

Монотерапия эстрогенами у женщин с хирургической менопаузой

Т.В.Овсянникова, С.А.Леваков, И.А.Куликов

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Хирургическая менопауза – патология женщин репродуктивного возраста, развивающаяся после оперативного удаления яичников с маткой или без матки. Тяжелые эстрогенодефицитные состояния развиваются уже на 1–2-е сутки после операции, в связи с чем заместительная гормональная терапия должна быть начата в первые дни и недели после операции. У женщин с постовариэктомическим синдромом и удаленной маткой возможно проведение монотерапии эстрогенами. При выраженных вегетососудистых симптомах климактерия после операции рекомендуется назначение эстриола (Овестина) по 2 мг перорально 2–4 раза в сутки (максимально 8 мг) в течение 4 нед. После купирования симптомов доза постепенно снижается до 1–2 мг/сут. Как правило, женщинам с удаленной маткой можно назначать монотерапию эстрогенами без добавления прогестагенов в течение 5 лет и более.

Ключевые слова: хирургическая менопауза, эстрогены, эстриол, Овестин.

Estrogen monotherapy in women with surgical menopause

T.V.Ovsyannikova, S.A.Levakov, I.A.Kulikov

Summary

Surgical menopause is a pathology of women of reproductive age, developing after surgical removal of the ovaries to the uterus or without a uterus. Severe estrogen-deficient state has been progressing for 1–2 days after surgery, and therefore the hormone replacement therapy should be initiated in the first days and weeks after surgery. In women with postovariectomy syndrome and hysterectomy an unopposed estrogen monotherapy may be conducted. When expressed vegetative-vascular symptoms of menopause after surgery recommended the appointment of estrinol (Ovestin) 2 mg orally 2–4 times per day (up to 8 mg) for 4 weeks. After reliever dose is gradually reduced to 1–2 mg/day. As a rule, women with hysterectomy may be administered estrogen alone without the addition of progestogen for 5 years or more.

Key words: surgical menopause, estrogen, estrinol, Ovestin.

Сведения об авторах

Овсянникова Тамара Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dr.otoma@yandex.ru

Леваков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: levakoff@yandex.ru

Куликов Илья Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Согласно данным литературы количество оперативных вмешательств, проводимых на матке и яичниках, в мире достаточно велико и не имеет тенденции к снижению. Так, ежегодно частота гистерэктомий в Канаде составляет 338 тыс., в США – 617 тыс., в Германии – 149 тыс., в Дании – 67 тыс., что в 17–49% случаев сочетается с односторонней или двусторонней овариэктомией. Несмотря на то что пик этих оперативных вмешательств приходится в среднем на 42,9 года, значительная часть операций на яичниках, к сожалению, проводится в репродуктивном возрасте от 20–39 лет [1, 2].

Основными показаниями к оперативным вмешательствам на женских половых органах являются генитальный эндометриоз, миома матки, гнойные воспалительные образования придатков, разные опухоли яичников и др. Несмотря на общепринятую в гинекологической клинике тактику максимально щадящих оперативных вмешательств на репродуктивных органах, особенно у женщин репродуктивного возраста, сохранить яичники удается не всегда. В результате таких оперативных вмешательств у женщин репродуктивного возраста развивается искусственная (хирургическая – ХМ) менопауза [3].

Хирургическая менопауза

Термин ХМ применяется по отношению к женщинам, менструальная функция которых была прекращена в результате оперативного удаления яичников. ХМ возникает, если произведена овариэктомия без гистерэктомии, овариэктомия с гистерэктомией или гистерэктомия с сохранением одного/обоих яичников или части яичников после их резекции [3, 4].

Овариэктомия без гистерэктомии чаще всего производится у женщины репродуктивного возраста с тубоовариальными образованиями, кистами или раком молочной железы.

Овариэктомия с удалением матки – самый распространенный вариант. Нередко основным показанием является удаление только матки, а вопрос об удалении яичников ре-

шается хирургом во время операции. Наиболее частыми причинами расширения объема операции являются не всегда обоснованная онкологическая настороженность, кистозные изменения яичников, в частности неподтвержденный диагноз «синдром поликистозных яичников» и установка удалять яичники в возрасте старше 45 лет.

При первых двух вариантах оперативного вмешательства тяжелые эстрогенодефицитные состояния, первые симптомы ХМ развиваются очень быстро. Нередко уже на 1–2-е сутки после операции у пациентки появляются ранние симптомы климактерического синдрома [3, 5].

