

Климактерический синдром: возможности терапии

О.В.Чулкова, Е.А.Чулкова
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

В развитых странах за последние 50 лет отчетливо прослеживается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, и в первую очередь женской его части. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения уже в 2015 г. 46% женского населения Земли будут составлять женщины в возрасте старше 45 лет. В России в настоящее время возрастная группа 40–69 лет представлена 26 млн женщин (В.П.Сметник, 1995). В этой возрастной группе нередко начинается развиваться климактерический синдром (КС), который в той или иной степени ухудшает не только здоровье, но и качество жизни женщины. В связи с этим остро стоит вопрос о возможности предоставления пациенткам эффективных и в то же время безопасных методов лечения.

Механизм

Климактерий является закономерным процессом перехода от репродуктивного возраста женщины к пожилому, когда на фоне общего биологического старения организма происходит изменение функциональной активности многих его систем, среди которых эндокринная система не является исключением. Но, несмотря на то, что это естественный процесс старения организма, его течение у 40–70% женщин сопровождается патологическими симптомами. Постепенная инволюция паренхимы яичников связана со снижением выработки ими половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и андрогенов). В ответ на снижение функции яичников уменьшается ингибирующее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму обратной связи. Постепенное снижение, а в дальнейшем и прекращение функции яичников не приводит к абсолютному дефициту эстрогенов. В этот период жизни женщины эстрогены образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками или яичниками. Чем интенсивнее происходит образование эстрогенов в периферических тканях, тем менее выражен проявление КС. Таким образом, при физиологическом течении климактерического периода нарушение циклических процессов в репродуктивной системе происходит постепенно, и организм успевает адаптироваться к этим изменениям [1].

Проявления

К наиболее частым проявлениям, сопровождающим возрастную недостаточность женских половых гормонов, относятся расстройства со стороны вегетативной нервной системы, атрофические изменения стенки влагалища, кожных и слизистых покровов, следствием чего являются урогенитальные хронические воспалительные заболевания. Доказано, что в 75% случаев развитие постменопаузального остеопороза связано именно с недостатком эстрогенов, которые непосредственно участвуют в ремоделировании костной ткани, тормозят ее резорбцию.

Известно, что до наступления менопаузы женщины реже страдают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с мужчинами. С возрастом частота ССЗ у женщин и мужчин уравнивается, а затем и превышает таковую у мужчин. В постменопаузе ССЗ являются основной причиной смертности женщин в США и дру-

гих развитых странах. Каждая вторая женщина умирает от ишемической болезни сердца или инсульта, в то время как от рака молочной железы (РМЖ) – 1 из 25 женщин. В России уровень смертности от ССЗ у женщин составляет 63%. Кроме этого, к 70-летнему возрасту 40% женщин имеют не менее одного перелома, обусловленного остеопорозом; 50% женщин в возрасте 55–60 лет страдают от урогенитальных расстройств.

Далеко не последнее место в патологии климакса занимают эмоциональные расстройства. Это связано с тем, что эстрогены играют определенную роль в нормальном функционировании нейротрансмиттерных систем, отвечающих за формирование эмоций. Аффективные расстройства, такие как депрессия, разные тревожные состояния, отягощают течение КС и негативно сказываются на качестве жизни женщины [2, 3].

Таким образом, все многообразие симптомов, характерных для КС, можно объединить в три симптомокомплекса:

- **нейровегетативный** – колебания артериального давления (АД), головная боль, сердцебиение, потливость, сухость кожи, приливы, нарушения сна;
- **метаболический** – ожирение, изменение функции щитовидной железы, дисгормональная гиперплазия щитовидной железы, жажда, атрофия гениталий;
- **психоэмоциональный** – утомление, снижение работоспособности, рассеянность, снижение памяти, раздражительность, плаксивость, расстройство аппетита, преобладающее плохое настроение, нарушение полового влечения [4].

Терапевтические возможности

Основной целью терапии в климактерии является ликвидация дефицита эстрогенов и возникших вследствие этого нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных нарушений. В настоящее время методом выбора при лечении женщин в климактерии является проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с использованием синтетических или натуральных эстрогенов, их аналогов. Вместе с тем, очень многие женщины имеют относительные и абсолютные противопоказания к применению ЗГТ или изначально отказываются принимать гормоны вследствие предшествующего негативного опыта, а также возможного риска развития онкологических заболеваний гениталий и молочной железы, других рисков и побочных эффектов. Очевидно также, что в пре-, пери- и раннем постменопаузальном периоде, когда яичники еще синтезируют гормоны в незначительном количестве, наиболее целесообразным является лечение климактерических расстройств негормональными препаратами. В связи с этим актуальной является проблема подбора и применения негормональных адекватных методов лечения климактерических расстройств, цель которых заключается в положительном терапевтическом эффекте и отсутствии риска развития злокачественных образований и побочных явлений [5].

