

Менопауза и хормоно-заместителна терапия: съвременни препоръки

Д-р Ралица Робева, проф. Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Менопауза – дефиниция

Терминът „менопауза“ произлиза от гръцките думи 'menos' (месец) и 'pausis' (пауза). Под **естествена (спонтанна) менопауза** се разбира последният менструален цикъл, потвърден след 12 последователни месеца аменорея без патологична причина. Периодът от време, през който се наблюдават ендокринни и менструални промени, свързани с естествено настъпващата менопауза (няколко години преди последния менструален цикъл, както и 12 месеца след него), се означава като **менопаузален преход или перименопауза**. **Климактериум** е по-старият и по-общ термин, който описва преходния период от живота на жената между репродуктивната възраст и сенилиума.^{1,3}

Индуцираната менопауза представлява окончателно прекратяване на менструацията след двустранна оофоректомия или ятрогенна аблация на овариалната функция (например химио- или лъчетерапия и др.). **Ранна** е естествената или индуцираната менопауза, която е възникнала значително по-рано от средната възраст, на която обичайно настъпва естествена менопауза, т.е. на възраст на или под 45 години. **Ранна постменопауза** е периодът от време в рамките на 5 години след последния менструален цикъл, произтичащ от естествена или индуцирана менопауза. **Преждевременна** е **менопаузата**, настъпила на възраст на и под 40 години, независимо от това дали е естествена или индуцирана. Загубата на овариална функция, развила се на възраст под 40 години, която води до постоянна или преходна аменорея, се означава като **преждевременна овариална недостатъчност**.³

Менопауза – физиологични промени

С увеличаването на очакваната продължителност на живота в развитите страни се увеличава съответно и процентът на жените в пострепродуктивна възраст. Тъй като менопаузата настъпва на средно 51-годишна възраст, постменопаузалният период заема около една трета от живота на жената. Симптомите, свързани с понижената яйчникова функция, съпътстват нормалния процес на остаряване. Само при 20–25% от жените климактериумът протича безсимптомно, при останалите са налице различни по вид и тежест симптоми. Поради това все повече се увеличават и усилията за подобряване на качеството на живота в тази възраст. Изследванията показват, че генетиката може да обясни около 87% от вариациите във възрастта на настъпване на менопауза. Освен изразената наследствена зависимост значение имат и някои други фактори, като тютюнопушене, начин на хранене и телесно тегло, както и наличието на раждания.^{1,4}

Менопаузата се предизвиква от намаляването на броя на яйчниковите фоликули под съответен критичен праг и е необратима, тъй като оогониалните стволови клетки изчезват след раждането. Най-голям брой примордиални фоликули се съдържат в човешкия яйчник около 20 гестационна седмица, след което започва процес на атрезия, който протича с равномерна скорост. Когато яйчниковите фоликули достигнат около 25 000, което се случва на средно 37.5 години, процесът на стареене на яйчника значително се ускорява, като причините затова са неизвестни. В резултат – на около 51-годишна възраст се достига до критичния праг от 1000 фоликула,

при който менструацията спира. Математическите модели показват, че ако процесът на атрезия на фоликулите протичаше с равномерна скорост, нормалната менопауза би настъпвала на около 71-годишна възраст.⁵ Най-характерното хистоморфологично изменение в яйчниците по време на менопаузалния преход е трансформацията от фоликуларно изобилие и бедна строма към значителна редукция на фоликулите и преобладаваща кортико-медуларна строма.¹

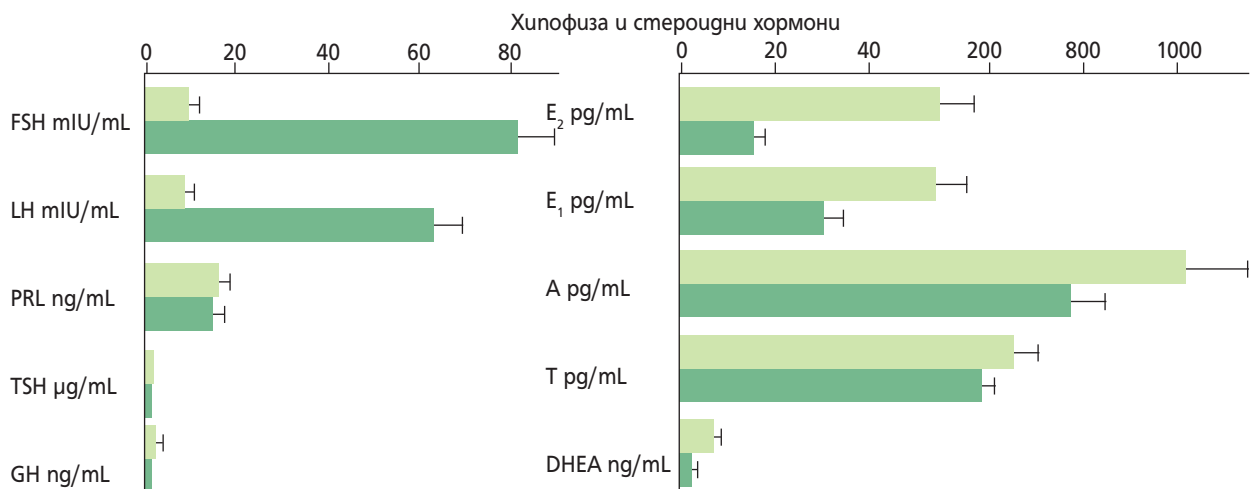
Преходът от овулаторни цикли към менопауза се съпровожда от съответни хормонални промени. Намалването на общия брой на фоликулите след 37–38-годишна възраст води до малко, но значително нарастване на ФСХ. Впоследствие, с напредването на процеса на редукция във фоликуларния пул се стига до трайно активиране на гонадотропин-освобождаващия хормон (ГОХ) и значително повишени гонадотропни хормони (фиг. 1). Промените във ФСХ всъщност отразяват намалената способност на стареещите фоликули да секретират инхибин Б. В резултат на високите нива на ФСХ се стимулират остатъчните фоликули и серумните естрогени се повишават. Като основен диагностичен критерий за настъпила менопауза традиционно се приема ФСХ над 40 IU/L. Нивата на естрогените остават нормални или дори леко повишени до около една година преди настъпването на менопауза, когато рязко намаляват поради изчерпването на фоликуларния резерв. Намалението на броя на фоликулите е свързано и с намаление на обема на яйчниците.^{2, 6, 7, 8, 9}

