

## ЧОМУ ДОЦІЛЬНО ПРОВОДИТИ ЗАМІСНУ ГОРМОНАЛЬНУ ТЕРАПІЮ (короткий виклад)

Why HRT makes sense

J. C. Gallagher, B. S. Hulka, V. Ravnikar, A. C. Villablanka  
Patient care, August 1996: 166—192

*Замісна гормональна терапія у менопаузі збільшує очікувану тривалість життя жінок та поліпшує його якість. Проте її можливості здебільшого не використовуються. Пацієнток слід інформувати про позитивний вплив замісної гормональної терапії на серцево-судинну та інші системи, як і про помірний ризик, пов'язаний із прийманням препаратів.*

*Незважаючи на те, що замісна гормональна терапія (ЗГТ) у менопаузі збільшує очікувану тривалість та підвищує якість життя, значна частина жінок не користується її можливостями. Далеко більше жінок помирає від ішемічної хвороби серця, ніж від гормонозалежного раку молочної залози та ендометрія. На жаль, про ризик ЗГТ, який є порівняно невисоким, знають усі, натомість про її місце у профілактиці серцево-судинних захворювань говорять мало.*

*Ризик гіперплазії ендометрія при ЗГТ значно знижується за умови введення у схему лікування прогестинів. Нині можна дібрати індивідуальне для кожної пацієнтки лікування із мінімальною ймовірністю небажаних побічних наслідків. На жаль, більшість жінок одержує лише короткотривалу ЗГТ на початку менопаузи при патологічному її перебігу, що не відіграє особливої ролі у профілактиці захворювань серцево-судинної системи та остеопорозу — ускладнень, котрі розвиваються у подальші 20—30 років життя.*

### Симптоми менопаузи

Симптоми, від яких страждають жінки у клімактеричному віці, можна поділити на дві основні групи: пов'язані із вазомоторними розладами та атрофією сечових та статевих органів. Також можуть виникати лабільність настрою, порушення статевої функції, розлади пам'яті та пізнання.

### Вазомоторні розлади

Основними симптомами цієї групи є приливи, нудота, блювання, запаморочення, підвищене потовиділення, серцебиття, профузне пітіння вночі. Інколи виникає дратівливість, нервозність, підвищена втомлюваність, депресія, неможливість зосередити увагу. Можливі метаболічні розлади, порушення серцевого ритму та підвищення артеріального тиску.

Приливи виникають у 75% жінок, проте лише 30% звертаються з цього приводу для лікування. Частіше цей симптом спостерігається при хірургічній менопаузі, а в жінок із надмірною масою тіла — значно рідше. Приливи непокоять пацієнток переважно протягом року, проте у 24% випадків — і до 5 років. Відчуття жару виникає в обличчі, шиї, грудях та триває 2—5 хвилин, хоч температура шкіри у цих місцях може бути підвищеною до 10—15 хвилин. Факторами, що провокують приливи, є підвищена температура зовнішнього середовища, алкоголь, гарячі напої, гостра їжа.

ЗГТ пом'якшує вазомоторні розлади вже на початку лікування, буквально у перші дні. Проте після припинення лікування симптоматика відновлюється, чого можна частково уникнути, поступово відмінюючи препарати.

Для жінок із раком молочної залози та ендометрія в анамнезі оптимальними препаратами для ЗГТ є прогестини, ефективність яких можна порівняти з естрогенами. Як свідчать дані клінічних досліджень, під впливом мегестролу ацетату приливи не зникають лише у 26% пацієток, у тому числі важкі — у 17%, тоді як до лікування вони непокоїли 100% жінок.

Є й інші препарати, що пом'якшують вазомоторні симптоми. Це клонідину гідрохлорид, якому властиві, проте, посередня ефективність та ряд небажаних впливів, та тиболон — анаболічний стероїд із слабкою андрогенною та прогестинною дією. Є дані про ефективність даназолу, який зменшує частоту приливів на 50%.

