

## КОНСУЛЬТАНТ

### МЕНОПАУЗА: СУЧАСНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ\*

R. A. Lobo  
Menopause Management for the Millenium  
<http://www.medscape.com/Medscape/WomensHealth/ClinicalMgmt/CM.v01/public/index.CM.v01.html>

Обмірковуючи тактику ведення пацієнтки у зв'язку з її менопаузою, ми повинні насамперед відповісти для себе на таке питання: чи справді те чи інше лікування поліпшить якість життя цієї жінки? Чи відповідає тактика, яку ми обрали, її індивідуальним потребам?

Таблиця 1.  
Основні критерії обрання тактики ведення пацієнтки у менопаузі

Наявність чи відсутність скарг, зумовлених менопаузою
Специфічні фактори ризику
Сімейний анамнез

#### **Превентивна тактика в постменопаузі**

- ✧ Заохочення до припинення куріння (запобігання раковій легень).
- ✧ Скринінг на наявність факторів ризику раку молочної залози (сімейний анамнез, пологи в анамнезі, вік менархе та менопаузи, вік, у якому була перша вагітність). Навчання самообстеження молочних залоз, а для пацієнток віком понад 40 років – мамографія щорічно.
- ✧ Скринінг на наявність факторів ризику серцево-судинної патології (сімейний анамнез, артеріальний тиск, рівень холестерину в крові, цукровий діабет, куріння, недоліки дієти, недостатня фізична активність) та, по можливості, їх корекція.
- ✧ Скринінг на наявність факторів ризику раку товстої кишки, яєчників і матки.
- ✧ Дослідження щільності кісткової тканини (подвійна рентгєнівська абсорбціометрія).

\* Закінчення. Початок у попередньому числі журналу

## ДІЄТА ТА ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ

Дієта, фізична активність та підтримка належної маси тіла є вирішальними факторами впливу на ризик серцево-судинної патології, остеопорозу, цукрового діабету, раку молочної залози та депресії. У більшості розвинутих країн жінки мають надмірну масу тіла набагато частіше, ніж чоловіки, а менопауза — це період, коли зростання маси тіла понад середньостатистичну норму для цього перехідного етапу (0,5—1,5 кг) трапляється досить часто. Крім того, зумовлений гормональними змінами перерозподіл жирової тканини (у напрямі від периферії до живота), що розпочинається ще до настання менопаузи, створює додатковий ризик серцевої патології. Незважаючи на те що фізична активність запобігає надмірному збільшенню маси тіла під час менопаузи, лише 38% жінок віком понад 19 років регулярно займаються фізкультурою. Загалом дієта та фізична активність є вирішальними компонентами превентивної медицини для жінок у пре-, пери- та постменопаузі.

### Дієта

Раціон, у якому багато овочів і фруктів, нерафінованих зернових продуктів, горіхів, нежирних молочних продуктів, мало насичених жирних кислот, холестерину, цукру та рафінованих вуглеводів, а червоне м'ясо замінене курячим і рибою, дає змогу сповільнити зменшення індексу маси тіла, позитивно вплинути на ліпідний спектр крові, знизити артеріальний тиск та вміст цукру у крові. Дослідження DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) свідчить про те, що такий тип дієти не тільки ефективно знижує систолічний артеріальний тиск (що спонукає запропонувати DASH дієту як альтернативу медикаментозному лікуванню ГХ), а й поліпшує якість життя.

У жінок з ущільненням тканин молочних залоз при мастопатії (що є фактором ризику раку) після дворічної дієти із низьким вмістом жирів і високим — вуглеводів площа таких ущільнень суттєво зменшувалася, особливо в пацієток, у яких на час дослідження настала менопауза. Недавні результати дають змогу припустити, що ізофлавонони та інші фітоестрогени, які є в сої та насінні льону, позитивно впливають на вазомоторну симптоматику та стан кісткової тканини, хоч вагінальний епітелій та ендометрій до них інертні.

### Харчові добавки

У жінок у постменопаузі може виникати суттєвий дефіцит вітаміну D, особливо в мешканок північних країн. Проте додаткове приймання самого лише вітаміну D неспроможне ефективно вплинути на збереження щільності кісткової тканини. Результати кількох невеликих досліджень вказують на те, що вітамін D у поєднанні з замісною гормональною терапією (ЗГТ) та, можливо, вітаміном К<sub>2</sub> ефективніше захищає кісткову тканину, ніж сама лише ЗГТ.

Додаткове приймання кальцію доцільно розпочати ще до настання менопаузи, оскільки це дає змогу запобігти зменшенню маси кісткової тканини наприкінці репродуктивного віку та досягнути менопаузи із загалом міцнішими кістками.<sup>1</sup> За сучасними рекомендаціями, жінка у постменопаузі повинна отримувати принаймні 1000 мг кальцію сумарно з дієтою та харчовими добавками.

Антиоксиданти, зокрема, вітаміни Е і С, запобігають втраті кісткової тканини та виникненню ІХС.

<sup>1</sup> Одне з досліджень засвідчило, що жінки до менопаузи (сер. вік 39 р.) , які щодня приймали 500 мг карбонату кальцію, зберігали стабільною щільність мінеральної складової кістки, тоді як у жінок із групи плацебо щільність кісток щороку зменшувалась на 0,4%.

