

Современный взгляд на проблемы перименопаузального периода

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены современные проблемы перименопаузального периода и методы лечения климактерического синдрома.

Ключевые слова: перименопаузальный период, лечение, заместительная гормональная терапия, препараты растительного происхождения.

По данным Министерства статистики и анализа Республики Беларусь, ожидаемая продолжительность жизни при рождении в Республике Беларусь в среднем для женщин составит 75,5 лет [20]. Согласно прогнозам ВОЗ к 2015 году 45% населения будут составлять женщины старше 45 лет [1]. Для современной женщины возраст 45-50 лет связан с периодом наибольшей социальной активности, совпадает с пиком карьеры и рассветом интеллектуальных возможностей [6,18]. Актуальность проблем в этой возрастной группе во многом определяется широкой распространенностью гормонозависимых состояний, в том числе и патологическим течением перименопаузального периода [1].

Средний возраст наступления перименопаузы в европейской этнической группе 50-51 год [40,17]. Доля женщин с преждевременной постменопаузой до 40 лет в общей популяции США составляет 1,1%, в популяции кавказских женщин 1,0% [33,17].

Патологическое течение перименопаузального периода встречается у 20-40% женщин, причем тяжелее он протекает у жительниц городов (30-40%) по сравнению с женщинами из сельской местности (20-25%) [8,25].

Первые обращения женщин к врачу связаны с проявлением вазомоторных и эмоционально-психических нарушений, что значительно снижает их качество жизни [25,2,27,11]. Позже присоединяются урогенитальные и сексуальные расстройства, изменения внешности, метаболический синдром, проявления остеопороза, стенокардия, болезнь Альцгеймера [12,3].

Первичный постменопаузальный остеопороз наблюдается у 25-40% женщин, являясь причиной страданий, инвалидизации, снижения качества жизни, преждевременной смерти пожилых людей и представляет важную социально-экономическую проблему [6]. 40% переломов костей связаны с постменопаузальным остеопорозом. Летальность в течение года после перелома шейки бедра составляет 20% [22].

Женщины старшей возрастной группы входят в категорию повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [11,2]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, почти 50% общей популяции больных артериальной гипертензией составляют женщины в возрасте старше 45 лет [14,10,15,25].

Женщинам, находящимся в пре- и постменопаузе присущи проявления менопаузального метаболического синдрома [23,21,22]. Возрастает масса тела, происходит перераспределение подкожной жировой клетчатки по абдоминальному типу, нарушается чувствительность тканей к инсулину [26,11].

Для лечения климактерического синдрома используются следующие группы препаратов: препараты для заместительной гормональной терапии, селективные эстроген-рецепторные модуляторы (тамоксифен, ралоксифен), фитоэстрогены

(генистеин, дайдзеин, энтеролактон), гомеопатические препараты (климаксан, климадинон, климактоплан), климактхель [25,5].

В настоящее время в мировой литературе нет единой терминологии, описывающей использование половых гормонов с целью заместительной терапии. Применяются термины «hormone therapy», «menopausal hormone therapy», «postmenopausal hormone therapy». В нашем регионе популярен термин «заместительная гормональная терапия» [11].

В США опыт применения заместительной гормональной терапии составляет около 50 лет, в Европе - 25-30 лет. В европейских странах заместительную гормональную терапию используют около 20% женщин, в Дании -37%, во Франции - 28%, в Испании -18%, в Великобритании-7%, в Украине - менее 2% женщин, нуждающихся в ней [22]. В Беларуси нет учета применения заместительной гормональной терапии [11]. В последние 15 лет была проведена большая работа по изучению и решению спорных вопросов о заместительной гормональной терапии.

Перспективное рандомизированное двойное слепое плацебо - контролируемое исследование The Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions, выполненное Национальным институтом здоровья США в 1995 году, показало благоприятное воздействие эстрогенов на выбранные факторы риска заболеваний сердца у здоровых женщин в постменопаузе [39].

В 1996 году были опубликованы результаты исследований HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Steady): эффект положительного влияния заместительной гормональной терапии на общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту инфаркта миокарда и переломов костей отсутствует. Выявлено увеличение риска тромбоэмболических осложнений в 2,8 раза и желчекаменной болезни на 38% [34]. Были опубликованы результаты исследований WHI (Women's Health Initiative): на 41% возросло количество инсультов, на 29%- сердечных приступов и вдвое - частота венозной тромбоэмболии. Также на 22% возрос общий показатель сердечно-сосудистых заболеваний, на 26%-число случаев рака молочной железы. На 37% снизилось число случаев колоректального рака, на треть - переломов голени, на 24%-общих переломов [44].

