

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Кафедра акушерства та гінекології**

**В.О. Залізняк**

**Сучасні погляди  
на замісну гормональну терапію  
в пери- та постменопаузі**

*Навчальний посібник для самостійної роботи  
студентів V-VI курсів медичного факультету  
та лікарів-інтернів акушерів-гінекологів*

**Запоріжжя  
2016**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ.  
Протокол №2 від 26 листопада 2015 року.*

***Автор:***

**В.О. Залізник** - професор кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету.

***Рецензенти:***

**Г.І. Резніченко** – професор кафедри акушерства та гінекології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор мед. наук, професор, Заслужений лікар України;

**Д.Є. Барковський** - професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету, доктор мед. наук.

**Залізник В.О.**

Сучасні погляди на замісну гормональну терапію в пери- та постменопаузі : навчальний посібник для самостійної роботи студентів V-VI курсів медичного факультету та лікарів-інтернів акушерів-гінекологів / В.О. Залізник. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. – 82 с. – Бібліогр.: с.67.

Навчальними планами та програмами для студентів V-VI курсів та лікарів-інтернів акушерів-гінекологів на вивчення нейроендокринних синдромів, включаючи клімактеричний, виділяється надто мало часу. Разом з тим контингент жінок, які в пери- та постменопаузі страждають на цей синдром, є значним.

Навчальний посібник, що пропонується до уваги студентів старших курсів медичних факультетів та лікарів-інтернів акушерів-гінекологів, дозволить їм шляхом самостійної роботи поглибити знання з цього розділу.

До посібника включені найновіші дані з проблеми замісної гормональної терапії. Наведені дані про альтернативні методи лікування.

Посібник може бути корисним також практичним лікарям акушерам-гінекологам.

## Зміст

Перелік умовних скорочерь.....	5
1. Вступ .....	6
2. Клімакс, пери- та постменопауза як етапи життя жіки.....	8
3. Історія впровадження ЗГТ в практику. Вплив ЗГТ на організм.....	16
4. Головні негативні побічні ефекти ЗГТ .....	21
4.1. Рак молочної залози .....	21
4.2. Рак ендометрія .....	23
4.3. Рак яєчників.....	24
4.3. Венозні тромбози .....	24
5. Вплив на організм жінки естрогенів у препаратах ЗГТ .....	26
6. Вплив на організм жінки прогестагенів у препаратах ЗГТ .....	27
7. Основні показання для призначення ЗГТ .....	29
8. Протипоказання до застосування ЗГТ .....	30
9. Обстеження пацієток перед призначенням ЗГТ .....	31
10. Основні типи препаратів для ЗГТ та режими їхнього застосування .....	32
10.1. Естрогенні препарати .....	33
10.2. Гестагенні препарати .....	35
10.3. Комбіновані препарати .....	36
11. Особливості ЗГТ в перименопаузі .....	38
12. Особливості ЗГТ в постменопаузі .....	39
13. Особливості ЗГТ при хірургічній менопаузі .....	42
14. ЗГТ при урогенітальних розладах .....	45
15. Застосування транселективного регулятора естрогенної активності (STEAR-терапія) при лікуванні КС .....	46
16. Застосування альтернативних замісній гормональній терапії методів лікування. Засоби рослинного походження для лікування КС .....	47

17.Основні принципові підходи до призначення ЗГТ та алгоритм дії лікаря при застосуванні ЗГТ.....	53
18.Контрольні запитання .....	59
19.Тести для контролю засвоєння матеріалу .....	60
20.Бібліографічний опис .....	66
21. Додатки.....	69
Додаток 1. Застосування замісної гормональної терапії. Рекомендації Британського товариства з вивчення менопаузи і охорони здоров'я жінки, 2013 р.....	69
Додаток 2. Глобальна консенсусна заява про менопаузальну гормональну терапію. ....	81

## Список скорочень

БЗСГ	- білок, що зв'язує статеві гормони
БТМ	- Британське товариство з вивчення менопаузи
ВТЕ	- венозна тромбоемболія
ГнРГ	- гонадотропін релізінг гормон
ДГЕА-С	- дегідроепіандростеронсульфат
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
Е <sub>1</sub>	- естрон
Е <sub>2</sub>	- естрадіол
ЕПГ	- естроген-прогестеронові препарати
ЗГТ	- замісна гормональна терапія
ІХС	- ішемічна хвороба серця
ККЕ	- кон'юговані кінські естрогени
КОК	- комбіновані оральні контрацептиви
КС	- клімактеричний синдром
ЛПВЩ	- ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїни низької щільності
МГТ	- менопаузальна гормональна терапія
МПА	- мероксипрогестерону ацетат
ПМС	- передменструальний синдром
ПОН	- передчасна оваріальна недостатність
РМЗ	- рак молочної залози
Т <sub>3</sub>	- тироксин вільний
Т <sub>4</sub>	- тироксин загальний
ТТГ	- тиреотропний гормон
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
ХС-ЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС-ЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїдів низької щільності
УГР	- урогенітальні розлади
УЗД	- ультразвукове дослідження
HERS	- дослідження серцево-судинної системи при проведенні ЗГТ
KEEPS	- Kronos early estrogen prevention study
LNG IUS	- Levonorgestrel intra uterine system
MWS	- дослідження «Мільйон жінок»
WHI	- Ініціатива для здоров'я жінок
WSSM	- Всесвітня школа з вивчення менопаузи

## 1. Вступ

Серед соціально-медичних проблем, які в багатьох країнах світу потребують свого вирішення, є турбота про здоров'я жінок, які з віком наблизились до періоду пригнічення гормональної функції яєчників та загальної вікової інволюції організму. Закономірними етапами їхнього життя стають клімакс, менопауза, пери- та постменопауза.

Прояви клімактеричного синдрому (КС) особливо дошкуляють жінкам на першому етапі вікової інволюції організму, але і в подальшому гормональні та інші порушення суттєво впливають на функції організму.

Ще наприкінці минулого сторіччя Н. Ханей (1986) звернув увагу на ту обставину, що розвинуті країни світу стоять перед важливою соціальною та медичною проблемою – інверсією вікової «піраміди», що пов'язано зі збільшенням тривалості життя. Якщо вік жінки 75 років взяти за 100%, то тривалість препубертатного періоду складає 16%, репродуктивного – 44%, пременопаузального – 7%, а постменопаузального – 33%. Тобто більше третини свого життя жінка перебуває в стані дефіциту статевих гормонів.

Таким чином, зміна демографічної структури суспільства в другій половині ХХ сторіччя призвела до збільшення в популяції відсотка жінок старшої вікової групи.

За даними літератури в Європі на часі середня тривалість життя жінки складає 75-80 років, а середній вік менопаузи – 51,5 року. В Україні ці показники - 72 та 48 років відповідно, при цьому майже у кожній четвертій жінки менопауза настає до 45 років. Із 26,7 мільйонів жінок 8,5 мільйонів (близько одної третини) знаходяться в перехідному та старшому віці.

Наведені дані свідчать про необхідність розробки медичних та соціальних заходів для захисту здоров'я, збереження працездатності та належної якості життя жінок пери- та постменопаузального періодів.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) в практиці лікарів-гінекологів почала застосовуватись ще з 70-х років минулого сторіччя. Її доцільність при перименопаузальних порушеннях у жінок пояснювалась безпосереднім впливом на патогенетичні чинники – порушення гормонального балансу в перехідний віковий період.

У зв'язку з тим, що замісна гормональна терапія стала застосовуватись також і при порушеннях менопаузального та постменопаузального періодів, деякі автори стали застосовувати термін «менопаузальна гормональна терапія» (МГТ). Зараз ці два терміни (ЗГТ та МГТ) можна вважати ідентичними.

З часом накопичились дані про можливі побічні наслідки тривалої ЗГТ, почала дискутуватись проблема негативної дії препаратів, що надходять на фармацевтичний ринок. Перед дослідниками постало питання: чи варто призначати гормони, якщо організм, згідно зі своїми власними законами, вже втратив готовність до впливу на нього таких стимуляторів?

До цього часу залишаються питання, на які немає однозначних відповідей. Більш глибоке ознайомлення з ними дозволить виробити зважений підхід до призначення ЗГТ в пери- та постменопаузі.

Важливо зазначити, що до цього часу в Україні немає клінічного протоколу, в якому були б викладені проблемні питання клімактеричного синдрому та шляхи їхнього вирішення. Разом з тим у країнах Європи існують державні програми та дотації, є громадські організації, товариства з вивчення менопаузи, діяльність яких спрямована на поглиблене вивчення зазначеної проблеми та розробку необхідних рекомендацій.

В нашій країні у зв'язку з демографічними змінами, які стосуються жіночого населення, також є зацікавленість перш за все лікарів-гінекологів у роботі в цьому напрямку. Багато проблем обговорюється на науково-практичних конференціях різного рівня. У вітчизняних виданнях публікуються рекомендації деяких закордонних наукових товариств відносно показань та протипоказань до проведення замісної гормональної терапії в пери- та постменопаузі.

Так, питання замісної гормональної терапії обговорювались в межах науково-практичної конференції «Гармонія гормонів», яка проходила у Києві 15-16 травня 2014 року. Увага присутніх була звернена на Глобальну консенсусну заяву про менопаузальну гормональну терапію, зроблену провідними світовими фахівцями цієї галузі.

В журналі «З турботою про жінку» (№ 6 та №7 за 2014 рік) під заголовком «Застосування замісної гормональної терапії» опубліковані рекомендації Британського товариства з вивчення менопаузи і охорони здоров'я жінки. В тому ж виданні (№ 4 за 2015 рік), опубліковані матеріали V з'їзду з гінекологічної ендокринології, який відбувся у Польщі.

Таким чином, на часі, незважаючи на відсутність вітчизняного клінічного протоколу, в літературі є достатньо матеріалів, якими можна керуватися, визначаючи тактику ведення жінок у клімактеричному, пери- та постменопаузальному періодах їхнього життя.

## **2. Клімакс, пери- та постменопауза як етапи життя жінки**

Оскільки замісна гормональна терапія має бути тісно «прив'язаною» до певних вікових меж життя жінки, то для сприйняття подальшого матеріалу необхідно чітко орієнтуватись у термінології.

Кожна жінка протягом свого життя проходить ряд періодів, у тому числі репродуктивний, перименопаузи та постменопаузи, котрі характеризуються певними клінічними та гормональними змінами.

**Клімакс** (клімактерій, клімактеричний період) розглядається як фізіологічний перехідний період у житті жінки від репродуктивного віку до пригнічення функції не тільки статевої системи, а й багатьох інших функцій в організмі.

Під клімактеричним синдромом (КС) розуміють комплекс вегето-судинних, психічних та інших порушень, які виникають у жінок на фоні пригнічення гормональної функції яєчників та загальної вікової інволюції організму.



Якщо в репродуктивному віці спостерігаються регулярні овуляторні цикли та відповідні їм зміни всієї репродуктивної системи, то при клімаксі знижується аж до повного пригнічення функція яєчників, а також значних змін зазнає ендокринна система в цілому.

Більшість авторів вважає, що клімактеричний період у житті жінки закінчується через рік після останньої менструації.

У післярепродуктивному періоді жінки прийнято розрізняти такі його стадії: менопаузальний перехід, менопаузу, перименопаузу та постменопаузу.

**Менопаузальний перехід** (пременопауза) триває від 40-45 років до менопаузи. Він проявляється суттєвим зниженням фертильності аж до її припинення, а також різними формами порушень менструального циклу: затримками місячних або укороченнями менструального циклу, матковими кровотечами. Раніше цей період називали пременопаузою.



**Перименопауза** включає менопаузальний перехід та один рік після останньої менструації, коли у жінок починають чітко демонструватись симптоми естрогенної недостатності.

**Менопауза** визначається як остання самостійна менструація в житті жінки. Оскільки неможливо наперед установити, що така менструація є останньою, то термін менопаузи визначається ретроспективно – після відсутності менструації протягом одного року.

Середній вік настання менопаузи – близько 48 років. Вона може бути передчасною, ранньою, пізньою та індукованою (іншими словами – штучною). Під передчасною менопаузою треба розуміти припинення менструації в віці до

40 років. Ранньою вважається менопауза, яка настає в віці 40-45 років, а пізньою – у жінок після 55 років.

Індукована (штучна) менопауза є наслідком хірургічного видалення яєчників або вимкнення їхньої функції внаслідок променевої або хіміотерапії. Хірургічна менопауза настає раптово, у зв'язку з чим її перебіг має свої особливості.

**Постменопаузою** вважається період, який починається через рік після останньої менструації і триває до кінця життя жінки. Виділяють ранню постменопаузу (до 5 років після менопаузи) та пізню (більше 5 років після менопаузи).

Головною причиною змін у післярепродуктивному періоді життя жінки є виснаження фолікулярного апарату яєчників, зниження рівнів естрогенів, прогестерону, інгібіну, зниження фертильності, прогресуюче підвищення фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) крові. Частота овуляторних циклів спочатку зменшується, а потім вони повністю припиняються.

Значення естрогенів для жіночого організму неможливо переоцінити. Вони утримують у нормальному стані метаболізм вуглеводів та ліпідів, забезпечують адекватне живлення нейронів, протидіють дегенеративним процесам буквально кожної тканини людського тіла.

Постменопауза характеризується низьким рівнем естрадіолу ( $<80$  пмоль/л), високим рівнем ФСГ (індекс лютеїнізуючий гормон/ФСГ  $<1$ ), зниженням індексу естрадіол/естрон  $<1$ ), відносно гіперандрогенією, низьким рівнем глобуліну, що зв'язує статеві стероїди.

За останніми даними причина різноманітних системних соматичних порушень при розвитку естрогендефіциту пов'язана з наявністю естрогенових рецепторів багатьох органів людського організму.

Крім репродуктивних органів, нерепродуктивними мішенями для естрогенів є мозок, серцево-судинна та кістково-м'язова системи, уретра та сечовий міхур, товстий кишечник, печінка.

Доведено, що в пери- та постменопаузальний періоди зростає частота серцево-судинних захворювань. Можливими причинами підвищеного кардіо-васкулярного ризику, крім дефіциту естрогенів, є :

- підвищення рівня холестерину в плазмі;
- інсулінорезистентність;
- підвищення реактивності ССС на стресові ситуації (низька стійкість до стресів);
- підвищення соматичної активності;
- зниження вазодилатації, пов'язаної зі збільшенням кровотоку;
- підвищення ризику кальцифікації крупних артерій;
- підвищення артеріального тиску.

Зниження рівня естрогенів неминуче призводить до цілої низки негативних наслідків, серед яких, зокрема, інсулінорезистентність, зміна ліпідного профілю, остеопороз тощо.

Остеопороз веде до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що може супроводжуватись переломами передпліччя, променевої кістки, шийки стегна. Перелом шийки стегна у 25% випадків призводить до летального результату, а в 40% - до інвалідизації.

Компресійні переломи хребців впливають на якість життя жінки, призводячи до соматичної патології внаслідок компресії внутрішніх органів. В.В. Поворознюк (2009) виявив залежність між віком менопаузи та станом щільності кісткової тканини, котра інтенсивно зменшується з 50 років.

На сьогодні встановлено, що дефіцит кальцію, пов'язаний з дефіцитом естрогенів, обумовлює не тільки остеопороз, але і цілу низку патологічних станів: остеоартроз, артеріосклероз, артеріальну гіперплазію, деменцію, недостатність кровообігу, ішемічну хворобу серця (ІХС). Ці ускладнення прогресують залежно від вираженості остеопенії.

Названі вище захворювання пропонується визначати як кальційдефіцитні стани. З цього випливає, що своєчасна профілактика та лікування остеопорозу

має стратегічне значення для збільшення тривалості та підвищення якості життя жінки.

Дефіцит естрогенів суттєво погіршує морфофункціональний стан сечовидільної системи, призводячи до уrogenітальних розладів (УГР).

УГР – це симптомокомплекс вторинних ускладнень, пов'язаних з розвитком атрофічних та дистрофічних процесів в естрогензалежних тканинах та структурах нижньої третини сечостатевого тракту, зв'язковому апараті малого тазу та м'язах тазового дна. Атрофічні процеси в сечовидільній системі часто маніфестують рецидивуючими циститами та нетриманням сечі. Паралельно з цим запускаються процеси у піхві та шийці матки.

Відомо, що гіпоестрогенія, яка починається у перименопаузі, сприяє збільшенню маси тіла жінки, але навіть при стабільності маси тіла відбувається перерозподіл жирової тканини із периферії до центру (переважно до живота). Найбільш яскраво клінічні прояви перехідного періоду життя жінки спостерігаються на початку цього процесу.

Як уже зазначалось, проблема клімактеричних та постменопаузальних порушень надзвичайно актуальна, оскільки в нашій країні мають місце процеси депопуляції, що сприяє збільшенню контингенту жінок похилого віку.

Зміна демографічної структури суспільства в другій половині ХХ сторіччя призвела до збільшення в популяції відсотка жінок старшої вікової групи. За влучним виразом одного з корифеїв геронтології В.М. Дильмана (1982), клімактеричний синдром можна віднести як до норми, так і до хвороби. «До норми – тому, що механізм закономірного вікового виключення репродуктивної функції у певному віці реалізується у кожній жінки, а до хвороби – тому, що внаслідок стійких порушень гомеостазу під час клімактерію знижується життєздатність організму».

Хоча менопауза не є власне захворюванням, вона веде до порушення ендокринної рівноваги в організмі жінки, викликає припливи, подразливість, безсоння, уrogenітальні розлади, а також веде до підвищення ризику розвитку остеопорозу та серцево-судинних захворювань.

Комплекс патологічних симптомів, які ускладнюють природний перебіг клімаксу, ще в минулому сторіччі отримав назву **клімактеричного синдрому**. Його клінічна картина добре відома й описана багатьма авторами: припливи жару, пітливість, напади тахікардії, запаморочення, порушення сну, емоційна мобільність, депресія, дратівливість, парестезії, коливання АТ.

Спостерігаються атрофічні зміни сечостатевої системи: вагінальна сухість, диспареунія, часте сечовипускання. Але найбільш постійним проявом цього синдрому є припливи жару.

Не дивлячись на те, що клімактерій прийнято вважати фізіологічним пригніченням репродуктивної функції, у 70% жінок цей процес супроводжується проявами клімактеричного синдрому.

При цьому клінічна картина емоційно-психічних та вегетативних порушень може відбуватися в різні періоди: у 37% жінок час проявів симптомів естрогендефіциту відбувається в пременопаузу, у 40% - в перименопаузу, у 21% - в постменопаузу. Така ситуація пояснюється тим, що лімбічна система реагує не тільки на дефіцит гормонів, але і на суттєві коливання їхніх рівнів.

Однією з перших реакцій організму на гормональні коливання є припливи, які являються основною причиною різкого зниження якості життя у більшості жінок. Вони знижують самооцінку, порушують сон, трудову діяльність, призводять до зниження когнітивної функції (вербальної пам'яті).