Деяким пацієнткам у постменопаузі можна рекомендувати дегідроепіандростерон (ДГЕА), особливо тим, що мають депресивні симптоми і скаржаться на втрату енергійності. Короткочасне приймання цього препарату відновлює нейроендокринний контроль бета-ендорфінної секреції гіпофізу та поліпшує психологічне та фізичне самопочуття. Водночас цей препарат позитивно впливає на епітелій піхви та кісткову тканину. Для досягнення клінічного ефекту достатньо невисоких доз ДГЕА (напр., до 25 мг), оскільки вищі дози (50 мг та більше) спричинюють андрогенний ефект та знижують вміст холестерину ліпопротеїдів високої густини, що є результатом супрафізіологічного рівня вільного тестостерону.

### **Фізична активність**

У жінок у постменопаузі, які регулярно займаються аеробними (динамічними) вправами, ліпідний спектр крові змінюється в позитивному напрямі. Нескладні фізичні вправи (напр., швидка ходьба) зменшують ризик коронарних ускладнень навіть у жінок, які розпочали заняття фізкультурою лише в середньому віці. Корисні для таких пацієнток і вправи з навантаженням, які підвищують щільність кісткової тканини, зменшують ризик остеопоротичних переломів та запобігають падінням у жінок старшого віку.

### **ТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАХОДИ У МЕНОПАУЗІ: ЯКИМ ІЗ НИХ ВІДДАТИ ПЕРЕВАГУ?**

Перше запитання, на яке мусимо відповісти: що зумовлює необхідність нашого втручання? Для пацієнтки, яка страждає від характерної для менопаузи симптоматики, наприклад, припливів, переважно необхідне тривале лікування, але може бути достатньо й короткого курсу терапії. Складнішою є ситуація в пацієнтки похилого віку, яка загалом не висловлює скарг, проте зацікавлена, наприклад, у запобіганні остеопорозу. Нині є широкий вибір терапевтичних засобів, і для кожної пацієнтки можна застосувати індивідуальний підхід.

### **Природні естрогени (запобігання вазомоторній симптоматиці)**

Незважаючи на популярність природних естрогенів, ефективність їх щодо вазомоторних симптомів (припливів) доведено лише для небагатьох продуктів (чорний кокос, женьшень та соя). Питання про те, чи впливають ці продукти на стан епітелію статевих шляхів, ризик серцево-судинної патології та функцію мозку, поки що не досліджене. Оскільки фітоестрогени зв'язуються в основному з бета-естрогеновими рецепторами, великі дози цих речовин теоретично можуть збільшити ризик, наприклад, раку молочної залози, хоч існує й протилежна думка про їх протекторний вплив на молочну залозу.

### **Біфосфонати (запобігання остеопорозу і його лікування)**

Біфосфонати, які адсорбуються на мінеральній основі кісткової тканини і пригнічують її резорбцію, можуть бути адекватним вибором для жінок з остеопорозом чи ризиком його виникнення, які не можуть або не хочуть приймати ЗГТ.

Алендронат (профілактична доза 5 мг/добу, лікувальна — 10 мг/добу) суттєво збільшує щільність кісток будь-якої локалізації незалежно від віку, раси, інтенсивності процесів обміну в кістковій тканині та її вихідної щільності. Це єдиний препарат, для якого відомо, що він достовірно знижує частоту симптомних та асимптомних переломів хребців та кісток іншої локалізації. Побічні ефекти алендронату: біль живота, езофагіт, диспепсія, пептичні виразки. Езофагіт, який трапляється

в 1% випадків лікування препаратом, зумовлений його неправильним прийманням; пацієнток треба попередити, що алендронат приймають натще (принаймні за півгодини до сніданку), запиваючи таблетку повною склянкою води.

Біфосфонати третього покоління наразі досліджують як препарати для тривалого лікування остеопорозу та запобігання йому. Ризедронат придатний для орального приймання в нижчих, ніж препарати попереднього покоління, дозах, а його профіль побічних ефектів аналогічний плацебо. У жінок у постменопаузі з нормальною або зниженою щільністю кісткової тканини приймання ризедронату в дозі 5 мг/добу впродовж 2 років викликає збільшення щільності кісткової тканини. Приймання 5 мг/добу ризедронату із 1000 мг/добу кальцію впродовж року жінками, які мали принаймні 1 компресійний перелом хребця, знижує ризик переломів на 65% та зменшує кумулятивну частоту нових вертебральних та невертебральних переломів упродовж наступних 3 років відповідно на 41% та 39%. Ці дані дають змогу припустити, що ризедронат має перспективу стати ефективним препаратом для лікування остеопорозу в постменопаузі. Нова його форма (таблетки в целюлозній оболонці) дає змогу уникнути ураження стравоходу.

### ***Остеопротегерин (Osteoprotegerin – OPG)***

*Це природний фактор білкової природи, який пригнічує активність остеокластів. Препарат досліджено на невеликій когорті жінок у постменопаузі. Вводять його у вигляді єдиної ін'єкції (3 мг/кг) в ділянку живота. Переносимість препарату є доброю, планують великі плацебо-контрольовані дослідження.*

### ***Паратироїдний гормон (ПТГ)***

*Усі раніше названі препарати сповільнюють або спиняють резорбцію кісткової тканини, проте неспроможні сприяти її поновленню. Нині тривають дослідження групи пептидів, які відбудовують кісткову тканину, – нативного паратироїдного гормону і молекул, які відомі під назвою міні-ПТГ другого покоління.*

### **Селективні модулятори естрогенових рецепторів (СМЕР)**

Поширеність естрогенових рецепторів у всьому тілі призводить до того, що дефіцит жіночих статевих гормонів не є байдужим для жодного органа та системи. Ефекти естрогенів, які у пременопаузі цілком фізіологічні і нормальні, при деяких хворобах та після настання менопаузи можуть ставати шкідливими. Наприклад, підвищення рівня естрогенів є небажаним у пременопаузі в жінок із естрогеночутливими пухлинами, фіброматозом матки та ендометріозом. Естрогенна стимуляція в постменопаузі призводить до зростання ризику раку молочної залози та ендометрію.