### **Атрофія сечових та статевих органів**

У піхві, статевих губах, уретрі та сечовому міхурі (зона трикутника) є значна кількість естрогенних рецепторів. При зменшенні секреції естрогенів ці органи атрофуються. У слизівках і шкірі знижується вміст колагену, товщина жирового прошарку, зменшується здатність тканин утримувати вологу. Стінки піхви стають тонкими, блідими, втрачають еластичність. Шкірні залози виділяють менше секрету у відповідь на сексуальні подразники. Через потоншення слизівки стінки сечового міхура та уретри тісно прилягають до входу у піхву. Зниження естрогенної насиченості організму супроводжується дизуричними явищами, у т. ч. частими випорожненнями сечового міхура та нетриманням сечі (уретральний синдром). Все це негативно впливає на статеву функцію.

У частини жінок виникає старечий, або атрофічний вульвовагініт, при якому спостерігається часте випорожнення сечового міхура з імперативними позивами та біль у ділянці лона, що не супроводжується, проте, об'єктивними симптомами запалення сечових шляхів. Стінка піхви, яка стала тонкою, легко уражується при травмах та інфікуванні. Аплікація препаратів естрогенів у формі крему протягом 2—3 тижнів значно зменшує атрофічні явища, сприяє регенеративним процесам, проте не усуває уретральний синдром. На відміну від естрогенів, прогестини та інші неестрогенні препарати в такій ситуації є неефективними.

### **Когнітивна функція**

Ядерні рецептори до естрогенів було виявлено у гіпофізі, епіфізі, лімбічній системі та корі головного мозку. Очевидно, естрогени здійснюють позитивний, залежний від дози вплив на настрій та когнітивну функцію, особливо на вербальну пам'ять.

### **Вплив на емоційну сферу**

ЗГТ позитивно впливає на настрій, особливо у менопаузі після екстирпації матки і оофоректомії. Відзначається помітне зниження частоти депресії у жінок старечого віку під впливом гормональних препаратів.

Введення у схему ЗГТ прогестинів значно зменшує ейфоричний ефект естрогенів, причому зниження настрою виразно припадає на період приймання прогестинів.

### Вплив на пам'ять

Перші дані про поліпшення пам'яті під впливом ЗГТ одержано у 60-ті роки. Нині відомо, що естрогени впливають в основному на вербальну пам'ять практично не змінюють просторову.

### Вплив на хворобу Альцгеймера

Починаючи з віку 65 років, поширеність хвороби Альцгеймера через кожні 4,5 року збільшується у два рази. Оскільки це захворювання виникає у жінок у 3—4 рази частіше, вже довгий час припускалось, що до його патогенезу залучено естрогени. Проте лише недавні дослідження засвідчили зменшення ризику хвороби Альцгеймера та інших деменцій на 30% внаслідок замісної естрогенотерапії у постменопаузі. Ризик цей зменшується із збільшенням тривалості ЗГТ та збільшенням доз препаратів. Крім того, виявлено поліпшення когнітивної функції у жінок із хворобою Альцгеймера під впливом екзогенних естрогенів.

### Кардіоваскулярні ефекти

Від серцево-судинних захворювань помирає 36% жінок. Це основна причина смерті пацієток похилого віку. Для порівняння: від раку молочної залози помирає 4% жінок, від раку статевих органів — 2%, а від переломів кісток на фоні остеопору — 2,5%. Вік та стан менопаузи є незалежними факторами серцевого ризику.

Із менопаузою пов'язаний ряд процесів, які негативно впливають на серцево-судинну систему:

- зміна реактивності судин, а саме переважання вазоконстрикції над вазодилатацією;
- зростання рівня фібриногену та адгезивних властивостей тромбоцитів, що призводить до гіперкоагуляції;
- зміна ліпідного спектру крові: зростання рівня ліпопротеїдів низької густини, посилене накопичення холестерину у стінці аорти.

