

© А. Г. Місюра

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕНОСИМОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ПІСЛЯ ГІСТЕРЕКТОМІЇ

ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕНОСИМОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ПІСЛЯ ГІСТЕРЕКТОМІЇ. Патогенетична терапія хірургічної менопаузи у категорії жінок з предикторами метаболічних порушень чи клінічними проявами метаболічного синдрому не супроводжується розвитком ускладнень і появою побічних ефектів, що є необхідними умовами, які гарантують прийнятність гормональної терапії. Застосування препарату «Фемостон 2/10» у жінок із метаболічними порушеннями після гістеректомії при відсутності протипоказань, індивідуалізованому підборі дозування та тривалості терапії – безпечний лікувально-профілактичний крок, з доброю переносимістю і хорошим комплаєнсом.

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ. Патогенетическая терапия хирургической менопаузы у категории женщин с предикторами метаболіческих нарушений или клиническими проявлениями метаболіческого синдрома не сопровождается развитием осложнений и манифестацией побочных эффектов. Это необходимое условие и гарантия хорошего комплаенса гормональной терапии. Прием препарата «Фемостон 2/10» у женщин с метаболіческими нарушениями послегистерэктомии при отсутствии противопоказаний, индивидуализированном подборе дозы и продолжительности терапии – безопасный лечебно-профилактический шаг, с хорошим комплаенсом и переносимостью.

THE STUDY OF THE INDEXES OF THE HORMONAL THERAPY BEARING WITH THE WOMEN WITH METABOLIC DISORDERS AFTER HYSTERECTOMY. Pathogenetic therapy of surgical menopause in the category of women with the predictors of metabolic disorders or clinical exertions of the metabolic syndrome is not accompanied by the development of complications and the emersion of the indirect effects which are the conditions needed to guarantee the adoptability of the hormonal therapy. The applying of the femoston 2/10 with the women with metabolic disorders after hysterectomy with the absence of contraindications, individualized selection of the dosage and the durance of therapy – the safe medicative-preventative step with good bearing and compliance.

**Ключові слова:** переносимість препаратів, метаболічні порушення, гістеректомія.

**Ключевые слова:** переносимость препаратов, метаболіческие нарушения, гистерэктомия.

**Key words:** the bearing of medicine, metabolic disorders, hysterectomy.

**ВСТУП.** Серед досліджень у галузі жіночого здоров'я, що виконуються протягом останніх десятиліть, існує тенденція до поглибленого вивчення впливу замісної гормональної терапії на подальшу якість життя жінок, які мають предиктори метаболічних порушень або клінічну манифестацію метаболічного синдрому. Більш актуальною ця проблема стає у пацієнок перименопаузального періоду, що перенесли гістеректомію [1, 2, 6].

Метаболічний синдром і хірургічна менопауза представляють доволі складну клінічну ситуацію, яка вимагає своєчасної медикаментозної корекції гормональної недостатності естроген-прогестероновими препаратами, з одного боку, та профілактики метаболічних ускладнень на тлі гормональної терапії, з іншого боку. Метаболічний синдром називають хворобою цивілізації, в основі якої, на думку переважної більшості науковців, лежить первинна інсулінорезистентність [3–5]. Зниження чутливості тканин до інсуліну викликає його надлишкову продукцію та накопичення, що запускає в організмі каскад порушень обміну жирів і вуглеводів. Природна менопауза є станом відносної інсулінорезистентності, який не спричиняє патологічних відхилень за умов нормальної прекоцепційної чутливості тканин до інсуліну. Проте у випадку наявності предикторів метаболічних порушень, хірургічної менопаузи, гормонотерапії інсулінорезистентність може набути

патологічних рис і призвести до прискореного прогресування метаболічних розладів [7–10].

Залишається доволі складною проблемою вибір препарату гормональної терапії для жінки після гістеректомії з клінічними предикторами метаболічних порушень. Підбір ідеально відповідного для кожної конкретної пацієнтки лікарського засобу, при всьому різноманітті існуючих гормональних препаратів – крок важливий і відповідальний. Сучасна концепція індивідуалізованих схем лікування і профілактики менопаузальних порушень полягає у підборі мінімально ефективних доз естрогенного компонента в поєднанні з мінімально ефективними дозами гестагену. Однак метаболічний і вазоактивний ефект комбінованого естроген-гестагенного препарату залежить від типу гестагену, що визначає необхідність надання переваги при лікуванні жінок із метаболічними порушеннями прогестинам, які не мають андрогенних і анаболічних властивостей [11, 12].

Мета – з'ясувати прийнятність застосування препарату «Фемостон 2/10», виявити побічні ефекти та ускладнення при тривалому прийомі естроген-гестагенного препарату, оцінити комплаєнс пацієнок.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** У дослідження увійшло 96 пацієнок після тотальної гістеректомії, що відповідали наступним критеріям: пременопаузальний вік;

наявність ожиріння: індекс маси тіла (ІМТ)  $>26,0 \text{ кг/м}^2$ ; абдомінально-вісцеральний тип ожиріння; відсутність протипоказань до застосування гормональної терапії.