Серумните концентрации на тестостерона намаляват с напредването на възрастта, но постменопаузалният яйчник у повечето жени произвежда поне в първите няколко години повече андрогени от пременопаузалния. Повишените гонадотропини стимулират остатъчната овариална тъкан, което води до повишен синтез на тестостерон. Същевременно намаляват нивата на андростендиона и неговата периферна конверсия. Ранните постменопаузални нива на андростендиона се понижават с около 62% спрямо концентрациите през младежките години. Намалението на концентрациите на тестостерона е относително слабо, като варира между 0 и 15% у различните жени. В лонгитудинално австралийско проучване например не се установява промяна в концентрациите на общия тестостерон преди и след менопаузата, докато нивата на свободния тестостерон нарастват поради намалението на глобулина, свързващ половите хормони. Периферната конверсия на андростендион и тестостерон е основен източник на естрогени след настъпването на менопауза. Клиничното значение на този процес е различно при отделните жени, зависи от степента на хормоналното преобразуване в периферията и се модулира от редица фактори.^{7, 8, 9}

Менопауза – клинични прояви

Хормоналните проблеми в перименопаузалния период могат да се класифицират в три типа:

- нарушения, свързани с пременопаузал-



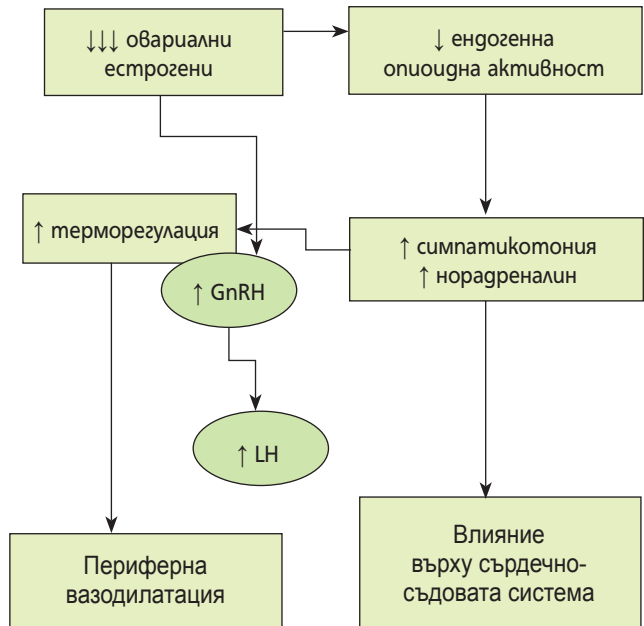
Фиг. 1. Промени в хипофизните и стероидните хормони при постменопаузални в сравнение с пременопаузални жени (по Lobo R, 2009). FSH – фоликуло-стимулиращ хормон; LH – лутеинизиращ хормон; Prl – пролактин, TSH – тиреотропин – стимулиращ хормон, GH – растежен хормон; E₂ – естрадиол; E₁ – естрон; A – андростендион; T – тестостерон; DHEA – дехидроепиандростерон

ния относителен хиперестринизъм – дисфункционални маточни кръвотечения, ендометриална хиперплазия, рак на ендометриума;

- нарушения, свързани с постменопаузалния хипоестринизъм – урогенитална атрофия, „горещи вълни”, остеопороза и др.;
- странични ефекти при хормоно-заместителна терапия.⁹

Клиничните симптоми, свързани с понижаването на серумните естрогени, са твърде субективни и могат да бъдат както минимални, така и много силно изразени при отделните жени.

