

# ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗІ\*



**J.V. PINKERTON**

д. мед. н., професор,  
медичний директор Центру  
здоров'я середнього віку,  
заступник завідувача кафедри  
з навчальних питань  
Університету Вірджинії,  
м. Шарлоттсвілл,  
штат Вірджинія, США

## **Клінічний випадок**

У здорової 53-річної жінки в менопаузі, яка не має надлишкової ваги, в анамнезі впродовж 8 місяців наявні менопаузальні симптоми, відзначається прогресування тяжкості приливів, нічної пітливості, порушення сну і втоми, що впливає на її роботу. Мати жінки мала рак молочної залози у віці 75 років. Результати недавньої мамографії негативні. Пацієнтка чула, що гормональна терапія може бути шкідливою, але її турбує порушення працездатності. Що б ви їй порадили?

## **КЛІНІЧНА ПРОБЛЕМА**

Вік жінки і нестача естрогенів збільшують ризик виникнення остеопорозу, серцево-судинних захворювань (ССЗ) та когнітивних порушень. Хоча від 70 до 80% жінок у менопаузі помічають приливи та нічну пітливість (вазомоторні симптоми), минуці (тривалістю 1–5 хвилин) відчуття жару, рум'янцю, тривоги й ознобу або їх комбінацію, однак лише чверть із них звертається по допомогу. До появи приливів призводить звуження зони терморегуляції, пов'язане зі зниженням рівня естрогенів [1]. Серед ризиків виникнення приливів – рання або хірургічна менопауза; негроїдна раса або латиноамериканська етнічна група; високий індекс маси тіла або малорухливий спосіб життя; куріння; стрес, тривога і депресія; посттравматичний стресовий розлад, насильство з боку партнера та сексуальне насильство [2, 3]; використання селективних модуляторів естрогенових рецепторів або інгібіторів ароматази.

Вазомоторні симптоми, поширені серед жінок у періоді пізньої перименопаузи та нещодавньої менопаузи, пов'язані зі зниженням якості сну, утрудненням концентрації уваги, дратівливістю, гіршим станом здоров'я і втратою кісткової щільності, погіршенням якості життя [4], та асоціюються з підвищеним ризиком ССЗ і когнітивних змін [5]. Лонгітюдні дані великого американського дослідження показали, що період, під час якого жінка страждає від приливів, триває довше, ніж вважалося раніше – в середньому 7,4 року [3], а їхня тривалість варіює залежно від расової чи етнічної групи – 5 років для азіатських жінок, 7 років – для білих, 9 – для латиноамериканок і 10 років для чорношкірих жінок [3].

Генітоуринарний менопаузальний синдром (ГУМС) характеризується змінами сечового міхура, вульви та піхви і спостерігається майже в половині жінок у постменопаузі. Його симптоми включають сухість піхви, печіння, подразнення, відсутність зволоження, диспареунію, часте й ургентне сечовипускання, дизурію і рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів [6]. Недостатня діагностика та недолікований ГУМС негативно впливають на партнерські стосунки жінки і якість її життя [6, 7].

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) зменшує приливи і нічне потовиділення, втрачує кісткової маси і ризик переломів, а в разі місцевого застосування усуває прояви ГУМС. Спостережні дослідження свідчать про зменшення ризику ССЗ та деменції в результаті застосування МГТ в постменопаузі [8]. Однак первинна публікація у 2002 р. результатів рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) «Ініціатива в ім'я здоров'я жінки» (Women's Health Initiative, WHI), спонсорованого Національним Інститутом серця, легенів та крові США, повідомила про підвищений ризик ССЗ, венозної тромбоемболії (ВТЕ) і раку молочної залози (РМЗ) в результаті гормональної терапії (ГТ) [9]. Жінки та лікарі, які взяли участь в дослідженні, запанікували, і мільйони пацієнток припинили ГТ. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) США оголосило попередження про ризики ССЗ та РМЗ, виявлені в дослідженні WHI, заявивши, що «естрогени з прогестинами або без них слід призначати в найнижчих ефективних дозах і на найкоротші терміни, що відповідають вимогам мети лікування» та застосувати це попередження до всіх доз і шляхів введення препаратів, що містять естрогени й гестагени.

У цій статті розглядаються переваги і ризики МГТ загалом та в конкретних групах жінок. Переглядаються також альтернативні методи лікування симптомів менопаузи.

## **СТРАТЕГІЇ ТА ДОКАЗИ**

### **Вазомоторні симптоми**

За відсутності протипоказань системна ГТ залишається найбільш ефективною терапією вазомоторних симптомів, пов'язаних із менопаузою (табл. 1, схема). Кокранівський огляд, який включав 24 РКД, свідчить, що естрогени самостійно або в поєднанні з гестагенами (прогестероном або синтетичним прогести-

\* Скорочений переклад статті, опублікованої в New England Journal of Medicine 382 (2020): 446–55.  
DOI: 10.1056/NEJMcp1714787

ном, надалі – комбінована ГТ) знижували тижневу частоту приливів на 75%, а вираженість – на 87% [14] без чітких відмінностей в ефекті між кон’югованими естрогенами та пероральним чи трансдермальним застосуванням [15].