В 2002 году состоялась третья Европейская согласованная конференция «Sex Steroid and Cardiovascular Disease», на которой подверглись критическому анализу результаты WHI, HERS и других рандомизированных исследований. В связи с полученными взаимоисключающими выводами было решено временно исключить из показаний к назначению эстроген-гестагенных препаратов профилактику сердечно-сосудистых заболеваний [38].

В 2003 году была оглашена позиция Международного общества менопаузы (International Menopause Society), согласно которой в настоящее время заместительная гормональная терапия показана для лечения вегетососудистых и психоэмоциональных проявлений менопаузы, профилактики остеопороза и должна проводиться не более 3-5 лет [36].

В настоящее время доказано остеопротекторное действие эстрогенов на костную ткань, однако, его механизм продолжает изучаться. По данным литературы заместительная гормональная терапия снижает риск переломов на 50-90% [22,11,25,29].

При исследованиях, проведенных в 2004 году, среди пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом, выявлены следующие результаты. Отмечено снижение индекса радиоиммунного инсулина натощак - на 39%, индекса радиоиммунного инсулина стимулированного - на 35%. Снижение модифицированного менопаузального индекса и индекса атерогенности на 61% и 22% соответственно. Уровень холестерина, холестерина - липопротеида высокой плотности и триглицерола также снизился. Индекс массы тела не изменился. На 45% увеличился индекс Caro [16].

По данным исследований Notetovitz M. в 2005 году и Utian W.H. в 2007 году заместительная гормональная терапия снижает частоту урогенитальных расстройств на 85-90% [35,43]. В литературе описано снижение частоты возникновения болезни Альцгеймера на 30% при применении заместительной гормональной терапии [23]. Канцерогенность заместительной гормональной терапии - актуальный вопрос современной медицины. Изучение влияния заместительной гормональной терапии выявило увеличение случаев рака молочной железы к концу первого года и снижение к четвертому году терапии. Это свидетельствует о том, что заместительная гормональная терапия может индуцировать или активизировать очаги имеющихся онколокусов, но не вызывать их возникновения [13]. При назначении заместительной гормональной терапии особой осторожности требуют женщины с высоким риском возникновения рака молочной железы. Носительницы генов BrCa 1 и 11, имеющие родственниц 1-й и 2-й степени родства с раком молочной железы, очаговой или узловой формами фиброзно-кистозной мастопатии [13,19,31]. Исследования Pasqualini, проведенные в 2004 году, показали, что низкие дозы эстрадиола способны блокировать эстрадиол E2 в гормонозависимых клетках злокачественной опухоли молочной железы. Такой биологический ответ препятствует канцерогенной активности эстрадиола. Однако мультифакторность рака молочной железы и многочисленные модификации заместительной гормональной терапии не позволяют дать более точный ответ на вопрос о влиянии заместительной гормональной терапии на риск возникновения рака молочной железы [19,31,36].

Таким образом, при назначении заместительной гормональной терапии к каждой женщине необходим индивидуальный подход, учет потенциального риска, пользы и противопоказаний. Установленными противопоказаниями к заместительной гормональной терапии являются: рак эндометрия и молочной железы в анамнезе, болезни печени, тромбозы, маточные кровотечения неясного генеза, беременность [11,25]. Также при назначении заместительной гормональной терапии следует учитывать, что риск развития рака эндометрия при монотерапии эстрогенами значительно снижается при дополнительном приеме прогестеронов. Совместное применение заместительной гормональной терапии и аспирина практически полностью устраняет вероятность протромботического действия эстрогенов [14].

Альтернативой заместительной гормональной терапии может быть применение селективных эстроген - рецепторных модуляторов (тамоксифен, ралоксифен). Селективные эстроген-рецепторные модуляторы - это препараты, обладающие противоэстрогенным влиянием на молочные железы и эстрогеноподобным действием на другие ткани и органы. Тамоксифен используется как антиэстроген у женщин, больных раком молочной железы. Также он обладает эстрогеноподобными свойствами и защищает от развития остеопороза, снижает уровень атерогенных фракций липидов [32,23]. Однако, препарат может вызывать молекулярные, биологические и

гистологические изменения в эндометрии, подобно эстрогенам [41]. С целью снижения риска развития гиперпластических процессов в эндометрии на фоне приема тамоксифена рекомендуется назначать прогестероны в течение 10-12 дней каждые 3 месяца терапии [30].

