

УДК 618.173:615.256.5

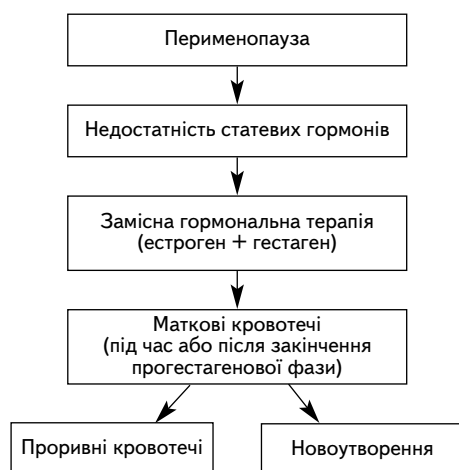
НАШ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «КЛІМОНОРМ» ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КЛІМАКТЕРИЧНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК

М. С. Золотухін, Л. І. Бутіна, Н. В. Щербіна, М. І. Солоп, О. В. Маханькова

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького,
Дорожня клінічна лікарня на станції Донецьк Донецької залізниці

Ключові слова: клімакс, профілактика, лікування, клімактеричні порушення, «Клімонорм».

Однією з головних причин негативного ставлення до замісної гормональної терапії (ЗГТ) жінок, особливо з гіперменструальним синдромом в анамнезі, є відновлення менструацієподібних кровотеч внаслідок цієї терапії [2, 4]. Циклічне приймання прогестагену, що в менопаузі має на меті передусім профілактику гіперплазії ендометрія, зазвичай спричиняє кровотечі під час або після закінчення прогестагенової фази, незалежно від того, циклічно чи безперервно при цьому застосовують естрогени [2, 3]. Схематично цей процес виглядає так:



Але є альтернативні методи, спрямовані на подолання проблеми менструацієподібних маткових кровотеч у зв'язку із застосуванням ЗГТ, характеристику яких подано в табл. 1 [1, 3].

Тепер трохи докладніше про кожний метод.

Приймання препаратів, які містять естріол, наприклад «Овестин» виробництва фірми «Органон» (Нідерланди), «Естріол» виробництва фірми «Йенафарм» (Німеччина), не спричиняє кровотеч, пов'язаних із скасуванням препарату, через слабкий вплив естріолу на ендометрій, тому немає потреби у циклічному призначенні гестагенів. Естріол є препаратом вибору в разі атрофічних уrogenітальних порушень, проте на інші симптоми він впливає слабо [1–4], тому призначають препарат «Лівіал» виробництва «Органон», який чинить антипроліферативну дію на ендометрій і не зумовлює менструацієподібних кровотеч. Але порівняно висока вартість цього препарату не завжди дає змогу приймати його тривалий час [1, 5].

Препарат «Кліогест» (фірми «Ново Нордиск», Данія) — це однофазний препарат, кожна таблетка якого містить 17-β естрадіол і норетистерону ацетат. Лікування здійснюють у безперервному режимі. Однак, за даними зарубіжної літератури, іноді проведення такої безперервної комбінованої терапії спричиняє упродовж перших місяців проривні кровотечі [5]. Близько третини жінок не мають аменореї навіть після 6 місяців терапії.

Таблиця 1

Методи замісної гормональної терапії без кровотеч

Метод ЗГТ	Характеристика
1. Препарати естріолу («Овестин»)	Не треба призначати гестагени
2. Препарат тиболону («Лівіал»)	За механізмом дії — гонадоміметик
3. Комбіновані естроген-гестагенні препарати («Кліогест»)	Безперервне лікування
4. Прогестагени	Призначення через тривалі проміжки часу
5. Препарати жіночих статевих гормонів для місцевого застосування	Місцевий вплив

Автори [6, 7] пропонують застосовувати прогестагени через тривалі проміжки часу (через 3–6 місяців) з метою збільшення інтервалів між кровотечами (для цього призначають препарат «Дивіт-рен» виробництва фірми «Оріон Фарма», Фінляндія). Проте ще немає переконливих свідчень того, що цей метод цілком захищає ендометрій від гіперпластичних процесів. Бо навіть у разі щомісячного призначення прогестагенів, якщо застосовувати їх менш як 10 циклів, іде незначний процес гіперплазії ендометрія. Цей метод навряд чи можна рекомендувати жінкам із клімактеричним синдромом та гіперплазією ендометрія.

Місцеве застосування препаратів жіночих статевих гормонів (наприклад супозиторіїв чи вагінального крему) справляє лише місцеву дію і не впливає на інші симптоми [4].