В ідеалі дію СМЕР можна розділити на дві категорії: 1) корекція зумовленої дефіцитом естрогенів симптоматики та поліпшення якості життя в постменопаузі та 2) селективна антиестрогенна дія на певні органи та системи (наприклад, мо-

Ідеально було б створити естрогеноподібну речовину з агоністичним (стимуляторним) ефектом на певні органи та системи і нейтральним або антагоністичним (тобто антиестрогенним) впливом на інші. Тут існують принаймні два підходи. Перший із них полягає у створенні спеціальної молекули-носія, яка буде доставляти природний естроген вибірково до певного органа. Другий підхід – це застосування аналогів естрогенів, спроможних здійснити селективну модуляцію естрогенових рецепторів таким чином, щоб спонукати їх до агоністичної, нейтральної чи антагоністичної дії в різних тканинах по-різному (за потребою).

Як приклад першого підходу можна назвати четвертинну сіль естрадіолу, яка не має системного ефекту, натомість вона долає гематоенцефалічний бар'єр і вивільнює в мозку активний естрадіол, який впливає безпосередньо лише на нервову тканину. Проте, незважаючи на привабливість такої ідеї, практичних клінічних результатів ще немає.

Ілюстрацією другого підходу є група так званих селективних модуляторів естрогенових рецепторів (СМЕР), деякі з яких уже проходять клінічні дослідження, та фітоестрогени, наприклад ізофлавоїни. За впливом на естрогенові рецептори ці речовини поділяють на чотири типи (див. табл. 2)

Таблиця 2.

Типи селективних модуляторів естрогенових рецепторів

Тип	Механізм дії	Приклад
Антиестрогени I типу	Пригнічення взаємодії рецептор-ДНК	Речовин із властивостями тільки цього типу немає
Антиестрогени II типу	Повна інактивація рецептора	ICI 164
Антиестрогени III типу	Частковий агоністичний ефект	Ралоксифен
Антиестрогени IV типу	Стабілізація рецептора з можливістю транскрипції лише деяких генів	Тамоксифен

Який же механізм агоністичного впливу антиестрогенів на одні рецептори та антагоністичного – на інші? Відомо, що естрогенові рецептори (ER) містять різні фактори активації транскрипції (ФАТ), зокрема, ФАТ1 з локалізацією поблизу N-кінця молекули ER та ФАТ2, що міститься біля її C-кінця. Отже, наприклад, при взаємодії тамоксифену з ФАТ1 проявляється агоністичний ефект цього препарату, а при взаємодії з ФАТ2 – антагоністичний. У тканині молочної залози, де переважають ФАТ2, тамоксифен діє як антагоніст. Крім того, ER укомплектовані ще двома типами білків: коактиваторами та корепресорами, які активізують чи інгібують дію гормонів.

Таблиця 3.  
Дія естрадіолу та СМЕР  
на різні органи та системи

	Мозок	Матка	Піхва	Молочна залоза	Кісткова тканина	Серцево-судинна система
Естрадіол	++	++	++	++	++	++
Чистий антиестроген	-	-	-	-	-	-
Ідеальний СМЕР	++	-	++	-	++	++
Тамоксифен	-	+	-	-	+	+
Ралоксифен	-	-	-	-	+	+
Ізофлавонони	+	-	+-	-	+	+

лочну залозу). Оптимальний “сценарій” дії такого препарату для постменопаузи був би таким: агоністична активність у мозку, кістковій тканині, серцево-судинній системі (без впливу на печінку), піхві та сечовій системі; антагоністична — в молочній залозі та матці.

Теоретично ідеальний СМЕР знижує захворюваність та смертність у постменопаузі шляхом поліпшення когнітивної функції, зменшення ризику остеопоротичних переломів, хвороби Альцгеймера, серцево-судинної патології та інсульту. Натомість можливий надмірний вплив такого препарату на печінку призводив би до зростання ризику тромбоемболічних ускладнень.

Ризик раку молочної залози з віком зростає, причому це відбувається незалежно від рівня естрогенів. Нині маємо переконливі дані про те, що зниження рівня естрогенів зменшує ризик цього захворювання. Отже, незалежно від того, приймає пацієнтка естрогени чи ні, СМЕР знизить б ризик раку молочної залози в постменопаузі. Маткова кровотеча “відміни”, хоч і не є патологічним явищем, найчастіше спонукає відмовитися від ЗГТ. Отже, препарат, який впливав би як агоніст естрогенів на кісткову тканину та не призводив до естрогенної стимуляції молочної залози та матки, можна було б вважати ідеальним.

### Замісна гормональна терапія (ЗГТ)

Рішення про її призначення мусить бути суто індивідуальним та спиратися на наявність симптоматики, що спричинює пацієнтці дискомфорт, наявність факторів ризику, її індивідуальні сподівання та потреби. З такою ж ретельністю треба обмірковувати можливість альтернативних методів. Обравши ЗГТ, дотримуються гнучкої тактики, оскільки єдиної ідеальної схеми для всіх жінок немає. Додамо, що рішення призначити естрогени не є незмінним: переважно буває достатньо короткочасного приймання цих гормонів у найнижчих дозах, спроможних контролювати вазомоторну симптоматику, сухість піхви та диспареунію. Зрештою, результати актуальних проспективних досліджень додадуть лікарю впевненості в обґрунтованості його рішень.

