в желудочно-кишечном тракте. С другой стороны, уникальный гестагенный компонент также расширяет сферу применения фемостона у больных с гиперпластическими процессами органов-мишеней половой системы в анамнезе.

Быстрота полного исчезновения симптомов КС в значительной степени определялась тяжестью исходного проявления синдрома, а также выраженностью сопутствующей соматической и фоновой гинекологической патологии. Особенно это относилось к эмоционально-психическим расстройствам, исчезнувшим полностью у 75% больных только к 4-му циклу лечения. Проявления трофических расстройств исчезали во 2–3-м циклах лечения. Сходные результаты получены и другими авторами [12, 14]. Соответственно исходному состоянию эффективность терапии больных КС легкой и средней степени составляла через 3 месяца 80,1–89,4%, а через 6 месяцев – 94,6–98%. 100% результат лечения получен у 6 из 11 больных данных групп. У женщин с тяжелой формой КС эффективность лечения колебалась от 84,9% через 3 месяца до 92,5% через 6 месяцев от начала курса. 100% результат терапии получен только у одной пациентки. Полученные данные нацеливают на необходимость более длительного курса ЗГТ (свыше 6 месяцев) у больных с тяжелыми и средней степени тяжести климактерическими расстройствами для получения стойких результатов лечения.

Вместе с тем побочный эффект длительной (14-дневной)

гестагенной нагрузки фемостона, связанный с циклической задержкой жидкости в организме, реализовался в увеличении числа случаев предменструально-подобного синдрома (мастодиния, отеки) до 53%. Полученные цифры несколько превышают частоту развития данного синдрома при терапии цикло-прогеновой или клименом [4, 9, 11]. Однако это неблагоприятное действие носило легкий и преходящий характер, ограничиваясь начальными циклами приема препарата, и чаще не требовало дополнительного симптоматического лечения. Прекращение лечения по желанию пациентки было отмечено только у одной больной и связано с прогрессирующим нарастанием массы тела. Не отмечено неблагоприятных реакций на данный препарат со стороны желудочно-кишечного тракта и печени, уровня АД или периферических сосудов. Последнее связано с тем, что дидрогестерон является наиболее физиологичным гестагенным компонентом в современных средствах ЗГТ, лишенным недостатков 19-норстероидов, входящих в состав большинства препаратов данной группы. Подключение его к терапии эстрогенами уменьшает неблагоприятные эффекты больших доз гестагена в сравнении с другими комбинированными оральными препаратами ЗГТ.

Возобновление циклических кровотечений на фоне терапии фемостонам является общим недостатком большинства комбинированных препаратов ЗГТ [5, 13, 15, 20]. Положительным результатом лечения фемостонам явилось уменьшение объема кровянистых выделений на 30–40% и соответствующее снижение толщины эндометрия до 3–4 мм по данным УЗИ у 43% пациенток с сохраненной маткой к концу 6-го цикла лечения. Однако прекращения кровотечений за 6 месяцев не было отмечено ни у одной из них, что также нацеливает на необходимость более длительного курса лечения.

Выводы

Таким образом, фемостон представляет собой препарат выбора в терапии ранних и поздних климактерических расстройств. Уникальный гестагенный компонент фемостона обуславливает преимущество данного препарата в терапии ранних симптомов ПОЭС, особенно у больных, оперированных по поводу гистерпластических процессов гениталий.

Литература

1. Алиханова З. М. Патофизиология системных изменений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // 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. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Вихляева Е. М., ред. — М.: МИА, 1997. — 768 с.
4. Вишневский А. С. // Ж. акуш. и женск. болезней. — 1999. — № 1. — С. 32–34.
5. Зайдиева Я. З. Гормональная терапия в перименопаузе // Акуш. и гин. — 1995. — № 3. — С. 28–30.
6. 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.
7. Киласония Л. В. Клинико-гормональная характеристика климактерия после овариоэктомии в переходном возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 23 с.
8. Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., Бескровный С. В. Заместительная гормональная терапия постовариоэктомического синдрома // Ж. акушерства и женских болезней. — 1999. — № 1. — С. 7–11.
9. Кира Е. Ф., Бескровный С. В., Новиков Е. И., Рудь С. А. Сравнительная эффективность климакса у больных климактерическим и постовариоэктомическим синдромом // Сб.: «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения». — СПб.: ВМА, 1999. — С. 310–11.
10. Кулаков В. И. и соавт. Заместительная гормональная терапия в реабилитации больных после гистерэктомии // Сборник научных трудов. — Иркутск, 1998. — С. 140–146.
11. Никанорова С. А. Клиническое применение Климена в ранний постменопаузальный период // Сб. «Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины». / Под. ред. Э. К. Айламазяна. — СПб.: НИИ АиГ им. Д. О. Отта РАМН, 1994. — С. 153–155.
12. Репина М. А., Зинина Т. А., Корзо Т. М. Фемостон как препарат для заместительного гормонального лечения при выпадении функции яичников // Ж. акуш. и женск. болезней. — 1999. — № 1. — С. 94–100.
13. Репина М. А. Выпадение функции яичников и заместительное гормональное лечение // Ж. акуш. и женск. болезней. — 1999. — № 1. — С. 72–76.
14. Радзинский В. Е., Кондратьева Е. Н., Болотова И. Г. Лечение перименопаузальных нарушений фемостоном // Сб.: «Актуальные вопросы гинекологии». М.: МО РФ-ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2001. — С. 42–44.
15. Сметник В. П. Руководство по климаксу / В. П. Сметник, В. И. Кулаков. — М.: МИА, 2001. — 686 с.
16. 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.
17. Beskrovniy S. V., Kira E. F., Tsvelev Y. V. Pathogenetic aspects of hormonal therapy in early climacteric disorders // J. Obstet & Women's Diseases. — 1999. — V. XLVIII, suppl. 1. — P. 44.
18. Druckmann R., Ruby J. HRT treatment in menopause — it is time for a more differentiated approach // Menopause Review. — 1999. Vol. IV.
19. Karjalainen A., Helkkinen J., Savolainen M. J., Backstrom A. C., Salinto M., Kesaniemi Y. A. Metabolic changes induced by peroral oestrogen and transdermal oestradiol therapy // Br. J. Obstet Gynecol. — 1997. — Vol. 104, suppl 16. — P. 38–43.
20. Mishell J. D. R. Estrogen replacement therapy: An overview // Am. J. Obstet. Gynec. — 1989. — Vol. 161, N 6. — Part. 2. — P. 1825–1827.