Отже, наявність багатьох методів створює проблему вибору найоптимальнішого з них, який би відповідав вимогам жінок.

Мета нашого дослідження — розробити та впровадити науково-обґрунтований метод профілактики та лікування клімактеричних розладів з менопаузальним синдромом для поліпшення якості їхнього життя у перименопаузі.

Матеріали та методи

Ми розробили та впровадили у жінок в перименопаузі оригінальну безперервну схему застосування відомого препарату «Клімонорм» виробництва фірми «Шерінг» (Німеччина). Кожна упаковка препарату містить 21 драже, серед яких 9 жовтих містять по 2 мг 17-β естрадіолу валерату, а 12 коричневих — по 2 мг 17-β естрадіолу валерату та по 0,15 мг лівоноргестрелу. Відповідно до інструкції, що додається, препарат «Клімонорм» є двофазним, його приймають протягом 21 доби, після чого роблять перерву на 7 діб.

Основною відмінністю способу, який ми пропонуємо, є те, що препарат призначають пацієнткам — жінкам у перименопаузі — таких категорій:

- хто бажає уникнути кровотечі;
- з анамнестичним ризиком виникнення гіперплазії;
- з гіперменструальним синдромом.

Інша особливість способу полягає в тому, що лікування проводять у безперервному режимі впродовж тривалого часу.

Схема лікування, що ми її запропонували, ґрунтується на таких принципах:

1. Призначення проводили жінкам у перименопаузі, які бажають уникнути кровотечі, з урахуванням загальних показань та протипоказань до ЗГТ.

2. Окрім загальноприйнятого під час призначення ЗГТ обстеження, особливу увагу приділяли дослідженню стану ендометрія та його товщини.

3. Якщо товщина ендометрія не перевищує 7 мм, пацієнтка починає лікування з приймання щодня протягом щонайменше 3 днів одного комбінованого драже (коричневого).

4. Протягом наступних 18 днів чергують два види драже: 1 жовте (естроген), 1 коричневе (естроген + гестаген).

5. Наступний цикл починають відразу, без перерви. Приймають знову протягом трьох днів по 1 комбінованому (коричневому) драже, а потім їх чергують відповідно до п. 4.

6. Режим лікування передбачає приймання драже «Клімонорм» після їди, щодня в той самий час доби, переважно у вечірні години (табл. 2).

За цією схемою ми пролікували 35 жінок основної групи. Інші 35 жінок одержували препарат «Лівіал». Усі 70 жінок перебували у перименопаузі. Вони мали порушення менструального циклу — затримку менструації на 3 місяці або відсутність місячних упродовж 6–12 місяців — і бажали уникнути кровотеч.

Обов'язковим під час застосування препаратів ЗГТ є приймання препаратів кальцію (до 1 г на добу) і вітаміну D (по 400 МО на добу). Ми призначали нашим пацієнткам препарат «Кальцій-Д₃–Нікомед».

Таблиця 2

Пропонована схема застосування препарату «Клімонорм»

Тиждень	Кількість упаковок	День тижня						
		1	2	3	4	5	6	7
Перший	1	X	X	X	O	X	O	X
Другий		O	X	O	X	O	X	O
Третій		X	O	X	O	X	O	X
Четвертий	1	X	X	X	O	X	O	X
П'ятий		O	X	O	X	O	X	O
Шостий		X	O	X	O	X	O	X
і т. д.								

Примітка. X — 1 комбіноване драже (естроген + гестаген); O — 1 естрогенне драже.

Результати та обговорення

Застосовуючи наведену схему лікування, ми спостерігали такі позитивні ефекти. Протягом перших 6 місяців терапії різко знижувалася патологічна симптоматика. Відповідно до менопаузального індексу Купермана у модифікації Уварової, середні показники нейровегетативних і психоемоційних розладів значно знизилися — у 1,8 та 2,5 разу відповідно, при цьому кількість обмінно-ендокринних порушень знизилася у 1,5 разу (показник залишився у межах, які характеризують середню тяжкість процесу). Цей факт свідчив про необхідність продовження терапії.

Результати лікування запропонованим методом протягом року засвідчили високу ефективність препарату «Клімонорм» стосовно зниження психопатологічної симптоматики, через 3 роки лікування її реєстрували в поодиноких випадках. Жодна жінка після 3 років терапії не страждала від клімактеричної депресії.