Позитивний вплив ЗГТ на серцево-судинну систему переконливо демонструють дані Framingham Heart Study та Nurses' Health Study. При застосуванні естрогенів ризик серцево-судинних захворювань зменшувався на 50%, а смертність — на 35—40%. Водночас зменшувався ризик інсульту.

За даними Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), при застосуванні лише естрогенів або при їх поєднанні з прогестинами у крові зростає рівень ліпопротеїдів високої густини, знижується вміст ліпопротеїдів низької густини та фібриногену. На концентрацію інсуліну та артеріальний тиск ці препарати не впливають.

Довгий час вважали, що ЗГТ впливає на серцево-судинну систему головним чином через зміну ліпідного спектру крові. Нині вважається, що на 25—50% їх дія обумовлена кардіопротекцією. Окрім того, прямий вплив на судинну стінку так само важливий, як і зміни ліпідного профілю.

Припускають, що естрогени пом'якшують усі патогенетичні ланки атеросклерозу. Зокрема, вони пригнічують адгезію лейкоцитів до ендо-

*При застосуванні естрогенів ризик серцево-судинних захворювань зменшувався на 50%, а смертність — на 35–40%. Водночас зменшувався ризик інсульту.*

телію судин, мають антипроліферативний вплив на міоцити судинної стінки, регулюють процеси скорочення та розслаблення гладкої мускулатури цієї локалізації та захищають холестерин від окислення і таким чином запобігають проникненню його у товщу стінки судин.

Дані про оптимальний час для призначення ЗГТ з метою профілактики серцево-судинних захворювань суперечливі. Вважають, що найпомітніший ефект від приймання гормональних препаратів спостерігається у жінок із високим ризиком цих хвороб.

### **Вплив ЗГТ на кісткову тканину**

Маса кісткової тканини збільшується до віку 35 років, після чого у ній починають переважати процеси резорбції. Є низка факторів ризику остеопорозу, на які вплинути неможливо: похилий вік, рання менопауза, родинна схильність, належність до білої або жовтої раси. Друга група чинників піддається корекції: зловживання алкоголем, куріння, погане харчування, синдром Кушінґа, захворювання печінки та нирок, приймання деяких препаратів (антациди, що містять алюміній, фуросемід, протисудомні препарати, гепарин, ґлюкокортикоїди), малорухомий спосіб життя.

На початку менопаузи маса кісткової тканини зменшується щороку на 2%, надалі — на 1%. При вищій інтенсивності резорбтивних процесів виникає остеопороз, що призводить до переломів, особливо кісток зап'ястка, хребта та стегна. Переломи стегнової кістки супроводжуються, як звичайно, інвалідністю. Смертність унаслідок ускладнень цієї патології сягає 15—20%.

ЗГТ з метою профілактики остеопорозу хребта доцільно розпочати з настанням менопаузи, а остеопорозу стегна — з 70 років. Така терапія не лише сповільнює резорбцію кісткової тканини, а й підвищує її міцність за рахунок заповнення утворених порожнин, хоч нові кісткові пластинки при цьому не утворюються. Естрогени мають таку ж ефективність, як алендронат натрію та лососевий кальцитонін — препарати, які прицільно застосовують для лікування остеопорозу.

Естрогени у добовій дозі 0,625 мг (максимальна доза — 1,25 мг на добу) при циклічному режимі приймання у більшості випадків адекватно захищають кісткову тканину від остеопорозу. Збільшення щільності кісток хребта становить у середньому 3—5%, а при високих дозах естрогенів сягає 5—10%. Після відміни препаратів ефект утримується лише протягом часу, що дорівнює тривалості курсу ЗГТ. Ряд авторів вважає, що для захисту кісткової тканини у старечому віці доцільно призначати ЗГТ на 15 або навіть більше років.

Певним чином на пригнічення резорбтивних процесів впливають і проґестини, проте ефект їх настільки незначний, що жінкам після гістеректомії призначати їх недоцільно.