Фитоэстрогены

В настоящее время все более пристальное внимание обращено к фитоэстрогенсодержащим лекарствен-

ным средствам, применяемым для лечения климактерических расстройств [6, 7]. Фитоэстрогены – это растительные компоненты, отвечающие натуропатическим требованиям и обладающие эстрогенной активностью. Известно, что растительные эстрогены обладают не только доказанной на сегодняшний день способностью предупреждать климактерические нарушения, но и важным профилактическим действием в отношении риска развития РМЖ, ССЗ и остеопороза. Ранее в экспериментальных и стандартизированных клинических исследованиях показано положительное влияние фитоэстрогенов на снижение коэффициента атерогенности, уровня холестерина в стенке артерий, площади атеросклеротических бляшек в интима коронарных артерий, пролиферации и угнетение эстрогениндуцированной пролиферации, приводящее к уменьшению риска развития рака эндометрия и РМЖ, доказана их положительная роль в профилактике ССЗ у женщин в постменопаузе [3, 8].

Эффекты изофлавонов

Среди разных классов фитогормонов наибольшей эстрогенной активностью обладают изофлавоны – натуральные компоненты, содержащиеся в некоторых растениях. Изофлавоны оказывают противовоспалительное, противосклеротическое и противоаллергическое действие. Также известно, что в основе развития атеросклероза, ССЗ лежит воспалительный процесс. Важную роль в его развитии играет нуклеарный фактор – NF-κB, который влияет на выработку цитокинов и других протеинов острой фазы воспаления. В исследованиях Мураока и соавт. было доказано, что противовоспалительное действие изофлавонов реализуется за счет ингибирования NF-κB. Таким образом, изофлавоны оказывают положительный эффект на состояние сосудистой стенки артерий и уровень холестерина крови, тем самым снижая риск возникновения атеросклероза [9].

Изофлавоны активно участвуют в обменных процессах костной ткани. В то же время в ряде исследований показано, что изофлавоны способны стимулировать развитие остеобластов (клеток, отвечающих за рост костной ткани) – свойство, не характерное для самих эстрогенов. Это позволяет предотвратить процесс резорбции костной ткани и развития остеопороза [1, 4].

Фитоэстрогены способны подавлять пролиферацию клеток РМЖ за счет воздействия на процессы метаболизма витамина D₃, средства с рецепторами эстрогена β и ингибирования ароматазы. Их эффективность подтверждается снижением маммографической плотности, которая является диагностическим критерием риска РМЖ [1, 3].

Таким образом, можно утверждать, что изофлавоны могут быть адекватной альтернативой общепринятой ЗГТ. Из фитоэстрогенов наиболее часто используют препараты, содержащие цимицифугу (*Cimicifuga racemosa*). Экстракт цимицифуги является фитоэстрогенным селективным модулятором эстрогенных рецепторов, при взаимодействии с генами, регулируемые эстрогенами, оказывает селективное эстрогеноподобное действие на определенные органы.

Климактоплан Н

Фитоэстрогенными свойствами обладает комплексный гомеопатический препарат Климактоплан Н, который содержит не только цимицифугу, но и оптимальную комбинацию других компонентов: *Sepia*, *Ignatia*, *Sanguinaria*. Комплекс нескольких составляющих с разными механизмами действия приводит к синергическому эффекту при лечении соматических и психических расстройств, характерных для КС.

Следует отметить, что Климактоплан Н зарегистрирован в десятках стран мира и с большим успехом

многие годы применяется в клинической практике. Эффективность препарата доказана многочисленными клиническими исследованиями, проведенными в разных странах.