**Тамоксифен.** Цей препарат (за структурою трифенілетилен) діє як антиестроген на молочні залози, натомість на матку має естрогенний вплив, що може призводити до поліпів і раку ендометрію. Співвідношення цих ефектів у конкретної пацієнтки передбачити неможливо, що пояснюють індивідуальними відмінностями естрогенних рецепторів.

Водночас тамоксифен діє як агоніст естрогенів у кістковій тканині та печінці, й антагоніст – у піхві та деяких ділянках мозку. Експериментально встановили, що цей препарат запобігає атеросклерозу коронарних судин настільки ж, як кон'юговані естрогени, проте ефекту розширення коронарних судин (характерного для естрогенів) у нього нема. У клінічних дослідженнях з'ясували, що у здорових жінок тамоксифен запобігає остеопорозу та позитивно впливає на ліпідний спектр крові, проте збільшує ризик венозних тромбозів та раку ендометрію. Водночас цей препарат може підсилювати атрофію слизівки піхви та вазомоторну симптоматику (припливи).

**Тореміфен.** Цей препарат, який є хлоровмісним похідним тамоксифену, застосовують для лікування раку молочної залози при ER-позитивному або невстановленому рецепторному статусі пухлини. Антирезорбційний ефект тореміфену в кістковій тканині аналогічний тамоксифену. Вплив препарату на ендометрій остаточно не з'ясовано. Відомо, що найчастішими побічними ефектами його є припливи, виділення з піхви та нудота. Ризик венозних тромбозів такий же, як при застосуванні тамоксифену.

**Ралоксифен.** Цей препарат запобігає остеопорозу та зменшує ризик переломів ефективніше, ніж плацебо, але гірше, ніж кон'юговані естрогени. Добова доза ралоксифену (60 мг) відповідає 50–60% захисного впливу на кісткову тканину дози кон'югованих естрогенів 0,625 мг/добу. Водночас ралоксифен суттєво запобігає переломам хребців. Цей препарат зменшує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької густини та тригліцеридів, проте не підвищує концентрацію ліпопротеїдів високої густини і не запобігає атеросклерозу. Усе ж в експериментах на кролях виявили кардіопротекторний ефект цього препарату. Ралоксифен не спричинює патології ендометрію, що важливо в лікуванні жінок, які мають матку.

Ралоксифен не запобігає вазомоторній симптоматиці (навіть може її провокувати) та атрофії слизівки піхви. Його побічним ефектом є спазми м'язів ніг, що іноді спонукає пацієнтку відмовитися від подальшого приймання препарату. Дію на ЦНС поки що не з'ясовано, хоч відомо, що настрій та когнітивну функцію препарат не погіршує. Ризик венозних тромбозів такий же, як у тамоксифену. Враховуючи різноманітність потреб пацієнток, ралоксифен можна вважати препаратом вибору для жінок, які раніше перенесли рак молочної залози, мають високий ризик остеопорозу і їм не надокучають вазомоторні симптоми.

**Мета ЗГТ** — створити “замісний” гормональний фон, якомога подібніший до фізіологічного. Під час фолікулярної фази менструального циклу рівень естрадіолу коливається в межах 40—100 пг/мл. Для більшості жінок для запобігання остеопорозу і серцево-судинним захворюванням достатньо рівня цього гормону 50—60 пг/мл. Водночас навіть мізерне зростання рівня естрогенів понад оптимальний рівень вважають небезпечним.

**Кон’юговані естрогени** — це суміш принаймні 10 природних гормонів, які отримують із сечі вагітних лошиць. Основним компонентом тут є естрон сульфат, проте виявлено також біологічну активність еквіліну та деяких інших речовин. Кон’юговані естрогени можна отримувати також із сої та ямсу.

**Синтетичні естрогени** при оральному застосуванні набагато потужніші, ніж природні. Стандартна доза етинілестрадіолу для ЗГТ приблизно у 5 разів менша від тієї, яка застосовується для гормональної контрацепції. Ефект етинілестрадіолу в дозі 5 мкг на день еквівалентний ефекту стандартної дози кон’югованих естрогенів (0,625 мг на добу) та мікронізованого естрадіолу в дозі 1 мг на добу.

**Оральні естрогени** мають виражений ефект “першого проходження” через печінку, який спричинює втрату до 30% їх активності. Неоральне застосування естрогенів дає змогу оминати низку проблем, які супроводжують оральне їх приймання. Для трансдермальної терапії застосовують пластирі, які вивільняють від 0,025 до 0,1 мг/добу естрадіолу. При цьому рівень препарату в крові є досить стабільним та становить від 40—50 до 70—100 пг/мл, залежно від його дози у пластирі. Можливе, проте, зростання рівня цього гормону до 200 пг/мл. Трансдермальні препарати естрогенів придатні для застосування як у неперервному, так і циклічному режимі.

Для жінок із вираженою вульвовагінальною атрофією оптимально вводити препарат трансвагінально у формі **мазей та кремів** (достатньо дози 0,15—0,625 мг кон’югованих естрогенів на добу). Можна застосовувати також силіконові кільця, які містять 2 мг естрадіолу, що поступово вивільняється впродовж місяця. Такі препарати забезпечують суттєвий місцевий ефект і майже не діють системно.