При третьем варианте оперативного вмешательства у большей части женщин клинические симптомы климактерия развиваются постепенно, и яичники, даже оперированные, могут функционировать практически до возраста естественной менопаузы. У 20–50% женщин овариальная функция может прекратиться в ближайшие дни и месяцы, т.е. задолго до возраста естественной менопаузы в результате нарушения иннервации, кровоснабжения яичников и быстрого истощения фолликулярного аппарата. Диагноз «преждевременное прекращение функции яичников» ставится по результатам клинических проявлений, ультразвукового исследования, повышения уровня фолликулостимулирующего гормона и уменьшения ниже нормы уровня эстрадиола и антимюллерового гормона [6].

При наступлении естественной менопаузы уровень эстрогенов снижается в течение нескольких лет постепенно, и организм женщины адаптируется к жизни в условиях гипоэстрогении. При ХМ резкое снижение уровня эстрогенов происходит практически на следующие сутки после оперативного удаления яичников. В течение нескольких дней после операции у 70–90% женщин развиваются синдром постовариэктомии и клиническая картина менопаузы. У 60% женщин наблюдаются тяжелое течение климактерического синдрома, у 26% – умеренное и лишь у 14% женщин – легкое. У 25% женщин вследствие операции наступает стойкое нарушение трудоспособности [4].

Ранние менопаузальные вазомоторные симптомы – приливы и ночная потливость – появляются после операции и нарастают все последующие дни. У меньшей части женщин приливы появляются через 3–4 нед, а иногда и позже. Позднее присоединяются тахикардия, плаксивость, нарушение сна и другие симптомы вегетососудистых и психогенных нарушений [7].

Овариэктомия, выполненная в репродуктивном возрасте, приводит к множественным системным изменениям уже в первые месяцы после операции. Наряду с развитием нейро-вегетативных проявлений появляются урогенитальные расстройства (сухость и гиперемия слизистой оболочки, зуд, жжение, диспареуния, никтурия и недержание мочи) и поздние (обменные) и наиболее тяжелые – сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз. Все эти нарушения развиваются на несколько лет раньше, если сразу после операции не назначается менопаузальная гормональная терапия. Поздние симптомы климактерия, не проявляя себя клинически в течение первых лет после операции, в будущем способствуют повышению заболеваемости, смертности и требуют значительных материальных затрат [6, 7].

Терапия

Основным патогенетически обоснованным методом терапии клинических проявлений ХМ является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Препараты, содержащие аналоги женских половых гормонов, возмещают их дефицит и препятствуют развитию как ранних, так и поздних проявлений менопаузы.

Начинать лечение постовариэктомического синдрома необходимо в первые недели после операции. Схема и препарат для ЗГТ подбираются врачом индивидуально с учетом возраста женщины, наличия или отсутствия матки, причины, по которой произведена операция, и наличия сопутствующей патологии. Длительность лечения может быть разной, но прием гормонов желательно продолжать до возраста естественной менопаузы [5, 7].

ЗГТ у данного контингента больных включает в себя как монотерапию эстрогенами, так и сочетание ее с прогестеронами.

После операции женщинам с интактной маткой и отсутствием яичников эстрогены назначают в течение 4 нед с обязательным добавлением прогестагенов в последние 10–12 дней в циклическом режиме: дидрогестерон по 10 мг/сут или микронизированный прогестерон по 200 мг/сут перорально или 300 мг/сут интравагинально. Перерыв составляет 7 дней, в течение которых появляется менструальноподобная реакция.

Если ЗГТ продолжается у женщин с интактной маткой, в постменопаузе к эстрогенам добавляют прогестагены и применяют в непрерывном режиме, но в сниженной дозе: дидрогестерон по 5 мг/сут, микронизированный прогестерон по 100 мг/сут перорально или по 200 мг/сут интравагинально. Менструальноподобной реакции при таком режиме назначения препаратов не должно быть.

У женщин с постовариэктомическим синдромом и удаленной маткой возможно проведение монотерапии эстрогенами. Исключение составляют женщины, операция у которых была произведена по поводу генитального эндометриоза. В этих случаях назначается терапия монофазными эстроген-гестагенными препаратами [4].

Для коррекции климактерических расстройств, как правило, применяют натуральные эстрогены [7]. Натуральные эстрогены по химической структуре идентичны эстрадиолу, который продуцируется в организме женщин. У нас в стране зарегистрированы и применяются трансдермальные формы в виде геля (Эстрогель) и пластыря (Климара), вагинальные формы в виде крема и свечей (Овестин) и таблетированные препараты. Пероральные препараты содержат эстрадиола валерат 2 мг (Прогинова) или эстриол 2 мг (Овестин).