**Ризик кардіоваскулярних захворювань у дослідженні WHI**

Лікування всіх жінок у дослідженні WHI було припинено рано, щоб запобігти можливій шкоді. Прийом комбінованої ГТ (0,625 мг кон’югованого кінського естрогену (ККЕ) + 2,5 мг медроксипрогестерону ацетату в жінок із маткою) було припинено на медіані 5,6 року через ймовірність того, що шкоди від цієї ГТ більше, ніж користі. У порівнянні з плацебо комбінована ГТ збільшувала річний ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) на 0,6 випадку та інсульту і РМЗ

на 0,9 випадку на 1000 жінок [9, 16]. Застосування естрогену (0,625 мг ККЕ в жінок після гістеректомії) було припинено на медіані 7,2 року через щорічне збільшення ризику інсульту на 1,1 випадку на 1000 жінок порівняно з плацебо, без серцево-судинних переваг такої терапії [16, 17]. Ранні аналізи підгруп в обох групах дослідження не показали суттєвої модифікації ефекту залежно від віку або часу після настання менопаузи. Однак подальші спеціальні аналізи віку та часу від настання менопаузи (тобто 12 місяців безменструального періоду) встановили, що слід підвищити ризику ІХС та інсульту серед учасниць дослідження WHI, які почали гормонотерапію після 60 років: з більшим ризиком після 70 років і без значного підвищення ризику при комбінованій ГТ та незначному зниженні ризику при тільки естрогеновій ГТ у жінок, які почали терапію до 60 років або протягом 10

Таблиця 1. Негормональні методи лікування вазомоторних симптомів

Тип терапії	Ефект у РКД	Побічна дія
<b>Медикаментозна</b>		
Загалом	Частота і тяжкість приливів зменшуються порівняно з плацебо	
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) [11, 37]	Користь виявлена для більшості препаратів, але існує невідповідність між дослідженнями	Головний біль, нудота, діарея, порушення сну, втома, дратівливість, сексуальна дисфункція, сухість слизової ротової порожнини, ризик синдрому відміни, рідко – суїцидальні прояви
○ Пароксетин*, 10–25 мг/доба	Позитивний	Уникати застосування в жінок, які приймають тамоксифен
○ Солі пароксетину*, 7,5 мг/доба	Позитивний	
○ Есциталопрам, 10–20 мг/доба	Позитивні дані сильніші, ніж для циталопраму і флуоксетину	
○ Циталопрам, 10–20 мг/доба	Позитивний	
○ Флуоксетин, 20 мг/доба	Позитивний	
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (ІЗСН) [39]		Артеріальна гіпертензія, нудота, закріп, тремор, збудження, тривожність, ризик синдрому відміни, рідко – суїцидальні прояви**
○ Венлафаксин, 37,5–75 мг/доба	Позитивний	
○ Дезвенлафаксин, 75 мг одноразово чи двічі на добу	Позитивний	
Габапентиноїди [37]		Головний біль, атаксія, втома, запаморочення, сонливість, порушення сну, набір ваги, набряки, рідко – суїцидальні прояви
○ Прегабалін, 75–100 мг двічі/доба	Позитивний	
○ Габапентин, 300 мг на ніч (до 900 мг, розділених на дози)	Позитивний	
Клонідин пластир, 0,1, 0,2 або 0,3 мг на тиждень	Комбіновані результати, застосовується рідко	Сухість слизової ротової порожнини, артеріальна гіпотензія, підвищення артеріального тиску з різким спадом
<b>Немедикаментозна [11, 13, 37]</b>		
Загалом	Незначна кількість досліджень свідчить про незначний позитивний ефект	
Фітоестрогени	Нема чітких переваг порівняно з плацебо	Ймовірна естрогенна дія
Клопогін кистеподібний	Нема чітких переваг порівняно з плацебо	Викликає гепатит
Когнітивна поведінкова терапія	Зменшує дистрес, але не частоту приливів	Мінімальні ризики
Зниження стресу на основі практик усвідомлення	Зменшує дистрес від приливів	Мінімальні ризики
Гіпноз	Позитивний	Мінімальні ризики
Акупунктура	Невідповідність впливу на частоту приливів порівняно з плацебо	Мінімальні ризики
Йога	Покращує настрій, зменшує дистрес, немає очевидного ефекту на частоту приливів	Мінімальні ризики
Фізичні вправи	Невідповідність ефектів	Мінімальні ризики, ефект може залежати від рівня фізичних навантажень

\* Пароксетин – єдиний негормональний препарат, затверджений FDA для терапії вазомоторних симптомів за результатами РКД.

\*\* Синдром відміни антидепресанту може включати грипоподібні симптоми або швидке повернення тривожності та депресії.