Важливою проблемою є застосування в ЗГТ **прогестинів**, що дає змогу “протистояти” негативним впливам естрогенів на ендометрій. Треба враховувати, що прогестини можуть спричинити ефект, подібний до передменструального синдрому, та суттєво зменшують кардіопротекторну й антистресову дію естрогенів і можуть впливати на метаболізм вуглеводів. Для запобігання цим ефектам пропонують вагінальне застосування прогестинів, що забезпечує максимальний вплив на матку з мінімальним системним ефектом.

Ще одна пропозиція — застосування **антиандрогенних прогестеронів** (наприклад, ципротерону ацетату) або тиболону (синтетичного аналога прогестерону, який не спричинює маткових кровотеч). Тиболон призводить до стійкої атрофії ендометрію при одночасній високій естрогенній насиченості нижніх відділів статевих шляхів. Водночас цей препарат у дозі 2,5 мг/добу ефективно впливає на симптоми менопаузи та сповільнює прогресування остеопорозу. Можливо, він є кардіопротектором. Тиболон доцільно призначати жінкам із гормонозалежними пухлинами, ендометріозом та доброякісними мастопатіями.

Для запобігання гіперплазії ендометрію призначають еквівалентні дози прогестинів (напр., 5—10 мг/день медроксипрогестерону ацетату, або 100—300 мг/день мікронізованого прогестерону) тривалістю принаймні 10 днів. Водночас жінка постійно приймає естрогени (напр., 0,625 мг/добу кон’югованих естрогенів). Вищі дози естрогенів вимагають призначення вищих доз прогестинів

та тривалішого їх приймання. У послідовному режимі ЗГТ тривалість приймання прогестинів є важливішою, ніж їх доза (наприклад, 10—12-денна експозиція ефективніше запобігає негативним впливам естрогенів, ніж 7-денна).

У послідовному режимі ЗГТ кровотечі прориву бувають у 80% жінок. Постійна комбінована терапія, метою якої є досягнення аменореї, у перші 6 місяців часто спричинює нерегулярні кровотечі і кровомазання. Вважають, що це можна пояснити локальною секрецією ендотеліального фактору росту, оскільки ендометрій у цих випадках атрофічний. Тривалі кровомазання припиняються тільки після корекції терапії; можна призначити схему із постійним комбінованим прийманням препаратів упродовж лише 25 днів кожного місяця.

### ОЦІНКА СПІВВІДНОШЕННЯ КОРИСТЬ/РИЗИК ЗАМІСНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Мета ЗГТ — полегшення вазомоторних симптомів менопаузи, лікування атрофії піхви та запобігання остеопорозу. Таке лікування можна призначити короткими курсами для поліпшення самопочуття пацієнтки, проте можна обговорити з жінкою і можливість тривалої ЗГТ — не тільки з метою захисту від остеопорозу, а й як потенційне запобігання серцево-судинній патології, когнітивному зниженню та хворобі Альцгеймера. Ефект триває стільки ж, як лікування; з припиненням ЗГТ ризик виникнення названої патології знову зростає.

#### Користь від ЗГТ

**Вазомоторна симптоматика.** Відомо, що замісна терапія естрогенами пом'якшує вазомоторні симптоми менопаузи (припливи). Проблема полягає лише у виборі оптимальної форми препарату. Відомо, що клінічно достатні до-

#### **Суб'єктивне сприйняття замісної гормональної терапії**

*Жінки, яким призначили або які самі обрали ЗГТ, загалом здоровіші, стрункіші, фізично активніші та частіше займаються професійною діяльністю, ніж їх однолітки. Більшість із них перенесли оофоректомію та мали менопаузу раніше, ніж у середньому в популяції.*

*Побоювання захворіти на рак молочної залози спонукає багатьох жінок відмовитись від ЗГТ. У США серед громадськості побутує думка, що саме це онкологічне захворювання є основною причиною смерті жінок. Багато хто вважає, що лише невисокий відсоток смертей зумовлений серцево-судинною патологією. Статистика ж свідчить навпаки – кожна третя жінка віком понад 65 років страждає хоча б від мінімальних проявів серцево-судинних хвороб, натомість ризик раку молочної залози у цьому ж віці становить 1 на 36. Загалом від серцево-судинної патології помирає 30–40% жінок, а основною онкологічною причиною смерті в постменопаузі є рак легень.*

зи кон'югованих естрогенів спричинюють гіпоандрогенний статус за рахунок індукції зростання рівня глобуліну, який зв'язує статеві гормони. Це спричинює перехід більшої кількості ендogenous тестостерону у зв'язаний стан і може негативно позначитися на статевій функції пацієнтки. Отже, можливо, доречно було б призначати кон'юговані естрогени у поєднанні з андрогенами (наприклад, метилтестостероном), тим паче, що при цьому клінічного ефекту досягають при меншій дозі естрогену.

Сучасні препарати естрогенів вводять орально або трансдермально. Кожен із цих варіантів має свої недоліки: різну біодоступність, ефект першого проходження через тонку кишку та печінку (оральні) та дерматологічні реакції (трансдермальні препарати). Ці проблеми можна обійти при інтраназальному введенні естрогенів (Studd і співавт.). Інтраназальні аплікації естрадіолу (200 мкг/добу) в одному з досліджень у 75% випадків знімали вазомоторні симптоми через 4 тижні лікування, а в дозі 300 мкг/добу впродовж 3 місяців нормалізували процеси обміну в кістковій тканині. Побічні ефекти обмежувалися слабо або помірно вираженими місцевими реакціями.

