

Климактерический период жизни женщины и современные возможности терапии

Климактерический синдром – это общее название для целого ряда взаимосвязанных расстройств здоровья, возникающих у женщин в период менопаузы. В отсутствие адекватного лечения климактерический синдром может привести к таким тяжелым заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца, деменция, сахарный диабет 2 типа, остеопороз. Гормональная терапия давно применяется для лечения климактерических нарушений, но нередко дает нежелательные побочные эффекты. Применение препаратов STEAR (в том числе тиболона) – это новый подход к лечению климактерических расстройств. Для препаратов этой группы характерно избирательное воздействие на различные органы и ткани женского организма. В докладе на конференции «Репродуктивное здоровье женщины: от аборта до контрацепции», проходившей 15 сентября 2011 г. в Самаре, врач высшей категории, гинеколог-эндокринолог Марина Владимировна ГЛУХОВА обосновала необходимость широкого применения тиболона (в том числе его эквивалента – дженерика Ледибон) в терапии климактерических расстройств.



В начале своего выступления зав. отделом гинекологии «ОАО СДЦ», врач гинеколог-эндокринолог высшей категории, к. м. н. М.В. Глухова сообщила тревожные данные статистики.

В мире у 25 млн женщин ежегодно наступает менопауза, и лишь у 10% из них она протекает без патологических проявлений. По прогнозам ВОЗ, к 2015 г. у 46% женщин земного шара будут наблюдаться климактерические нарушения той или иной степени выраженности. В России почти 40 млн женщин уже достигли менопаузы. И, как сообщила гинеколог-эндокринолог высшей категории, к 2020 г. демографы ожидают увеличения этого показателя еще на 20 млн. При этом Россия по продолжительности жизни женщин сильно отстает от стран с высоким уровнем жизни (Япония, Австралия, Швеция и др.).

Климактерический период – это естественный биологический процесс перехода от репродуктивного периода к старости. Он длителен по времени и включает постепенное угасание функции яичников, последнюю самостоятельную мен-

струацию (менопаузу), снижение уровня эстрогенов. Но от климактерического периода следует отличать климактерический синдром – комплекс патологических симптомов, сопровождающих климактерический период.

«Чего мы боимся в XXI веке? – задала риторический вопрос М.В. Глухова. – Мы опасаемся сердечно-сосудистых заболеваний, деменции, сахарного диабета 2 типа и остеопороза». Все эти заболевания могут возникнуть как осложнения климактерического синдрома.

В современном мире социальное и экономическое благополучие женщины во многом зависит от ее здоровья и хорошей физической формы. «Именно поэтому мы должны выбрать такой вид терапии, чтобы обеспечить безопасность и оптимальное качество жизни наших женщин», – подчеркнула М.В. Глухова.

«Репродуктивное здоровье женщины: от аборта до контрацепции»

Климактерический период и климактерический синдром

Для климактерического периода характерно снижение уровня эстрогенов. Оно начинается после 45 лет, а к 52–53 годам содержание эстрогенов снижается до минимального уровня, который сохраняется в дальнейшем. Между тем физиологические эффекты эстрогенов чрезвычайно разнообразны. Они влияют на центральную нервную систему, сердце и сосуды, на состояние костной ткани, кожи, слизистых оболочек и волос, на мочеполовую систему и молочные железы, на обмен липидов в организме. Таким образом, резкое снижение выработки эстрогенов оказывает существенное воздействие на многие органы и системы.

Климактерический период включает несколько фаз. Пременопауза обычно наступает в возрасте 45–47 лет – с появления первых симптомов менопаузы до прекращения самостоятельных менструаций. Менопауза считается преждевременной, если она наступает в возрасте 37–39 лет, и ранней, если она наступает в 40–45 лет. Нормальный возраст наступления менопаузы – около 50 лет. Выделяют естественную и искусственную менопаузу, последняя может быть связана с операцией, воздействием радиации, приемом цитостатиков и другими причинами. Перименопауза – период, хронологически объединяющий пременопаузу и первый год постменопаузы. Выделение этого периода обусловлено тем, что регулярные менструации иногда могут появиться через значительный промежуток времени (до 1–1,5 лет) с момента их прекращения.