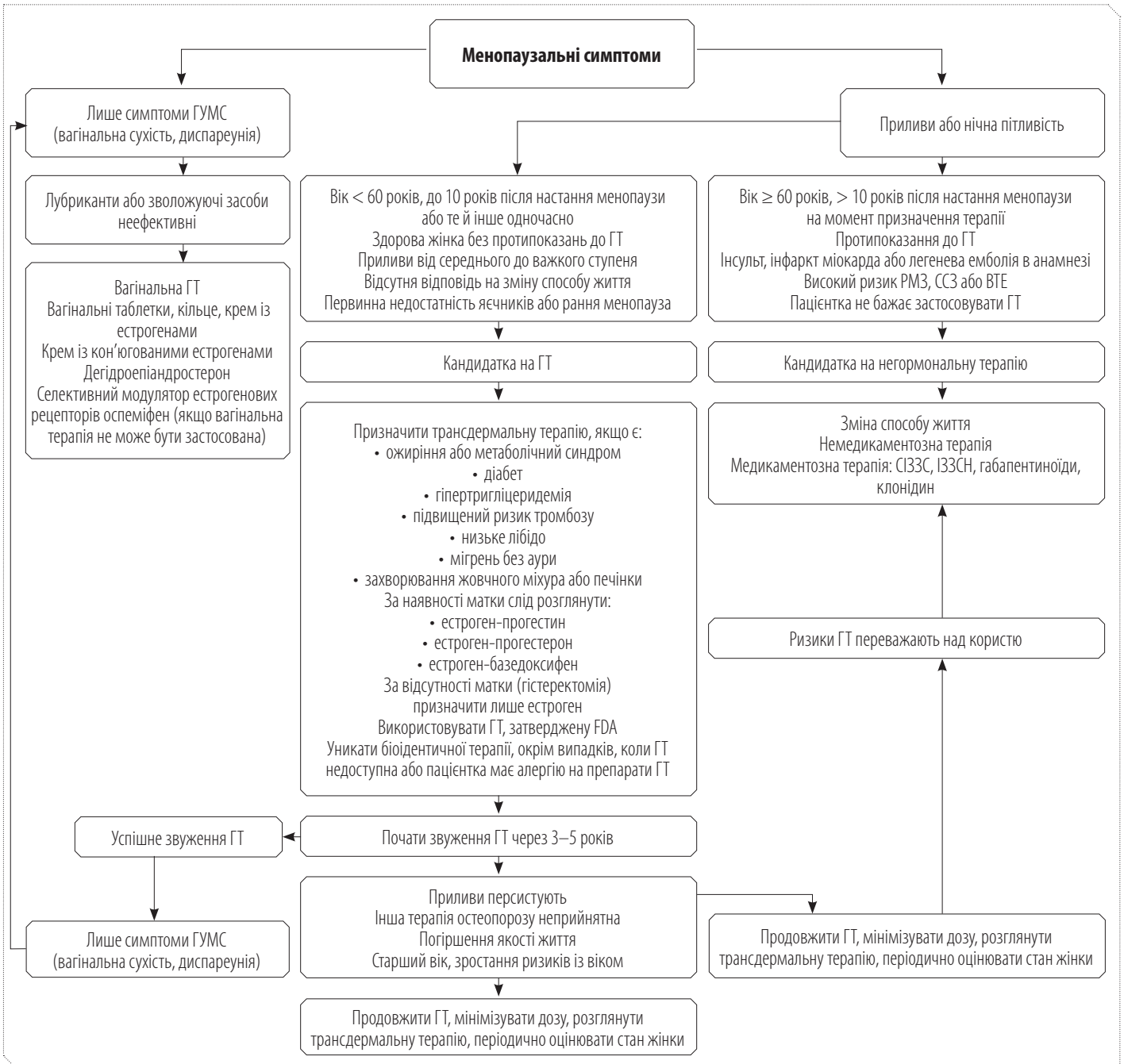


Схема. Рекомендації щодо МГТ залежно від віку та часу від початку менопаузи

років після настання менопаузи [16]. Ці аналізи підтверджують гіпотезу про часовий період серцево-судинної користі ГТ, розпочатої незабаром після настання менопаузи (протягом 10 років), та про шкоду її запізнілого початку (більше 10 років після настання менопаузи або у віці старше 60 років). Низький абсолютний ризик побічних ефектів у жінок віком від 50 до 59 років означає, що ГТ може бути корисною і мати меншу кількість ризиків у цій віковій групі [16].

### Ризик некардіоваскулярних захворювань у дослідженні WHI

Ризик ВТЕ був удвічі більшим серед жінок, які отримували пероральну комбіновану ГТ, ніж серед тих, хто отримував плацебо. Подібні результати були зареєстровані в обсер-

ваційних дослідженнях за участю жінок, котрі приймали пероральний естроген, але при цьому не спостерігалось підвищеного ризику в користувачок трансдермального естрогену [18, 19]. Менша частота діабету була зареєстрована в дослідженні WHI як серед жінок, які отримували лише естроген, так і у тих, хто приймав естроген у поєднанні з прогестином, порівняно з жінками групи плацебо [16].

Жінки, які використовували комбіновану ГТ тривалістю від 4 до 5 років, мали більший ризик РМЗ, ніж пацієнтки групи плацебо [9, 16]. Хоча в жінок, які приймали тільки естроген, не спостерігалось збільшення ризику через 7 років застосування або після 13 років кумулятивного спостереження [16, 17], перспективні дані спостережень показали підвищений ризик РМЗ за 4 роки в жінок, які отримували

будь-яку постменопаузальну терапію естрогенами, крім вагінального [20]. При застосуванні естрогену зростає ризик розвитку неоплазії ендометрія [21], який додатково збільшується при довшому лікуванні або вищих дозах.

Хоча дані спостережень свідчать про зменшення ризику когнітивної дисфункції в результаті ГТ [22], однак в дослідженні WHI ГТ асоціювалась із підвищеним ризиком когнітивних порушень серед жінок 65 років і старших [23]. Пост-аналіз, який включав тривале спостереження, не виявив підвищеного ризику когнітивної дисфункції в жінок, які розпочали терапію у віці 50–59 років [24].