**Запобігання остеопорозу та його лікування.** Замісна терапія естрогенами суттєво сповільнює процеси обміну в кістковій тканині та запобігає її втраті в постменопаузі. Доза, еквівалентна 0,625 мг/добу кон'югованого естрогену, зменшує ризик остеопоротичних переломів на 30—60%. Аналогічно діють трансдермальні препарати естрогенів, які ефективні починаючи з дози 0,025 мг/добу естрадіолу.

Хоч ЗГТ зменшує ризик остеопоротичних переломів стегна, існують й інші фактори, які впливають на цей ризик. У шведському дослідженні (Michaelsson et al.) виявлено значущу кореляцію між фактом приймання ЗГТ та масою тіла й фізичною активністю. Протекторний ефект ЗГТ був найпомітніший у тендітних жінок, які майже не займалися фізкультурою (менше години на тиждень), що свідчить про найбільшу ефективність ЗГТ саме в жінок групи найвищого ризику.

ЗГТ сповільнює резорбцію кісткової тканини зубних альвеол, що викликає поліпшення стоматологічного здоров'я жінок у постменопаузі та запобігання гінгівіту й періодонтиту.

Проте проблема профілактики остеопорозу в старших жінок не вичерпується ЗГТ. Низька щільність кісткової тканини та переломи загрожують усім жінкам у постменопаузі, незалежно від того, приймають вони ЗГТ чи ні. Національна фундація остеопорозу рекомендує досліджувати щільність кісток усім жінкам у постменопаузі, незалежно від їхнього естрогенного статусу. Пацієнтки, в яких цей показник низький, потребують додаткового лікування, наприклад, додавання до ЗГТ біфосфонатів (алендронат 5 мг/день), які в цьому разі діють як синергісти. Досліджують можливість поєднаного застосування в таких пацієнток ЗГТ та препаратів фтору.

**Сечостатеві шляхи.** Під час приймання естрогенів у вагінальному цитологічному мазку відбуваються зміни від переважно парабазальних клітин до поверхневих. Водночас із цими змінами знижується рН піхви, збагачується кровопостачання її слизівки до рівня, типового для пременопаузи, та знижується частота урогенітальних інфекцій. Для максимального впливу на сечостатеві шляхи найдоцільніше застосовувати піхвове введення естрогенів (напр., вагінальне кільце з естрадіолом, яке вивільняє по 2 мг препарату на добу впродовж 12 тижнів).

**Серцево-судинна патологія.** На підставі накопичених епідеміологічних даних можна стверджувати, що ЗГТ зменшує частоту серцево-судинних захворювань та, можливо, цереброваскулярної патології на 25—50% порівняно з жінками, які такого лікування не приймають. Протективну дію естрогену тут можна

пояснити його позитивним впливом на метаболізм ліпідів, що становить 25% від загального ефекту. Замісна гормональна терапія посилює метаболізм спожитих жирів і пригнічує їх перекисне окислення. Водночас естрогени позитивно впливають на метаболізм вуглеводів, гемодинаміку та пригнічують утворення атероматозних бляшок. Ультрасонографічні дослідження у жінок з атеросклерозом, які приймають ЗГТ, свідчать, що перебіг захворювання у них був менш важким, що дослідники пояснюють як безпосереднім впливом гормонів на сонні артерії, так і непрямим — на обмін ліпопротеїдів.

Вважають, що естрогени позитивно впливають на фібриноліз та зменшують вміст фібриногену у плазмі до рівня, типового для пременопаузи. Естрогени знижують вміст гомоцистеїну у плазмі крові (який є вагомим фактором серцевого ризику), особливо в осіб, у яких цей рівень перевищує норму. Більшість досліджень свідчить про спроможність естрогенів зменшувати кумуляцію жиру на тулубі, що також сприяє зменшенню ризику серцевої патології. Натомість вплив ЗГТ на модифікацію резистентності до інсуліну, яка характерна для постменопаузи, поки що остаточно не встановлено.

У поки що єдиному рандомізованому клінічному дослідженні впливу ЗГТ на серцево-судинну патологію (The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)) з'ясували, що ЗГТ не є ефективною у вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань у пацієток, які до призначення гормонів хворіли впродовж 4 років і більше. У перший рік ЗГТ у таких жінок було навіть більше ускладнень порівняно з групою плацебо, хоч на 4-й і 5-й роки простежувалася виразна тенденція до зменшення частоти ускладнень.

Дані про вплив ЗГТ на частоту і важкість інсульту у старших жінок суперечливі. У деяких дослідженнях такого ефекту не виявлено; в інших — спостерігають зменшення частоти та важкості ураження мозку.

**Настрій та когнітивна функція.** Вивчення впливу статевих стероїдів на мозок вважають одним з найперспективніших напрямів сучасних досліджень. Нині маємо переконливі дані про те, що існує позитивний ефект естрогенів на функцію нервової тканини (ріст, синаптичну активність та ін). Естрогени пригнічують відкладання амілоїду в мозку та посилюють його холінергічну активність — процеси, які є вирішальними в прогресуванні хвороби Альцгеймера. Оскільки усі ці впливи опосередковані ЕР-альфа і ЕР-бета, ефект естрогенів майже завжди пригнічується прогестинами.