Овестин (эстриол), который общепринято назначают при урогенитальных нарушениях в виде крема или свечей, зарегистрирован в России еще и в виде таблетированной формы. Эффективность и безопасность пероральных форм эстриола в лечении климактерического синдрома у

женщин в перименопаузе была продемонстрирована в исследованиях японских ученых [8, 9]. При изучении эффективности разных препаратов ЗГТ A.Kathleen и N.Head пришли к выводу, что «эстриол – ...один из гормонов, который официальная медицина практически полностью игнорирует, но он имеет перспективы по эффективности лечения климактерических симптомов при меньшем числе побочных явлений» [10].

В клинических исследованиях, проведенных японскими учеными, у женщин с естественной менопаузой и ХМ было показано, что эстриол в дозе 2 мг/сут, назначаемый перорально в течение 12 мес, является эффективным средством для лечения климактерического синдрома [8, 9]. На фоне снижения уровня фолликулостимулирующего гормона и повышения уровня эстрадиола нормализация индекса Купермана была отмечена у 93% пациенток к 6-му месяцу от начала терапии. Однако заметного влияния на показатели липидов, костный метаболизм, функцию печени и артериальное давление при назначении эстриола в течение 12 мес не выявлено.

Учитывая, что эстриол – один из наиболее слабых эстрогенов, исследования, касающиеся возможности применения Овестина перорально при климактерических расстройствах, продолжаются. Требуют уточнения эффективные дозы и схемы назначения препарата, а также особенности его влияния на состояние сердечно-сосудистой системы и профилактику остеопороза.

Пероральные эстрогены просты и удобны в применении. К преимуществам относятся: простота применения, возможность сочетания с пероральным или интравагинальным назначением прогестагенов, положительное влияние на липидный обмен. К недостаткам пероральных эстрогенов относятся: необходимость назначения более высоких доз, слабая абсорбция при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени, изменение синтеза белков печени, отсутствие влияния на триглицерид или незначительное их повышение [4].

При выраженных вегетососудистых симптомах климактерия после операции рекомендуется назначение эстриола (Овестина) по 2 мг перорально 2–4 раза в сутки (максимально 8 мг) в течение 4 нед. После купирования симптомов доза постепенно снижается до 1–2 мг/сут. Как правило, женщинам с удаленной маткой можно назначать монотерапию эстрогенами без добавления прогестагенов в течение 5 лет и более.

До начала терапии и в процессе назначения непрерывных режимов терапии эстрогенами показано клиническое и инструментальное обследование, согласно практическим рекомендациям «Ведение женщин в пери- и постменопаузе» (2010 г.).

Противопоказания к применению эстриола:

- выявленные или подозреваемые эстрогензависимые опухоли (рак молочной железы, рак эндометрия);
- влагалищное кровотечение неясной этиологии;
- подтвержденная венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, легочная тромбоэмболия) в течение последних 2 лет;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе или тромбоз, если не проводится терапия антикоагулянтами;
- сахарный диабет с ангиопатией;
- серповидно-клеточная анемия;
- нарушение мозгового кровообращения;
- беременность и лактация;
- повышенная чувствительность к активному и/или вспомогательным веществам препарата.

Заключение

В заключение следует отметить, что монотерапия эстрогенами, в частности эстриолом в дозе 1–2 мг, позволяет обеспечить позитивную динамику в отношении климактерических симптомов в ближайшее время после оперативного удаления яичников. Продолжительный прием препарата оказывает положительное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и костной ткани, повышает работоспособность и значительно улучшает качество жизни женщины.

Литература

1. Wu JM, Wechter ME, Geller EJ et al. Hysterectomy rates in the United States 2003. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (5): 1091–5.
2. Gokgozoglu L, Islimye M, Topcu HO, Ozcan U. The Effects of Total Abdominal Hysterectomy on Ovarian Function – Serial Changes in Serum Anti-Mullerian Hormone, FSH and Estradiol Levels. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23 (5): 821–5.
3. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М.: МИА, 2005; с. 685.
4. Сметник В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции. *Cons. Med. Ukraine*. 2008; 2 (12): 32–8.
5. *Климактерий*. Под ред. В.П.Сметник. М.: Литера, 2009; с. 30.
6. *Поликлиническая гинекология*. Под ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс, 2005.
7. *Практические рекомендации. Ведение женщин в пери- и постменопаузе*. М., 2010; с. 50–53; 68–72.
8. Kentaro T, Atsushi M, Masako O, Hiroko K et al. Efficacy and safety of oral estriol for managing postmenopausal symptoms. *Maturitas* 2000; 34: 169–77.
9. Kentaro T, Atsushi M, Masako O, Kohji M et al. Safety and Efficacy of estriol for symptoms of natural or surgical menopause. *Hum Reprod* 2000; 15 (5): 1028–36.
10. Kathleen A, Head ND. Estriol: Safety and Efficacy *Alt Med Rev* 1998; 3 (2): 101–13.

*