На сьогодні переглянуто ставлення до припливів, які раніше вважалися мало значущими симптомами клімаксу. Доведено, що вазомоторні симптоми підвищують ризик серцево-судинних захворювань внаслідок зниження рівня естрогенів.

Залежно від переважання тих чи інших клінічних симптомів більшість авторів розрізняє чотири клінічні форми цього синдрому:

1. із домінуванням розладів вазомоторного характеру (припливи, відчуття жару, підвищення пітливості, тахікардія);

2. за типом діенцефальних порушень (брадикардія, артеріальна гіпотензія, біль і відчуття завмирання в серці, головний біль, нудота);
3. за типом синдрому Мен'єра (запаморочення, шум і дзвін у вухах без патологічних змін у середньому вусі);
4. із переважанням психоневрологічних явищ (дратівливість, плаксивість, депресивний стан, безсоння).

Клінічні прояви перименопаузи традиційно ділять на ранні (емоційні та вазомоторні реакції), середньочасові (проблеми шкіри та уrogenітальної сфери), пізні (остеопороз та серцево-судинні захворювання).

Ця градація є досить умовною, оскільки жінка підходить до менопаузи з тими чи іншими захворюваннями. Перебіг клімактерію значною мірою буде залежати від преморбідного фону.

Е.М. Вихляєва для визначення ступеня тяжкості клімактерічного синдрому запропонувала враховувати найбільш демонстративний симптом – кількість припливів за добу:

I – легкий ступінь (припливи до 10 разів за добу без порушення загального стану та працездатності);

II – середній ступінь тяжкості (припливи 10–20 разів за добу в поєднанні з головним болем, запамороченням, больовими відчуттями в ділянці серця, зниженням працездатності);

III – тяжка форма (припливи понад 20 разів за добу з втратою працездатності).

Окрім вищезазначених типових форм клімактерічного синдрому, у 13% випадків він може перебігати атипово у вигляді різноманітних алергійних реакцій, симпатико-адреналових кризів, імітувати клініку міокардіодистрофії та ішемічної хвороби серця.

Є точка зору (А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнін, 2009), що патологічний перебіг клімаксу можна пояснити двома причинами: генетичними та особливостями попереднього способу життя.

У одних жінок менопауза настає раніше, ніж це було закладено генетично, і організм отримує стрес невідповідності своїх потреб у гормональному впливі з наявним рівнем гормонів.

У інших пацієнток можливою причиною патологічного клімаксу може бути життєвий анамнез, багатий на хвороби, нездоровий спосіб життя, мала кількість вагітностей і короткий період годування груддю, куріння та зловживання алкоголем, нездорове харчування та гіподинамія.

Такий підхід має всі підстави, тому що пригнічення репродуктивної системи є одним з найскладніших періодів у житті жінки, який впливає на всі системи організму. Це іспит, на який організм має свій ресурс міцності, свої компенсаторні можливості та внутрішні резерви.

Суттєвим є стан, в якому організм підійшов до цієї межі. Не викликає сумнівів, що вплив несприятливих зовнішніх факторів, травми, хвороби можуть значно послабити компенсаторні можливості. Наслідком цього буде тяжкий перебіг клімаксу із загостренням хронічних захворювань.

**Лікування** клімактеричного синдрому має тривалу історію. Засоби, які застосовувались раніше та рекомендуються зараз, умовно можна розділити на немедикаментозні та медикаментозні.

До немедикаментозних методів лікування належать психо-, дієто-, клімато-, гідро-, аеро-, геліо-, бальнеотерапія, анодична гальванізація головного мозку, гальванізація комірцевої зони за Є.А. Щербаком, шийно-лицева гальванізація та багато інших фізіотерапевтичних процедур.

Загальні рекомендації дотримуватися правил здорового способу життя є значною мірою патогенетичним лікуванням, оскільки допомагають організму самому мобілізувати природні ресурси для завершення процесу функціонування репродуктивної системи.

Фізична активність під час менопаузи є базою заходів, спрямованих на корекцію клімактеричних порушень. Регулярні фізичні вправи знижують як загальні показники смертності, так і смертність від серцево-судинних захворювань. У фізично активних жінок під час менопаузи, як правило,

спостерігається хороший метаболічний профіль, м'язова сила, стан інтелекту і пам'яті, цілком задовільною є якість життя.

Статистика свідчить, що у таких жінок спостерігається менша кількість інфарктів, інсультів, переломів кісток, а також знижена частота раку молочної залози.

Крім фізичної активності, важливе значення має нормалізація дієти. До щоденного раціону мають входити свіжі фрукти та овочі, багаті волокнами продукти, риба та нежирне м'ясо. Жінки в цьому періоді мають скоротити вживання солі та алкоголю, а від тютюнокуріння відмовитися повністю.

Асортимент засобів для проведення медикаментозної терапії клімактеричного синдрому теж досить широкий. До них відносяться седативні засоби, транквілізатори, нейролептики, вітамінотерапія. Зазвичай немедикаментозні та медикаментозні методи поєднуються.

### **3. Історія впровадження ЗГТ в практику.**

#### **Вплив ЗГТ на організм**

З 70-х років минулого сторіччя для лікування клімактеричного синдрому та профілактики ускладнень постменопаузального періоду все ширше застосування стала знаходити **гормональна** терапія. Перш за все вона рекомендувалась для лікування клімактеричного синдрому (КС), проявів хірургічної кастрації та порушень у постменопаузальному періоді. В основі методу був підхід, спрямований на введення пацієнтці гормонів у випадках, коли організм припинив їхню продукцію.

Поштовхом для подальшого осмислення принципів такої терапії стало відкриття різних типів рецепторів естрогенів та прогестерону, ізоформ різних стероїдконвертуючих ферментів, впровадження препаратів з мінімальними дозами гормонів.

За минулий період накопичилось багато даних про вплив ЗГТ на організм жінки. Більшість авторів вважає, що необхідність у проведенні ЗГТ не викликає



жодних сумнівів у тих випадках, коли гормони перестали вироблятися передчасно.

Це перш за все стосується пацієток, котрим у репродуктивному віці у зв'язку із захворюваннями яєчників було проведено їхнє видалення. У таких випадках організм жінки ще був налаштований на певний рівень яєчникових гормонів, але вони раптово перестали поступати в кров. Внаслідок зазначеного виникає гормональна недостатність як хвороба, котру необхідно лікувати.

Інші автори вважають, що оскільки період виключення репродуктивної системи передбачений біологічно, то перехід з одної фази життя в іншу, теж досить тривалу, не має бути руйнівним для організму в цілому. Клімактеричні прояви спостерігаються не у всіх жінок відповідного віку, не всі вони різко втрачають кісткову масу та стають пацієнтками кардіологів.

Разом з тим не викликає жодних сумнівів факт, що до періоду менопаузи організм жінок з обтяженим анамнезом підходить настільки «зношеним», що не може справитись із гормональною перебудовою, а лікування окремо всіх наявних захворювань – завдання тяжке й невдячне.

У таких пацієток можна розраховувати на позитивний результат від проведення ЗГТ. Вона має стати тим «допінгом», котрий продовжить попередній період життя, до котрого «зношений» організм уже адаптувався. За допомогою ЗГТ організм відтерміновує розвиток хвороб, зменшує вірогідність їхнього важкого перебігу, забезпечуючи пацієнтці додаткове комфортне життя навіть за умови невеликого ризику ускладнень такого «допінгу».

Багато авторів вважає ЗГТ золотим стандартом лікування помірних та тяжких симптомів менопаузи. Гормональна терапія попереджає соматичні розлади, пов'язані з клімактеричним синдромом.

В комплексі з правильним харчуванням та стилем життя вона зменшує ризик виникнення остеопоротичних переламів та знижує ризик розвитку ССЗ при застосуванні в період терапевтичного вікна можливостей – 50-59 років або в період 10 років від початку менопаузи.

Таким чином, перехідний етап можна назвати періодом потенціальних можливостей або терміном, який дає можливість жінці зберегти здоров'я, не втрачаючи при цьому працездатність та якість життя.

Замісна гормональна терапія завжди має бути лише частиною комплексу рекомендованих заходів, які включають поради відносно дієти, фізичної активності, прийому алкоголю та тютюнокуріння.

Важливо розуміти, що просте заміщення недостатньої концентрації статевих гормонів не зможе достатнім чином вирішити всі проблеми, які виникають внаслідок перебудови організму.

На думку А.Л. Тихомирова та Д.М. Лубніна, замісна гормональна терапія в цій ситуації виступає як знеболюючий препарат при переламі руки – симптоматична дія не вирішує проблему в цілому. Автори категорично виступають проти оцінки ЗГТ як «еліксиру вічної молодості» та вважають, що ЗГТ ні в якому разі не має призначатись без належних показань.

Однак незаперечним є факт, що в жінок у клімактеричному віці та в постменопаузі суттєво зростає ризик розвитку **остеопорозу**, наслідком якого може бути перелам шийки стегна. Згідно з дослідженнями, при такому ускладненні у старшому віці 20% жінок помирають протягом першого року після травми, а решта 80% вже ніколи не досягають такої фізичної вправності, як раніше.

Не меншою мірою в цей період зростає також ризик розвитку **серцево-судинних захворювань**. Тому більшість авторів вважає, що в таких випадках є вагомі причини для проведення ЗГТ, оскільки співвідношення користь/ризик суттєво відхиляється в бік переваги користі.

Проведені дослідження показали, що ЗГТ є ефективним засобом профілактики втрати кісткової маси і суттєво знижує вірогідність переламу кісток, включаючи в тому числі пацієток з незначним ризиком розвитку таких ускладнень.

Навіть препарати з низьким рівнем естрогенів у більшості жінок позитивно впливають на щільність кісткової тканини. ЗГТ потрібно розглядати

як перший крок профілактики переламів кісток у жінок в період менопаузи з високим ризиком таких ускладнень, особливо до 60-річного віку.

Фактично це єдиний спосіб збереження кісткової тканини у жінок з передчасною менопаузою. Хоча після припинення ЗГТ її протективний ефект відносно збереження мінеральної щільності кісток знижується, однак відзначається пролонгована дія такого лікування.

Призначати ЗГТ тільки з метою профілактики переламів не рекомендується жінкам старше 60-ти років. В зв'язку із впровадженням у практику денситометрії та біохімічних маркерів з'явилась можливість не тільки контролювати розвиток остеопорозу, а і його прогнозувати.

Треба розглядати можливість застосування інших препаратів з остеопротективною дією (біофосфонати, селективний модулятор естрогенних рецепторів ралоксифен, паратиреоїдний гормон, ранелат стронцію, фітоестрогени та ін.).

Зрозуміло, що на фоні зниження в організмі рівня естрогенів відповідно знижується і їх протективний вплив на **серцево-судинні захворювання**, котрі є основною причиною захворюваності і смертності жінок постменопаузального віку. Ще на початку 80-х років минулого сторіччя було доведено, що своєчасно розпочата тривала замісна терапія, тобто з періоду перименопаузи, має **кардіопротективний результат**. Вона дозволяє суттєво знизити серцево-судинні захворювання та смертність від них.

Важливим є також той факт, що, знижуючи ризик діабету та інсулінорезистентності, ЗГТ сприяє нівелюванню впливу на розвиток серцево-судинних захворювань таких негативних факторів, як дисліпідемія та метаболічний синдром.

Має бути різний підхід при проведенні ЗГТ у жінок молодше і старше 60-ти років. У жінок молодше 60-ти років з недавнім настанням менопаузи навіть за відсутності факторів ризику серцево-судинних захворювань початок ЗГТ знижує захворюваність і смертність від серцево-судинної патології. При цьому суттєво не підвищується ризик ускладнень самої терапії.

А от рішення про продовження терапії після 60-ти років має прийматися з позиції користь/ризик окремо для кожної конкретної пацієнтки. Експерти Всесвітньої школи з вивчення менопаузи не радять призначати ЗГТ літнім жінкам у постменопаузі та/або жінкам з хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) виключно з метою вторинної профілактики цієї хвороби.

Є дослідження, які показують відносно збільшення частоти серцево-судинних захворювань протягом першого року використання ЗГТ. Однак це більшою мірою стосується жінок, вік яких наближається до 60-ти років і які мають фонову кардіологічну патологію та велику кількість факторів ризику.

У цілому на часі не викликає сумнівів, що ЗГТ здатна зменшувати захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань, але її не варто застосовувати жінкам старше 60-ти років з уже наявною патологією

Вважається, що будь-яка гормональна терапія підвищує ризик розвитку **ішемічних інсультів**, хоча дані обстеження жінок у менопаузі свідчать протилежне. Так, не відмічено підвищення ризику інсультів у жінок, яким проводилась ЗГТ у віці від 50 до 59 років.

Відмічається також, що ризик стає ще меншим, якщо для ЗГТ використовуються препарати з мінімальним вмістом гормонів, а також якщо терапія розпочинається якомога раніше і при цьому гормони вводяться не пероральним шляхом.

Багато дослідників відзначає також низку інших позитивних сторін ЗГТ. Вона сприятливо впливає на стан сполучної тканини, шкіри, суглобів, міжхребцевих дисків. Аналіз впливу ЗГТ на процеси мислення у жінок в менопаузі (як природній, так і хірургічній) показав відсутність достовірного впливу на цей показник.

Разом з тим ЗГТ може нівелювати порушення пам'яті, зниження розумових показників та емоційної лабільності. При ранньому початку терапії, ще в перименопаузі або в ранній менопаузі, ЗГТ може знизити ризик розвитку хвороби Альцгеймера. Висока ефективність ЗГТ спостерігається відносно вазомоторних порушень та урогенітальних розладів.

Саме завдяки перерахованим позитивним ефектам ЗГТ ключовим показанням до її призначення є підвищення якості життя та сексуальності у жінок цього непростого періоду.

#### **4. Головні негативні побічні ефекти ЗГТ**

Найбільшу увагу дослідники приділили вивченню частоти розвитку при проведенні ЗГТ таких захворювань, як рак молочної залози ендометрія, яєчників, венозних тромбозів, інсультів та інфарктів, оскільки ці захворювання є дуже ризикованими для життя жінки.

##### **4.1. Рак молочної залози**

Не дивлячись на численні дослідження, питання про зв'язок ЗГТ з розвитком раку молочної залози (РМЗ) залишається відкритим. Багато дослідників указує, що ризик виникнення РМЗ при тривалому застосуванні ЗГТ може підвищуватись.

Однак вважається, що на часі ще не накопичено достатньо даних, щоб оцінити ступінь впливу різних форм естрогенів, прогестерону, прогестинів та андрогенів, а також шляхів їх введення, на ризик розвитку раку молочної залози. Епідеміологічні дослідження також не дають однозначного висновку відносно ступеня підвищення ризику розвитку раку молочної залози на фоні ЗГТ.

У той же час отримано ряд нових даних, які дозволяють краще розуміти патогенетичні механізми РМЗ і його зв'язок із замісною гормональною терапією. Доведено, що циркулюючі естрогени меншою мірою відповідальні за розвиток РМЗ, ніж естрогени, які синтезуються локально в тканині залози.

Надлишкове утворення-катехол-естроген хінолонів за рахунок взаємодії з ДНК ініціює низку послідовних реакцій, які призводять до розвитку раку. Значення ендогенних естрогенів як основного шкідливого фактора виступає на перший план у жінок, що мають генетичну схильність до цього захворювання.

Не дивлячись на позитивні результати комбінованої замісної терапії, приєднання до естрогенів прогестагенів може призводити до підвищеного ризику розвитку раку молочної залози. Ступінь цього ризику коливається залежно від типу прогестагену.

Так, комбінація пероральних або трансдермальних естрогенів з мікронізованим прогестероном і дидрогестероном або взагалі не підвищує ризик розвитку РМЗ, або дає мінімальне підвищення. Андрогенні властивості прогестагенів, цілком зрозуміло, можуть підвищувати ризик РМЗ, оскільки ряд досліджень свідчать про наявність у деяких видах раку молочної залози рецепторів андрогенів та вказують на їхню роль у канцерогенезі.

Не вирішено й багато інших проблем раку молочної залози і їхній зв'язок із ЗГТ. Одні дослідження протирічать іншим, рекомендовані строки безпечного використання ЗГТ коливаються від 5 до 15 років, немає чіткого уявлення про вплив різних прогестинів і форм введення ЗГТ на ризик виникнення раку молочної залози. У багатьох дослідженнях виявляються методологічні неточності, частина з них грішить заангажованістю з боку фармакологічних компаній.

Аналізуючи всю наявну на часі інформацію, можна зробити висновок, що має місце природне зростання в цій віковій групі ризику розвитку раку молочної залози. Разом з тим його ступінь при використанні ЗГТ залежить від форми, шляхів введення препарату та тривалості застосування.

Суттєве значення відіграє ретельність попереднього обстеження пацієнтки. Найважливіша роль у цій ситуації належить якості маммографічних знімків та точності їхньої оцінки. Не виключається, що в ряді випадків неякісний аналіз мамограм може спричинити призначення ЗГТ на фоні початкових стадій неопластичного процесу, який уже має місце.

У результаті останніх досліджень з'явилися дані, які стосуються можливостей профілактики РМЗ. Було виявлено природні механізми, які захищають тканину залози від процесів малігнізації.

Перспективними здаються клінічні дослідження стосовно можливості включення в тканину молочної залози геномних модифікацій, характерних для

стовбурових клітин другого типу, що дозволить захистити молочну залозу від процесу малігнізації.

Зрозуміло, що проблема раку молочної залози не з'явилась із початком застосування ЗГТ, але гормональна терапія значно загострила питання відносно цього захворювання. Є думка деяких авторів, що підвищення частоти РМЗ у жінок при застосуванні гормональної терапії зумовлене більш детальним спостереженням за такими пацієнтками. Їм частіше проводяться контрольні маммографічні дослідження, що підвищує вірогідність виявлення раку молочної залози.

Щодо жінок, які перенесли рак молочної залози, то їм відповідно до сучасного стану знань не рекомендують застосовувати ЗГТ. Разом з тим багато авторів дотримується думки про можливість застосування ЗГТ за умови докладного інформування жінки про користь і ризик та отримання інформованої згоди.

Рекомендувати таким пацієнткам ЗГТ допустимо в ситуації, коли користь від її застосування дуже велика (наприклад, через важку вазомоторну ситуацію, яка суттєво погіршує якість життя). Тривалість лікування в таких випадках визначають індивідуально.

## **4.2. Рак ендометрія**

Не викликає сумнівів, що введення в організм чистих естрогенів при збереженій матці веде до однонаправленої стимуляції ендометрія, що різко підвищує ризик гіперпластичних процесів та раку. Перші оптимістичні прогнози терапії клімактеричних порушень естрогенами не реалізувались якраз через ризик їхньої побічної дії – розвитку гіперплазії та раку ендометрія.