Для профілактики та лікування хірургічної менопаузи у жінок із метаболічними порушеннями призначали комбінований двофазний препарат «Фемостон» для безперервного прийому. Естрогенний компонент представлений мікронізованим 17 бета-естрадіолом (2 мг), а прогестагенний компонент – дідрогестероном (10 мг), який є метаболічно стабільним нейтральним прогестинном, забезпечує відсутність естрогенних, анаболічних, андрогенних, мінералокортикоїдних ефектів, не усуває протективної дії естрогенів на серцево-судинну систему. Можливість оперування чотирма формами фемостону 2/10, 1/10, 1/5, 0,5/2,5 забезпечує індивідуальний підбір оптимальних режимів для кожної пацієнтки [13, 14].

Оцінку переносимості, прийнятності, наявності побічних реакцій у пацієнтів, які знаходилися на терапії естрадіолом/дідрогестероном, проводили через півроку, рік після оперативного втручання. Жодна із пацієнок до початку дослідження не застосовувала гормональні препарати.

За частотою побічні реакції поділяються на: дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідкісні ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідкісні ( $< 1/10000$ ), невідомої частоти (неможливо визначити за наявними даними).

Наявність скарг, побічних реакцій та ускладнень розглядали по класах систем органів згідно з MedDRA (медичний словник регуляторної діяльності): з боку нервової системи (головний біль, мігрень, запаморочення, нервозність, мінливість настрою, депресія); серцево-судинні розлади (підвищення артеріального тиску, венозна тромбоемболія, інфаркт міокарда); з боку травного тракту (біль у животі, нудота, блювання, метеоризм); з боку печінки та жовчовивідних шляхів (холецистит, жовтяниця, астенія); з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини (біль у спині, судоми литкових м'язів); з боку шкіри та підшкірної клітковини (алергічні шкірні реакції, хлоазма, мелазма, еритема, судинна пурпура); з боку крові та лімфатичної системи (гемолітична анемія); зміни у молочних залозах (біль, чутливість, нагубання); відхилення від норми (збільшення/зменшення маси тіла).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Середній вік жінок становив  $47,4 \pm 2,3$  року. Серед досліджуваних домогосподарки склали 29,2 %, працюючі – 70,8 %, кожна третя пацієнтка проживала у сільській місцевості. Професійних чи побутових шкідливостей не спостерігалось, куріння відмітили 17 (17,7 %) жінок, недотримання здорової харчової поведінки – 36 (37,5 %) пацієнок. Серед інших медикаментозних препаратів, що вживали пацієнти протягом дослідження, були: гіпотензивні, анальгетики/спазмолітики, нестероїдні протизапальні препарати. Вищеперераховані лікарські засоби застосовувалися досліджуваними до оперативного втручання та не викликали негативних наслідків.

Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів, які знаходилися на терапії естрадіолом/дідрогестероном 2/10 під час проведення дослідження були головний біль (10,4 %), біль у животі (12,5 %), чутливість молочних залоз (8,3 %), біль у попереку (16,6 %).

При аналізі суб'єктивних відчуттів у молочних залозах у пацієнок до та через 6 місяців гормональної терапії

діагностовано: 74 (77,1 %) жінки вказали на відсутність суб'єктивних відмінностей у стані молочних залоз; 11 (11,5 %) пацієнтів відмітили позитивні зрушення у вигляді повного зникнення або значного зменшення масталгії і мастодинії; у трьох (3,1 %) хворих спостерігалось періодичне нагубання залоз упродовж року. За результатами інструментальних методів дослідження через півроку та рік гормонотерапії у жодній з обстежених негативної динаміки з боку молочних залоз не виявлено, що корелює із світовими даними про підвищений до 2 разів ризик діагностування раку молочної залози у пацієнок, які приймають комбіновану естроген-прогестагенову терапію протягом більше 5 років.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини частими скаргами були біль у спині (16,6 %), періодичні судоми литкових м'язів (11,4 %), які можна пов'язати також з особливостями кісткового метаболізму та явищами остеопенії у перименопаузальному періоді та після гістеректомії.

За річний термін проведення дослідження нечастими скаргами були: лабільність настрою, легка нервозність і дратівливість у 8 (8,3 %) пацієнок; коливання/підйоми артеріального тиску спостерігали 7,3 % досліджуваних; метеоризм констатувало 5,2 % жінок, періодичну нудоту – 3,1 %, ці скарги були характерними у перші три місяці гормональної терапії. Епізодів венозного тромбоемболізму, алергічних реакцій діагностовано не було. Кожна п'ята пацієнтка (21,8 %) відмітила позитивні зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини: зменшення сухості, відновлення тургору шкіри, зменшення випадіння волосся, що є наслідком застосування патогенетичної терапії естрогенами.