У дослідженні WHI як комбінована ГТ, так і терапія лише естрогеном знижували ризик перелому стегна приблизно на 33%, а комбінована ГТ знижувала ризик розвитку коло-ректального раку [16]. Хоча деякі спостережні дослідження показали підвищений ризик раку яєчників при застосуванні ГТ [25], у дослідженні WHI значного збільшення даного ризику не спостерігалось [16]. Під час кумулятивного 18-річного періоду спостереження, який включав період втручання та спостереження після втручання, не виявлено помітного зростання частоти загальної смертності чи смертності, пов'язаної із ССЗ або раком, асоційованим із системною ГТ [26].

### **Дози, склад та форма прийому препаратів**

Стандартні дози пероральних і трансдермальних естрогенів позбавляють приливів і нічного потовиділення, їхня користь зазвичай помітна вже протягом 2 тижнів застосування [27]. Нижчі дози можуть запобігти надмірному ризику ВТЕ, болючості молочної залози та раптовій кровотечі [4, 27], але зменшення симптомів може потребувати до 8 тижнів. Для профілактики остеопорозу застосовується пластыр із ультранизькою дозою естрогену (виділяє 0,014 мг/доба), який також зменшує приливи.

Пероральні естрогени в результаті метаболізму в печінці підвищують рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, рівні тригліцеридів та С-реактивного білка, а трансдермальні форми МГТ дозволяють уникнути цих ефектів. Спостережні дослідження свідчать про нижчий ризик ВТЕ та інсульту при трансдермальній терапії порівняно з пероральною МГТ [18, 19]. Трансдермальна МГТ є кращою для жінок із ожирінням, а також гіпертригліцеридемією та низьким лібідо [28] (схема, табл. 2).

Гестагени (синтетичні прогестини і прогестерон) застосовують у жінок із неушкодженою маткою для захисту від раку матки. Спостережні дослідження показали, що ризик ВТЕ і, можливо, РМЗ та негативний вплив на настрої і рівень ліпідів нижчі при застосуванні мікронізованого прогестерону, ніж при використанні прогестинів [29].

Поєднання добової дози 20 мг селективного модулятора естрогенових рецепторів базедоксифену з 0,45 мг ККЕ є негестагеновою терапією, затвердженою для лікування вазомоторних симптомів і профілактики остеопорозу. Рандомізовані випробування тривалістю до 2 років повідомляють, що мамографічна щільність і частота болючості молочної залози та вагінальних кровотеч були подібними до тих, про які повідомлялося при застосуванні плацебо [30].

Затвержені FDA біоідентичні гормони включають системні методи лікування (пероральні форми або пластыр, кільце, спрей, гель чи лосьйон), вагінальний естрадіол (у формі крему, кільця, таблеток або супозиторіїв), пероральний прогестерон, а також пероральні комбіновані капсули, які містять 1 мг естрадіолу і 100 мг прогестерону (стали доступними у квітні 2019 р.).

Препарати для терапії менопаузальних симптомів, не затвержені FDA і вироблені з мінімальним регулюванням та моніторингом з боку держави, асоціюються з проблемами безпеки, а саме: можливим передозуванням та недоозуванням, наявністю домішок, відсутністю даних про стерильність, ефективність і нешкідливість, а також інструкції, яка б інформувала про ризики [4, 27]. Ці препарати рекомендуються застосовувати лише в разі медичної потреби у незвичному режимі дозування чи інгредієнтах або алергії на складові офіційно затверджених засобів ГТ [4, 27].

### **Відміна гормональної терапії**

Існує суперечка щодо того, як довго можна безпечно застосовувати МГТ та коли її слід припинити. Вазомоторні симптоми повертаються приблизно у 50% жінок після відміни лікування [31]. Клінічний досвід свідчить, що для запобігання рецидиву приливів доцільно поступово звужувати МГТ упродовж терміну від 6 міс. до 1 року. Однак з припиненням терапії швидко втрачається захист від остеопорозу [4].

### **Окремі популяції постменопаузальних жінок Рання менопауза**

Спостережні дослідження [32] за участю жінок з ранньою хірургічною менопаузою або первинною недостатністю яєчників свідчать про підвищення в них ризику ССЗ, остеопорозу та переломів. У цих жінок також більший ризик розвитку афективних розладів, хвороби Паркінсона, когнітивної та сексуальної дисфункції в порівнянні з жінками з пізньою менопаузою. Незважаючи на відсутність тривалих РКД, МГТ рекомендується застосовувати принаймні до настання середнього віку природної менопаузи (приблизно 51 рік) з метою зменшення довгострокових ризиків для здоров'я [4, 27, 32]. Високодозова ГТ може бути необхідною для полегшення симптомів або захисту від втрати кісткової маси [4]. Як альтернатива, в молодих жінок пероральні контрацептиви (етинілестрадіол та прогестин) мають додаткову перевагу завдяки тому, що забезпечують регулярність менструальних циклів і мають контрацептивний ефект у разі виникнення спонтанної овуляції [4].