У клімактерії дія на ендометрій екзогенно введених статевих гормонів аналогічна їхньому ендогенному впливу у жінок репродуктивного віку. Зв'язуючись із власними рецепторами, естрогени здатні прямо впливати на ріст ендометрія. Багатьма дослідженнями доведено, що монотерапія естрогенами може призвести не тільки до проліферації і гіперплазії слизової оболонки

матки, а й до підвищення ризику розвитку раку ендометрія залежно від дози та тривалості терапії. Навіть після її припинення ще протягом багатьох років такий ризик залишається. Тому монотерапія естрогенами може бути рекомендована тільки пацієнткам з видаленою маткою.

Для попередження такого ризику було запропоновано до естрогену додавати прогестаген таким чином, щоб імітувати менструальний цикл жінок репродуктивного віку. Прогестагени також викликають характерні зміни ендометрія: вони пригнічують синтез естрогенних рецепторів, знижують час знаходження естрогенів в ядрі клітини, регулюють процеси апоптозу.

Гістологічним доказом прогестагенного ефекту є секреторна трансформація ендометрія, який до цього піддавався впливу естрогенів, що попереджає його гіперплазію. Його стан нагадує зміни, які спостерігаються в секреторну фазу менструального циклу молодих жінок. Вплив прогестагенів може здійснюватись тільки за наявності рецепторів до них, синтез котрих у свою чергу стимулюють естрогени.

Є численні дані, що включення прогестагенів до схеми ЗГТ **в циклічному режимі** протягом 7-10-12 днів знижує ризик раку ендометрія до 4-2-0% відповідно. Однак при тривалості ЗГТ в циклічному режимі більше 5 років ризик розвитку гіперпластичних процесів ендометрія може зростати. Тому було запропоновано проведення **безперервної ЗГТ**, яка попереджає проліферативну дію естрогенів, внаслідок чого ендометрій перебуває в атрофічному стані.

Біохімічні та морфологічні зміни ендометрія, викликані прогестагеном, зберігаються протягом усього періоду його застосування. При безперервній комбінованій ЗГТ захист ендометрія досягається щоденним прийомом прогестагена в дозі, достатній для пригнічення мітозу в залозах, але не настільки високій, щоб викликати секреторні перетворення в залозах.

За таких умов підтримується неактивний стан ендометрія з низькою мітотичною активністю залоз і стромы, внаслідок чого розвивається тривала аменорея. Багато авторів вказують, що на цьому фоні рак ендометрія зустрічається вкрай рідко.



### **4.3. Рак яєчників**

Опубліковані дані про вплив ЗГТ на ризик розвитку раку яєчників суперечливі. Кілька досліджень типу «випадок – контроль» показали значне збільшення ризику, пов'язаного з використанням замісної терапії естрогенами, та значно менше зростання ризику чи взагалі його відсутність при застосуванні комбінованої терапії естрогенами і прогестагенами.

Всесвітня організація «Ініціатива для жінок» (WHI) провела єдине рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, у якому вивчався зв'язок між захворюваністю на рак яєчників і ЗГТ, і дійшла висновку, що збільшення ризику не спостерігається.

У нещодавній доповіді на основі даних Данського національного канцер-реєстру показано невелике, але статистично значиме збільшення захворюваності на рак яєчників протягом восьми років використання замісної терапії як естрогенами, так і комбінацією естрогенів з прогестагенами.

### **4.4. Венозні тромбози**

Венозні тромбози та тромбоемболії є найбільш серйозними ускладненнями ЗГТ. Ризик венозних тромбозів на фоні прийому ЗГТ збільшується з віком пацієток, особливо за наявності у них метаболічного синдрому. Частіше ризик тромбозів спостерігається протягом першого року терапії.

За даними деяких авторів, венозні тромбози у жінок при застосуванні ЗГТ спостерігались у 2-4 рази частіше, ніж у жінок без неї. Навіть наявність венозних тромбозів в анамнезі призводить до зростання ризику такого ускладнення при застосуванні ЗГТ.

Біологічні ефекти ЗГТ на систему гемостазу подібні до тих, що спостерігаються при прийомі комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Однак потрібно мати на увазі, що пацієнтки, котрі застосовують КОК або ЗГТ, між собою суттєво відрізняються.

Якщо препарати КОК в основному застосовують молоді жінки, то ЗГТ призначається жінкам в пери- та постменопаузі. У таких пацієнток мають місце ще й вікові особливості функції системи гемостазу.

Оскільки естрогени, що приймаються перорально, пригнічують фібриноліз, то при лікуванні пацієнток, які схильні до венозних тромбозів, перевагу треба надавати неоральному (трансдермальному) шляху введення естрогенів. У таких випадках відсутній ефект первинного проходження гормону через печінку, результатом чого буде мінімальний вплив його на згортаючу систему крові.

## **5. Вплив на організм жінки естрогенів у препаратах ЗГТ**

Існує декілька різновидів естрогенів, які входять до складу препаратів ЗГТ. «Натуральними» або біоіdentичними естрогенами вважаються ті, що отримують шляхом синтезу з рослинної сировини (дикої картоплі, соєвих бобів та ін.). Вони за своєю хімічною структурою ідентичні естрадіолу ( $E_2$ ), який утворюється в організмі жінки.

Завдяки сучасним технологіям створений синтетичний естрадіол, аналогічний за хімічною структурою натуральному. В клінічній практиці застосовуються такі препарати естрогенів:

1. Синтетичний «натуральний» 17- $\beta$ -естрадіол, який входить до складу більшості препаратів.

2. Естрадіолу валерат, який внаслідок біотрансформації в печінці перетворюється в естрадіол.

3. Естрон ( $E_1$ ), який виробляється в організмі в клімактеричний період з андростендіону. Він менш активний, ніж естрадіол, але служить джерелом естрогенів для організму жінки. З ним пов'язують ризик захворювання на рак молочної залози та ендометрія.

4. Естріол ( $E_2$ ) частіше включають до складу лікарських засобів, які застосовують місцево при уrogenітальних розладах.

5. Кон'юговані естрогени, які є так званими натуральними естрогенами, оскільки їх отримують із сечі жеребних кобил. Зрозуміло, що ці естрогени відрізняються від естрогенів людини, і їх правильніше називати кон'югованими еквін-естрогенами. Представником цієї групи є премарін.

Протягом останніх 20-25 років у Європі домінують препарати для ЗГТ з вмістом 17- $\beta$ -естрадіолу та естрадіолу валерату. Естрогени, які входять до складу препаратів для ЗГТ, мають дуже широкий діапазон впливу на організм жінки:

1. Від естрогенів залежить нівелювання симптомів клімактеричного синдрому, урогенітальних порушень, профілактика та лікування постменопаузального остеопорозу, зниження частоти серцево-судинних захворювань, а в цілому – покращення якості життя.

2. Естрогени позитивно впливають на деякі показники ліпідного спектра крові:

- знижують загальний холестерин, рівень ЛПНЩ;
- підвищують рівень ЛПВЩ<sub>2</sub>;
- зменшують ступінь окислення ЛПНЩ.

3. Спостерігається їхній позитивний вплив на обмінні процеси в ендотелії судин (синтез оксиду азоту, простагліцину та ін.).

На відміну від оральних естрогенів, котрі підвищують синтез антиатерогенних ліпідів (ХС-ЛПВЩ), трансдермальні естрогени не змінюють або можуть навіть знижувати їхній рівень. Найбільш виражений кардіопротективний ефект має підвищення рівня ЛПВЩ<sub>2</sub>. На фоні трансдермальних естрогенів саме ця фракція залишається незмінною, не дивлячись на можливе зниження загальних ХС-ЛПВЩ.

## **6. Вплив на організм жінки прогестагенів у препаратах ЗГТ**

Добре відомо, що тривала монотерапія естрогенами може викликати гіперплазію та підвищити ризик розвитку раку ендометрія. У зв'язку з тим, що гестагени попереджають розвиток гіперпластичних процесів, то їхнє застосування у жінок з інтактною маткою при ЗГТ є обов'язковим.

До складу препаратів для ЗГТ найчастіше входять похідні ретропрогестерону (дидрогестерон – дуфастон), 17-гідроксипрогестерону (медроксипрогестерону ацетат, ципротерону ацетат), тестостерону (етистерон), 19-норстероїдів (норетистерон, левоноргестрел, діногест та ін.).

Фармакологічні особливості основних прогестагенів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Фармакологічна характеристика основних прогестагенів**  
(за А.Л. Тихомировим та Д.М. Лубніним)

	Дидро-гестерон	Медрокси-прогестерону ацетат	Норетистерон	Левонор-гестрел
Прогестагенна активність	+	+	+	+
Естрогенна активність	-	-	+	+
Андрогенна активність	-	(+)	+	+
Зниження рівня ЛПВЩ	-	+	+	+
Глюкокортикоїдна активність	-	+	-	-
Вплив на метаболізм глюкози	-	+	+	+

Як видно з цієї таблиці, дидрогестерон не має естрогенної та андрогенної дії, у нього відсутня глюкокортикоїдна активність. Медроксипрогестерону ацетат має помірну андрогенну активність, однак вона є найвищою для прогестагенів цієї групи.

Похідні 19-нортестостерону мають виражену прогестагенну, антиестрогенну та антиандрогенну дію. Всі похідні нортестостерону вибірково зв'язуються з прогестероновими рецепторами та проявляють більшу активність, ніж похідні прогестерону.

Вони також зв'язуються з андрогенними рецепторами, що може викликати небажаний андрогенний ефект. Це важливо враховувати, призначаючи ЗГТ жінкам з метаболічними порушеннями та з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань.

Дослідження останніх років показали, що роль гестагенного компонента в ЗГТ не обмежується лише захистом ендометрія. Гестагени можуть послаблювати чи посилювати деякі ефекти естрогенів, наприклад, відносно серцево-судинної і кісткової системи. Крім того, їм властиві власні біологічні ефекти, в тому числі психотропна дія.

Потрібно ще раз підкреслити, що побічні дії та індивідуальна реакція на препарат для ЗГТ визначаються не тільки естрогенним, а значною мірою і гестагенним компонентом. Про це необхідно особливо пам'ятати при проведенні ЗГТ в безперервному режимі, оскільки доза гестагену при цьому більша, ніж при циклічних схемах.

## **7. Основні показання для призначення ЗГТ**

Перименопауза є найкращим часом для початку замісної гормональної терапії. Основні показання до неї можна сформулювати таким чином:

- рання (40-45 років) та передчасна (до 40 років) менопауза;
- тривалі періоди вторинної аменореї в репродуктивному віці;
- первинна аменорея (крім синдрому Рокитанського–Кюстнера);

- вазомоторні симптоми клімактеричного синдрому в перименопаузі;
- урогенітальні порушення;
- наявність факторів ризику розвитку остеопорозу, серцево-судинних захворювань та хвороби Альцгеймера.

На часі визначені додаткові показання для проведення замісної гормональної терапії, які значно розширили сферу її застосування. До них відносяться:

- мігрень (деякі форми);
- куріння, ожиріння;
- прикутість до ліжка;
- гіпертензія;
- серцево-судинні захворювання;
- хвороба Альцгеймера;
- профілактика інсульту головного мозку, інфаркту міокарда.

Порівняно новим показанням для ЗГТ також є *give-back*, або «повернена» терапія, яка призначається при плануванні тривалого (більше 6-ти місяців) лікування агоністами гонадотропін-рилізінг гормону. «Повернена» замісна гормональна терапія, як правило, призначається, починаючи з 2-3-го місяця прийому агоністів ГнРГ, та продовжується протягом всього періоду лікування агоністами.

## **8. Протипоказання до застосування ЗГТ**

- 1) Рак молочної залози або рак геніталій.
- 2) Кровотечі зі статевих органів нез'ясованого генезу.
- 3) Гостре тяжке захворювання печінки.
- 4) Гостре тромбоемболічне захворювання.
- 5) Ендометріоз (протипоказана монотерапія естрогенами).
- 6) Менінгіома (протипоказані прогестагени).

Відносними протипоказаннями є:

- 1) Ендометріоз, міома матки.
- 2) Рак молочної залози, яєчників і тіла матки в анамнезі.
- 3) Тромбоемболія в анамнезі.
- 4) Меланома.
- 5) Жовчнокам'яна хвороба.

Виділяють також «нейтральні» обставини, за яких гормонотерапія не протипоказана, але вимагає особливої уваги:

- 1) Хірургічні втручання.
- 2) Епілепсія.
- 3) Бронхіальна астма.
- 4) Тетанія.
- 5) Отосклероз.
- 6) Розсіяний склероз.
- 7) Системна червона вовчанка.

Обставини, за котрих ЗГТ не протипоказана (за даними експертів Європи та Великої Британії, 1995):

- 1) Пролактинома.
- 2) Меланома.
- 3) Аденома печінки.
- 4) Варикозне розширення вен.
- 5) Діабет II типу.
- 6) Отосклероз.
- 7) Гіпертиреоз.
- 8) Серповидно-клітинна анемія.
- 9) Гіперплазія ендометрія.

## **9. Обстеження пацієнок перед призначенням ЗГТ**

Перед призначенням ЗГТ необхідно провести ретельне обстеження жінки: вивчити анамнез, звертаючи особливу увагу на онкологічні захворювання, тромбоемболії, реакцію на комбіновані гормональні контрацептиви та ін.

Обов'язковими обстеженнями мають бути:

- вимірювання АТ;
- пальпація молочних залоз та маммографія;
- гінекологічне дослідження з онкоцитологією (РАР-мазок із шийки матки) та кольпоскопією;
- визначення рівня глюкози, ліпопротеїдів, ФСГ, Е<sub>2</sub>, ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> в сироватці крові;
- дослідження системи гемостазу;
- УЗД органів малого тазу з обов'язковою оцінкою товщини ендометрія.

Якщо за даними УЗД ендометрій має товщину до 5 мм, то ЗГТ не протипоказано. При товщині ендометрія 6-8 мм необхідно призначити прогестагени протягом 12-14 днів і провести повторне УЗД на 5-й день менструації. Якщо товщина ендометрія не зменшиться, то потрібно провести діагностичне вишкрібання матки. У випадку, коли при першому УЗД товщина ендометрія буде більше 8 мм, пацієнтці необхідно провести гістероскопію та діагностичне вишкрібання матки з наступним гістологічним дослідженням отриманого матеріалу.

За показаннями проводять також ЕКГ, консультацію невропатолога, кардіолога, терапевта, уролога, ендокринолога.

Після призначення ЗГТ пацієнтка повинна вести, особливо в перші три місяці, індивідуальний «менструальний» календар з реєстрацією менструальноподібної реакції та можливих кров'янистих виділень з матки, а також побічних реакцій.

## **10. Основні типи препаратів для ЗГТ та режими їх застосування**



Першими для замісної гормональної терапії стали застосовувати препарати естрогенів, що було обумовлено обґрунтованим розумінням патогенезу клімактеричного синдрому.

Цей метод лікування має назву **монотерапії**. І на часі застосування естрогенних препаратів для монотерапії є найбільш поширеним. Дуже рідко лікарі призначають монотерапію прогестагенами або андрогенами.

Надалі широке застосування знайшли препарати з вмістом двох компонентів – естрогенів та прогестагенів (**комбінована естроген-гестагенна терапія**). Вони призначаються як у циклічному, так і в безперервному режимах. Значно рідше лікарі призначають препарати з комбінацією естрогенів та андрогенів.

Основними вимогами до препаратів ЗГТ є наявність у них мінімально ефективної дози гормонів та їхнє натуральне походження, причому в комбінованих препаратах гестаген має бути метаболічно нейтральним. Замісна гормональна терапія може проводитись як у циклічному, так і в безперервному режимах. Детальніше особливості цих методів викладені в розділах 11 та 12.

### **10.1. Естрогенні препарати**

Оральні форми ЗГТ із вмістом 17- $\beta$ -естрадіолу або естрадіолу валерату мають більш виражений позитивний вплив на ліпідний спектр крові. Вони знижують вміст загального холестерину та ХС-ЛПНЩ, підвищують ХС-ЛПВЩ, позитивно впливають на обмін в ендотелії судин, забезпечують активний метаболізм при проходженні крізь печінку та синтез біологічно активних речовин.

У зв'язку з можливим неповним всмоктуванням оральних естрогенів у шлунково-кишковому тракті, особливо при його захворюваннях, створені інші форми гормональних препаратів (пластирі, вагінальні креми, гелі та свічки), завдяки яким естрогени надходять до організму крізь шкіру та слизову оболонку піхви.

До найбільш поширених на фармацевтичному ринку України естрогенних препаратів, які застосовуються в пігулках, перш за все треба назвати прогінову, естрімакс, овестін та деякі інші.

**Прогінова** містить по 2 мг естрадіолу валерату в кожній пігулці (в упаковці 21 пігулка).

**Естрімакс** містить по 2 мг естрадіолу в кожній пігулці (випускається в упаковках по 28 та 84 пігулки).

**Естрофем** також містить по 2 мг 17- $\beta$ -естрадіолу в кожній пігулці (в упаковці 28 пігулок).

**Овестін** випускається в пігулках з вмістом 2 мг естрадіолу, але цей препарат може використовуватись також вагінально у вигляді свічок та крему для місцевого лікування порушень сечостатевого тракту.

Естрогенні препарати безпечніше призначати пацієнткам після гістеректомії, оскільки при інтактній матці вони можуть викликати гіперпластичні процеси ендометрія.

Останнім часом усе ширше застосування знаходять естрогенвміщуючі гелі та пластирі, які виключають первинне проходження гормону крізь печінку. Їхньою перевагою є забезпечення більш стабільного рівня естрогенів у крові, вони дають менше тромбоемболічних ускладнень.

Показаннями для їхнього застосування є:

- 1) відсутність чутливості до перорального прийому препаратів;
- 2) захворювання печінки, підшлункової залози, порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті;
- 3) розлади коагуляції, високий ризик венозних тромбозів;
- 4) гіпертригліцерідемія, гіпертензія, гіперінсулінемія, підвищений ризик утворення каменів у жовчному міхурі;
- 5) куріння;
- 6) мігренозні болі;
- 7) необхідність зниження інсулінорезистентності.

Із цих засобів найчастіше застосовуються дівігель, естрожель, естрамон та клімара.

**Дівігель** випускається у вигляді 0,1% гелю естрадіолу в пакетах по 0,5 і по 1 г, в упаковці 28 пакетиків. Добову дозу препарату (0,5-1,5 г) втирають в шкіру нижньої частини живота або сідниць один раз на добу.

**Естрожель** містить гель 17- $\beta$ -естрадіолу. Вага туби 80 г, до неї додається шпатель-дозатор, або дозуючий пристрій. В одному грамі гелю міститься 0,6 мг гормону. Один раз на добу на різні ділянки шкіри (крім шкіри молочних залоз) тонким шаром наноситься 2,5 г гелю.