Слід особливо відзначити швидкі позитивні зміни з боку шкіри і слизових оболонок: протягом перших 3 циклів у 65 % жінок, які приймали «Клімонорм», спостерігалось збільшення вологості, тургору та еластичності шкіри, слизових оболонок кон'юнктиви та піхви, зниження частоти виникнення диспареунії. У групі порівняння, де застосовували «Лівіал», наприкінці 3-го циклу лікування стан шкіри і слизових оболонок поліпшився тільки у 15 % пацієнток.

Динаміка деяких маркерів стану кровообігу мала позитивну тенденцію на тлі терапії: приблизно однаковою мірою знижувалися частота коливань артеріального тиску, рівні холестерину та ліпопротеїдів дуже низької густини. Інші показники істотно не змінювалися. Таким чином, вже протягом 6 місяців виявився кардіо- й ангіопротективний ефект ЗГТ.

Аналіз динаміки показників гормонів крові обстежених жінок довів значне підвищення концентрації естрадіолу в крові (до 90 % рівня, характерного для ранньої фолікулінової фази репродуктивного періоду), так само істотне зниження фолікулостимулювального гормону та менш значне — лютеїнізуючого гормону вже наприкінці

6 місяця лікування запропонованим способом. Стан гормонального профілю наприкінці 3 року лікування наближався до відповідного у репродуктивному періоді.

Препарат «Клімонорм», який приймали за нашою схемою, виявив високий ефект стосовно відновлення сексуальної активності жінок. Лібідо відновилося у 69 % жінок уже впродовж 6 місяців приймання препарату. Після 1 року лікування зниження лібідо відзначали тільки 6 % пацієнток основної групи проти 37 % пацієнток групи порівняння.

Особливо важливо, що запропонована схема лікування є високоефективною щодо ліквідації маткової кровотечі й гіперплазії ендометрія. Упродовж 3 років дослідження ми зареєстрували таку картину:

1. У 83 % жінок, які приймали «Клімонорм», і у 90 % жінок, які отримували «Лівіал», кровотечі наприкінці 6 місяця терапії не було зовсім. Наприкінці 3-го року дослідження жодна з жінок не реєструвала кровотеч.

2. Якщо під час лікування препаратом «Клімонорм» у пацієнток були помірні або тривалі незначні кров'янисті виділення, ми пропонували їм протягом двох-семи днів поспіль приймати по 1 або 2 комбінованих (коричневих) драже, а далі повернутися до схеми. Цей метод допоміг навіть у разі проривної кровотечі (один випадок) уникнути вишкрібання.

3. Проривні кровотечі були в 4 жінок під час лікування препаратом «Клімонорм» (в однієї з них на 2 та 6-му циклах).

У чотирьох з п'яти випадків виконали лікувально-діагностичне вишкрібання стінок матки, в іншому — аспіраційну біопсію ендометрія. У жодному разі гістологічне дослідження не визначило наявності гіперпластичних процесів. Порівнюючи частоту кров'янистих виділень у пацієнток двох груп, значущої відмінності не виявили, тому, щоб відобразити динаміку частоти кровотечі протягом 6 циклів лікування, ми об'єднали показники в жінок, яких лікували препаратами «Клімонорм» та «Лівіал», в одну групу (табл. 3).

Частіше кровотеча виникала в пацієнток у перші 3 місяці лікування.

Таблиця 3

Частота випадків маткової кровотечі в жінок досліджуваних груп, $n = 70$

Показник	Цикл (місяць)											
	1		2		3		4		5		6	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Незначні кров'янисті виділення	4	5,7	11	15,7	9	12,9	4	5,7	5	7,1	3	4,3
Помірні кров'янисті виділення	—	—	2	2,9	5	7,1	3	4,3	1	1,4	2	2,9
Проривні кровотечі	—	—	1	1,4	2	2,9	1	1,4	—	—	1	1,4

Товщина ендометрія (М-ехо), за результатами УЗД органів малого таза, протягом лікування у жінок обох груп ($n = 70$) не збільшилася. До лікування вона становила ($8,7 \pm 1,9$) мм, наприкінці першого місяця — ($7,1 \pm 1,8$) мм, 3-го місяця — ($6,6 \pm 2,2$) мм, а 6-го місяця — ($5,8 \pm 1,3$) мм.

Під час дослідження ми реєстрували всі побічні ефекти терапії. Гарно переносили «Клімонорм» 95% пацієнок, «Лівіал» — 97%. Групи, які порівнювались, за цими показниками не відрізнялися, тому, щоб відобразити структуру побічних реакцій, ми об'єднали жінок цих груп в одну ($n = 70$). Результати наведено в табл. 4.