Климактерический синдром начинается с нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств, а в длительной перспективе он может привести к остеопорозу, сердечно-сосудистой патологии и болезни Альцгеймера. Чтобы предотвратить столь печальные последствия, необходимо начинать бороться с климактерическим синдромом при появлении его первых симптомов,

к числу которых относятся «горячие приливы». Во время «приливов» температура тела может повышаться на 5 °С всего за несколько минут. Продолжительность «прилива» колеблется от 30 секунд до 3 минут, а их частота может достигать до 30 раз в день. «Приливы» сопровождаются обильным потоотделением. Часто встречаются симпатоадреналовые кризисы, колебания артериального давления. По данным докладчика, 75% женщин страдают от «приливов» и других расстройств в течение 3–5 лет после прекращения менструаций, около 10% – более 5 лет, а у 5% женщин «приливы» продолжают до конца жизни.

Существует и целый ряд других симптомов климактерического синдрома. Ухудшается кровоснабжение слизистых, половой акт может стать болезненным, может возникнуть недержание мочи, учащенное мочеиспускание, неотложные позывы. К более редким симптомам следует отнести онемение и покалывание в конечностях или их дрожание, ощущение ползания мурашек по коже, мышечные боли, одышку и ощущение недостатка воздуха, приступы бронхоспазма, ощущение сухости или жжения во рту, различные неприятные вкусовые ощущения, а также «сухой» конъюнктивит, стоматит и ларингит.

В дальнейшем можно ожидать более серьезных последствий: развития остеопороза, дислипидемии и атеросклероза, увеличения веса и перераспределения жира по мужскому типу, снижения когнитивных способностей.

Гормональная терапия и ее эволюция

М.В. Глухова видит в заместительной гормональной терапии (ЗГТ) весьма эффективный метод лечения климактерических расстройств. Он одновременно устраняет все симптомы климактерического синдрома, а эффективность профилактики остеопороза этим способом доказана в рандомизированных исследованиях. ЗГТ устраняет вазомоторные проявления, симптомы депрессии, бессонницу, препятствует развитию урогенитальной атрофии. Этот метод терапии оказывает позитивное влияние на соединительную ткань, что позволяет снять суставные и мышечные боли в спине, вылечить «сухой» конъюнктивит, положительно действует на кожу. Профилактика остеопороза позволяет не только снизить частоту переломов позвоночника и шейки бедра, но и уменьшить явления пародонтоза и связанную с ним потерю зубов. Доказано также снижение частоты колоректального рака под воздействием ЗГТ.



Менопауза

Междисциплинарная НПК «Репродуктивное здоровье женщины: от аборта до контрацепции»

гинекология

Докладчик описала эволюцию методов лечения климактерических нарушений. В 1920-е гг. были впервые применены фитоэстрогены, в 1940-е – «чистые» эстрогены, в 1970-е появилась комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами, а в 1990-е – препараты группы STEAR.

Принципом современной ЗГТ является снижение возможных рисков от лечения, поэтому используются только натуральные эстрогены (17β-эстрадиол) в минимально эффективных дозах, при этом с возрастом пациентки доза гормона снижается. У женщин с интактной маткой эстрогены сочетают с прогестагенами (комбинированная терапия). Препарат подбирается индивидуально. Перед назначением терапии проводится специальное обследование, во время терапии – ежегодный контроль. Помимо женщин с климактерическими расстройствами, ЗГТ рекомендована пациенткам, имеющим факторы риска развития остеопороза или сниженные показатели плотности костной ткани, женщинам с преждевременной менопаузой, женщинам после удаления яичников и/или матки. ЗГТ не назначается женщинам старше 65 лет, а также исключительно с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или болезни Альцгеймера при отсутствии климактерических расстройств. Существует целый ряд противопоказаний для ЗГТ. Ее не назначают при раке молочной железы в анамнезе, в настоящее время или при подозрении на него, при эстрогензависимых злокачественных опухолях (рак эндометрия или подозрение на эту патологию), при кровотечении из половых путей неясной этиологии, при нелеченной гиперплазии эндометрия. Противопоказана ЗГТ также при тромбозе глубоких вен, легочной эмболии, стенокардии, инфаркте миокарда (все перечисленные заболевания как на момент назначения терапии, так и в анамнезе являются противопоказанием к ЗГТ), не-

компенсированной артериальной гипертонии, заболеваниях печени в стадии обострения, аллергии к активным веществам или к любому из наполнителей препарата, кожной порфирии.

Показаниями к применению ЗГТ являются вегетативно-сосудистые симптомы и психоэмоциональные нарушения легкой и средней степени в период пре- и постменопаузы: «приливы», повышенная потливость, головокружение, головные боли, нарушение сна, повышенная возбудимость. Пременопауза и ранняя постменопауза (не позднее чем через 5–7 лет после последней менструации) – «окно» терапевтических возможностей ЗГТ.