**Естрамон** – це трансдермальний пластир, який містить 4 мг естрадіолу, в упаковці 6 пластирів. Кожні 3-4 дні його наклеюють на шкіру. Протягом цього часу естрадіол поступає до організму.

**Клімара** теж являє собою пластир з вмістом естрадіолу 3,9 мг в акриловому адгезивному матриксі. В упаковці 4 пластирі, їх міняють щотижня.

**Вагінальні форми** естрогенів застосовують місцево у пацієнок із порушеннями сечостатевого тракту (див. розділ 14). Системного впливу на організм вони не мають.

До таких форм відноситься **овестін**, який, крім пігулок (див. вище), випускають також у вигляді вагінальних супозиторіїв та крему. Вагінальні супозиторії випускаються по 15 штук в упаковці, кожна супозиторія містить 0,5 мг естріолу. Вагінальний крем має 30 доз естріолу (в одному грамі крему – 1 мг естріолу).

**Естріол-М** та **естрокад** – супозиторії вагінальні, які містять по 0,5 мг естрадіолу (по 5 та 10 штук в упаковці).

**Колпотрофін** містить проместрієн. Він випускається у вигляді 1% вагінального крему (15 г у тубі, в 1 г крему – 10 мг проместрієну) та у вигляді м'яких вагінальних капсул, що містять по 10 мг проместрієну (10 штук в упаковці).

## 10.2. Гестагенні препарати

Для монотерапії препарати такої дії не знайшли широкого застосування. Як правило, призначаються гормональні засоби, вплив яких на організм жінки при різних патологічних станах уже добре вивчений.

**Дуфастон** (дидрогестерон) випускається в пігулках із вмістом у кожній 10 мг дидрогестерону; упаковка містить 20 пігулок.

**Утрожестан** випускається в капсулах із вмістом 100 мг мікронізованого прогестерону (30 капсул в упаковці) або 200 мг (14 капсул в упаковці). Препарат може застосовуватися перорального та інтравагінально.

**Лютеїна** випускається в пігулках по 50 мг мікронізованого прогестерону (30 пігулок в упаковці). Застосовується вагінально.

**Кринон** – це вагінальний 8% гель, еквівалентний 600 мг мікронізованого прогестерону в капсулах. Випускається в одноразових аплікаторах, кожен з яких містить 1,25 г гелю; в упаковці 15 аплікаторів.

Особливе місце серед гестагенних препаратів займає внутрішньоматкова гормональна **система «Мірена»**. Цей засіб являє собою поліетиленову Т-подібну систему, яка вміщує контейнер із левоноргестрелом. Контейнер вкритий спеціальною мембраною, за допомогою якої забезпечується постійне вивільнення 20 мкг левоноргестрелу за добу. Засіб давно застосовується з метою контрацепції, а також для лікування гіперплазії ендометрія та стабілізації росту невеликих лейоміоматозних вузлів.

### 10.3. Комбіновані препарати

Сучасна фармацевтична промисловість випускає велику кількість препаратів, які застосовуються для проведення ЗГТ. На відміну від КОК в них використовуються натуральні, а не синтетичні естрогени: 17- $\beta$ -естрадіол та його деривати – естрадіолу валерат, мікронізований естрадіол, кон'юговані естрогени: естрон сульфат, естронперазіна, еквіліни (рідко) та естріол і його дериват – естріол сукцинат.

Аптечна мережа України насичена значною кількістю таких препаратів (фемостон, клімонорм, клімен, дівіна та багато інших). Загальним для них є те, що всі вони містять як естрогенний, так і прогестагенний компонент.

В упаковці всі пігулки можуть мати однаковий склад (застосовуються для безперервної ЗГТ) або різний (застосовуються для циклічної терапії).

Широке застосування знайшли комбіновані препарати з загальною назвою **фемостон**. Існує три варіанти цього препарату: **фемостон 1/10**, **фемостон 2/10**, **фемостон конті 1/5** та **фемостон конті міні**. Різниця між ними полягає в різному вмісті двох інгредієнтів – 17- $\beta$ -естрадіолу (перша цифра) та дидрогестерону (друга цифра) в мг. Перші два препарати в упаковці містять пігулки у двох варіантах: до складу перших 14 пігулок входить тільки естроген, а до складу інших 14 пігулок – естроген з прогестагеном. Тому ці препарати є двофазними, і терапія ними має проводитись у циклічному режимі.

**Фемостон конті міні** заслуговує на особливу увагу як препарат із найменшим вмістом гормонів, причому всі пігулки (в упаковці їх 28 або 84) містять по 0,5 мг 17- $\beta$ -естрадіолу та по 2,5 мг дидрогестерону. Зазвичай ним проводиться ЗГТ в безперервному режимі в постменопаузі.

А.Л. Тихомиров та Д.М. Лубнін (2009) вважають фемостон «лідером в сучасній ЗГТ». Завдяки мікронізованій формі 17- $\beta$ -естрадіолу препарат швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті та забезпечує постійну концентрацію естрадіолу в крові без різких коливань. У свою чергу в дидрогестерону (як і в прогестероні) повністю відсутня андрогенна дія, що захищає молочні залози та ендометрій.

Препарати **клімонорм**, **клімен**, **цикло-прогінова** та **дівіна** містять як естроген естрадіолу валерат, а як прогестаген – левоноргестрел, ципротерону ацетат, норгестрел або медроксипрогестерону ацетат.

**Клімонорм** більшість авторів вважають препаратом першого вибору у пацієнок з інтактною маткою. Його можна застосовувати за наявності у пацієнтки лейоміоми матки, внутрішнього ендометріозу без клінічних проявів, за наявності в анамнезі гіперплазії ендометрія, а також запальних тубооваріальних утворень. До складу кожної упаковки входить 9 драже з

вмістом 2 мг естрадіолу валерату та 12 драже з таким же вмістом цього компонента разом з 0,15 мг левоноргестрелу.

**Клімен** поряд з впливом, загальним для цієї групи препаратів, має виражену антиандрогенну дію. В цьому препараті 11 драже містять по 2 мг естрадіолу валерату, а 10 драже – по 2 мг естрадіолу валерату і 1 мг ципротерону ацетату.

**Цикло-прогінова** поєднує в собі естрадіолу валерат та норгестрел. Одна календарна упаковка (21 драже) містить 11 драже білого кольору з 2 мг естрадіолу валерату та 10 драже світло-коричневого кольору з 0,5 мг норгестрелу.

**Дівіна** на часі застосовується відносно рідко через недолік її прогестагенного компонента. В упаковці 11 драже містять ту ж дозу естрадіолу валерату, що й попередні препарати (2 мг); а 10 інших драже містять також 2 мг естрадіолу валерату та 10 мг медроксипрогестерону ацетату.

**Трисеквенс** рекомендується пацієнткам в постменопаузі при підвищеному ризику перелому кісток. В упаковці 28 пігулок різного кольору: 12 голубих пігулок містять по 2 мг естрадіолу, 10 білих пігулок – по 2 мг естрадіолу та 2 мг норетистерону ацетату, а 6 пігулок червоного кольору – по 1 мг естрадіолу.

## 11. Особливості ЗГТ в перименопаузі

Як зазначалось вище, оптимальним періодом для початку ЗГТ є перименопаузальний період. Терапія має проводитись комбінованими препаратами в циклічному режимі, який має два варіанти:

а) **циклічний режим з перервами** передбачає прийом по одній пігулці один раз на добу в напрямку стрілки на упаковці протягом 21 дня, а потім має бути перерва на 7 днів, після чого продовжується прийом за вищезазначеною схемою;

б) **безперервний циклічний режим** передбачає щоденний прийом однієї пігулки в напрямку стрілки на упаковці протягом 28 днів, а потім без перерви починається прийом пігулок із нової упаковки.

Проведення ЗГТ в циклічному режимі супроводжується менструально-подібною реакцією, а її продовження протягом 3-5 років після настання менопаузи дещо збільшує ризик виникнення раку ендометрія.

Більшість авторів рекомендують здійснювати перехід із циклічного режиму з перервами на безперервний циклічний режим ЗГТ при досягненні жінкою віку 50 років, а також за відсутності менструальноподібної реакції на фоні циклічного режиму з перервами.

Пацієнтка повинна чітко дотримуватись таких правил прийому препарату:

а) якщо лікар призначив пацієнтці ЗГТ в циклічному режимі з перервами, то вона має щоденно в один і той же час приймати по одній пігулці протягом 21 дня (в упаковці 21 пігулка). Потім потрібно зробити перерву на 7 днів, після якої пацієнтка починає прийом пігулок із нової упаковки;

б) при проведенні ЗГТ в безперервному циклічному режимі пацієнтка щоденно приймає по одній пігулці (бажано в один і той же час) за стрілкою на упаковці по одній пігулці один раз на добу протягом 28 днів (в упаковці 28 пігулок). Закінчивши прийом пігулок, пацієнтка без перерви починає в такому ж режимі приймати пігулки з нової упаковки.

## **12. Особливості ЗГТ в постменопаузі**

В постменопаузі В.П. Сметник пропонує виділяти короточасні та довгочасні показання для ЗГТ. На її думку, до короточасних відносяться показання з терапевтичною дією на нейровегетативні, косметичні, психологічні та уrogenітальні симптоми. До довгочасних показань автор відносить профілактику остеопорозу, ішемічної хвороби серця, депресії та хвороби Альцгеймера.

ЗГТ в цей період завжди проводиться в **безперервному режимі** – щодобово пацієнтка приймає по 1 пігулці (бажано в один і той же час) протягом 28 днів, після чого без перерви починає прийом пігулок з нової упаковки. Менструальноподібна реакція при такому режимі ЗГТ відсутня. Починати ЗГТ за такою схемою необхідно через один рік після останньої менструації або при переході з циклічної терапії на безперервну.

Терапію потрібно починати з низьких доз, а збільшувати їх тільки за відсутності належного результату.

М. Брагіна (2010) зазначає, що на фармацевтичному ринку України для проведення ЗГТ в постменопаузі існує велика кількість препаратів: анжелік, клімодієн, кліане, індівіна 1/2,5, індівіна 1/5, індівіна 2/5, паузогест, фемостон конті 1/5.

**Анжелік** позитивно впливає на артеріальний тиск, ліпідний спектр крові, сексуальну функцію. Має антиандрогенну дію. Кожна з 28 пігулок містить по 1 мг 17- $\beta$ -естрадіолу та 2 мг дроспіренону.

**Клімодієну** властива виражена антипроліферативна дія на ендометрій. Його андрогенний вплив є найбільш значним серед інших препаратів для ЗГТ. В упаковці 28 пігулок, кожна з яких містить 2 мг естрадіолу валерату та 2 мг дієногесту.

**Кліане** позитивно впливає на кісткову тканину, веде до атрофії ендометрія. В упаковці 28 пігулок з вмістом 2 мг естрадіолу валерату та 1 мг норетистерону ацетату.

**Індівіна 1/2,5** містить у кожній пігулці 1 мг естрадіолу валерату та 2,5 мг медроксипрогестерону ацетату. Інші варіанти препарату відрізняються відповідно дозами естрогену та прогестагену.

**Паузогест** затримує розвиток остеопору та веде до атрофії ендометрія. В упаковці 28 пігулок, кожна з яких містить 2,07 мг естрадіолу гемігідрату та 1 мг норетистерону ацетату.

**Фемостон конті 1/5** забезпечує полегшений перехід із циклічного режиму терапії фемостоном 1/10 і 2/10 на безперервний режим. В упаковці 28



пігулок, кожна з яких містить 1 мг 17- $\beta$ -естрадіолу та 5 мг дидрогестерону. Як зазначалось вище, в останні роки на фармацевтичному ринку України з'явився препарат **фемостон конті міні**, особливістю якого є те, що він містить вдвічі меншу дозу компонентів.

Ще раз варто підкреслити, що протипоказаннями до призначення зазначених препаратів є:

1. відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин;
2. діагностований у минулому або підозрюваний рак молочної залози;
3. встановлені або підозрювані естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад рак ендометрія);
4. встановлені або підозрювані прогестагензалежні новоутворення (наприклад менінгіома);
5. генітальна кровотеча нез'ясованої етіології;
6. нелікована гіперплазія ендометрія;
7. венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії) у минулому або наявна;
8. наявність тромбофілічних розладів (наприклад дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну);
9. гостре або недавно перенесене тромбоемболічне захворювання артерій (наприклад стенокардія, інфаркт міокарда);
10. гостре захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, якщо показники функції печінки не повернулися до нормальних значень;
11. порфірія.

На часі серед дослідників не існує повного порозуміння щодо тривалості ЗГТ в постменопаузі. Т.Ф. Татарчук (2007) вважає, що ранні симптоми перименопаузи нівелюються в середньому протягом одного року застосування

препаратів ЗГТ, однак остеопороз та серцево-судинна патологія вимагають тривалості терапії більше двох років.

Міжнародне товариство з менопаузи радить щорічно оцінювати можливий ризик та переваги від застосування ЗГТ для кожної конкретної жінки. Пацієнтка має бути проінформованою відносно співвідношення користь/ризик та самостійно приймати рішення щодо продовження чи припинення терапії.

Вважається, що для жінок, які використовують ЗГТ для лікування клімактеричних розладів протягом 5 років, користь значно перевищує ризик. Тривалішим проведення ЗГТ має бути для профілактики остеопорозу та хвороби Альцгеймера. У країнах Європейського регіону середня тривалість ЗГТ складає близько 8 років.

### **13. Особливості ЗГТ при хірургічній менопаузі**

Багато захворювань жіночих статевих органів потребують хірургічних втручань з видаленням яєчників та матки. Нерідко це трапляється у жінок, які ще не досягли менопаузи, тобто перебувають у репродуктивному віці. У таких жінок після оперативного втручання рівень статевих гормонів різко знижується. Клініцисти добре знають, що після видалення яєчників у жінок репродуктивного віку буквально найближчими днями після операції починають проявлятися такі ознаки, як припливи, поганий сон, дратівливість та ін.

Хірургічна менопауза призводить до різкого погіршення стану жінки, що вимагає призначення їй замісної гормональної терапії безпосередньо після хірургічного втручання. Схеми та режими гормонотерапії при хірургічній менопаузі надано в таблиці 2 (за М. Брагіною).

Таблиця 2

**Вибір схеми та режиму гормонотерапії  
при хірургічній менопаузі залежно від обсягу  
оперативного втручання та віку пацієнтки**



<b>Обсяг оперативного втручання</b>	<b>Режим гормонотерапії</b>	<b>Препарати</b>
при збереженій матці у пацієнок старше 50 років	гестагенна монофазна терапія в <b>безперервному режимі</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Клімодієн</li> <li>– Фемостон конті 1/5</li> <li>– Кліане</li> <li>– Паузогест</li> <li>– Індівіна 1/2,5</li> <li>– Індівіна 1/5</li> </ul>
Надпіх вова ампутація матки з придатками	<p>I-й варіант: Естроген-гестагенна монофазна терапія в безперервному режимі</p> <p>II-й варіант: STEAR-терапія</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Анжелік</li> <li>– Клімодієн</li> <li>– Фемостон конті 1/5</li> <li>– Кліане</li> <li>– Паузогест</li> <li>– Індівіна 1,25 або 1/5</li> <li>- Тіболон (лівіал) 2,5 мг на добу</li> </ul>
Оперативне лікування з приводу ендометріозу за наявності ризику рецидиву	<p>I-й варіант: Монофазна терапія в безперервному режимі</p> <p>II-й варіант: STEAR-терапія</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Клімодієн</li> <li>– Фемостон конті 1/5</li> <li>- Тіболон (лівіал) 2,5 мг на добу</li> </ul>

*Примітка:*

- 1) вміст гормонів у препаратах вказано у відповідному розділі;

## 2) STEAR-терапію викладено в розділі 15.1.

Автор підтримує думку про те, що після оперативного втручання проводити ЗГТ пацієнтці потрібно як мінімум до віку природної менопаузи. При збереженні тканини одного або обох яєчників ЗГТ призначається тільки тоді, коли з'являються ознаки естрогенного дефіциту. Це пояснюється необхідністю дати шанс збереженій тканині яєчника повноцінно виконувати свої функції.

Молоді пацієнтки в перші роки після операції можуть потребувати більш високих доз естрогенів, а після 40-45 років дози доцільно знизити. Переходити від циклічного до безперервного режиму ЗГТ варто у віці близько 50 років, а також у випадках, коли менструальноподібні виділення стануть мізерними або зовсім припиняться.

В активному репродуктивному віці можна користуватись мікродозованими (з вмістом 20 мг етинілестрадіолу) монофазними оральними контрацептивами з гестагенами останніх поколінь (джаз, логест, мерсилон, ліндинет-20, новінет). Ці препарати можуть застосовуватись під лікарським контролем до перименопаузального віку.

Як при природній, так і при хірургічній менопаузі замість комбінованих препаратів для ЗГТ можна використовувати різні комбінації монопрепаратів естрогенів і гестагенів та різні шляхи їхнього введення. Жінкам із підвищеним ризиком тромбозів, а також при розвитку андрогендефіцитного стану (спостерігається у 25% жінок з хірургічною менопаузою) рекомендується трансдермальний шлях введення препаратів ЗГТ.

## **14. ЗГТ при урогенітальних розладах**

ЗГТ урогенітальних розладів може здійснюватись препаратами як із системною, так і з місцевою дією. До системної ЗГТ відносяться препарати з вмістом естрадіолу (17- $\beta$ -естрадіол, естрадіолу валерат), естріол та кон'юговані

естрогени. Для місцевої ЗГТ переважно застосовуються препарати з вмістом естріолу, який володіє вибірковою активністю відносно уrogenітального тракту.

Після гістеректомії застосовують монотерапію натуральними естрогенами в циклічному чи безперервному режимі per os або трансдермально (клімара, дівігель та ін.).

За наявності інтактної матки використовують:

- а) комбіновані препарати з вмістом естрогенів та гестагенів (двофазні – дівіна, клімонорм, клімен, або трифазні – трісеквенс та ін.);
- б) безперервну комбіновану терапію естроген-гестагенними препаратами (кліогест), або естроген-андрогенними препаратами (гінодіан-депо).

При легкому ступені УГР для системної ЗГТ препарати естріолу приймають тричі на тиждень (через день). Якщо не буде досягнуто бажаного результату, необхідно до системної терапії приєднати препарати місцевої дії (овестін у свічках або у формі крему тричі на тиждень).

При середньому ступені УГР системну та місцеву терапію проводять комбіновано 2-3 рази на тиждень. При тяжкому ступені уrogenітальних розладів до ЗГТ додають конкурентний антагоніст мускаринових рецепторів – детрузітол (толтеродін) по 2 мг двічі на добу.