Выводы относительно эффективности и переносимости препарата Климактоплан Н были сделаны на основании многочисленных исследований, включая результаты открытого клинического исследования, в котором приняли участие 39 пациенток с КС средней и тяжелой степени и артериальной гипертонией 1 и 2-й степени, находящихся в периоде постменопаузы [10]. Длительность артериальной гипертонии у этих женщин составляла более 10 лет. До включения в исследование всем пациенткам была подобрана антигипертензивная терапия (β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, моно- или комбинированная терапия. Они также получали Климактоплан Н по 2 таблетки 3 раза в день в течение 4–12 нед. Уже через 2 нед лечения по результатам мониторингования АД отмечалось достоверное снижение среднесуточной и максимальной суточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а к концу наблюдения эти показатели уменьшались на 6,5 и 12% соответственно. Отмечалась положительная динамика показателей систолического (САД) и диастолического АД (ДАД): к 12-й неделе лечения: снижение среднего суточного САД достигало 5,9% ($p=0,0001$), а среднего суточного ДАД – 13,5% ($p=0,0001$) по сравнению с исходными данными. Через 12 нед терапии гипотензивными препаратами в сочетании с Климактопланом Н всем пациенткам повторялись суточное мониторирование АД и исследование функции магистральных сосудов. По мнению исследователей, описанные изменения, вероятно, были связаны с позитивным влиянием терапии Климактопланом Н на проявления нейровегетативного симптомокомплекса, что привело к уменьшению вариабельности АД, ЧСС и других симптомов.

Эффективность Климактоплана Н подтверждена в многоцентровом клиническом исследовании, в котором участвовали 172 пациентки в возрасте от 40 до 60 лет в пре- и постменопаузе. Женщины отмечали типичные для КС жалобы. Климактоплан Н назначали по 2 таблетки 3 раза в день в течение 4 нед, затем по 1 таблетке 3 раза в день в последующие 4 нед. После курса терапии Климактопланом Н выраженность перечисленных симптомов снижалась на 40–60%. У 80% женщин наблюдалось достоверное снижение частоты приливов, головных болей, сердцебиения, повышенного потоотделения [2].

Было проведено клиническое исследование, в котором приняли участие 63 женщины в пре- и постменопаузе в возрасте 40–71 год, с разными проявления-

ми КС [9]. У 7,3% была типичная форма КС. Атипичная форма, трансформированная из предменструального синдрома, наблюдалась у 11,4%, с проявлениями климактерической кардиомиопатии – 20,3%, симпатоадреналовыми кризами – 4,1% и сочетанная форма – 56,9% (сочетание с гипертонической болезнью, стенокардией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени). Продолжительность терапии КС составила 12 мес. Особенности эмоциональной сферы определяли с помощью цветового краткого теста Люшера. Тяжесть депрессивных расстройств оценивали по шкале Гамильтона (Мосолов, 1995). А также была проведена сравнительная оценка влияния сочетанной терапии ЗГТ + Климактоплан Н и только ЗГТ у 60 больных.

Уже через 6 мес приема Климактоплана Н при балльной оценке по шкале Гамильтона у 74% пациенток снизилась выраженность депрессивных расстройств. По данным теста Люшера, эмоциональное состояние изменилось в лучшую сторону у 87,5% наблюдаемых. Следует также отметить, что Климактоплан Н оказывал влияние и на урогенитальные расстройства, которые хотя и не были столь выраженными, но все же 18 (28,6%) женщин отметили урежение эпизодов недержания мочи, у 26 (41,3%) исчезла или снизилась выраженность диспареунии. При сравнении сочетания ЗГТ с Климактопланом Н и только ЗГТ авторы показали, что при применении сочетанной терапии тяжесть депрессивных состояний уменьшилась по шкале Гамильтона почти в 3 раза, тогда как при применении ЗГТ – менее чем в 2 раза, что, по-видимому, связано с тем, что ЗГТ мало влияет на депрессивные расстройства, а иногда и вызывает их.

Таким образом, был сделан вывод, что включение Климактоплана Н в схему лечения, снимая выраженность симптомов в психоэмоциональной сфере, способствует усилению действия гормональных препаратов. Клинически включение Климактоплана Н при использовании ЗГТ проявляется снятием состояния депрессии, улучшением сна, отсутствием чувства тревоги, раздражительности [9].

Заключение

Многие женщины, страдающие климактерическими расстройствами, заинтересованы в альтернативных методах общепринятой ЗГТ, опасаясь рисков, в том числе и риска развития онкологических заболеваний. Необходимо отметить, что ряду пациенток ЗГТ противопоказана из-за сопутствующей соматической патологии. Применение препарата Климактоплан Н оказывает положительное влияние на проявления нейровегетативного симптомокомплекса, что приводит к уменьшению вариабельности АД и ЧСС, снижает психоэмоциональное напряжение, тем самым значительно улучшая качество жизни пациенток.

Таким образом, Климактоплан Н является эффективным альтернативным методом лечения КС, особенно его легкой и среднетяжелой формы. Применение препарата позволяет не только эффективно купировать проявления КС, но и значительно улучшить качество жизни женщин.