Збільшення маси тіла виявлено у 14,6 % жінок, що більшою мірою могло бути пов'язано з існуючими предикторами метаболічних порушень до проведення хірургічного лікування та погрешностями в дієті, нераціональним харчуванням протягом періоду спостереження. Чотири пацієнтки відмітили зменшення маси тіла за річний термін, вказавши на хорошу працездатність, здоровий спосіб життя та відсутність шкідливих звичок.

Під час клінічного дослідження рідкісних ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) та дуже рідкісних ( $< 1/10000$ ) побічних реакцій не виявлено.

За період річного клінічного спостереження жодна пацієнтка не відмовилася від застосування комбінованої естроген-гестагенної терапії. 82 (85,4 %) жінки виявили бажання продовжити гормональну терапію, підтвердивши досягнутий комплаєнс до такого вибору лікувально-профілактичних заходів.

**ВИСНОВКИ.** Клінічні дані в процесі спостереження засвідчили відсутність негативного впливу естроген-прогестеронового препарату на стан органів-мішеней. Гормональна терапія препаратом «Фемостон 2/10» забезпечує значне поліпшення загального стану і якості життя пацієнок із дефіцитом статевих стероїдів. Патогенетична терапія хірургічної менопаузи у категорії жінок із предикторами метаболічних порушень чи клінічними проявами метаболічного синдрому не супроводжується розвитком серйозних ускладнень і появою побічних ефектів, що є необхідними умовами, які гарантують прийнятність гормональної терапії. Терапія препаратом «Фемостон 2/10» у жінок із метаболічними порушеннями після гістеректомії

при відсутності протипоказань й індивідуалізованому підборі дозування та тривалості застосування є безпечною та володіє гарною переносимістю і хорошим компласнсом.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Патологічні процеси, які супроводжують менопаузу, особливо хірургічну, оновлені практичні рекомендації із застосування естроген-гестагенної гормонотерапії у пери- та постменопаузі Міжнародного товариства з менопаузи (2008),

створюють підґрунтя для продовження досліджень та порівняльного аналізу дії гормональних препаратів у пацієнок із предикторами або проявами метаболічного синдрому із застосуванням різних варіантів дозування (фемостон 2/10,1/10, 1/5, 0,5/2,5). Прогнозування та оцінка рівня ризику у пацієнок, які приймають комбінацію естрогену з прогестагенами в залежності від тривалості застосування гормональної терапії.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вихляева Е. М. Климактерический синдром / Е. М. Вихляева // Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 1998. – С. 603–650.
2. Серов В. Н. Климактерий: возрастные изменения и способы их коррекции / В. Н. Серов, Ю. Ю. Соколова // Русский мед. журнал. – 2007. – Т. 15, № 17. – С. 1274–1277.
3. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / [Н. А. Беляков, Г. Б. Сеидова, С. Ю. Чубриева и др.]. – СПб. : Изд. дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.
4. Митченко Е. И. Метаболический синдром: состояние проблемы и лечебные подходы / Е. И. Митченко // Здоров'я України. – 2006. – № 1–2. – С. 28.
5. Сметник В. П. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме / В. П. Сметник, И. Г. Шестакова // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 5, № 9.
6. Hysterectomy: benefits of clinical performance indicators in the evaluation of healthcare facilities / A. Mancuso, A. De Vivo, O. Triolo [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 32, N 4. – P. 233–236.
7. Творогова К. Н. Инсулинорезистентность и методы ее диагностики / К. Н. Творогова, В. Г. Яськова // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6.
8. Шилин Д. Е. Синдром поликистозных яичников / Д. Е. Шилин // CONSILIUM-MEDICUM. – 2004. – Т. 6, № 9.
9. Natali A. Hypertension, insulinresistense, and metabolic syndrome / A. Natali, E. Ferrannini // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2004. – Vol. 33, No. 2. – P. 427–429.
10. Прилепская В. Н. Патогенетические аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины / В. Н. Прилепская, Е. В. Цаллагова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 51–55.
11. Использование свойств гестагенного компонента заместительной гормональной терапии у больных с эндокринопатиями / М. Ф. Калашникова, Ю. П. Сыч, Ю. Б. Катхурия [и др.] // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 11. – С. 7–18.
12. Мельниченко Г. А. Применение фемостона у женщин с сахарным диабетом в пери- и постменопаузе / Г. А. Мельниченко Т. Е. Чазова, Ю. Б. Катхурия // Врач. – 2000. – № 1. – С. 2–4.
13. Чумак З. В. Течение климактерического периода и особенности использования ЗГТ у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / З. В. Чумак // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – № 1–2. – С. 259–261.
14. Татарчук Т. Ф. Заместительная гормональная терапия. Вопросы и ответы / Т. Ф. Татарчук // Междунар. эндокрин. журнал. – 2007. – № 4 (10). – С. 21–27.

Отримано 09.03.16