Місцева ЗГТ при уrogenітальних розладах застосовується в таких випадках:

- за наявності ізольованих УГР;
- при абсолютних протипоказаннях до ЗГТ;
- при неповному нівелюванні симптомів атрофічного вагініту, цистоуретриту після місцевої негормональної терапії;
- при небажанні пацієнтки приймати системну ЗГТ;
- при першому зверненні до гінеколога з приводу УГР у віці старше 65 років.

Як місцева форма естріолу найчастіше застосовується овестін у свічках. За наявності свербіння та дискомфорту в піхві краще призначити пацієнтці естріол у пігулках (овестін по 2 мг один раз на добу в піхву).

## **15. Застосування транселективного регулятора естрогенної активності (STEAR-терапія) при лікуванні КС**

Поштовхом для впровадження в лікування клімактеричного синдрому транселективного регулятора естрогенної активності (Selective Tissue Estrogenic Activiti Regulator) став VI Європейський конгрес з менопаузи (Бухарест, 2003).

Першим представником для STEAR-терапії став тіболон, відомий на фармацевтичному ринку як **лівіал**. Як синтетичний стероїд тібон (лівіал) селективно проявляє естрогенні та гестагенні властивості. Так, на кісткову тканину та слизову оболонку піхви він впливає як естроген, в ендометрії проявляє гестагенну дію, в головному мозку і печінці – андрогенну, а в молочних залозах викликає потужне пригнічення сульфатази та пригнічує перетворення 17- $\beta$ -гідроксистероїддегідростерону в естрадіол.

Лівіал досить ефективний при лікуванні таких проявів клімактеричного синдрому, як припливи, підвищена стомлюваність, психологічна нестабільність, безсоння, головні болі. Під його впливом нормалізується визрівання клітин епітелію піхви, зменшується сухість та диспареунія, підвищується сексуальність.

Його призначають по 2,5 мг щодобово протягом тривалого часу в безперервному режимі. Випускають лівіал у пігулках по 2,5 мг, в упаковці 28 пігулок.

## **16. Застосування альтернативних замісній гормональній терапії методів лікування.**

### **Засоби рослинного походження для лікування КС**

Як свідчать доповіді на Конгресі з контраверсій в акушерстві, гінекології та безплідді (Париж, 2014), зі збільшенням накопичених даних та публікацією результатів досліджень все частіше проявляються намагання знайти альтернативні замісній гормональній терапії методи лікування клімактеричного синдрому.

Кожен практичний лікар акушер-гінеколог може привести багато прикладів, коли умовити пацієнтку почати замісну гормональну терапію не вдається через негативне ставлення до гормонів.

Крім того, у зв'язку з обтяженістю жінок у період менопаузи різними захворюваннями ЗГТ стає просто протипоказаною. В таких випадках на допомогу може прийти фітотерапія – застосування фітоестрогенів і фітогормонів.

Протягом сторіч людство зверталось до природи за допомогою, і вже давно доведена користь трав у збереженні та зміцненні здоров'я. Емпіричний пошук та застосування в профілактичних та лікувальних цілях різних біологічно активних природних компонентів рослинного походження відомі із глибокої давнини.

Ще до нової ери в Єгипті, Китаї, Тибеті, Індії та інших країнах Сходу склалися досить стрункі системи профілактики та терапії різних захворювань людини шляхом використання, найчастіше в натуральному вигляді, спеціально приготовлених продуктів з рослинної сировини.

Рослини в той далекий час служили людині як їжею, так і ліками. Цей взаємозв'язок протягом 16-ти тисяч поколінь закріпився генетично. Тому застосування рослинних компонентів у медицині є одним з найважливіших альтернативних методів оздоровлення людини та профілактики найпоширеніших захворювань.

Фітотерапія при клімаксі є одним з методів усунення клімактеричного синдрому. Лікування важких симптомів клімаксу за допомогою фітотерапії спрямоване не на те, щоб на якийсь термін "замінити" відсутні гормони, а на те, щоб сприяти комфортній адаптації до зменшення їх вироблення.

До складу трав та різних рослинних похідних під назвою **фітоестрогенів** входять біологічно активні речовини, як мають естрогенну та антиестрогенну дію і при їхньому вживанні з їжею відіграють значну роль у підтриманні гормонального балансу та в цілому здоров'я людини.



Основним джерелом фітоестрогенів є соєві боби та їхні похідні. Фітоестрогени за структурою схожі з 17- $\beta$ -естрадіолом, вони зв'язуються з рецепторами естрогенів.

Експерти Всесвітньої школи з вивчення менопаузи (WSSM) вважають, що фітоестрогени потрібно застосовувати при незначних проявах клімактеричного синдрому. Вони можуть загальмувати втрату кісткової маси та позитивно вплинути на деякі маркери.

Їхні корисні властивості пояснюються механізмами впливу на рецептори естрогенів, а також на білок, який зв'язує статеві гормони (БЗСГ). Крім того, вони впливають на клітинну проліферацію, ангіогенез, синтез холестерину та агрегацію тромбоцитів, а також на антиоксидантні та протизапальні властивості. Через свою естрагенну активність фітоестрогени особливо важливі для жінок.

Застосування фітоестрогенів має багато корисних якостей замісної гормонотерапії, таких як захист від серцево-судинних захворювань, остеопорозу та тканин молочних залоз.

Традиційні схеми гербології включають лікарські рослини, які відіграють важливу роль у лікуванні жінок. Найдавнішим представником таких рослин, який застосовували ще жінки індіанських племен, є **ціміціфуга** (чорний стеблелист - *cimicifuga racemosa*). І на сьогодні препарати з кореню цієї рослини широко застосовуються в США і Європі для послаблення таких симптомів менопаузи, як припливи, підвищене потовиділення, подразливість та сухість піхви.

Дія ціміціфуги зумовлена синергічною взаємодією всього комплексу її активних компонентів. Ці активні інгредієнти включають ізофлавоон (фітоестроген), формонетин, тритерпенові глікозиди, в т.ч. ціміціфузид, а також ароматичні кислоти – ферулинову та ізоферулинову.

Дослідження показали, що вони сприятливо діють на головний мозок (зокрема на гіпоталамус), кістки і піхву, зменшують припливи, нічну пітливість і дратівливість. Жінки, які приймали екстракт ціміціфуги (5 мг на день),

виявили значне поліпшення свого стану, в порівнянні з іншою групою, якій давали плацебо.

Ціміціфузид діє на гіпоталамогіпофізарну систему, що веде до реалізації ефектів у репродуктивній та нервовій системах. Ароматичні кислоти в свою чергу мають протизапальну дію.

Естрогеноподібна дія ціміціфуги відбувається за рахунок зв'язування з естрогенними рецепторами нейронів гіпоталамуса. Це призводить до зменшення виділення гонадотропін-релізінг-гормону, внаслідок чого знижується секреція лютеїнізуючого гормону. Таким чином ціміціфуга призводить до ліквідації вегетн-судинних порушень, які виникли в перименопаузі.

На фармацевтичному ринку України є багато препаратів, до складу яких входить ціміціфуга (клімадіон, клімактоплан, ременс, мастодіон). **Клімадіон та клімадіон Уно** – це рослинні препарати, які містять стандартизований екстракт ціміціфуги. Вони мають естрогеноподібну дію, внаслідок чого знижується екскреція рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону. Завдяки цьому зменшуються вегетосудинні порушення, зумовлені гормональним дисбалансом.

Клімадіон пацієнтки можуть приймати протягом тривалого часу по одній пігулці або по 30 крапель в нерозбавленому вигляді (або на цукрі) двічі на добу. Клімадіон Уно приймають по 1 драже один раз на добу вранці.

**Клімактоплан (клімактоплан Н)** – це комплексний гомеопатичний препарат природного походження, який також має естрогеноподібну дію. Його приймають тричі на добу по 1-2 пігулки протягом тривалого часу.

Є ще багато корисних препаратів, які застосовуються у фітотерапії для полегшення різних симптомів клімаксу.

Рослиною - адаптогеном з деякою естрогенною активністю є **корейський женьшень**. Його позитивний вплив на психологічні симптоми менопаузи було доведено результатами досліджень швейцарських авторів, які

відзначили, що вживання женьшеню спричинило підвищення якості життя у пацієнок.

Щоденна доза (6 г) висушеного червоного женьшеню протягом місяця поліпшила загальний стан і знизила стомлюваність піддослідних. Вчені вважають, що це пов'язано частково з тим, що червоний женьшень знижує рівень кортизолу - гормону стресу.

Корисна при клімаксі і **солodka**. Виділені з її кореня дві природних сполуки мають естрогенну активність. Солodka також сприяє поліпшенню стану кісткової тканини у жінок в постменопаузі.

**"Ангеліка Sinensis"** володіє дуже корисними лікувальними властивостями і більш відома як **"жіночий женьшень"**. Інші її назви: **дягель лікарський, дудник лікарський**. У західну медицину ця рослина прийшла з традиційної китайської медицини, в якій корінь цієї трави використовується для лікування жіночих менструальних розладів (дисменореї, аменореї і будь-яких порушень менструального циклу), а також при тяжких симптомах менопаузи.

За результатами окремих досліджень рослинний екстракт "Ангеліки Sinensis" при дозуванні 75 мг в поєднанні з 30 мг німецької ромашки сімейства складноцвітих у 55 жінок за 12 тижнів значно знизив інтенсивність припливів і нічної пітливості. Було відзначено також помітне поліпшення сну і зниження втоми.

У список трав для лікування пітливості включають **шавлію лікарську** і китайську траву **астрагал перетинчастий**, а також насіння **зизифуса**. Зизифус традиційно використовується в китайській медицині при безсонні внаслідок нервового виснаження і підвищеній пітливості, особливо коли вона супроводжується тривогою, дратівливістю і прискореним серцебиттям.

**Звіробій продірявлений** (суха надземна частина) офіційно застосовується для лікування клімактеричних неврозів з 1983 року. При вживанні крапель екстракту звіробою, які містять активний компонент трави **гіперіцин**, у 100 жінок через 8 тижнів частота припливів знизилася на 54%, а ступінь тяжкості зменшився на 60%.

Щоденна доза 405-675 мг екстракту (це становить 0,9 мг гіперіцину) протягом чотирьох місяців дозволила подолати стан депресії і зменшила інші неприємні симптоми у 76% жінок. Крім того, жінки стали значно краще оцінювати свою привабливість і важливість сексуального життя.

Результати ряду досліджень підтверджують користь **поєднання звіробою і ціміціфуги** при лікуванні клімактеричних симптомів. Кожна таблетка "Реміфеміна плюс", яку давали піддослідним, містила 245-350 мг трави (0,25 мг гіперіцину) і екстракт ціміціфуги. Жінки вживали 2 таблетки по 2 р. на день два місяці, а потім дозу знижували до 1 т. двічі на день. У більшості жінок було виявлено значне зниження симптомів менопаузи, таких як неспокій, нервозність і дратівливість, а також припливи і погана концентрація уваги. Терапевтичний ефект оцінили як хороший або дуже хороший.

**Авраамове дерево (вітекс)** сімейства вербенових - деревовидний чагарник, який вже давно став досить популярним засобом для зменшення припливів. Вітекс містить ефірну олію, флавоноїди, глікозиди і з'єднання під назвою дітерпенів. Вони покращують настрій і збільшують вироблення мелатоніну, який допомагає затримати характерні для менопаузи зміни в ендокринній системі. Препарат, що містить вітекс (фітофем), знизив кількість припливів після трьох місяців активного лікування у 73% жінок. Значно покращився їхній сон.

Багато трав, які застосовуються при симптомах менопаузи, містять стероїдні сапоніни. До них відносяться трібулус терестріс, дикий ямс та корінь "несправжнього єдиного".

Щоденна доза екстракту листя **трібулуса** (500-750 мг) містить не менше 45% стероїдних сапонінів. Після лікування клімаксу препаратом 98% жінок повідомили про зменшення нервозності, депресії, а також поліпшення сну.

Корінь **дикого ямсу** також містить стероїдні сапоніни з діосгенином. Екстракт зі споріднених видів ямсу застосовується в традиційній китайській медицині. В одному дослідженні 24 здорових жінки в постменопаузі замінили дві третини своїх основних продуктів харчування на 390 г батата, і харчувалися

так протягом 30 днів. У них значно покращився гормональний фон і підвищився рівень антиоксидантів, які потенційно можуть знизити ризик виникнення раку молочних залоз і розвитку серцево-судинних захворювань.

**"Несправжній єдиноріг"** застосовується у вигляді чаю або висушеного кореня (половина чайної ложки на день ), добре впливає на яєчники і лікує багато симптоми менопаузи.

Є ще багато корисних препаратів, які застосовуються у фітотерапії для полегшення різних симптомів клімаксу.

Вчені і зараз проводять безліч фармакологічних і клінічних досліджень з вивчення впливу перерахованих вище та інших трав на центральну нервову систему і симптоми менопаузи. Проводиться монотерапія (лікування одним видом трав), використовуються складні формули, але вже точно доведено, що ці трави знижують пітливість, припливи, нервозність, і можуть значно поліпшити якість життя жінки в період перименопаузи.

## **17. Основні принципові підходи до призначення ЗГТ та алгоритм дій лікаря при застосуванні ЗГТ**

Оцінюючи в цілому вплив ЗГТ на організм жінки позитивно, багато авторів разом з тим вважає ризик та переваги такої терапії співвідносними. В одних випадках переваги тривалої ЗГТ будуть переважати ризик, в інших – можливий ризик буде переважати корисну дію. Тому застосування ЗГТ має відповідати потребам кожної конкретної пацієнтки.

Підбираючи препарат для ЗГТ, для забезпечення найкращих результатів лікування лікар повинен враховувати всі параметри здоров'я пацієнтки. Диференційований та комплексний підхід до призначення ЗГТ, а також знання особливостей дії конкретних гормональних препаратів дозволять запобігти небажаним побічним ефектам та досягти успіху.

Як зазначалось, основною метою ЗГТ є фармакологічне заміщення функції яєчників у жінок із наявністю клінічного дефіциту статевих гормонів. При цьому дуже важливо досягти таких мінімально-оптимальних рівнів

гормонів у крові, при котрих реально настало б покращення загального стану, а також забезпечилась би профілактика пізніх обмінних порушень (серцево-судинних захворювань, остеопорозу, хвороби Альцгеймера).

За словами Scheider, «доза гормонів в замісній гормональній терапії мають бути настільки великими, як це необхідно, і в той же час настільки малими, як це можливо». Потрібно намагатися знизити до мінімуму побічний вплив естрогенів, особливо на ендометрій та на молочні залози. Більшість авторів рекомендує ранній початок замісної гормональної терапії.

На думку Ю.О. Дубоссарської, при виборі методу ЗГТ необхідно враховувати фармакологічні ефекти складових компонентів препаратів та їхній метаболізм при різних шляхах введення, нозологічну форму екстрагенітальних захворювань, тип менструальних розладів, обсяг оперативних втручань, можливість розвитку тромбоемболічних ускладнень, що потребує їхньої своєчасної профілактики.

Пацієнткам з природною менопаузою, у яких в анамнезі мали місце порушення репродуктивної функції, автор пропонує таку терапію:

- при генітальному ендометріозі та безплідності - трансдермальні естрогени з гестагеном;
- при гіперандрогенії – клімодієн;
- при лейоміомі матки – клімодієн або фемостон з бетасерком;
- за наявності в анамнезі гострого тромбофлебіту - альтернативна терапія (гомеопатичні засоби та препарати гінго білоба, бальнеотерапія);
- для терапії психосоматичних порушень - гормональна терапія у поєднанні з адаптолом та хомвіо-нервіном.

У лікуванні пацієнток з хірургічною менопаузою автор застосовувала в комплексі з гормональною терапією гіпносуггестивні методи впливу, натуропатію, антидепресанти. Для профілактики остеопорозу призначалась диференційована гормонотерапія: трансдермальні естрогени, фемостон, лівіал

у поєднанні з препаратами кальцію. Надавались індивідуальні рекомендації щодо дієти та активної рухливості.

В.П. Сметник вважає, що, призначаючи ЗГТ, потібно враховувати низку таких принципових положень:

1. Для ЗГТ необхідно використовувати лише «натуральні» естрогени та їхні аналоги, які значно слабші за синтетичні, але мають мінімум побічних впливів та метаболізуються в організмі подібно до ендогенних естрогенів.

2. Дози естрогенів мають бути низькими (їхній рівень у крові повинен відповідати таким у ранню проліферативну фазу в молодих здорових жінок). Іншими словами, призначаються мінімально оптимальні дози.

3. При інтактній матці поєднання естрогенів із прогестагенами є обов'язковим, оскільки дозволяє захистити ендометрій від розвитку гіперпластичних процесів.

4. Жінкам з видаленою маткою має проводитись монотерапія естрогенами в безперервному режимі або курсами з перервами.

5. Якщо показанням до гістеректомії був ендометріоз або рак ендометрія, то застосовується комбінація естрогенів із прогестагенами або андрогенами.