Ралоксифен - первый антиэстрогенный препарат, который обладает повышенным сродством к эстрогенным рецепторам в опухолевых клетках молочной железы и к цитозолу клеток матки. Ралоксифен действует как антагонист эстрогена в тканях репродуктивной системы, но на костную и сердечно-сосудистую системы влияет как агонист эстрогенов[30,41].

Последние годы для лечения климактерических расстройств широко используются препараты растительного происхождения - фитоэстрогены. К ним относятся изофлавины (генистеин, дайдзеин), линганы (энтеролактон, энтеродиол), куместаны. Фитоэстрогены обладают следующими биологическими эффектами: незначительно повышают синтез белка, связывающего эстрогены. Это ведет к некоторому снижению уровня свободного эстрадиола и прогестерона. Связываясь с эстрогеновыми рецепторами, фитоэстрогены вытесняют эстрадиол из связи с рецепторами, что может частично объяснить их антипролиферативный эффект. Являются ингибиторами ферментов, участвующих в функционировании рецепторов, контролирующих факторы роста. Тормозят активность свободных радикалов, способствуют снижению окисления липопротеидов низкой плотности и снижают концентрацию последних, увеличивают число рецепторов к ним в печени. Продукты, богатые фитоэстрогенами, содержат грубые волокна растительного происхождения, которые способствуют связыванию стероидов в кишечнике и их выведению[5,25]. Линганы обнаружены в семенах льна, подсолнечника, тыквы, злаковых, в моркови, чесноке, брокколи. Куместаны - в проростках сои, бобовых, люцерне[37]. По данным Герасимовича Е.М. и Переседы О.А. интенсивность проявлений климактерического синдрома при приеме флавоноидных соединений снижается на 40%. В крови на 18% повышается содержание холестерина - липопротеида высокой плотности. Индекс созревания влагалищного эпителия и толщина эндометрия не изменяется[5].

В клинической практике часто используется препарат «Климадинон»[9]. В состав климадинона входит экстракт цимицифуги рацемозы, который обладает органоселективным действием и связывается с эстрогеновыми рецепторами[24,42]. Проведенными исследованиями доказано, что препарат эффективно снижает артериальное давление[27], улучшает качество жизни в перименопаузе[24,11]. Оказывает стабилизирующий эффект на костную ткань. Не влияет на состояние молочных желез и эндометрия [22,42].

В литературе описано совместное применение заместительной гормональной терапии и препаратов растительного происхождения. Результаты исследования Герасимовича Е.М., показали, что изолированная заместительная гормональная терапия влияет на метаболический синдром. Терапия препаратами растительного происхождения практически не оказывает влияния на метаболический синдром. Комплексная терапия характеризуется наиболее выраженным эффектом на метаболический и гормональный статус[4].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об актуальности проблем перименопаузального периода. Дальнейшие исследования в этой области приведут к совершенствованию тактики лечения этой патологии.