Естрогени позитивно впливають на настрій та пам'ять (натомість дія прогестинів у цьому протилежна). Дію естрогенів на окремі ланки когнітивної функції остаточно не з'ясовано, проте відомо, що від ЗГТ більше “виграють” вербальні зони порівняно з “математичними” та просторовими.

Механізму захисного впливу естрогенів проти хвороби Альцгеймера остаточно не з'ясовано. Вважають, що такий ефект збільшується із зростанням тривалості терапії. Загалом, проте, ці дані неоднорідні і певною мірою песимістичні, оскільки естрогени хоч і сповільнюють розвиток симптоматики, однак неспроможні спинити прогресування хвороби.

### **Ризик, зумовлений ЗГТ**

**Ідіосинкратичні реакції.** Екзогенні естрогени можуть спричинити гіпертензію, венозні тромбози та алергічні реакції. Особливо часто такі побічні ефекти виникають при оральному прийманні цих препаратів. Відомо, що гіпертензія виникає приблизно у 5% жінок, які застосовують оральні контрацептиви. У деяких випадках ЗГТ призводить до підвищення діастолічного і систолічного артеріального тиску, хоча цей ефект швидко зникає після відміни препаратів.

Оральні препарати естрогенів збільшують ризик венозних тромбоемболій, причому він найвищий у перші роки ЗГТ. Залежності доза—ефект тут не виявляли, як і залежності від одночасного приймання прогестинів. Ризик тромбоемболічних ускладнень найвищий у жінок, які мали тромбоемболії раніше, зокрема, на фоні застосування гормональної контрацепції.

**Кровотеча із статевих шляхів.** Кровотеча із статевих шляхів на фоні ЗГТ є симптомом, який викликає в пацієнток велику тривогу. Клініцист повинен вміти диференціювати метрорагію, типovu для обраної схеми ЗГТ, оскільки несподівана кровотеча може бути симптомом гіперплазії або раку ендометрію. При будь-якій атиповій кровотечі пацієнтка потребує поглибленого обстеження, незалежно від даних сонографічного огляду, оскільки патологія ендометрію може бути навіть при його товщині до 4 мм.

Абляція ендометрію є ефективним методом лікування жінок, у яких кровотеча виникає на фоні послідовного режиму ЗГТ. Після цієї малотравматичної процедури лікування в багатьох випадках можна відновити.

**Патологія ендометрію.** Вона трапляється при монотерапії естрогенами у жінок, які мають матку. Ризик раку ендометрію в таких жінок у 2—8 разів вищий, ніж у середньому в популяції. Набагато частіше, ніж рак, у таких пацієнток виявляють гіперплазію ендометрію.

Вважають, що додавання до схеми ЗГТ прогестинів знижує ризик раку ендометрію без зменшення клінічної ефективності терапії, хоч і не елімінує його повністю. Зокрема, у скандинавському дослідженні з'ясовано, що при ЗГТ тривалими циклами (12 тижнів) ризик гіперплазії та раку ендометрію є набагато вищим, ніж при традиційній послідовній терапії з тривалістю циклу 1 місяць.

Незважаючи на зростання ризику раку ендометрію, летальність від цієї патології в пацієнток, що приймають ЗГТ, не зростає пропорційно цьому показнику. Можливо, індукована гормонами неоплазія менш агресивна, ніж спонтанний рак ендометрію. До того ж такі пацієнтки перебувають під ретельнішим спостереженням, що сприяє ранній діагностиці та своєчасному лікуванню захворювання.

**Рак молочної залози.** На підставі ранніх досліджень ефектів ЗГТ вважали, що екзогенні естрогени збільшують ризик раку молочної залози на 10%. Невдалий аналіз 51 епідеміологічного дослідження свідчить, що відносний ризик цього новоутвору становить 2,3% на кожен рік приймання ЗГТ і знижується до початкового рівня після її відміни. Припускають, що додатковий ризик становить факт наявності раку молочної залози в родичок пацієнтки та що в певній групі жінок естрогени призводять до цього новоутвору раніше, ніж в інших, проте критеріїв виявлення такої групи ризику поки що немає.

Простежується тенденція до зростання ризику раку молочної залози із збільшенням тривалості ЗГТ. При її тривалості до 5 років ризик загалом невисокий, тоді як приймання естрогенів 10 років і більше викликає вагомий застереження. У шведському дослідженні з'ясували, що найвищим був ризик раку молочної залози у жінок, які довго приймали естрогени водночас із прогестинами.

Натомість летальність від раку молочної залози серед жінок, які приймають ЗГТ, є, як не парадоксально, нижчою, ніж у популяції, а тривалість виживання — вищою, що частково пояснюють діагностикою захворювання на ранніх стадіях.

Загалом, на фоні середніх доз естрогенів ризик раку молочної залози зростає на 20—30% у жінок із схильністю до цього захворювання. Питання полягає лише в ідентифікації такої групи підвищеного ризику. Клініцист повинен також пам'ятати, що ЗГТ зменшує чутливість мамографії, оскільки під впливом екзогенних гормонів тканини молочної залози стають щільніші.

### ЗГТ при деяких захворюваннях

**Гінекологічні новотвори.** Burger зі співавт. вважають, що ЗГТ можна призначати пацієнткам, лікованим з приводу раку ендометрію I і II стадій без ризику рецидиву або смерті, спричиненої цим захворюванням, проте ці висновки не ґрунтуються на конкретних дослідженнях. Вони ж висловлюють думку, що ЗГТ не має негативного впливу при плоскоклітинному раку шийки матки, піхви і вульви, а також на тривалість виживання після перенесеного раку яєчників. Проте італійська група дослідників, що аналізувала 4 європейських контрольованих дослідження, вважає, що при раковій яєчників існує невеликий стимулюючий ефект ЗГТ. Загалом, призначаючи ЗГТ пацієнткам після лікування гінекологічних новотворів, потрібно перш за все спиратися на докладний анамнез (у т. ч. сімейний).