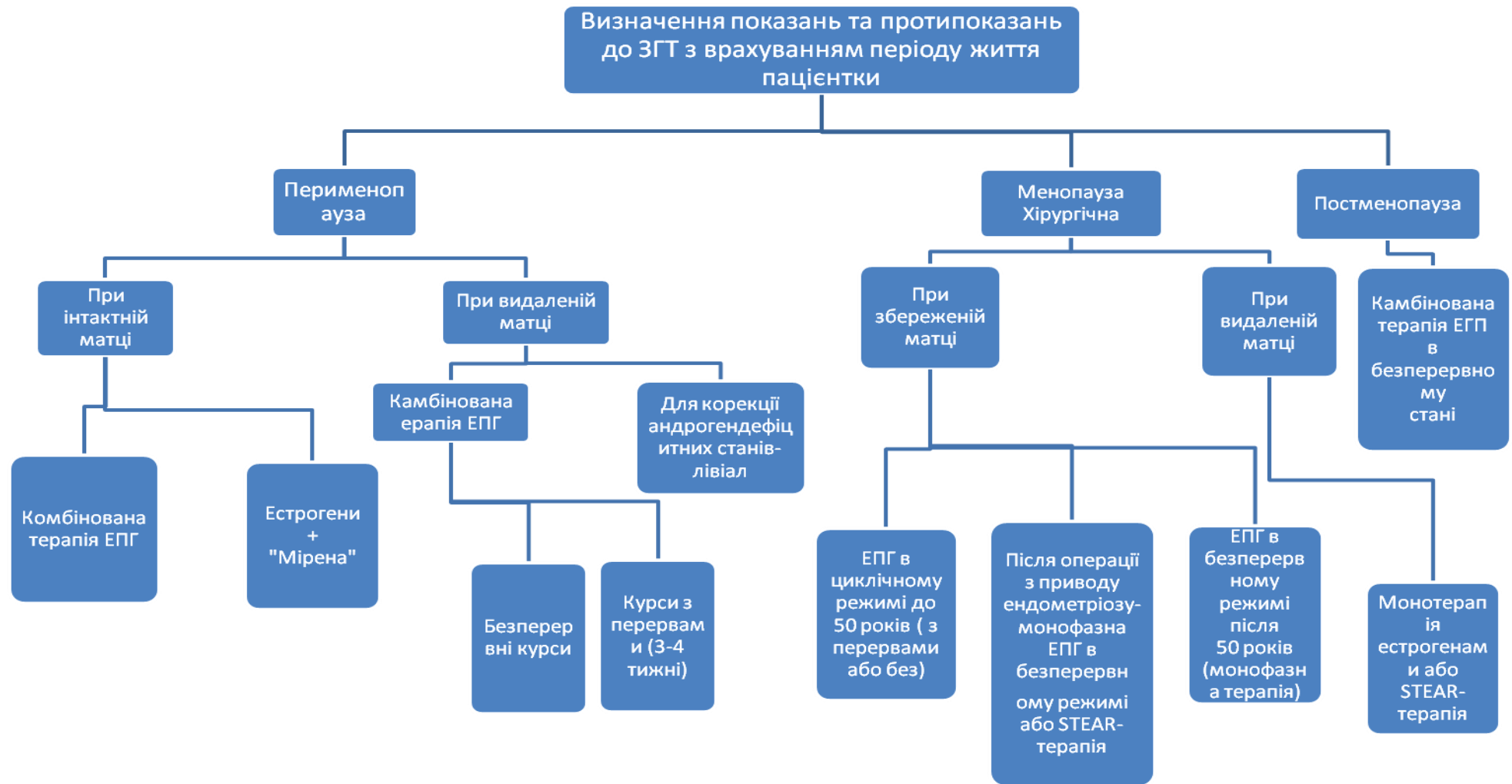
6. Тривалість ЗГТ для забезпечення профілактики остеопорозу, атеросклерозу та лікування сечостатевого порушення має бути не менше 5-7 років.

У публікації 2010 року М. Брагіна, узагальнюючи в стислому варіанті рекомендації щодо застосування замісної гормональної терапії в пері- та постменопаузі, а також при хірургічній менопаузі при практичному вирішенні цього питання, наводить **алгоритм дій лікаря** при зазначених ситуаціях (див. наступну сторінку).





# Алгоритм дій лікаря при застосуванні ЗГТ



*Примітка:* ЕГП – естроген-гестагенні препарати

Міжнародний медичний консенсус радить надавати жінкам повну інформацію, котра дозволила б їм приймати свідоме та зважене рішення про застосування ЗГТ. Іншими словами, пацієнтці необхідно детально пояснити як користь, так і ризики ЗГТ.

У веденні клімактерію велике значення має контроль функції щитовидної залози, вуглеводного та жирового обміну, порушення функцій котрих на фоні гіперандрогенії та інсулінорезистентності призводить до формування метаболічного синдрому та підвищення ризику ССЗ.

У жінок з ожирінням спостерігається більш тяжкий перебіг клімактерію. В цьому контексті важливо відзначити, що існуючі фобії відносно підвищення маси тіла на фоні прийому ЗГТ не мають під собою підстав. Навпаки, замісна гормональна терапія, знижуючи гормональний дефіцит, сприяє якщо не зниженню, то стабілізації маси тіла за рахунок зменшення компенсаторного збільшення периферійної жирової тканини, необхідне для трансформації андрогенів в естрон.

При переході пацієнтки в менопаузу для полегшення вазомоторних симптомів та забезпечення регулярної менструальноподібної кровотечі необхідно призначати препарати циклічної терапії.

Безперервна комбінована терапія естроген/гестагенами, яка забезпечує стійку відсутність менструальноподібної реакції, може бути рекомендована через один рік після останньої менструації.

Пацієнтки, які рано починають ЗГТ, демонструють покращення пам'яті та функцій гіпокампа. Нейропротекторна дія гормональної терапії залежить від часу її початку відносно менопаузи та/або віку жінки.

Ранній початок ЗГТ у пацієток із симптомами менопаузи є дуже важливим, оскільки дозволяє полегшити симптоми та захистити пацієнтку від наслідків дефіциту естрогенів.

Експертами Всесвітньої школи вивчення менопаузи в жовтні 2007 року було прийнято доповнення до практичних рекомендацій щодо застосування

замісної гормональної терапії. Вони базуються на тому, що відповідно до нової інформації в медичній літературі ЗГТ може бути ефективною і безпечною у жінок в пери- і постменопаузі за наявності у них клінічних проявів у віці молодше 60 років.

Експерти вважають, що практичні дії лікаря для полегшення симптомів менопаузи у пацієнок мають включати таке:

1) Обговорення під час першої консультації заходів відносно покращення способу життя, переваг застосування ЗГТ та альтернатив.

2) Лікування має бути індивідуальним. Плануючи ЗГТ, необхідно брати до уваги користь, можливі ризики та схильність пацієнок до ЗГТ.

3) Основною метою має бути полегшення симптомів менопаузи.

4) Останні дані, які підтверджують переваги ЗГТ для профілактики остеопорозу, дають підстави вважати, що ЗГТ у жінок в період постменопаузи має бути терапією першої лінії.

5) ЗГТ необхідно починати з найнижчої ефективної дози і збільшувати її за необхідністю. Для полегшення симптомів менопаузи можуть бути ефективними низькі та наднизькі дози.

6) Жінки з передчасним порушенням овуляції зазвичай потребують більш високих доз препаратів ЗГТ, ніж звичайні дози у пацієнок в період пери- та постменопаузи.

7) Необхідно запобігати достроковому припиненню тривалості терапії. Як мінімум, необхідно щорічно обговорювати з пацієнткою переваги, ризики та схильність пацієнтки до подальшого проведення терапії.

**Всесвітнім міжнародним конгресом з менопаузи (Рим, 2011) прийнято положення, що починати ЗГТ необхідно у віці до 60-ти років, але не пізніше 10-ти років після останньої менструації. Такий підхід дозволяє очікувати зниження захворюваності і смертності від ІБС, не викликаючи несприятливих наслідків з боку ССС.**

Сучасні вимоги до ЗГТ: ранній початок, натуральні компоненти, застосування мінімально ефективних доз (0,5-1 мг естрадіолу), безперервний прийом естрогенів, метаболічні неактивні прогестагени не менше 14 днів.

Досить детально всі питання, пов'язані з застосуванням замісної гормональної терапії, викладені в **Рекомендаціях Британського товариства вивчення менопаузи і охорони здоров'я жінки**, 2013 р. (див. Додаток 1).

У Рекомендаціях проаналізовані такі безпосередні ефекти ЗГТ, як вазомоторні ефекти, сексуальна функція, уrogenітальні симптоми, вплив на опорно-руховий апарат. Наведені дані про побічні ефекти при застосуванні прогестагенів.

Наведені дані і про довгострокові ефекти ЗГТ: вплив на остеопороз, серцево-судинну систему, когнітивні функції, злоякісні пухлини різних локалізацій. Обговорені результати досліджень про можливість застосування ЗГТ у пацієток після лікування з приводу аденокарциноми ендометрія, раку яєчників, шийки матки та вульви.

Особлива увага звернена на значне збільшення ризику венозної тромбоемболії при застосуванні ЗГТ. Що стосується інсульту, то виходячи з наявних даних досліджень ЗГТ не може бути рекомендована з метою первинної чи вторинної профілактики цього захворювання.

Викладені також рекомендації щодо застосування ЗГТ при передчасній оваріальній недостатності (ПОН). Мета терапії полягає в тому, щоб підтримувати рівень гормонів якомога ближче до фізіологічних рівнів.

У Рекомендаціях досить докладно описано шляхи та схеми призначення ЗГТ. Трансдермальні (гелі або пластирі) і підшкірні (імплантати) шляхи введення естрогену дозволяють уникнути ефекту першого проходження через печінку та не асоціюються з підвищеним ризиком венозних тромбозів.

Адекватний захист ендометрія у жінок, які отримують терапію естрогенами, забезпечують внутрішньоматкові системи з левоноргестрелом.

Жінки, які стурбовані зниженням сексуального бажання і почуття, повинні отримати інформацію про можливість призначення андрогенів. Деякі

дослідження показали позитивний вплив їхнього застосування на кісткову систему, когнітивні функції, самопочуття і стан слизової піхви, але ці дані вимагають підтвердження.

Оптимізація раціону харчування і зміна способу життя мають бути включені до програм рутинного ведення усіх жінок, що перебувають у стані переходу до клімактеричного періоду та у подальшому.

Дані стосовно деяких достатньо досліджених препаратів, що містять у своєму складі фітоестрогени, продемонстрували деякі переваги не тільки у плані полегшення симптомів перименопаузи, а й позитивної дії на кістково-м'язову і серцево-судинну системи.

Все ж ефективність фітоестрогенів у полегшенні симптомів на думку більшості авторів є нижчою, ніж традиційних препаратів для ЗГТ (максимальне скорочення симптомів становить 60% порівняно з 90-100% для традиційних препаратів ЗГТ).

В останньому розділі Рекомендацій (Ключові позиції) підкреслюється, що рішення для застосування ЗГТ необхідно приймати індивідуально для кожної жінки на основі неупередженого інформування щодо стану її здоров'я, щоб вибір терапії був повністю усвідомленим. Рішення про дозування, режим і тривалість ЗГТ також має бути індивідуальним з щорічною оцінкою переваг і недоліків її застосування.

Не менш важливим документом є опублікована в 2013 році **Глобальна консенсусна заява про менопаузальну гормональну терапію (МГТ)** (див. Додаток 2). Це короткий документ, який містить тільки 12 ключових пунктів, з яких представники головних національних товариств з менопаузи досягли згоди відносно базових рекомендацій з питань МГТ. Він спрямований на те, щоб жінки та лікарі застосовували цю терапію належним чином.

Згідно з Заявою, МГТ - це найефективніший вид лікування вазомоторних симптомів, які асоціюються з менопаузою у будь-якому віці. При цьому користь перевищує ризики для жінок з симптомами клімаксу у віці до 60-ти років або протягом 10-ти років після настання менопаузи.

МГТ забезпечує ефективну і адекватну профілактику пов'язаних з остеопорозом переламів у жінок з підвищеним ризиком у віці до 60 років або протягом 10 років постменопаузи.

Докази, отримані в рандомізованих клінічних дослідженнях, а також метааналізи, свідчать про зниження ризику ішемічної хвороби серця і загальної смертності при застосуванні естрогенної МГТ в стандартній дозі у жінок до 60 років або протягом 10 років постменопаузи.

Дані, отримані в популяції жінок, які використовують естроген-прогестагенну МГТ, демонструють подібну тенденцію відносно смертності, але в більшості рандомізованих клінічних досліджень не виявлено суттєвого підвищення або зниження ризику ішемічної хвороби серця.

Локальній низькодозованій терапії естрогенами необхідно надавати перевагу жінкам, у яких симптоми обмежуються сухістю піхви або пов'язаним з нею дискомфортом при статевому житті.

Жінкам після гістеректомії показана системна терапія естрогенами, але за наявності матки потрібно додавати прогестаген.

Дози та тривалість МГТ мають відповідати цілям лікування, бути безпечними та підбиратись індивідуально.

Вибір МГТ – індивідуальне рішення з точки зору якості життя, пріоритетів здоров'я та врахування особистих факторів ризику, таких як вік, тривалість постменопаузи та ризик венозної тромбоемболії, інсульту, ішемічної хвороби серця та раку молочної залози.

Ризик венозної тромбоемболії та ішемічного інсульту підвищується на фоні пероральної МГТ, але абсолютний ризик є низьким у жінок до 60 років. Дані досліджень вказують на більш низький ризик при застосуванні трансдермальної терапії.

Ризик раку молочної залози у жінок старше 50 років, пов'язаний з МГТ, є складним питанням. В першу чергу підвищення ризику пов'язано з включенням прогестагену до естрогенної терапії і з тривалістю прийому. Однак ризик раку

молочної залози, зумовлений МГТ, невеликий і зникає після припинення терапії.

Доза та тривалість МГТ повинні відповідати меті терапії, питаннями безпеки та підбиратися індивідуально.

Жінкам з передчасною недостатністю яєчників рекомендується застосування системної МГТ, в крайньому разі, до середнього віку природної менопаузи.

Поточні дані з питань безпеки не підтримують використання МГТ у жінок, які мають в анамнезі рак молочної залози.

Автори Глобальної консенсусної заяви в кінці підкреслили, що ці базові рекомендації можуть бути переглянуті в майбутньому при отриманні нових доказів.

Немає сумнівів у тому, що більш широке ознайомлення з особливостями застосування замісної гормональної терапії в пери- та постменопаузі дозволить виробити максимально зважений підхід до ведення пацієнок такого складного віку.

## **18. Контрольні запитання**

1. Назвіть періоди життя жінки в післярепродуктивному віці.
2. Назвіть причини та прояви клімактеричного синдрому.
3. Чим обґрунтовується необхідність проведення замісної гормональної терапії в пери- та постменопаузі?
4. Які сприятливі впливи має ЗГТ на організм жінки?
5. Які ускладнення можуть бути при застосуванні ЗГТ?
6. Назвіть побічну дію ЗГТ на молочні залози, ендометрій, згортаючу систему крові.
7. Назвіть головні принципові підходи до призначення ЗГТ?
8. Як впливають на організм жінки естрогени, що входять до складу ЗГТ?
9. Як впливають на організм жінки прогестагени, що входять до складу ЗГТ?
10. Назвіть основні показання до призначення ЗГТ в пери- та постменопаузі.

11. Назвіть протипоказання до призначення ЗГТ.
12. Яке обстеження повинна пройти пацієнтка перед вирішенням питання про застосування ЗГТ?
13. Які Ви знаєте естрогенні препарати для ЗГТ та за якою схемою вони застосовуються?
14. Яке місце займають гестагенні препарати для лікування клімактеричного синдрому? Назвіть препарати та схеми їхнього застосування?
15. Назвіть особливості дії комбінованих естроген-гестагенних препаратів на організм жінки в перименопаузі.
16. Які комбіновані препарати для ЗГТ Ви знаєте та за якими режимами вони застосовуються в пери- та постменопаузі?
17. Назвіть особливості застосування ЗГТ при хірургічній менопаузі.
18. Які препарати та за якими схемами застосовуються при уrogenітальних розладах у жінок в пери- та постменопаузі?
19. Що таке STEAR-терапія та які особливості її впливу на організм жінки?
20. Які засоби рослинного походження для лікування клімактеричних розладів Вам відомі?

### **19. Тести для контролю засвоєння матеріалу**

**1.** Рання менопауза – це вік жінки:

- A. До 35-39 років
- B. До 40-45 років
- C. До 46-48 років
- D. До 49-50 років
- E. До 51-52 років

**2.** Передчасна менопауза – це вік жінки:

- A. До 30 років
- B. До 35 років
- C. До 40 років



Д. До 45 років

Е. До 50 років

**3.** В період пременопаузи можуть спостерігатись зазначені симптоми, крім:

А. Припливів жару

В. Болів внизу живота

С. Порушень сну

Д. Підвищення АТ

Е. Порушень менструального циклу

**4.** Клімактеричний синдром є наслідком:

А. Недостатньої продукції прогестерону

В. Недостатньої продукції естрогенів

С. Недостатньої продукції пролактину

Д. Гіперпродукції андрогенів

Е. Гіперпродукції тиреотропного гормону

**5.** До лікаря акушера-гінеколога звернулась пацієнтка 50-ти років для вирішення питання про можливість проведення замісної гормональної терапії у зв'язку з наявністю у неї проявів клімактеричного синдрому. З анамнезу з'ясувалось, що пацієнтка має ще низку екстрагенітальних захворювань. Яке з перерахованих нижче захворювань може бути протипоказанням для призначення ЗГТ?

А. Хронічний пієлонефрит

В. Жовчнокам'яна хвороба

С. Хронічний гастрит

Д. Вегето-судинна дистонія

Е. Геморой

**6.** При якій товщині ендометрія замісна гормональна терапія не протипоказана?

А. До 5 мм

- В. До 8 мм
- С. До 10 мм
- Д. До 12 мм
- Е. До 15 мм

7. Пацієнтка Р., 55 років, у якої менструації припинилися 5 років тому, скаржиться на відчуття сухості у піхві, часте та болісне сечовипускання. Лікар-гінеколог при обстеженні виявив ознаки атрофічного кольпіту. Загальний аналіз сечі без особливостей. Які засоби місцевої дії дадуть належний терапевтичний ефект?

- А. Вагінальні таблетки «Тержинан»
- В. Вагінальні свічки «Овестін»
- С. Вагінальний крем «Меротин Комбі»
- Д. Вагінальний гель «Метронідазол»
- Е. Вагінальний крем «Далацін»

8. Жінка 45 років, у якої кілька місяців тому припинилися менструації, скаржиться на підвищену подразливість, поганий сон, припливи жару. Їй поставлено діагноз – «клімактеричний синдром». Який з перерахованих препаратів доцільно призначити пацієнтці для проведення замісної гормональної терапії?

- А. Кліогест
- В. Дівіну
- С. Клімонорм
- Д. Клімадіон
- Е. Може застосовуватись будь-який з перелічених препаратів

**Правильні відповіді**

**1 В; 2 С; 3 В; 4 В; 5 В; 6 А; 7 В; 8 Е**

## 20. Бібліографічний опис

1. Акушерство та гінекологія: У 4 т.: національний підручник / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – Т. 3: Неоперативна гінекологія / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – К. : ВСВ «Медицина», 2014. – 928 с.
2. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии / под ред. В.А. Бенюка // Справочник врача. – К. : ТОВ «Доктор-Медиа», 2009. – 428 с. – (Серия «Библиотека «Здоров'я України»).
3. Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии / под ред. В.А. Бенюка // Справочник врача «Гинеколог». – 2-е изд., дополн. – К. : Издательский дом «Здоровье Украины», 2010. – 462 с. – (Серия «Библиотека «Здоровье Украины»).
4. Брагина М. Эликсир здоровья и молодости: компас в мире ЗГТ. Часть 1 / М. Брагина // 3 турботою про жінку. – 2010. – № 1(13).
5. Брагина М. Эликсир здоровья и молодости: компас в мире ЗГТ. Часть 2 / М. Брагина // 3 турботою про жінку. – 2010. – № 2(14). – С. 14-16.
6. Гінекологія: підручник (за ред. Б.М.Венцківського, Г.К.Степанківської, М.Є. Яроцького).- К.: ВСВ Медицина, 2012,- 352 с.
7. Гінекологія : підручник / за ред. В.І. Грищенко, М.О. Щербини. – К. : Медицина, 2007. – 360 с.
8. Городенчук З. Конгрес на перехресті шляхів. V з'їзд з гінекологічної ендокринології, Польща, Криниця, 19-21 березня 2015 року. 3 турботою про жінку. – 2015. – № 4(61). – С. 38-41.
9. Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину. В.М. Дильман.– М.:Знание, 1982. – 208 с.
10. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): Учеб.-метод. пособ. – Днепропетровск.: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
11. Дубоссарська Ю.О. Патолофізіологія клімактерію і менопаузи у жінок з порушеннями системи репродукції в анамнезі, стратегія замісної гормональної

терапії: автореф. докт. дисертації. Ю.О. Дубоссарська. – К. – 2006.- 36 с. - (Vokov.net.ua).