Литература

1. Доброхотова Ю.Э. и др. Альтернативная коррекция климактерических расстройств. *Менопауза*. 2008; 4: 14–7.
2. Серов В.Н. Климактерический период: нормальное состояние или патология. *РМЖ*. 2002; 18: 10–5.
3. Simoncini T, Garibaldi S, Fu XD et al. Effect of phytoestrogens derived from red clover on atherogenic adhesion molecules in human endothelial cells. *Menopause* 2005.
4. Avis NE, Brambilla D, McKiwlav SM, Vass KA. Longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from Massachusetts Womens Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4 (3), 214–20.

5. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
6. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М., 2001.
7. Hidalgo LA, Chedraui PA et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cynecol Endocrinol* 2005; 21 (5): 257–64.

8. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. М., 2003.
9. Стрижова Н.В., Шаранова О.В. Использование климактопана в лечении климактерического синдрома. *РМЖ*. 2002; 18: 52–5.
10. Можейко М.Е., Потанина М.В., Сударева Н.В., Семенова Н.Е., Попова А.В. Артериальная гипертензия и климактерический синдром у женщин в постменопаузе: особенности лечения. *Клиническая геронтология*. 2008; 3: 25–8.

«Не бойтесь знать. Спешите действовать!»

Программа Women First – комплексная образовательная инициатива, реализуемая компанией «Эбботт Лэбораториз» по всему миру и стартовавшая в России.

Ее цель – повышение уровня знаний российских женщин о женском здоровье и улучшение качества медицинской помощи посредством проведения информационно-образовательных мероприятий и тренингов как для врачей, так и для пациентов.

В рамках программы Women First и под эгидой Международного общества по изучению менопаузы и Российского общества по менопаузе в Санкт-Петербурге 26–27 апреля прошли дни гормональной терапии с участием ведущих международных и российских экспертов.

Исследование «Инициатива во имя здоровья женщин»: 12 лет спустя

Выступление **В.П.Сметник** – доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, главного научного сотрудника отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад.



В.И.Кулакова», президента Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов и Российской национальной ассоциации по менопаузе – было посвящено проблеме совершенствования и развития менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в период, последующий после получения результатов крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), выполненного в группе женщин, получавших комбинированную эстроген-прогестагенную терапию или монотерапию эстрогенами. Важность результатов WHI – в демонстрации сокращения риска ишемической болезни сердца (ИБС), рака молочной железы, инсульта и, что наиболее важно, снижения общей смертности на 30% на фоне терапии конъюгированными эстрогенами (КЭЭ). В течение последних 12 лет были получены и широко обсуждались не только результаты детального реанализа WHI, но и отдаленные результаты исследования уровня кальцификации коронарных артерий (WHI-CACS – Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study) у женщин, рандомизированно получавших монотерапию эстрогенами в ходе WHI, окончательные результаты крупнейшего наблюдательного исследования здоровья медсестер (Nurses' Health Study – NHS), четырехлетнего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (KEEPS – Kronos Early Estrogen Prevention Study) и других наиболее важных доказательных исследований последних лет. Многочисленные экспертные советы международных ассоциаций по менопаузе пришли к заключению о необходимости

уточнения показаний, условий и длительности проведения МГТ.

Основной принцип проведения МГТ сегодня – выбор наиболее безопасных препаратов, которые можно применять у женщин с разной экстрагенитальной патологией. Безопасность особенно важна, учитывая, что МГТ должна проводиться длительно с целью профилактики метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, особенно у женщин из группы риска.

В течение длительного периода времени совершенствование средств для МГТ в основном было связано с прогестагенным компонентом (отсутствии эффектов, связанных со стимуляцией или блокированием андрогенных рецепторов, метаболическая нейтральность). Сегодня в арсенале врача имеется и наиболее приближенный к натуральному прогестерону дидрогестерон – метаболически нейтральный препарат, не снижающий системного протективного действия эстрогенов.

Определена эффективность разных режимов МГТ, появились новые лекарственные формы (гели, трансдермальные терапевтические системы и др.); созданы комбинированные препараты, содержащие аналоги натуральных половых гормонов: низкие и ультранизкие дозы эстрогенов в комбинации с гестагеном. Пример – препарат Фемостон®, в составе которого аналог натурального эстрогена в виде 17β-эстрадиола в сочетании с D-изомером натурального прогестерона –

Рис. 1. Выбор прогестагена и риск рака молочной железы.