### **Підвищений ризик раку молочної залози**

Ризик РМЗ у жінок, які мають родичку першої лінії з РМЗ, вдвічі вищий, ніж у інших жінок. У дослідженні WHI відносний ризик РМЗ, пов'язаний із комбінованою ГТ, був аналогічним, незалежно від сімейного анамнезу РМЗ [33]. Більшість медичних товариств рекомендують розглянути ризик РМЗ при прийнятті рішення щодо застосування МГТ та її тривалості (табл. 2). У мета-аналізі трьох когортних досліджень за участю 1100 жінок із мутацією гена BRCA та інтактними молочними залозами, яким до настання природної менопаузи була виконана двостороння сальпінго-оофоректомія, ри-

Таблиця 2. Рекомендації професійних товариств щодо ГТ

Аспекти лікування	Американський коледж акушерів-гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016)	Північноамериканське товариство з менопаузи (North American Menopause Society, 2017)	Американська асоціація клінічних ендокринологів і Американський коледж ендокринологів (American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, 2017)	Ендокринне товариство* (Endocrine Society, 2015)	Робоча група США з профілактики захворюваності (U.S. Preventive Services Task Force, 2017)
Показання	Симптоми менопаузи	Симптоми менопаузи	Симптоми менопаузи	Симптоми менопаузи	Симптоми менопаузи, первинна недостатність яєчників, хірургічна менопауза
Розрахунок ризиків перед початком терапії	Специфічні рекомендації відсутні, вибір на основі оцінки співвідношення користь/ризик	Враховувати вік і час від настання менопаузи, починати лікування, якщо жінці < 60 років або в межах 10 років з моменту настання менопаузи	Враховувати вік і час від настання менопаузи, ліпідний профіль, куріння, ризик ССЗ	Оцінити ризик ССЗ і РМЗ, не призначати терапію за високого ризику	Специфічні рекомендації відсутні
Вибір дози	Найменша ефективна доза на найкоротший період часу, щоб зменшити симптоми і мінімізувати ризики терапії	Найменша ефективна доза з визначенням форми введення і тривалості використання	Найменша ефективна доза, щоб зменшити симптоми і захистити кісткову систему	Приймати рішення з урахуванням форми випуску, дози та способу застосування	Не визначено
Тривалість використання	Базується на оцінці співвідношення користь/ризик, не рекомендується звична відміна терапії у віці ≥ 65 років	Визначається тривалістю вазомоторних симптомів, втрати кісткової маси, якістю життя після припинення лікування; продовжити терапію, якщо користь переважає над ризиками	Тривалість ≤ 5 років, тривале використання є суперечливим, зменшувати дозу при відміні терапії	Якнайменша тривалість лікування для досягнення цілей та оцінка ризиків	Рекомендації відсутні
Рекомендації з профілактики хронічних захворювань (ССЗ, остеопороз, діабет)	Не рекомендована для профілактики ІХС і остеопорозу	Не рекомендована для профілактики ІХС; може використовуватися для профілактики остеопорозу, якщо протипоказані інші види лікування	Не рекомендована для профілактики ІХС і діабету, може використовуватися для профілактики остеопорозу в деяких жінок	Не рекомендована для профілактики ССЗ, остеопорозу і деменції	Не рекомендована для первинної чи вторинної профілактики хронічних захворювань
Рекомендації щодо періоду терапії	Можлива користь в профілактиці ССЗ, якщо терапія розпочата в період настання менопаузи	Можлива користь в профілактиці ССЗ, якщо терапія розпочата в період настання менопаузи	Зниження ризику ССЗ, якщо терапія розпочата в період настання менопаузи	-	-
Рекомендації щодо трансдермального лікування	Нижчий ризик ВТЕ порівняно з пероральною терапією	Нижчий ризик ВТЕ порівняно з пероральною терапією, мінімізує ризик ССЗ та інсульту порівняно з жінками того ж віку	Нижчий ризик ВТЕ, гіпертензії, тригліцеридемії, холелітазу порівняно з пероральною терапією	Нижчий ризик ВТЕ, метаболічного синдрому, ожиріння, гіпертензії порівняно з пероральною терапією	Рекомендації відсутні
Рекомендації щодо вагінального лікування ГУМС у жінок із ризиком РМЗ**	Залучення онколога за наявності РМЗ в анамнезі	Рекомендовані низькі дози, залучення онколога за наявності РМЗ або раку матки в анамнезі	Використання вагінальної терапії	Прийняття рішення разом з онкологом	Не визначено

\* Ендокринологічне товариство не рекомендує використовувати препарати ГТ, не затверджені FDA.

\*\* Зазначені в таблиці профільні асоціації загалом не рекомендують застосовувати ГТ у жінок із РМЗ в анамнезі.

зик в результаті ГТ не перевищував базового рівня ризику РМЗ для носіїв мутованих генів BRCA1 або BRCA2 (35).

### Розширене використання гормональної терапії

Починати системну ГТ у жінок старше 60 років у цілому не рекомендується. Припинити лікування слід загалом через 5 років після його початку або у віці 60 років. Однак у до 8% постменопаузальних жінок приливи тривають протягом 20 років і більше [36]. Хоча Американське товариство геріатрії (American Geriatrics Society) застерігає від застосування ГТ у жінок старше 65 років [10], Американський коледж акушерів та гінекологів та Північноамериканське товариство менопаузи [4, 12, 27] припускають, що рішення про продовження або припинення ГТ повинно базуватись на оцінці її

ризиків та переваг, які включають зменшення приливів, захист від втрати кісткової маси і збереження якості життя жінки [4, 27, 36]. Ризики ГТ збільшуються з віком і тривалістю лікування та менш помітні в пацієток, які приймають тільки естрогени [4, 16].