12. Загородня О. Застосування замісної гормональної терапії. Рекомендації Британського товариства вивчення менопаузи і охорони здоров'я жінки, 2013р. (частина 1) - О.Загородня // З турботою про жінку.- 2014. - № 6 (54).

13. Загородня О. Застосування замісної гормональної терапії. Рекомендації Британського товариства вивчення менопаузи і охорони здоров'я жінки, 2013р. (частина 2). О.Загородня // З турботою про жінку.- 2014. - № 7 (55). – С. 59-60.

14. Ермоленко Т.А. Менопауза – новая стадия жизни, степень между зрелостью и старостью. – Выступление на научно-практической конференции «Гармония гормонов» - Киев, 15-16 мая 2014 года. «Здоров'яУкраїни» 2014. -№2(14). С.14.

15. Ефименко О.А. Место ЗГТ в менеджменте менопаузы. Дискуссия продолжается. Выступление на научно-практической конференции «Гармония гормонов» - Киев, 15-16 мая 2014 года. «Здоров'яУкраїни» 2014. -№2(14). С.14-15.

16. Зайдиева Я.З. Риск развития гипер- и неопластических процессов на фоне гормонотерапии в климактерии / Я.З. Зайдиева // Акушерство, гинекология и педиатрия. – 2008. – № 1(155). – С. 9-14.

17. Макацария А.Д. Заместительная гормональная терапия: «за и против» / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // MedLins. ru. – 2003

18. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин и др. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 247 с. : ил.

19. Обновленные практические рекомендации по заместительной гормональной терапии в пери- и постменопаузе / М.Х. Birkhauser, N. Panay, D.F. Archer et. al. // Climacteric. – 2008. – № 11. – С. 108-123.

20. Подзолкова Н.М. STEAR-терапия как метод коррекции метаболических нарушений после гистерэктомии / Н.М. Подзолкова, В.И. Подзолков и др. // Проблемы репродуктологии. – 2005. – № 2. – С. 81-86

21. Саидова Р.А. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции / Р.А. Саидова // РМЖ «Мать и дитя». – Medi.ru.
22. Сметник В.П. Заместительная гормональная терапия в климактерии / В.П. Сметник // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 23-29.
23. Татарчук Т.Ф. Анатомия и физиология репродуктивной системы женщины / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский, С.И. Регеда, О.И. Бодрягова // 3 турботою про жінку. – 2010. – № 1(13). – С. 30-33.
24. Татарчук Т.Ф. Здоровье женщины – основа здоровья нации / Т.Ф. Татарчук // Здоров'я України. – 2007. – № 20. – С. 49-52.
25. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – Часть 1. – К. : Заповіт, 2003. – 304 с.
26. Тихомиров А.Л. Практическая гинекология : руководство для врачей / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 432 с. : ил.
27. Хажиленко К. Єдність протилежностей. Конгрес з контраверсій в акушерстві, гінекології та безплідді. // 3 турботою про жінку. – 2015. – № 1(58). – С. 32-34.
28. Villers T.G., Gass M.L., Haines C.G., Hall G.E., Lobo R.A., Pieroz D.D., Ress M.. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric. 2013; 16: 203-204

### **ЗАСТОСУВАННЯ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ Рекомендації Британського товариства вивчення менопаузи і охорони здоров'я жінки, 2013 р.**

(Опубліковано в журналі «З турботою про жінку»  
за 2014 рік № 6 (54) та №7 (55).

Матеріали підготувала Олександра Загородня)

*Рекомендації щодо проведення замісної гормональної терапії (ЗГТ) Британського товариства з вивчення менопаузи (БТМ) призначені для доповнення Оглядів і рекомендацій з управління менопаузою БТМ, надісланих до Департаменту охорони здоров'я Великобританії і опублікованих у повному обсязі у Menopause International – виданні Британського товариства з вивчення менопаузи і Королівського коледжу акушерів і гінекологів, у повідомленні Консультативної групи експертів із забезпечення ефективного догляду за здоров'ям жінок*

Наша основна рекомендація полягає у тому, що всі жінки повинні мати можливість отримати поради щодо шляхів оптимізації їх переходу до менопаузи і постменопаузи, з особливим акцентом на способі життя і дієті, а також можливість обговорити всі плюси і мінуси додаткових терапевтичних методів і ЗГТ.

Нижче викладена інформація базується на найновіших доступних даних та може бути використаною в якості рекомендацій для призначення ЗГТ та альтернативної терапії. Широке коло літературних та інтернет-посилань дозволяє розширити знання у царині надання медичного консультування жінкам у перименопаузі.

#### **Безпосередні ефекти ЗГТ**

##### ***Вазомоторні розлади***

Одним з основних показань до призначення ЗГТ жінкам у постменопаузі є необхідність полегшення вазомоторних симптомів. Застосування естрогенвмісних препаратів у цьому контексті залишається найбільш ефективним методом лікування.

Оптимальні дози та тривалість лікування повинні підбиратися залежно від тяжкості симптомів жінки та її реакції на терапію.

##### ***Настрій***

Дані спостережень показують, що короткочасне використання ЗГТ може поліпшити настрій і знизити депресивні симптоми як під час періоду до

менопаузи, так і на її початку. В разі тяжких форм депресії, а також за відсутності ефекту від ЗГТ, необхідною є консультація психіатра.

### ***Сексуальна функція***

ЗГТ, як системна, так і місцева, може покращити сексуальну функцію у жінок з диспареунією, що є вторинною стосовно атрофії піхвового епітелію, через проліферативну дію статевих гормонів на слизову вульви та вагіни, а також за рахунок поліпшення зміщення стінок вагіни.

Системне призначення тестостерону, як було показано, призводить до значного поліпшення статевої функції, в тому числі підвищення сексуального потягу та переживання оргазму.

Показання до андрогенної замісної терапії, її переваги і недоліки обговорюються більш детально в іншому розділі цих рекомендацій.

### ***Урогенітальні симптоми***

Терапія естрогенами показала свою ефективність у лікуванні симптомів, пов'язаних з вагінальною атрофією, таких як сухість піхви і поверхнева диспареунія.

Застосування естрогенів також має проліферативну дію на епітелій сечового міхура і уретри, що покликане допомогти полегшити симптоми, пов'язані з частотою і ургентністю сечовипускання і, можливо, знизити ризик рецидиву інфекцій сечовивідних шляхів у жінок з атрофією урогенітального тракту.

Низькодозовані вагінальні форми естрогенів можуть бути рекомендованими до використання жінками, що мають урогенітальні розлади, так довго, як у цьому є потреба. Висока ефективність щодо лікування цих симптомів властива всім препаратам естрогенів місцевої дії.

Немає потреби у комбінації їх з гестагенами для захисту ендометрію (попередження його гіперплазії), оскільки вагінальна форма естрогенних гормонів не призводить до їх значимої системної абсорбції.

Тим не менше, не існує достатньо доказів безпеки вагінальних препаратів при тривалості їх застосування більше одного року. Тому лікарі повинні призначати найнижчу ефективну для симптомів дозу, а також забезпечити регулярне консультування жінок з приводу застосування ЗГТ.

Негормональні препарати і лубриканти можуть бути використані як альтернатива, проте їх ефективність не є настільки високою, як при терапії естрогенвмісними препаратами.

### ***Вплив на опорно-руховий апарат***

Доведено негативний вплив естрогенного дефіциту після настання менопаузи на метаболізм сполучної тканини у кістковому матриксі, шкірі, міжхребцевих дисках та інших частинах тіла. Дані спостережень показують протективну дію препаратів естрогенів щодо втрати сполучної тканини та можливий зворотний розвиток цих процесів у жінок у менопаузі, що отримують ЗГТ.

### ***Застосування прогестагенів / побічні ефекти***

Жінкам зі збереженою маткою, які застосовують естрогени, слід призначати препарати прогестерону, щоб попередити гіперплазію та рак ендометрія.

Якщо остання менструація відбулась менше, ніж за один рік до початку ЗГТ, варто обрати режим послідовної комбінованої терапії, тобто застосування препарату естрогену з прогестагенами протягом 12-14 днів на місяць.

Після як мінімум одного року ЗГТ, або через один рік після останньої менструації (два роки у випадку передчасної оваріальної недостатності, ПОН), жінки, які бажають уникнути щомісячних кровотеч відміни, можуть спробувати перейти на безперервний комбінований режим, метою якого є «вільна від кровотеч ЗГТ», що також дозволяє звести до мінімуму ризик гіперплазії ендометрія.

Крім того, жінки можуть бути переведені на терапію тканино-селективним агентом тиболоном. Якщо кровотечі припинення відбуваються після переходу на безперервний комбінований режим ЗГТ, і не припиняються від трьох до шести місяців, жінка може бути переведена назад у послідовний режим, принаймні, ще на рік.

Якщо кровотеча є тяжкою або нестійкою при послідовному режимі, доза може бути подвоєна, або тривалість його застосування збільшена до 21 днів. При постійних кровотечах протягом шести місяців необхідне проведення УЗД і/або біопсії ендометрія.

Обидві схеми на початку їх застосування можуть супроводжуватись нестійкими кровотечами, але у 90% жінок, які дотримуються цих режимів, у кінцевому результаті кровотечі припиняться повністю.

Якщо починати ЗГТ вперше, режим вільної від кровотеч терапії може бути застосованим з самого початку, якщо з часу останньої менструації пройшло більше року.

Одною з основних причин появи скарг пацієнок при ЗГТ є непереносимість прогестагенів. Прогестагени мають численні ефекти окрім основного, з метою досягнення якого їх залучають до ЗГТ – секреторної трансформації ендометрія.

Прояви затримки рідини спричинені натрій-затримуючим ефектом внаслідок стимуляції альдостеронових рецепторів та активації ринін-альдостеронової системи.

Андрогенні побічні ефекти, такі як акне і гірсутизм, є проблемою тестостеронпохідних прогестагенів внаслідок стимуляції ними андрогенових рецепторів.

Перепади настрою та типові для ПМС побічні ефекти є результатом одночасної стимуляції прогестеронових рецепторів центральної нервової системи.

Щоб мінімізувати побічні ефекти застосування прогестагенів, дозу варто зменшити вдвічі, а тривалість застосування скоротити до 7-10 днів. Це може призвести до маткової кровотечі та гіперплазії ендометрія, тому за наявності



показань потрібно негайно проводити ультразвукове сканування та біопсію ендометрія.

Прогестерон і дидрогестерон, як правило, мають менше побічних ефектів через їх специфічність до прогестеронових рецепторів. Прогестерон доступний у формі пероральних мікронізованих препаратів, вагінальних песаріїв і гелю. Останні дані свідчать про те, що схеми ЗГТ з прогестероном можуть звести до мінімуму метаболічні ефекти та зменшити ризик тромбоемболії.

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом ліцензована для застосування у Великій Британії протягом 4 років (п'яти років в інших країнах) для місцевої прогестагенової протидії впливу естрогену. Пряме вивільнення прогестерону в ендометрії зводить до мінімуму системні прогестагенні побічні ефекти.

Дроспіренон, аналог спіронолактону, має антиандрогенні і анти-мінералокортикоїдні властивості. У препараті для безперервного комбінованого режиму ЗГТ його об'єднано з низькими дозами естрогенів.

### **Довгострокові ефекти ЗГТ**

#### ***Остеопороз***

ЗГТ є ефективною для збереження щільності кісткової тканини і профілактики остеопорозу хребта і стегнових кісток, а також зниження ризику пов'язаних з остеопорозом переламів.

ЗГТ є першою лінією втручання для профілактики в жінок з ПОН і менопаузою віком до 60 років, особливо з вираженими симптомами менопаузи. Не рекомендується розпочинати ЗГТ у віці після 60 років з єдиною метою профілактики переламів, зумовлених остеопорозом.

Захисний для кісткової тканини ефект естрогену є дозозалежним. Недавні дослідження показали, що ефект збереження щільності кісткової маси проявляється навіть при відносно низьких дозах. Захисний вплив ЗГТ на мінеральну щільність кісткової тканини після припинення лікування зменшується.

Деякі дослідження показали, що використання ЗГТ протягом декількох років у періоді перименопаузи може забезпечити довгостроковий протективний ефект протягом багатьох років після припинення ЗГТ.

Бісфосфонати та інші фармакологічні агенти є рекомендованими до використання в якості альтернативи ЗГТ для збереження щільності кісткової тканини, але їх застосування супроводжується низкою побічних ефектів.

Останні повідомлення свідчать, що тривала терапія алендронатом може призвести до крихкості стегнової кістки та її переламів внаслідок постійного пролонгованого пригнічення процесу ремоделювання кісткової тканини.

#### ***Вплив на серцево-судинну систему***

Попередні когортні дослідження показали, що застосування ЗГТ асоціювалось зі значним зниженням частоти серцево-судинних захворювань, незалежно від призначення тільки естрогену, або у комбінації його з прогестероном.

Організацією WHI (Ініціатива задля здоров'я жінок) було проведене рандомізоване контрольоване дослідження, у якому жінки отримували

препарати з кон'югованими кінськими естрогенами (ККЕ) 0,626 мг у вигляді монотерапії або в комбінації з медроксипрогестерону ацетатом (МПА) 2.5 мг. Результати досліджень показали незначне зниження захворюваності на ішемічну хворобу серця протягом перших 12 місяців.

Ефект «ранньої шкоди» може мати місце у жінок за 60 років, що вперше починають прийом ЗГТ з відносним передозуванням пероральних естрогенів. Тому при призначенні ЗГТ вперше жінкам віком за 60 років варто використовувати найнижчу ефективну дозу.

Рандомізовані контрольовані дані, отримані з данського дослідження остеопорозу, показали, що гормональна терапія знижує захворюваність на ішемічну хворобу серця приблизно на 50%, якщо її розпочато протягом 10 років від початку менопаузи – цей термін називають «віком можливостей» для первинної профілактики.

Дані рандомізованого контрольованого дослідження KEEPS з використанням низьких доз естріолу і прогестерону у термін менший, ніж через три роки після останньої менструації, повідомили про нейтральний вплив на серцево-судинні маркери ризику, такі як кальцієвий індекс (показник ступеню кальцинації коронарних артерій) і товщина комплексу інтима медіа.

### ***Когнітивні функції***

Дані спостережень показують поліпшення когнітивних функцій при застосуванні ЗГТ після початку менопаузи, а також можливе зниження довгострокового ризику виникнення хвороби Альцгеймера і деменції внаслідок усіх причин. Ці обсерваційні дані не були обґрунтовані у достатньо потужних довгострокових дослідженнях віддалених результатів. Для їх оцінки необхідні подальші докази.

Дані з добре спланованих досліджень, у тому числі проведених WHI, не показують істотного поліпшення пам'яті або когнітивних функцій при застосуванні ЗГТ у літніх жінок в постменопаузі, з повідомленнями про збільшення ризику розвитку деменції у жінок віком 65-79 років.

На підставі наявних даних, ЗГТ не є рекомендованою для призначення з єдиною метою поліпшення когнітивної функції або зниження ризику розвитку деменції у жінок в постменопаузі.

### ***Рак***

**Рак молочної залози.** У дослідженні WHI, присвяченому застосуванню естрогену, було відмічено невелике збільшення ризику раку молочної залози після п'яти років використання ЗГТ – близько одного додаткового випадку на жінку на рік.

У дослідженні WHI, що вивчало ефективність та безпечність монотерапії естрогенами, було виявлене невелике, але статистично значиме зниження ризику раку молочної залози.

Результати дослідження «Мільйон жінок» (Million Women Study – MWS) викликали занепокоєність з приводу віддаленої безпечності ЗГТ стосовно ризику розвитку раку молочної залози.

Останній критичний аналіз WHI і MWS чітко показав ряд ключових недоліків, що обмежують інформативність цих досліджень у встановленні причинно-наслідкового зв'язку між ЗГТ і раком молочної залози.

**Рак яєчників.** Опубліковані дані про вплив ЗГТ на ризик розвитку раку яєчників суперечливі. Кілька досліджень типу «випадок – контроль» показали значне збільшення ризику, пов'язаного з використанням замісної терапії естрогенами, та значно менше зростання ризику чи взагалі його відсутність при застосуванні комбінованої терапії естрогенами і прогестагенами.

WHI провела єдине рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, у якому вивчався зв'язок між захворюваністю на рак яєчників і ЗГТ, і дійшла висновку, що збільшення ризику не спостерігається.

У нещодавній доповіді на основі даних Данського національного канцер-реєстру показано невелике, але статистично значиме збільшення захворюваності на рак яєчників протягом восьми років використання замісної терапії як естрогенами, так і комбінацією естрогенів з прогестагенами.

**Рак ендометрія.** Безконтрольне застосування збільшує частоту раку ендометрія. Цей ризик можна значною мірою знизити шляхом комбінованої терапії з послідовним застосуванням естрогенів і прогестагенів.

Довгострокове використання послідовного комбінованого режиму ЗГТ протягом більше п'яти років може асоціюватись з невеликим збільшенням ризику раку ендометрія.

Схеми безперервного комбінованого прийому ЗГТ асоціюються зі значно меншим ризиком раку ендометрія у таких жінок, ніж в популяції без застосування ЗГТ.

**Колоректальний рак.** Опубліковані дані свідчать про зниження ризику колоректального раку при використанні пероральних комбінованих препаратів ЗГТ.

Дослідження WHI показало зниження ризику колоректального раку у жінок, що приймали комбінацію ККЕ та МПА, прийом тільки ККЕ не призвів до жодного проєктивного ефекту.

Немає даних про вплив трансдермальних препаратів ЗГТ на ризик колоректального раку.

### ***ЗГТ після лікування раку***

**Рак ендометрія.** У дослідженнях, присвячених застосуванню ЗГТ після лікування раку ендометрія, не було показано підвищення ризику рецидиву або зниження частоти рецидивів із збільшенням безрецидивного інтервалу.

Більшість цих досліджень було проведено на ранніх стадіях захворювання, а результати при поширеному раку можуть відрізнятись на місцях.

Саркома тіла матки є чутливою до впливу естрогенів, таке захворювання в анамнезі є протипоказанням до призначення ЗГТ.

**Рак яєчників.** Немає доказів того, що терапія естрогенами після лікування з приводу раку яєчників негативно позначається на прогнозі захворювання.