Отже, частота таких побічних ефектів, як нудота, головний біль, дистрофія, зниження лібідо, із збільшенням тривалості лікування зменшувалася, а динаміка частоти напруження молочної залози, тяжкості в ногах такої тенденції не мала. Тому значну увагу ми приділили профілактиці онкологічної захворюваності, особливо стосовно впливу ЗГТ на молочну залозу. УЗД молочних залоз та цитологічне дослідження мазків-відбитків із шийки матки, які ми проводили кожні 6 місяців та наприкінці 3 року лікування, патології не виявили.

Таким чином, застосування драже «Клімонорм» за безперервною схемою, яку ми пропонуємо для жінок у пері- та постменопаузі, порівняно з лікуванням препаратом «Лівіал» є достатньо ефективним і безпечним методом, який в цілому усуває імовірність кровотечі протягом 3 років лікування.

Для того щоб посилити ефект пропонованої терапії, з огляду на бажання жінок усунути кровотечі в найкоротший термін, ми вважаємо можливим запропонувати модифікації цієї безперервної схеми індивідуально для кожної пацієнтки.

Зміни проводять після оцінювання скарг пацієнтки, тяжкості клімактеричного синдрому,

гормонального гомеостазу та стану ендометрія — з урахуванням побічних реакцій (див. табл. 4).

Наприклад, у разі тяжкого клімактеричного синдрому, значної естрогенної недостатності та атрофічного стану ендометрія ми пропонуємо схему, яку називаємо модифікацією № 1: перших три дні приймати по 1 комбінованому драже «Клімонорм» коричневого кольору, яке містить естрадіол та лівоноргестрел. Четвертого та п'ятого дня по 1 драже жовтого кольору, яке містить естрадіол, шостого дня приймати 1 коричневе драже. Сьомого та восьмого дня — по 1 драже жовтого кольору. Далі чергувати 1 комбіноване та 2 чисто естрогенних драже (табл. 5).

Цю модифікацію схеми лікування препаратом «Клімонорм» пропонуємо застосовувати протягом 2–4 циклів, а далі повернутися до схеми, наведеної у табл. 3, вона забезпечує більший вміст гестагену.

В іншому разі, коли наявна помірна естрогенна недостатність та недостатність лютеїнової фази, для жінок у ранній постменопаузі з гіперплазією ендометрія (товщина М-ехо 8–10 мм і більше) і кровотечами у відповідь на лікування за схемою, наведеною у табл. 2, ми пропонуємо модифікацію № 2.

Перших три дні приймати по 1 комбінованому драже коричневого кольору, яке містить естрадіол та лівоноргестрел. Четвертого дня — 1 драже жовтого кольору, яке містить естрадіол. П'ятого та шостого дня — по 1 коричневому драже. Сьомого дня — 1 драже жовтого кольору. Далі чергувати 2 комбінованих та 1 чисто естрогенне драже (табл. 6).

Звичайно цю схему призначаємо на 2–4 цикли залежно від стану пацієнтки, після чого повертаємося до схеми з табл. 2, яка забезпечує більшу дозу естрадіолу.

Ми пролікували 15 жінок за модифікацією загальної схеми № 2 та 10 пацієнок за модифікацією № 1. Інші 10 жінок продовжували приймати

Таблиця 4

Структура побічних ефектів під час замісної гормональної терапії препаратами «Клімонорм» та «Лівіал», $n = 70$

Побічний ефект	Цикл (місяць)											
	1		2		3		4		5		6	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нудота	5	7,1	5	7,1	3	4,3	1	1,4	2	2,9	1	1,4
Блювання	1	1,4	1	1,4	—	—	—	—	—	—	—	—
Напруження молочної залози	8	11,4	13	18,6	16	22,9	15	21,4	12	17,1	10	14,3
Тяжкість у ногах	13	18,6	15	21,4	14	20,0	19	27,1	20	28,6	17	24,3
Дистрофія	24	34,3	20	28,6	14	20,0	16	22,9	10	14,3	11	15,7
Зниження лібідо	1	1,4	2	2,9	1	1,4	—	—	—	—	—	—
Алергічна реакція	1	1,4	3	4,3	2	2,9	6	8,6	5	7,1	3	4,3
Передменструальний синдром	1	1,4	1	1,4	3	4,3	4	5,7	3	4,3	2	2,9
Головний біль	20	28,6	22	31,4	17	24,3	11	15,7	11	15,7	7	10,0

Таблиця 5

**Модифікація безперервної схеми застосування драже «Клімонорм»
для пацієнток із значною естрогенною недостатністю**

Тиждень	День тижня						
	1	2	3	4	5	6	7
Перший	X	X	X	O	O	X	O
Другий	O	X	O	O	X	O	O

Примітка. X — 1 комбіноване драже (естроген + гестаген); O — 1 естрогенне драже.