### **ЗГТ та ризик гормонозалежного раку**

Зв'язок між ЗГТ та підвищеним ризиком гормонозалежного раку є аргументом, що змушує більшість жінок відмовитись від гормональних препаратів. Проте корисний вплив ЗГТ, що полягає у зменшенні ризику серцево-судинних захворювань, переломів, зумовлених остеопорозом, зменшенні загальної смертності та зниженні частоти хвороби Альцгайма, значно перевищує ризик виникнення раку ендометрія та молочних залоз. Окрім того, при введенні у терапевтичну схему проґестинів на 50% зменшується ризик раку товстої кишки — третьої за частотою причини смерті жінок від злоякісних пухлин.

### Рак ендометрія

ЗГТ самими лише препаратами естрогенів (без прогестинів), особливо тривала, суттєво підвищує ризик гіперплазії та раку ендометрію. Після 10—15 років такої терапії ризик виникнення раку ендометрія зростає майже у 10 разів (для порівняння: частота цього захворювання у популяції становить 21,5 на 100 000). Проте це стосується загалом початкових стадій захворювання, для яких характерний добрий прогноз.

Тому естрогенотерапія є методом вибору для гістеректомованих осіб, тоді як для зменшення ризику раку ендометрію пацієнткам, що мають матку, доцільно призначити прогестини на 10 днів щомісяця. У дослідженні PEPI підтверджено ефективність таких схем:

- СЕЕ\* 0,625 мг протягом 28 днів + МРА\*\* 10 мг протягом перших 12 днів місяця;
- СЕЕ 0,625 мг + МРА 2,5 мг у постійному режимі;
- СЕЕ 0,625 мг + мікронізовані прогестини 200 мг на перші 12 днів місяця.

Хоч при застосуванні ЗГТ ризик раку ендометрія і вищий, ніж у жінок, які не приймають гормональних препаратів, мала кількість випадків суттєво не змінює загальної захворюваності. Слід зауважити, що ця пухлина частіше виникає у жінок з ожирінням, гіпертензією та діабетом, незалежно від приймання ними ЗГТ.

### Рак молочної залози

Довгий час вважали, що естрогенні препарати є мітогенним фактором, який провокує виникнення раку молочної залози. Проте нині є думка, що збільшення частоти цього захворювання у жінок, які приймають ЗГТ, пов'язане головним чином із раннім його виявленням і, як наслідок, зростанням шансів на повне одужання.

Дослідження Nurses Health Study з'ясувало, що ризик раку молочної залози корелює із дозами естрогенів та тривалістю їх застосування. Так, відносний ризик цього захворювання для жінок, що приймають естрогени як єдиний препарат або у поєднанні з прогестинами, становить 1,3—1,4, а за умови такої терапії протягом щонайменше 5 років зростає у 60-річному віці до 1,7.

В іншому дослідженні (Breast Cancer Detection Demonstration Project) не виявлено суттєвого зростання ризику інвазивного раку, натомість ризик раку *in situ* збільшувався в 1,4 разу при застосуванні лише естрогенів та у 2,3 — при комбінованих схемах. Лікування раку молочної залози на цій стадії не становить особливих труднощів.

За даними Американського ракового товариства, смертність від раку молочної залози у жінок, які приймали естрогени протягом 11 років, є на 16% нижчою, ніж за відсутності ЗГТ. При застосуванні гормональних препаратів у віці 40—59 років смертність від цього захворювання знижується на 30%, а у віці до 40 років — на 40%.

### ЗГТ у жінок із раком в анамнезі

Донедавна вважали, що рак ендометрія та молочної залози в анамнезі пацієнтки є абсолютним протипоказом для ЗГТ. Проте незважаючи на загальну тенденцію уникати призначення гормональних препаратів у таких ситуаціях, у деяких ви-

\* СЕЕ — кон'югований кінський естроген

\*\* МРА — медроксипрогестерону ацетат

падках ЗГТ може мати ряд суттєвих переваг. Наприклад, пацієнтці, що перенесла карциному *in situ* 1—2 роки тому та страждає від важких вазомоторних розладів, можна рекомендувати короткотривалий курс гормональної терапії. Перед прийняттям остаточного рішення слід переконатись у відсутності вузлуватих утворів у молочній залозі, при яких злоякісне переродження тканин протягом 10 років не спостерігається лише у 25% випадків навіть без застосування естрогенних препаратів (за відсутності вузлів можна сподіватися, що рак молочної залози протягом цього ж часу не виникне у 75% пацієнток).