Дослідження не показали відмінностей у виживаності або поліпшення виживаності при використанні ЗГТ у жінок з раком яєчників. Немає доказів несприятливого впливу ЗГТ на жінок з гермінативними пухлинами.

Відсутні дані щодо безпеки застосування ЗГТ після лікування пухлин гранульозного походження, хоча у цій ситуації слід уникати ЗГТ, виходячи з теоретичних міркувань.

Поточні дослідження, присвячені вивченню рецепторного апарату раку яєчників, можуть допомогти передбачити ризик рецидиву пухлини.

**Рак шийки матки.** У той час як відомо про зв'язок між застосуванням гормональних контрацептивів і раком шийки матки, зв'язок між раком шийки матки і ЗГТ відсутній.

ЗГТ протипоказана після лікування плоскоклітинного раку шийки матки або аденокарциноми шийки матки.

**Рак вульви.** Препарати естрогенів системної та місцевої дії можуть бути використані після лікування карциноми вульви. Відсутні докази про несприятливий ефект стосовно розвитку рецидиву захворювання вульви.

### ***Венозна тромбоемболія (ВТЕ) і ЗГТ***

Застосування пероральних препаратів для ЗГТ збільшує ризик ВТЕ у два-чотири рази з його найвищим значенням у перший рік використання.

Ризик ВТЕ ще більше зростає у тих жінок, які мають ВТЕ у особистому чи родинному анамнезі, літній вік, ожиріння та інші фактори ризику, такі як хірургічні втручання або госпіталізації.

Ризик ВТЕ асоціюється з пероральним, а не трансдермальним шляхом введення естрогенів. Останнім часом з'являється все більше доказів, що ризик зростає у випадку застосування естрогенів у комбінації з певними прогестагенами, такими як похідні норпрегнану і медроксипрогестерону ацетату.

Перед призначенням ЗГТ необхідно провести оцінку ризику і консультування щодо ризику розвитку ВТЕ.

Рутинні перевірки на ризик тромбофілії до початку ЗГТ не потрібні, але їх можна було б проводити у випадку тромбоемболії у сімейному анамнезі внаслідок відомого генетичного дефекту.

У осіб з підвищеним ризиком, які потребують ЗГТ, препаратом вибору є трансдермальні форми, а у випадку необхідності застосування прогестагенів, відповідні варіанти можуть включати мікронізований прогестерон або дидрогестерон.

Госпіталізованим жінкам, що отримують ЗГТ, необхідно переглянути схему терапії і розглянути необхідність та можливість тромбопрофілактики.

### ***Інсульт***

Обсерваційні дослідження щодо зв'язку застосування ЗГТ та виникнення і розвитку інсульту надають суперечливі результати.

Дослідження, проведене WHI, показало загальне збільшення випадків інсульту у жінок, що використовують терапію як у вигляді комбінації естрогенів і прогестагенів, так і тільки естрогенами.

Повторний аналіз об'єднаних даних дослідження впливу комбінації естрогену і прогестерону та лише естрогену показав менше збільшення інсультів у жінок, які почали ЗГТ у віці від 50 до 59 років.

Дослідження HERS (дослідження стану серцево-судинної системи і ЗГТ естрогенами і прогестагенами) не виявило підвищення інсультів під час ЗГТ.

Виходячи з наявних даних досліджень, ЗГТ не може бути рекомендованою з метою первинної або вторинної профілактики інсульту.

Слід проявляти обережність при призначенні ЗГТ жінкам старшим за 60 років, особливо за наявністю у них факторів ризику інсульту або тромбоемболії. Таким пацієнткам, за наявними сучасними даними, рекомендується трансдермальний шлях введення препаратів.

Ефекти ЗГТ можуть бути дозозалежними, тому жінкам зі значними чинниками ризику слід призначати найнижчу ефективну дозу.

### **Передчасна оваріальна недостатність**

Передчасна оваріальна недостатність (ПОН) за оцінками вражає близько 1% жінок віком до 40 років, 0,1% - до 30 років та 0,01% жінок до 20 років.

Однак завдяки підвищенню ефективності лікування раку у молодих жінок цілком ймовірно, що їх кількість їх з передчасним настанням менопаузи ятрогенного походження буде зростати.

ЗГТ постійно рекомендується цим молодим жінкам з метою контролю вазомоторних симптомів, мінімізації ризику серцево-судинних захворювань, остеопорозу і можливо хвороби Альцгеймера, а також для підтримки статевої функції.

Висновки дослідження ініціатив в галузі охорони здоров'я жінки не застосовуються до цієї групи молодих жінок.

Застосування ЗГТ під час ПОН призводить до заміни нею гормонів яєчників, які, як правило, продукуються у цьому віці. Першорядне значення має і те, що пацієнтки розуміють цей ефект у світі даної реклами ЗГТ ЗМІ.

Мета терапії полягає в тому, щоб підтримувати рівні гормонів якомога ближче до фізіологічних рівнів.

Загалом, гормональна терапія повинна продовжуватись, як мінімум, до розрахункового віку настання природної менопаузи (в середньому 51 рік).

Під час ЗГТ також важливо зберегти функцію матки у жінок, яким планується дотація ооцитів.

Пероральні контрацептиви можуть бути використані як альтернатива симптомів, щоправда існує мало даних про довгострокові переваги у захисті від остеопорозу та серцево-судинних захворювань.

Добре відомо, що молоді жінки з передчасною менопаузою потенційно страждають від остеопорозу, серцево-судинних захворювань і деменції, якщо не застосовувати адекватної гормональної підтримки.

При оптимізації ведення пацієток з ПОН необхідно створити точні діагностичні шкали, стандартизувати термінологію та розробити науково обґрунтовані принципи лікування.

### **Шляхи та схеми призначення**

Трансдермальні (гелі або пластирі) і підшкірні (імпланти) шляхи введення естрогену дозволяють уникнути ефекту першого проходження крізь печінку та не асоціюються з підвищеним ризиком венозного тромбозу.

Вагінальний шлях введення прогестагенів та прогестерону, наприклад, системи з контрольованим вивільненням левоноргестрелу та прогестеронові гелі і песарії, забезпечує адекватний захист ендометрія зі зменшеними системними побічними ефектами.

Жінкам зі збереженою маткою призначають прийом прогестагенів протягом 12-14 днів, щоб уникнути гіперплазії ендометрію і звести до мінімуму ризик раку ендометрію під час монотерапії естрогенами.

Побічні ефекти прогестагенів можна зменшити, використовуючи натуральний прогестерон у вигляді капсул для перорального прийому, транс вагінальні песарії або гелі.

Внутрішньоматкові системи з контрольованим вивільненням левоноргестрелу (LNG IUS) забезпечують адекватний захист ендометрія у жінок, які отримують терапію естрогенами. Число і тяжкість побічних ефектів знижуються, хоча і не усуваються повністю. Згідно із попередніми даними фінського канцер-реєстру, не виявлено істотних розходжень стосовно попередження раку молочної залози у порівнянні з системним призначенням прогестагенів.

Безперервні комбіновані схеми дозволяють уникнути регулярних кровотеч відміни, але можуть супроводжуватись слабо вираженими побічними ефектами прогестагенів.

З'являються безперервні комбіновані схеми з ультранизькими дозами естрогенів/гестагенів, які поєднують переваги режимів з більш високими дозами, дозволяючи при цьому використання прогестагенів в мінімальних дозах для зменшення побічних ефектів.

Безконтрольне застосування комбінованих біоідентичних гормональних препаратів не рекомендується у зв'язку з відсутністю даних про їх ефективність та безпеку.

Контрольоване застосування естрадіолу, прогестерону і тестостерону, ідентичних тим, які існують у людському організмі, може мати деякі переваги у порівнянні із ЗГТ неідентичними гормональними препаратами (такими як, наприклад, етинілестрадіол, синтетичні прогестагени).

У великому обсерваційному когортному дослідженні, проведеному серед французьких вчителів, після п'яти років використання комбінації естроген-прогестерон було встановлено, що ЗГТ такими препаратами асоціюється зі значно нижчим відносним ризиком, ніж для інших типів ЗГТ у комбінованому режимі. Щоб підтвердити цей ефект, необхідні додаткові дані основних кінцевих точок інших масштабних досліджень.

Для всіх жінок із симптомами урогенітальної атрофії слід розглядати застосування низькодозованих вагінальних естрогенних кремів, кілець, таблеток та вагінальних супозиторіїв.

Застосування місцевих естрогенвмісних препаратів може бути більш ефективним, ніж системна терапія. Вони можуть бути використані у комбінації з пероральною/трансдермальною ЗГТ.

Безстрокове застосування зазвичай потрібне у випадку стійкого повернення симптомів після припинення лікування, при цьому додавання прогестагенів не потрібно, оскільки системна абсорбція препаратів естрадіолу та естріолу мінімальна.

Застосування терапії естрогенами з вагінальним шляхом введення поза реєстрованими показаннями можна розглядати для жінок з гормонально чутливими пухлинами в анамнезі, але при цьому плюси і мінуси для кожного конкретного випадку повинні бути ретельно зважені у тісній співпраці з фахівцями-онкологами.

### ***Сексуальна функція / застосування андрогенів***

Хоча сексуальна функція, у тому числі лібідо, сексуальне збудження, досягнення оргазму і рівень сексуального задоволення знижуються з віком, найбільш значне їх зниження відбувається саме в період менопаузи.

Жінки, які стурбовані зниженням сексуального бажання і почуття, повинні отримати інформацію про можливість призначення андрогенів.

Наразі декілька препаратів є доступними для широкого застосування жінками, хоча триває збір даних щодо їх ефективності та безпеки..

Тестостеронові імплантати і пластирі недавно були вилучені з ринку фармацевтичними компаніями з комерційних причин, а не з міркувань безпеки.

Таболон має слабку андрогенну дію, яка може чинити сприятливий вплив на настрої і лібідо.

Тестостеронові гелі, ліцензовані для використання чоловіками, доступні в пакетах-саше або тубах 50 мг, 5 мл. Вони призначаються фахівцями як варіант замісної гормональної терапії для жінок поза межами ліцензійних показань у зниженому дозуванні від 0,5 до 1,0 мл/день або 1/4 саше/туби через день.

Подібні ефекти і ризики андрогенних препаратів є мінімальними й зворотними, якщо рівень тестостерону підтримується у діапазоні фізіологічних для організму жінки концентрацій.

Деякі дослідження показали позитивний вплив їх застосування на кісткову систему, когнітивні функції, самопочуття і стан слизової піхви, але ці дані вимагають підтвердження.

Інші варіанти застосування андрогенвмісних препаратів, таких як ДГЕА-сульфат, вимагають подальших досліджень для підтвердження їх ефективності та безпеки.

### ***Зміни способу життя / альтернативи ЗГТ***

Оптимізація раціону харчування і зміна способу життя повинні бути включені до програм рутинного ведення усіх жінок, що знаходяться у стані переходу до клімактеричного періоду та у подальшому.

Вагінальні біoadгезивні зволожуючі засоби є більш фізіологічним способом заміни вагінальної секреції порівняно з вагінальними гелями. Ці засоби є гідрофільними, вони регідратують вагінальні тканини, що дозволяє їм стати розумною альтернативою вагінальним естрогенвмісним засобам.

### ***Фармакологічні альтернативи***

Нещодавно проведений метааналіз декількох рандомізованих контрольованих досліджень показав незначну перевагу клонідину в порівнянні з плацебо.

Значна кількість доказів існує щодо ефективності застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (таких як флуоксетин і пароксетин) для лікування вазомоторних симптомів. Найбільш переконливими є дані стосовно селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну - норепінефрину (венлафаксин) у дозі 37,5 мг двічі на день для лікування проявів клімактеричного синдрому у пацієток, які перенесли рак. Його найпоширенішим побічним ефектом є нудота, що обмежує практичну цінність цього лікарського засобу.

Останні роботи з дослідження застосування протиепілептичного препарату габапентину показали його ефективність у зниженні припливів порівняно з плацебо. Використання габапентину обмежене побічними ефектами, такими як в'ялість і сонливість, особливо при застосуванні його в високих дозах. Для зменшення побічних ефектів рекомендоване поступове збільшення дози на 300 мг щотижня до максимального значення 1,2 г.

### ***Фітоестрогени***

Дані стосовно деяких достатньо досліджених препаратів, що містять у своєму складі фітоестрогени, продемонстрували деякі переваги не тільки у плані полегшення симптомів, а й позитивної дії на кістково-м'язову і серцево-судинну системи.

Ефективність фітоестрогенів у полегшенні є нижчою, ніж традиційних препаратів для ЗГТ (максимальне скорочення симптомів становить 60% у порівнянні з 90-100% для традиційних препаратів ЗГТ).

На сьогодні поки що немає надійних даних про ефективність терапії фітоестрогенами стосовно частоти випадків ішемічної хвороби серця і переламів.

### **Ключові позиції**

Рішення для застосування ЗГТ необхідно приймати індивідуально для кожної жінки на основі неупередженого інформування щодо стану її здоров'я, щоб вибір терапії був повністю усвідомленим. Вибір дозування, режиму і тривалості ЗГТ також повинен бути індивідуальним з щорічною оцінкою переваг і недоліків її застосування.

Впродовж терміну використання ЗГТ не повинні мати місце її обмеження з довільних причин. Якщо симптоми зберігаються, переваги від застосування гормональної терапії, як правило, переважають над ризиками.

ЗГТ у віці до 60 років має сприятливе співвідношення користі та ризику. Вкрай важливо рекомендувати використання ЗГТ жінкам з ПОН, принаймні



до середнього віку настання менопаузи.

При застосуванні ЗГТ у жінок старше 60 років слід починати з більш низьких доз препаратів та віддавати перевагу трансдермальному шляху введення.

З огляду на тенденцію до старіння населення вкрай необхідним є продовження досліджень та пошук удосконалених препаратів для ЗГТ, покликаних посилити її переваги та мінімізувати побічні ефекти та ризики. Це дозволить оптимізувати якість життя та полегшити первинну профілактику віддалених станів та пов'язаним з ними особистим, соціальним та економічним тягарем.

## Глобальна консенсусна заява про менопаузальну гормональну терапію

(Заява прийнята на засіданні експертної ради провідних фахівців світу з питань менопаузальної гормональної терапії.  
Опублікована у виданні *Climacteric*. 2013; 16: 203-204)

За минулі 10 років нам довелося мати справу з певною плутаниною з питань використання менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Нові докази не завжди співпадали з раніше прийнятими клінічними рекомендаціям, особливо стосовно питань безпечної терапії та профілактики. Це призвело до того, що багато жінок безпідставно припинили застосування МГТ.

Надалі були опубліковані деталізовані переглянуті рекомендації. Крім того, свої рекомендації регулярно обновляли національні товариства з менопаузи. Плутанина посилилась через значні розбіжності в діючих рекомендаціях, однак в останніх версіях цих документів протиріч стало набагато менше.

У зв'язку з зазначеним, Міжнародне Товариство з менопаузи (*International Menopause Society*) в листопаді 2012 року зібрало круглий стіл з представників головних національних товариств з менопаузи для досягнення згоди відносно базових рекомендацій з питань МГТ.

Головне завдання полягало в тому, щоб розробити короткий документ з ключовими пунктами, з яких вдалося досягти консенсусу.

Безумовно, ці базові рекомендації не замінюють більш детальні рекомендації, які підготовані окремими національними та локальними товариствами з менопаузи.

Цей документ являє собою міжнародний консенсус відносно МГТ і спрямований на те, щоб жінки та лікарі застосовували цю терапію належним чином.

- МГТ – найбільш ефективна терапія вазомоторних симптомів, пов'язаних з менопаузою в будь-якому віці, але її користь з більшою вірогідністю переважає ризику у жінок з цими проявами у віці до 60 років або протягом 10 років постменопаузи.
- МГТ забезпечує ефективну і адекватну профілактику пов'язаних з остеопорозом переламів у жінок з підвищеним ризиком у віці до 60 років або протягом 10 років постменопаузи.
- Докази отримані в рандомізованих клінічних дослідженнях, а також метааналізи, свідчать про зниження ризику ішемічної хвороби серця і загальної смертності при застосуванні естрогенної МГТ в стандартній дозі у жінок до 60 років або протягом 10 років постменопаузи. Дані, отримані в популяції жінок, які використовують естроген-прогестагенну МГТ, демонструють подібну тенденцію відносно смертності, але в

більшості рандомізованих клінічних досліджень не виявлено суттєвого підвищення або зниження ризику ішемічної хвороби серця.

- Локальній низькодозованій терапії естрогенами необхідно надавати перевагу жінкам, у яких симптоми обмежуються сухістю піхви або пов'язаним з нею дискомфортом при статевому житті.
- Жінкам після гістеректомії показана системна терапія естрогенами, але при наявності матки потрібно додавати прогестаген.
- Вибір МГТ – індивідуальне рішення з точки зору якості життя, пріоритетів здоров'я та врахування особистих факторів ризику, таких як вік, тривалість постменопаузи та ризик венозної тромбоемболії, інсульту, ішемічної хвороби серця та раку молочної залози.
- Ризик венозної тромбоемболії та ішемічного інсульту підвищується на фоні пероральної МГТ, але абсолютний ризик є низьким у жінок до 60 років. Дані досліджень вказують на більш низький ризик при застосуванні трансдермальної терапії.
- Ризик раку молочної залози у жінок старше 50 років, пов'язаний з МГТ, є складним питанням. В першу чергу підвищення ризику пов'язано з включенням прогестагену до естрогенної терапії і з тривалістю прийому. Однак ризик раку молочної залози, зумовлений МГТ, невеликий і зникає після припинення терапії.
- Доза та тривалість МГТ повинні перебувати у відповідності з метою терапії, питаннями безпеки та підбиратися індивідуально.
- У жінок з передчасною недостатністю яєчників рекомендується застосування системної МГТ, в крайньому разі, до середнього віку природної менопаузи.
- Використання виготовлених на замовлення біоідентичних гормональних препаратів не рекомендується.
- Поточні дані з питань безпеки не підтримують використання МГТ у жінок, які мають в анамнезі рак молочної залози.

Ці базові рекомендації можуть бути переглянуті в майбутньому при отриманні нових доказів.

Заява підписана всіма учасниками експертної ради

---

НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ

Залізник В.О.

Сучасні погляди на замісну гормональну терапію  
в пери- та постменопаузі

*Навчальний посібник для самостійної роботи студентів V–VI курсів  
медичного факультету та лікарів-інтернів акушерів-гінекологів*

---

Підписано до друку 29.01.2016 р. Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Папір офсетний.  
Гарнітура «Times». Друк RISO. Обл.-вид. арк. 4,6. Ум. друк. арк. 5,8.  
Тираж 100 примірників.

Надруковано в ТОВ «ПУВК», вул. Вербова, 26, м. Запоріжжя