Литература

1. Аккер, Л. В., Гальченко, А. И., Таранина, Т. С. // *Акушерство и гинекология*. 2004. № 5. С. 34-35.
2. Балан, В. Е., Зайднева, Я. З. // *Русский медицинский журнал*. 2000. Т. 8. № 3. С. 56-61.
3. Барт, Б. Я., Бароненков, Г. М., Береневская, В. Ф. // *Российский кардиологический журнал*. 2001. № 5. С. 69-70.
4. Герамосимогич, Е. М. // *Медицинская панорама*. 2008. № 11. С. 12-14.
5. Герасимович, Е. М., Пересада, О. А., Хатько, Г. П., Тарасюк, И. В. // *Медицинская панорама*. 2008. № 2. С. 23-26.
6. Голота, В. Я. «Оцінка застасування гомеопатичного препарату клімактоплан у пацієнтак з клімактеричним синдромом» // *Педіатрія, акушерства і гінекологія*. 2005. № 1 С. 69-71.
7. Грищенко, О. В., Лахно, И. В. // *Медицинская панорама*. 2008. № 2. С. 23-26.
8. Дуда, В. И., Дуда, В. И., Дуда, И. Д. // *Гинекология*. 2004. С. 415-432.
9. Егорова, Т. Ю. // *Рецепт*. 2006. № 2. С. 110-112.
10. Задионченко, В. С., Адашова, Т. В., Сандомирская, А. П. // *Русский медицинский журнал*. 2002. Т. 10. № 1. С. 12-18.
11. Занько, С. Н. // *Медицинские новости*. 2007. № 11. С. 38-43.
12. Каменецакая, Г. Я. // *Акушерство и гинекология*. 2005. № 3. С. 37.
13. Камлюк, А. М. // *Медицинские новости*. 2006. № 2. С. 61-64.
14. Караченцев, Н. Н., Кузнецова, И. В., Кабалова, Ж. Д. // *Акушерство и гинекология*. 2004. № 6. С. 20.
15. Караченцев, Н. Н., Кузнецова, И. В., Кабалова, Ж. Д. // *Акушерство и гинекология*. 2000. № 7. С. 48-51.
16. Крыжановская, И. О., Волкова, Н. И., Лаура, Н. Б. // *Акушерство и гинекология*. 2004. № 5. С. 5-7.
17. Курдина, М. И., Маликов, В. Е., Жарикова, Н. Е., Бурова, А. А. // *Акушерство и гинекология*. 2005. №6. С. 59-61.
18. Лахно, Н. В. «Иновационные разработки компании Игерниг. АГ в области здравоохранения» / Н. В. Лахно // *Medicus amicus* 2002. № 6. С. 14-15.
19. *Международный бюллетень менопаузы*. 2001. № 4. С. 10-17.
20. *Официальный статистический сборник за 2006 год*. С. 6.
21. *Проблемы эндокринологии*. 2003. Т. 49. № 4. С. 20-22.
22. Поворознюк, В. В., Григорьева, Н. В. // *Менопауза и костно-мышечная система*. Киев. 2004. С. 15-20.
23. Сметник, В. П., Горбаченков, А. А., Полкова, С. А. // *Возможности заместительной гормональной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях у женщин*. 2001. С. 10-11.
24. Сметник, В. П., Карелина, С. Н. // *Климактерий*. 2004. № 3. С. 3-6.
25. Сметник, В. П., Кулакова, В. И. // *Руководство по климактерию*. 2007. С. 14-15.
26. Тихомирова, А. Л., Олейник, И. Г. // *Русский медицинский журнал*. 2003. Т. 11. № 14. С. 23-26.
27. Хомазюк, Т. А., Горач, Н. В., Дубровская, И. А., Кашановский, А. П. // *Медицинские новости*. 2006. № 4. С. 100-104.
28. Шестакова, И. Г. // *Проблемы репродукции*. 2001. Т. 7. № 2. С. 46-48.

29. Эседова, А. Э. // Акушерство и гинекология. 2006. № 2. С. 37-39.
30. Brockwoldt, M. «Hormon substitution bec hormonses sensitiven neoplaien» // Gyn 1537 Arologe 2001. Vol. 26. P. 137-140.
31. Hangii, W // Международный бюллетень менопаузы. 2001. № 4.
32. Love, R.R., Wiebe, D.A., Feyzi, Jc. M. et al // J. Natl. Cancer Inst. 2004. Vol. 86. P. 1634-1639.
33. Luborsky, J.L., Meyer, P., Sowers, M. // Hum. Reprod. 2003. Vol. 18. № 1. P. 199-206.
34. Mosca, L., Collins, P., Herrington, D. // Circulation. 2001. V. 104. P. 499-503.
35. Notelovitz, M. // Maturitas. 2005. P. 31-33.
36. Nicalis, F. The cimifuga preparation BNO 1055 us conjugated estrogens in a double blind placebo-controlled study effects on menopause symptoms and bone markers. Wuttke W. // Naturals. 2005. № 44. P. 67-77.
37. Palacios, S. // Gynecol. Endocrinology. 2004. V. 18. P. 169.
38. Palacios, S. // Gynecol. Endocrinology. 2003. V. 4. P. 79.
39. PEPI // Медицинские новости. № 4. 2006.
40. Smigel, K. // J. Nat. oncol. 2006. Vol. 90. P. 647-648.
41. Throsin, E.S., Bauen, D.C., Vogt, T.M. et al // Ann. Intern. Med. 2006. Vol. 329. P. 187-196.
42. World Health Organization - International Society of Hypertension for the Management of Hypertension // J.Hypertens. 199. V. 17. P. 151-185.
43. WH // Am. Utian. J. Obstet // Ginecol. 2007. V. 76. P. 585-592.
44. Writing Group of the Women's Health initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women // JAMA. 2002. V. 288. № 3. P. 321-333.