**Цукровий діабет.** У жінок, які хворіють на цукровий діабет, у менопаузі суттєво зростає ризик серцево-судинних захворювань, що пояснюють наявністю

*Кількість жінок, які перенесли радикальне лікування раку молочної залози, з кожним роком зростає. Крім того, хіміотерапія цього новотвору у відносно молодому віці може призводити до пригнічення функції яєчників і, як наслідок, ранішої менопаузи. Вважають, що ризик рецидиву пухлини в таких випадках дуже невеликий. Усе ж цим пацієнткам доцільніше рекомендувати альтернативні методи впливу на симптоми менопаузи: дієту і дозоване фізичне навантаження для запобігання серцево-судинній патології, контроль маси тіла та селективні модулятори естрогенових рецепторів (тамоксифен) для профілактики остеопорозу. Жінкам, які страждають від вазомоторної симптоматики, можна призначати невеликі дози прогестинів, проте деякі онкологи вважають, що будь-які статеві гормони в таких випадках протипоказані. Якщо ж усе-таки вирішують застосувати ЗГТ, обирають найнижчі ефективні дози естрогенів; такі пацієнтки потребують особливо ретельного спостереження.*

гіпертригліцеридемії — незалежного фактору ризику цієї патології. Естрогени в низьких та середніх дозах підвищують чутливість до інсуліну, отже, можуть бути корисними для пацієнок, які хворіють на діабет II типу. Результати кількох досліджень свідчать про те, що ЗГТ знижує ризик серцево-судинних захворювань у постменопаузі в таких жінок. Перевагу віддають неоральним формам естрогенів, особливо у разі наявності гіпертригліцеридемії.

**Системний червоний вовчак.** Співвідношення користь/ризик від ЗГТ при цій хворобі остаточно не дослідили. Ризик інфаркту міокарда у постменопаузі у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) у 10 разів вищий, ніж у загалом здорових жінок такого ж віку, а від нефатальних серцево-судинних ускладнень страждає 5—8% таких пацієнок. Крім того, зумовлений менопаузою ризик остеопорозу (менопауза в таких жінок може наставати раніше під впливом лікування циклофосфамідом) зростає внаслідок лікування глюкокортикоїдами. Переломи в

таких пацієнток трапляються у 5 разів частіше, ніж загалом у популяції. Можливість призначення ЗГТ при СЧВ вивчають, зокрема, у великому дослідженні, яке розпочали у США в 1997 році. В одному з невеликих досліджень, у якому спостерігали за ефектом ЗГТ у таких пацієнток упродовж 35 місяців, не виявили зростання частоти та важкості загострень СЧВ, що дає підставу сподіватися, що такі жінки добре переносять ЗГТ.

**Розсіяний склероз.** У пілотному дослідженні впливу менопаузи та ЗГТ на перебіг розсіяного склерозу з'ясували, що під впливом менопаузи захворювання загострюється, натомість ЗГТ сприяє стиханню симптомів.

**Остеоартрит.** Частота остеоартриту з настанням менопаузи суттєво зростає, проте роль дефіциту естрогенів у патогенезі захворювання невідома. Нещодавно в одному з невеликих досліджень з'ясували, що жінки, які приймають ЗГТ, мають вищий ризик остеоартриту, причому він зростає із збільшенням тривалості приймання статевих гормонів.

**Паркінсонізм.** Дані про вплив екзогенних естрогенів на перебіг хвороби Паркінсона у жінок у менопаузі суперечливі. Недавні дослідження вказують на те, що естрадіол може відігравати роль як слабого продопамінергічного (антипаркінсонічний) агента; дослідники вважають, що невеликі трансдермальні дози естрадіолу будуть корисними для таких пацієнток.

**Епілепсія.** У звіті Британської асоціації епілепсії (єдиному поки що дослідженні цієї проблеми) повідомляють про те, що збільшення частоти нападів було у 29% жінок, які в минулому приймали ЗГТ, і лише у 18% тих, хто приймав її на час дослідження.

## **Висновки**

Менопауза, хоч і не є хворобою, має суттєві клінічні наслідки. Ми наполягаємо на тому, що будь-яке лікування в цей період життя повинно бути спрямоване на наявну симптоматику і враховувати профіль ризику конкретної пацієнтки. Завдання клініциста — навчити жінку адекватно сприймати зміни, з якими вона стикається в цьому віці, залишатися здоровою, енергійною і радіти життю. Результати численних проспективних досліджень, які закінчуються у третьому тисячолітті, дадуть змогу глибше зрозуміти ефект дефіциту естрогенів та запропонують гнучкі схеми лікування короточасних та тривалих наслідків менопаузи. Наразі ж лікар мусить допомогти пацієнтці вирішити, яка терапія їй підходить, і мусимо визнати, що така співпраця нелегка. Оскільки різні жінки реагують на нинішні методи лікування неоднаково, важливо вчасно коригувати призначення — як при ЗГТ, так і при альтернативних підходах. До того ж із віком потреби таких пацієнток змінюються, отже, жодне з призначень не можна вважати "пожиттєвим".

Підготувала *Зореслава Горденчук*