### Негормональна терапія

Негормональна терапія рекомендується жінкам із симптомами менопаузи, які мають в анамнезі підвищений ризик РМЗ, ІХС, ВТЕ чи інсульту, а також жінкам, котрі мають протипоказання до ГТ, вважають за краще її уникати або для яких є неприйнятними побічні ефекти (табл. 1). Інші види немедикаментозної терапії включають зміни способу життя: використання вентиляторів, прохолоднішої температури в

приміщенні, носіння одягу в кілька шарів, уникання гострої їжі, алкоголю, цигарок і гарячих напоїв. Безрецептурна терапія в якісних рандомізованих випробуваннях із вивчення вазомоторних симптомів показала себе не ефективнішою від плацебо [13, 37]. Йдеться про такі засоби, як клопогін кистеподібний (пов'язаний із токсичністю для печінки), дудник китайський, олія примули, льняне насіння, мак,  $\omega$ -3-жирні кислоти, женьшень, червона конюшина та вітамін Е [13, 37]. Дослідження фітоестрогенів та ізофлавононів сої показали неоднозначні результати, і існує стурбованість щодо їхніх естрогенних ефектів [13, 38].

Обмежені дані рандомізованих випробувань пов'язують зменшення приливів із втратою маси тіла, використанням методів антистресової терапії, яка включає гіпноз і когнітивну поведінкову терапію [11].

РКД показали, що такі негормональні фармакологічні засоби, як СИЗС, ІЗЗСН, габапентиноїди та клонідин знижують частоту і вираженість приливів [11, 37, 39]. Ефективні дози антидепресантів для пригнічення приливів нижчі від тих, які зазвичай застосовуються для лікування депресії, а полегшення симптомів переважно відбувається протягом 2–3 тижнів [11, 37]. Пароксетину мезилат (7,5 мг/доба) – єдиний схвалений FDA негормональний препарат для лікування вазомоторних симптомів [37]. Проте будучи інгібітором цитохрому СYP2D6, він зменшує конверсію тамоксифену до його активного метаболіту – ендоксифену, що може підвищити ризик рецидиву раку. Тому пароксетин не рекомендується жінкам, які приймають тамоксифен. Низка досліджень (плацебо-контрольовані, збірний аналіз) виявили подібне зменшення вазомоторних симптомів при пероральному застосуванні естрадіолу (0,5 мг/доба), венлафаксину XR (75 мг/доба) та есциталопраму (10–20 мг/доба) [11, 39].

### Генітоуринарний менопаузальний синдром

Вагінальна терапія низькодозованими препаратами рекомендується при вульвовагінальних симптомах (сухість піхви, свербіж, рецидивуючий вагініт і диспареунія) та сечових симптомах (ургентне сечовипускання і рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів); лубриканти і вагінальні зволожувачі не полегшують прояви ГУМС [4]. Вагінальні препарати ГТ (креми, таблетки, супозиторії та низькодозові кільця) відновлюють епітелій піхви, мікрофлору, зволоження та секрецію, збільшують кількість поверхневих клітин і нормалізують кислий рівень рН. Хоча у дослідженні WHI при застосуванні пероральної системної терапії ККЕ посилювалось нетримання сечі [16], встановлено, що використання вагінального естрогену зменшує ургентність сечовиділення і знижує ризик повторних інфекцій сечовивідних шляхів [40].

Незважаючи на відсутність доказів того, що вагінальний естроген збільшує ризик РМЗ і ендометрія, ІХС, інсульту та ВТЕ [41, 42], він має таке ж застереження для використання, як і системна ГТ. Циркуючий рівень естрогену тимчасово підвищується під час першого застосування вагінального естрогену при атрофічних тканинах піхви. Вагінальне естрадіольне кільце (яке щодоби вивільняє 7,5 мкг) і вагінальний естрадіол (у дозі 4 мкг/доба) характеризуються найменшим системним всмоктуванням; також дуже низьку

абсорбцію мають вагінальні таблетки (10 мкг/доба) і крем із кон'югованим естрогеном і естрадіолом (0,5 мг/доба) [43]. Дані про безпеку, зібрані протягом одного року, свідчать, що при використанні вагінального естрогену немає потреби в гестагені для захисту ендометрія [4], а постменопаузальну кровотечу слід оцінювати за допомогою біопсії ендометрія, трансвагінальної ультрасонографії або обох цих методів [4, 27].

З обережністю рекомендується застосовувати місцеві зволожуючі засоби і лубриканти як першу лінію терапії жінок із раком, чутливим до естрогенів; вибираючи терапію вагінальними гормонами, слід залучити до прийняття рішення лікарів-онкологів [4, 27, 44, 45]. Існує занепокоєння, що невелике підвищення рівня циркулюючого естрадіолу, яке може мати місце у пацієток, котрі приймають вагінальний естроген, може знизити ефективність інгібіторів ароматази [4, 43, 44].

Для лікування диспареунії дозволено використання як селективного модулятора естрогенових рецепторів оспеміфену, так і щоденне застосування вагінальних супозиторіїв з дегідроепіандростероном. Однак необхідні подальші дослідження серед жінок із анамнезом РМЗ, а також тих, хто приймає інгібітори ароматази [4].