Є тенденція і більш рішучого призначення ЗГТ при високому ризику серцево-судинних захворювань, проте невелика кількість даних не дає можливості сформулювати достатньо обґрунтовані рекомендації.

В одному з недавніх досліджень виявлено, що смертність серед жінок, які перенесли рак молочної залози та приймали після цього ЗГТ, навіть знижується. Це пояснюють більш уважним ставленням до свого здоров'я пацієнток, які приймають гормональні препарати. Вважають також, що відмова від ЗГТ у цих випадках супроводжується зростанням загальної смертності через серцево-судинні захворювання та причини, пов'язані з переломами на фоні остеопорозу.

## ДОДАТОК

### Практичні рекомендації для призначення ЗГТ

#### 1. Оцінка факторів ризику

Перед призначенням довготривалої ЗГТ слід оцінити індивідуальний ризик серцево-судинних захворювань, раку ендометрія та остеопорозу. Для цього необхідно:

- детально зібрати анамнез;
- зважити пацієнтку;
- виміряти артеріальний тиск;
- визначити рівень холестерину в крові;
- визначити щільність кісткової тканини за одним з біохімічних тестів.

#### 2. Вибір схеми ЗГТ

Пацієнткам, що перенесли гістеректомію, доцільно призначити естрогени як єдиний препарат; жінкам, які мають матку — естрогени у поєднанні з прогестинами.

#### Можливі схеми ЗГТ:

---

— естрогени + прогестини:

---

безперервний режим

— СЕЕ 0,625 мг/добу + МРА 2,5 мг на добу;

---

циклічний режим (для жінок, які бажають зберегти менструальну функцію)

— естрогени 0,625 мг/добу безперервно + прогестини 5-10 мг/добу протягом 10-14 днів кожного місяця.

---

— естрогени 0,625 мг/добу безперервно.

---

### 3. Вибір тривалості ЗГТ

Для суттєвого зниження ризику серцево-судинних захворювань та остеопорозу доцільно призначати ЗГТ на 10—20 і навіть більше років. Проте слід пам'ятати, що із збільшенням тривалості приймання естрогенів зростає ризик гормонозалежного раку.

### 4. Обсяг обстеження пацієнок, що приймають ЗГТ

Обсяг та частота проведення діагностичних процедур залежать головним чином від схеми ЗГТ.

При безперервній терапії лише естрогенами слід провести:

- бімануальне обстеження та біопсію ендометрія перед призначенням ЗГТ;
- з'ясування причини будь-якої кровотечі із статевих шляхів до одержання нормальних результатів за останні 6 місяців;
- вагінальне обстеження та біопсію ендометрія раз у рік протягом усього часу приймання препаратів.

При терапії естрогенами та прогестинами:

- вагінальне обстеження перед призначенням препаратів;
  - додаткове обстеження при кожній несвоєчасній кровотечі із статевих шляхів.
- При циклічному прийманні прогестинів на 1—10 день місяця нормальною є лише кровотеча відміни, яка настає на 10—15 день місяця.

При безперервному прийманні препаратів додаткове обстеження проводять при кожній кровотечі, інтенсивнішій від нормальної менструації, яка триває понад 10 днів, виникає частіше, ніж раз у місяць, і не припиняється після 10 місяців від початку терапії.

В обох випадках щороку слід проводити обстеження молочних залоз із мамографією.

### Коли не слід призначати ЗГТ?

#### Абсолютні протипокази:

- гормонозалежний рак (зокрема, молочної залози);
- захворювання печінки з активним перебігом;
- гострий тромбоз;
- кровотеча із статевих шляхів нез'ясованого генезу.