Существуют различные виды гормональной терапии: парентеральные средства – эстрадиол (пластырь) и эстрадиол (гель), препараты местного действия (например, крем вагинальный), но чаще всего используют пероральные препараты – комбинации эстрадиола с дидрогестероном (Фемостон), эстрадиола с левоноргестрелом (Климонорм), эстрадиола с дроспиреноном (Анжелик), а также тиболон.

STEAR – новый подход к лечению

Основную часть своего доклада гинеколог-эндокринолог высшей категории М.В. Глухова посвятила именно препарату тиболон, включая его дженерический эквивалент Ледибон. Ранее – с 2003 г. – его включали в группу лекарственных средств «другие половые гормоны», в дальнейшем – с 2009 г. – переместили в группу «другие эстрогенные препараты». Тиболон входит в группу препаратов STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator). Применение препаратов STEAR

представляет собой принципиально новый подход к лечению климактерических расстройств. Цель этого подхода – не тотальное замещение дефицитных гормонов, а избирательная регуляция эстрогенной активности в тканях. Тиболон – это стимулятор эстрогенной активности.

Принцип действия препаратов STEAR состоит в том, что эстрадиол или его аналоги стимулируют эстрогенные рецепторы (рецепторный уровень), а на пререцепторном уровне тканевые ферменты активизируют или тормозят синтез активных форм эстрогенов непосредственно в ткани.

Метаболизм тиболона обеспечивает воздействие препарата на сульфатаза-сульфотрансферазную систему организма. «У молодых женщин эта система находится в равновесии, но у женщин зрелого, климактерического возраста преобладает активность фермента сульфатазы», – отметила М.В. Глухова. Метаболиты блокируют сульфатазу и активизируют сульфотрансферазную систему.

Клинические эффекты препарата тиболон многообразны. Это и терапия симптомов климактерических нарушений, и благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, и устранение симптомов урогенитальной атрофии, и предотвращение постменопаузального остеопороза. Важным эффектом тиболона является улучшение настроения и либидо. В отличие от некоторых других препаратов ЗГТ, он не стимулирует молочные железы, не увеличивает маммографическую плотность¹, не стимулирует пролиферацию эндометрия². Если два из трех метаболитов тиболона являются стимуляторами эстро-

¹ Lundström E., Christow A., Kersemaekers W., Svane G., Azavedo E., Söderqvist G., Mol-Arts M., Barkfeldt J., von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186. № 4. P. 717–722.

² Hammar M., Christau S., Nathorst-Böös J., Rud T., Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1998. Vol. 105. № 8. P. 904–911.



НАСЛАЖДЕНИЕ ЗРЕЛОСТЬЮ...

» ТЕРАПИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

ЛедиБон (тиболон) – препарат для устранения симптомов, свойственных климактерическому периоду, таких, как приливы жара, потливость, головная боль, нервозность, бессонница ¹

1. Подзолкова Н. М., Подзолков А. В. Ренессанс тиболона. Значение доказательной медицины в оценке эффективности, безопасности и приемлемости заместительной гормональной терапии. – Проблемы репродукции, 6, 2009. 2. Чеботникова Т. В., Андреева Е. Н. Дефицит андрогенов у женщин – новые возможности тканеселективных модуляторов. – Трудный пациент, 9, 2006. 3. Дэвис Сюзан. Влияние тиболона на настроение и либидо. – Menopause., Vol. 9, #3, pp. 162-170, 2002., North American Menopause Society.

» УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА СЕКСУАЛЬНОЙ ЖИЗНИ

Прием тиболона приводит к улучшению сексуальных функций в большей степени, чем традиционная гормональная заместительная терапия ^{2, 3}

ZENTIVA
 КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

» ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА НАСТРОЕНИЕ

Улучшение настроения на фоне терапии тиболоном связано с повышением уровня β-эндорфина в плазме крови ^{1, 3}



ЛРС-005344/09

ООО «ЗЕНТИВА Фарма» 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-1666, факс: (495) 721-1669, e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным вариантом инструкции. Имеются противопоказания. RU.TIB.11.05.01.

Междисциплинарная НПК «Репродуктивное здоровье женщины: от аборта до контрацепции»

генной активности, то третий метаболит (дельта-4-изомер), который образуется в эндометрии, обладает исключительно прогестагенным действием. При этом в эндометрии отсутствуют метаболиты тиболона, связывающиеся с рецепторами эстрогенов, что объясняется уже описанной активностью ферментов на пререцепторном уровне. В этой связи важным преимуществом тиболона является отсутствие кровотечений.