### СФЕРИ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ

Існує потреба в даних про довгострокові переваги і ризики режимів МГТ (крім тих, що застосовувались в дослідженні WHI) та альтернативні методи терапії. Крім того, необхідні дані для визначення ефектів розширеного використання ГТ жінками, які знаходяться в періоді настання менопаузи і починають застосування ГТ – для визначення часу і підходу до її припинення, а також оцінки ризику ВТЕ при трансдермальній та пероральній терапії. Незрозуміло, чи є причинними зв'язки між стійкими приливами, які не піддаються лікуванню, та підвищеним ризиком ССЗ і деменції, і якщо так, то чи покращує МГТ результати. Зараз вивчаються потенційні препарати для полегшення вазомоторних симптомів: оксibuтинін, зірчасті гангліоблокатори (С6-T2), антагоністи рецепторів нейрокініну [46] і естетрол (природний естроген Е4). Для лікування генітоуринарних проблем розглядається можливість застосування внутрішньовагінальної енергетичної терапії (за допомогою лазерних і радіочастотних приладів).

### НАСТАНОВИ

Настанови професійних товариств рекомендують застосовувати МГТ для усунення менопаузальних симптомів протягом 10 років після настання менопаузи і в жінок із ранньою менопаузою або первинною недостатністю яєчників тривалістю щонайменше до середнього віку початку менопаузи [4, 27, 34, 49–52]. Вагінальна терапія рекомендується при ГУМС [4, 27, 34, 47, 49–52]. Рекомендації щодо застосування МГТ для запобігання остеопорозу за відсутності вазомоторних симптомів різняться. Хоча деякі керівництва вказують на можливу користь МГТ для серцево-судинної системи в молодих жінок у постменопаузі (табл. 2), жодне з них не рекомендує використовувати МГТ для профілактики ССЗ або деменції [4, 27, 34, 48–52].

У червні 2018 р. було оновлено мобільний додаток MenoPro від Північноамериканського товариства менопаузи [53], який пропонує безкоштовний алгоритм, що допоможе визначити кандидаток на МГТ, включаючи інформацію для користувачів медичної допомоги та клініцистів. Додаток доступний для операційної системи iOS (iPhone та iPad) та пристроїв Android за посиланням: <https://apps.apple.com/us/app/menopro-by-north-american/id922540237>.

## ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

Описана на початку статті жінка здорова, молодша від 60 років, у неї минуло менше 10 років від настання менопаузи, вона має інтактну матку та потребує лікування вазомоторних симптомів. Відповідно до рекомендацій професійних товариств, слід обговорити з пацієнткою переваги і ризики терапії гормональними і негормональними препаратами, а також невизначеність ефектів тривалого прийому гормонів.

В описаному випадку слід рекомендувати пероральну терапію низькими дозами естрадіолу (1 мг або 0,5 мг на добу) або трансдермальний пластир (який вивільняє добу дозу естрогену в 0,05 мг) у поєднанні з мікронізованим прогестероном або синтетичним прогестиним. Якщо жінка вважає за краще не використовувати ГТ або має протипоказання до неї, може бути призначений селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну есциталопрам у низькій дозі (10–20 мг/доба) або пароксетин у добовій дозі 7,5 мг. Інші можливі препарати для лікування – венлафаксин чи габапентин. Всі ці ліки випускаються у формі генериків.

Через 3–5 років ГТ необхідно звизити та врешті припинити лікування. Якщо симптоми менопаузи зберігатимуться після відміни терапії, можна запропонувати менші дози ГТ або трансдермальну терапію з періодичною переоцінкою ризиків і переваг. Якщо після припинення лікування для зменшення сечостатевої симптоматики буде недостатньо вагінальних зволожувачів і лубрикантів, може бути запропонована терапія вагінальними гормонами в низькій дозі.

## КЛЮЧОВІ КЛІНІЧНІ ПОЛОЖЕННЯ

### Гормональна терапія жінок у постменопаузі

- ❖ Жінки, молодші від 60 років та в яких минуло менше 10 років після настання менопаузи, котрі відзначають менопаузальні приливи або нічну пітливість, найімовірніше, отримають користь від ГТ.
- ❖ Жінкам із ранньою менопаузою без протипоказань рекомендується ГТ тривалістю принаймні до настання середнього віку природної менопаузи.
- ❖ Спостережні дослідження свідчать, що ризик тромбоемболії та інсульту нижчий при трансдермальній терапії, ніж при пероральній.
- ❖ Терапія біоідентичними гормонами, які не були затверджені FDA, не рекомендується через проблеми безпеки.
- ❖ ГТ не рекомендується для первинної або вторинної профілактики ІХС та деменції.
- ❖ Методи негормональної терапії, які показали зменшення приливів: C133C та I33CH, габапентиніди, зниження ваги, гіпноз і когнітивна поведінкова терапія.
- ❖ Жінкам, які мають лише симптоми ГУМС, рекомендується місцева терапія вагінальними гормонами.

### ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗІ

J.V. Pinkerton, д. мед. н., професор, медичний директор Центру здоров'я середнього віку, заступник завідувача кафедри з навчальних питань Університету Вирджинії, м. Шарлоттсвілл, штат Вирджинія, США

Гормональна терапія тривалістю в межах 10 років після настання менопаузи рекомендується для полегшення приливів або нічного потовиділення у жінок, молодших від 60 років або тих, які вступили в менопаузу. Гормональна терапія також може знизити втрату кісткової маси і ризик переломів; мати потенційну користь як кардіопротекція та зменшити генітоуринарні симптоми менопаузи, включаючи дисфункцію сечового міхура і подразнення піхви та вульви. Жінкам із ранньою менопаузою без протипоказань рекомендується гормонотерапія тривалістю принаймні до середнього віку природної менопаузи. Спостережні дослідження свідчать, що ризик тромбоемболії та інсульту нижчий при трансдермальній терапії, ніж при пероральній. Комплексна терапія біоідентичними гормонами, які не були затверджені Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США, не рекомендується через проблеми безпеки. Гормональна терапія не рекомендується для первинної або вторинної профілактики ішемічної хвороби серця та деменції. Методи негормональної терапії, які показали зменшення приливів, включають: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину, габапентиніди, зниження ваги, гіпноз і когнітивну поведінкову терапію. Жінкам, які мають лише сечостатеві симптоми, рекомендується місцева терапія вагінальними гормонами.