#### Відносні протипокази:

- хронічні захворювання печінки;
- важка гіперліпідемія;
- ендометріоз;
- тромбоемболія на фоні приймання гормональних препаратів;
- емболія легеневої артерії нетравматичного генезу;
- рак ендометрія без гістеректомії в анамнезі.

При раку молочної залози в анамнезі можна призначити короткотривалу ЗГТ до згасання симптомів менопаузи.

Підготувала *Зореслава Городенчук*

## НОВИЙ ГЕЛЬ ЕСТРАДІОЛУ: вплив на клімактеричні симптоми, фармакологічний профіль і метаболічні ефекти

За матеріалами симпозиуму,  
що відбувся 3—7 листопада 1996 року в Сідней, Австралія

Оральне призначення естрогену або, при показах, естрогену разом з прогестероном, стало стандартом як коротко-, так і довготривалого лікування наслідків менопаузи. Така замісна гормональна терапія (ЗГТ) має різноманітний вплив на метаболічні системи людини. Деякі впливи на метаболізм є бажаними (вплив на кісткові клітини і функцію артерій), тоді як інші є небажаними, а саме ефект на ренін-ангіотензинову систему і на рівень тригліцеридів у плазмі.

Нині є системи доставки як естрадіолу, так і прогестеронів, альтернативні оральним формам. Вони мають теоретичні переваги над таблетованими засобами як щодо нижчої ймовірності виникнення побічних дій, так і легкості застосування. Ці досягнення є важливими, оскільки дають змогу збільшити кількість пацієнок, що отримують ЗГТ, а також середню тривалість її застосування, що поліпшує довготривалі позитивні наслідки такого профілактичного лікування.

Призначення естрадіолу неоральним шляхом (трансдермальні гелі, пластирі чи підшкірні імплантати) полегшує клімактеричні симптоми, робить зворотною урогенітальну атрофію і зберігає кісткову тканину. Такий метод лікування також зменшує метаболічний вплив, оскільки вдається уникнути різкого зростання рівнів гормону в воротній вені печінки, що характерно для орального застосування. Вважають, що при неоральних шляхах ЗГТ вдається уникнути вплив печінки на метаболізм препарату, що знижує ризик виникнення ССЗ, які медіюються через зміни рівня субстрату реніну, зменшується вплив на систему гемостазу, а також на метаболізм інсуліну і ліпопротеїдів.

### **Негативні аспекти орального призначення ЗГТ**

Багато жінок вважають незручним щоденний прийом таблетованих форм як оральних контрацептивів, так і ЗГТ. Альтернативні шляхи доставки препаратів почали розробляти ще й тому, що стало відомо про два серйозні негативні моменти таблетованих форм ЗГТ.

По-перше, фармакокінетика оральних форм естрогену є нефізіологічною і спричинює значні коливання рівнів гормону в плазмі. По-друге, оральний прийом призводить до високих рівнів метаболітів естрогену в плазмі, деякі з яких мають небажаний, а часто і невідомий вплив на здоров'я жінок.

Після орального прийому естроген через ворітну вену потрапляє в печінку, де відбувається його суттєва модифікація, часто незворотня, до естроли, сульфату естроли та інших кон'югатів. Тому для досягнення бажаного ефекту потрібні досить високі дози оральних препаратів. Наприклад, трансдермальний естрадіол в дозі 50—100 мкг/день за своїм терапевтичним ефектом еквівалентний 1—2 мг/день орального естрадіолу.

Трансдермальні гелі є популярним засобом ЗГТ у Франції й інших європейських країнах і довели свою здатність зменшувати клімактеричні симптоми і зберігати кісткову тканину. Такі гелі, які містять 0,5—3 мг 17-бета-естрадіолу на одне застосування, наносяться на нижню частину торсу. Треба дати кілька хвилин, щоб гель підсох.

*Матеріал для публікації надало  
українське представництво фірми "Оріон"*