Преимущества препарата тиболон (Ледибон)

Главное преимущество препаратов группы STEAR (включая тиболон) – в том, что они оказывают избирательное действие на эстрогенную активность в тканях (принципиальное отличие препаратов данной группы). В результате достигаются благоприятные эстрогенные эффекты в ЦНС, костной ткани и урогенитальном тракте и отсутствует нежелательное эстрогенное влияние в эндометрии и молочных железах, что позволяет избежать риска развития опухолей (как известно, традиционную ЗГТ резко критиковали за то, что ее применение способно повысить заболеваемость раком молочной железы), а также нагрубания и болезненности молочных желез. При фиброзно-кистозной мастопатии и масталгии тиболон не только не препятствует излечению, но и способствует ему.

Гормонотерапия климактерических нарушений повышает качество жизни женщины. «Конечно, для женщин важно хорошее настроение и положительное влияние терапии на внешность», – заметила М.В. Глухова. По показателю качества жизни пациенток лечение

тиболоном сопоставимо с комбинированной ЗГТ. Прием тиболона улучшает эмоциональный фон – у пациенток, прошедших длительный курс лечения (10–12 месяцев) этим препаратом³, отмечается повышение уровня β-эндорфинов («гормонов радости»). Установлено также положительное влияние данного препарата на сексуальную жизнь женщины, причем под его воздействием увеличивается как частота проявления инициативы, так и удовлетворенность. В этом отношении тиболон эффективнее, чем традиционная ЗГТ⁴. Кроме того, препарат оказывает позитивное влияние на внешность пациенток. Тиболон увеличивает массу костной ткани и мышц, но при этом уменьшает массу жира. Последнее обстоятельство очень важно, поскольку именно накопление жира способствует развитию различных заболеваний у женщин, достигших менопаузы. Тиболон улучшает гидратацию организма.

Показанием к применению препарата тиболон являются вегетативно-сосудистые и психоэмоциональные нарушения, типичные для климактерического синдрома легкой и средней степени: «приливы», повышенная потливость, головокружение, головные боли, нарушения сна, повышенная возбудимость.

Отмечено также положительное влияние препарата на гормональный статус женщин после гистерэктомии. Тиболон рекомендуют применять уже в раннем послеоперационном периоде – в первые трое суток после операции. Терапия в течение 3 месяцев после операции приводила к снижению ФСГ в 1,3–1,6 раза и увеличению E2 в 2,0–2,2 раза. Если начинать терапию в от-

даленные сроки после операции, то эффективность тиболона снижается. В этом случае существенные изменения гормональных маркеров достигаются только после 6–12 месяцев терапии.

Одно из главных достоинств препарата тиболон состоит в позитивном влиянии на костную ткань. Как показало британское исследование, у принимавших тиболон пациенток на протяжении 10 лет минеральная плотность кости (МПК) не только не снизилась, но даже увеличилась (как в поясничном отделе, так и в области шейки бедра). Напротив, в контрольной группе МПК неуклонно и значительно уменьшалась с возрастом⁵.

Заключение

Подытоживая свое выступление, М.В. Глухова отметила: сравнение применения тиболона и комбинированной ЗГТ свидетельствует о том, что эти два вида терапии одинаково эффективны для лечения климактерических синдромов и профилактики остеопороза. Для улучшения настроения и либидо, получения сексуального удовлетворения более эффективен тиболон. В отличие от комбинированной ЗГТ, данный препарат не стимулирует пролиферацию эндометрия, не вызывает кровотечений. Тиболон также не стимулирует ткань молочной железы, не увеличивает маммографическую плотность, не способствует нагрубанию молочных желез. При приеме тиболона частота отказов пациенток от терапии по причине побочных эффектов гораздо ниже, чем при использовании комбинированной ЗГТ. Применение препаратов STEAR (в частности тиболона) является наиболее физиологичным, а потому и наиболее безопасным средством терапии климактерических нарушений.

Отвечая на вопросы слушателей, докладчик отметила полную эквивалентность тиболона и препарата дженерика Ледибон, который оказывает сходное терапевтическое воздействие. ☺

³ Genazzani A.R., Pluchino N., Bernardi F., Centofanti M., Luisi M. Beneficial effect of tibolone on mood, cognition, well-being, and sexuality in menopausal women // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2006. Vol. 2. № 3. P. 299–307.

⁴ Nathorst-Böös J., Hammar M. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen // *Maturitas.* 1997. Vol. 26. № 1. P. 15–20.

⁵ Rymer J., Robinson J., Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women // *Climacteric.* 2002. Vol. 5. № 4. P. 390–398.