Дане лікування не позбавлене ризиків, включаючи когнітивні порушення та рак молочної залози. Доцільним є проведення додаткових досліджень з метою визначення довгострокових переваг і ризиків гормональної терапії в менопаузі, оцінки ефектів тривалого застосування в жінок, які починають терапію і близькі до настання менопаузи, а також для визначення термінів та підходів до припинення гормональної терапії та відповідей на додаткові досі невідомі питання. Оскільки вчені працюють над вирішенням цих проблем, сучасні технології можуть допомогти виявити потенційних користувачок гормональної терапії. Мобільний додаток MenoPro, рекомендований Північноамериканським товариством менопаузи, пропонує безкоштовний алгоритм визначення кандидаток на дану терапію.

**Ключові слова:** гормональна терапія, менопаузальна гормональна терапія, менопауза, постменопауза.

### HORMONE THERAPY FOR POSTMENOPAUSAL WOMEN

J.V. Pinkerton, MD, professor, Medical Director of Midlife Health Center, Vice Chair of Academic Affairs at the University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

Hormone therapy is recommended for relief from hot flashes or night sweats in women younger than age 60 years or those who entered menopause within 10 years of seeking treatment. Hormone therapy also can reduce bone loss and the risk of fractures; offer a potential cardioprotective benefit; and alleviate the genitourinary symptoms of menopause, including dysfunction of the bladder and irritation of the vagina and vulva.

For women with early menopause without contraindications, hormone therapy is recommended until at least the average age of natural menopause. Observational studies suggest that the risk of thromboembolism and stroke is lower with transdermal therapy than with oral hormone therapy. Compounded bioidentical hormone therapies that have not been approved by the Food and Drug Administration are not recommended owing to safety concerns. Hormone therapy is not recommended for primary or secondary prevention of coronary heart disease or dementia. Nonhormone therapies that have been shown to reduce hot flashes include low-dose selective serotonin-reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, gabapentinoids, weight loss, hypnosis, and cognitive behavioral therapy. For women with only genitourinary symptoms, local vaginal hormone therapies are recommended.

The treatment is not without its risks, including concerns about cognitive decline and breast cancer. More research is warranted, to determine the long-term benefits and risks of menopausal hormone therapy, to gauge the effects of prolonged use in women initiating therapy close to menopause, to inform the timing of and approach to hormone therapy discontinuation, and to answer additional unknowns. As scientists work to address these questions, technology can help identify women likely to benefit from hormone therapy. The MenoPro mobile app, backed by the North American Menopause Society, provides a free algorithm to flag the strongest candidates.

**Keywords:** hormone therapy, menopausal hormone therapy, menopause, postmenopause.

### ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

J.V. Pinkerton, д. мед. н., професор, медичний директор Центра здоровья среднего возраста, заместитель заведующего кафедрой по учебным вопросам Университета Вирджинии, г. Шарлоттсвилл, штат Вирджиния, США

Гормональная терапия продолжительностью в пределах 10 лет после наступления менопаузы рекомендуется для облегчения приливов или ночного потовыделения у женщин моложе 60 лет или тех, которые вступили в менопаузу.

Гормональная терапия также может снизить потерю костной массы и риск переломов; иметь потенциальную пользу в качестве кардиопротекции и уменьшить генитоуринарные симптомы менопаузы, включая дисфункцию мочевого пузыря и раздражение влагалища и вульвы.

Женщинам с ранней менопаузой без противопоказаний рекомендуется гормонотерапия продолжительностью по крайней мере до среднего возраста естественной менопаузы. Наблюдательные исследования показывают, что риск тромбоемболии и инсульта ниже при трансдермальной терапии, чем при пероральной. Комплексная терапия биоідентичными гормонами, которые не были утверждены Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США, не рекомендуется для первичной или вторичной профилактики ишемической болезни сердца и деменции. Методы негормональной терапии, которые показали уменьшение приливов, включают: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, габапентиниды, снижение веса, гипноз и когнитивную поведенческую терапию. Женщинам, имеющим только мочеполовые симптомы, рекомендуется местная терапия вагинальными гормонами.

Данное лечение не лишено рисков, включая когнитивные нарушения и рак молочной железы. Целесообразным является проведение дополнительных исследований с целью определения долгосрочных преимуществ и рисков гормональной терапии в постменопаузе, оценки эффектов длительного применения у женщин, которые начинают терапию и близки к наступлению менопаузы, а также для определения сроков и подходов к прекращению гормональной терапии и ответов на дополнительные пока неизвестные вопросы. Поскольку ученые работают над решением этих проблем, современные технологии могут помочь выявить потенциальных пользовательниц гормональной терапии. Мобильное приложение MenoPro, рекомендованное Североамериканским обществом менопаузы, предлагает бесплатный алгоритм определения кандидаток на эту терапию.

**Ключевые слова:** гормональная терапия, менопаузальная гормональная терапия, менопауза, постменопауза.