Таблиця 6

**Модифікація безперервної схеми застосування драже «Клімонорм»
для пацієнток із значною гестагенною недостатністю**

Тиждень	День тижня						
	1	2	3	4	5	6	7
Перший	X	X	X	O	X	X	O
Другий	X	X	O	X	X	O	X

Примітка. X — 1 комбіноване драже (естроген + гестаген); O — 1 естрогенне драже.

«Клімонорм» за загальною схемою (див. табл. 2). У всіх жінок вже на 3-му циклі спостерігали позитивний ефект лікування — регрес гіперплазії ендометрія й одночасно відсутність кровотечі. У стані ендометрія не знайдено жодних патологічних змін наприкінці 6 місяця та протягом подальшої терапії.

Таким чином, призначаючи ЗГТ, ми зважали на стан усіх органів та систем, брали до уваги всі позитивні й негативні ефекти лікування, забезпечували постійний контроль лікаря та індивідуальний підхід для кожної пацієнтки.

Висновки

Ми вперше розробили оригінальну безперервну схему застосування препарату для ЗГТ «Клімонорм» у жінок з клімактеричним синдромом та гіперплазією ендометрія у пери- та постменопаузі.

Вперше застосовано індивідуальний підхід до

вибору схеми лікування симптомів патологічного клімаксу, з огляду на преморбідне тло та стан ендометрія, а також на бажання жінки уникнути менструацієподібних кровотеч.

Перевагами цього методу проти традиційного є:

- 1) вища ефективність у досягненні регресу психопатологічної симптоматики, відновленні сексуальної активності пацієнтки, що значно поліпшує якість життя жінки у пери- та постменопаузі;
- 2) відчутніший ефект у досягненні регресу товщини ендометрія, що особливо важливо для запобігання можливій гіперплазії ендометрія та з погляду онкологічної безпеки;
- 3) більший фармакологічний ефект стосовно ліквідації маткових менструацієподібних кровотеч;
- 4) безпечність запропонованого методу, що дає змогу застосовувати його тривалий час;
- 5) нижча вартість лікування порівняно з традиційним комплексом.

Цитована література

1. *Диагностика и лечение климактерических расстройств: Метод. рекомендации* / В. П. Сметник, В. Е. Балан, Е. П. Затицян и др.— М., 1998.— 24 с.
2. *Запорожан В. П.* Гормонозаместительная терапия в лечении и профилактике климактерических нарушений у женщин: Метод. рекомендации / В. П. Запорожан, Л. З. Надежина, Н. П. Низова.— Одесса, 1997.— 15 с.
3. *Принципы и методы коррекции гормональных нарушений в пери- и постменопаузе: Метод. рекомендации* / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский, В. П. Поворознюк и др.— К., 2000.— 25 с.
4. *Сметник В. П.* Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович.— М.: Мед. информационное агентство, 1998.— 591 с.
5. *Grodstein F.* Postmenopausal hormone therapy and mortality / F. Grodstein, M. J. Stampfer, Colditz // *N. Engl. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 1769—1775.
6. *Pedersen A. J.* Hormone replacement therapy: danish doctors compliance / A. J. Pedersen, P. M. L. Larsen, B. Otteson // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.*— 1997.— Vol. 76, N 167/5.— P. 56.
7. *Rozenbaum H.* Menopause in Europe: the state of the art // *Menopause.*— Paris.— 1996.— P. 13—19.

**Наш опыт применения препарата «Климонорм»
для профилактики и лечения климактерических расстройств у женщин**

Н. С. Золотухин, Л. И. Бутина, Н. В. Щербина, Н. И. Солоп, Е. В. Маханькова

Впервые разработана оригинальная схема применения препарата «Климонорм» для заместительной гормональной терапии при наличии климактерических нарушений и гиперплазии эндометрия в пери- и постменопаузе у женщин.

**Our experience of the use of the preparation Climonorm
for prevention and treatment of climacteric disorders in women**

M. S. Zolotukhin, L. I. Butina, N. V. Scherbina, M. I. Solop, O. V. Makhan'kova

For the first time the original scheme of Climonorm preparation usage as the hormone-replacement therapy has been developed, which is indicated at presence of climacteric disorders and endometrial hyperplasia during pery and post menopause in women.