Вазомоторните пристъпи са често оплакване, което се среща при 6% от пременопаузалните, 26% от перименопаузалните и 59% от постменопаузалните жени.¹⁰ „Горещите вълни” най-често отшумяват след 1–2 години, но при някои жени могат да се наблюдават и повече от 5 години. Те се характеризират със субективно усещане за горещина, което започва от горната част (лице, шия, гърди) и се разпространява към други части на тялото. Продължителността е около 2–3 минути, като оплакванията са по-силни нощем и често пристъпите завършват с изпотяване и събуждане. Горещите вълни често се свързват със смущения в съня, които допълнително нарушават качеството на живот. Невровегетативните оплаквания включват още отпадналоост, главоболие, тахикардии и палпитации. Физиологията на топлинните пароксизми не е напълно изяснена, но вероятно те произхождат от хипоталамуса и се предизвикват от понижаването на естрогените (фиг. 2). Трябва да се има предвид, че не всички горещи вълни се предизвикват от дефицит на полови хормони. Диференциалната диагноза включва заболявания като феохромоцитом, тиреоидни нарушения, карциноид, левкемия и панкреасни тумори. Освен това горещите вълни са обичаен психосоматичен симптом, поради което при някои пациентки терапията с естрогени е напълно излишна. Забележителен е и плацебо-ефектът по отношение на вазомоторните оплаквания, като той е потвърден от редица проучвания и достига 51%. *Промените в настроението* са обичайни, въпреки че менопаузата *per se* не води до развитие на депресия. Следва да се отбележи, че високи дози естрогени са използвани в миналото за лечение на депресия, докато гестагените по-скоро отслабват положителните ефекти на естрогените върху настроението. Женските полови хормони имат важни невротрофични и невропротективни



Фиг. 2. Схема на невроендокринните механизми за възникване на топлинни пароксизми (моdif. по Ortmann et Hadji, 2009). GnRH – гонадотропин-освобождаващ хормон; LH – лутеинизиращ хормон

ефекти върху централната нервна система. Затова намаляването на техните концентрации би могло да повлияе не само емоционалните възприятия, но и *когнитивната функция*.^{1, 9, 11, 12}

Ролята на естрогените е ключова и по отношение на колагените в костите, кожата и поддържащия апарат на малкия таз. Затова намалението на колагена и атрофията на вагиналната и уретралната мукоза могат да предизвикат редица *урогенитални симптоми*, като например пролапс и уринна инконтиненция. *Вулвовагиналните оплаквания* също са свързани с естрогенния дефицит. Вагинална сухота и атрофични промени се срещат при съответно 21% и 15% от жените. След настъпването на менопауза вагиналната мукоза изтънява, рН се повишава до повече от 5.0 и е възможна появата на възпалителни промени и петехии. Симптомите се влошават с течение на времето и водят до *диспареуния* при голяма част от постменопаузалните жени.^{4, 9}

Промените в костите след затихването на яйчниковата функция са сериозен здравен проблем. Естествено настъпилата менопауза се съпровожда с костна загуба от около 1–2% годишно, докато след двустранна оофоректомия костната загуба е около 3.9% годишно. Понастоящем са разработени редица медикаменти, които могат да повлияят *постменопаузалната остеопороза* и да предотвратят развитието на фрактури.

След настъпването на менопауза рискът от *сърдечно-съдови заболявания* при жените постепенно се повишава. Данните от Фрамингамското проучване показват, че честотата на тези заболявания е три пъти по-ниска при пременопаузалните жени в сравнение с мъжете, докато на възраст 75–79 години честотата у двата пола се изравнява. Резултатите от проучванията сочат също, че двустранната оофоректомия при постменопаузални жени до около 60-годишна възраст води до повишена обща смъртност. Увеличението се дължи на по-големия брой коронарни заболявания и показва, че яйчниците оказват протективен ефект дори след настъпването на менопауза. Особено важни по отношение на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност са постменопаузалните промени в *липидния профил* и по-специално в нивата на общия холестерол и на холестерола в липопротеините с ниска плътност.^{4, 9}

Репродуктивно стареене и менопауза – клинична оценка

Процесът на репродуктивно стареене у жената преминава през различни етапи, които се отличават по промените в хормоналните нива, менструалния цикъл и способността за възпроизвеждане. Както стадите на Marshall и Tanner са широко възприети за оценка на пубертетното развитие, така златният стандарт за определяне на етапите на климактериума е класификацията STRAW (Stages of Reproductive Ageing Workshop).

През 2012 г. беше публикувана актуализираната класификация STRAW +10, която допълва предходната на базата на допълните проучвания в последните 10 години върху хипоталамо-хипофизната и яйчниковата функция. Системата STRAW +10 е инструмент (табл. 1), който дава възможност за оценка на потенциалния фертилитет и необходимостта от контрацепция при съответната жена, като същевременно подпомага лекарите при вземане на клинични решения.¹³

Класификацията STRAW +10 разграничава три основни етапа у зрялата жена: репродуктивна фаза, менопаузален преход и постменопауза. Репродуктивната фаза се подразделя на ранна (-5), пикова (-4) и късна фаза (-3). Късната репродуктивна фаза (стадий -3) определя периода, в който плодовитостта започва да намалява и възникват промени в менструалния цикъл.

Стадий	-5	-4	-3б	-3а	-2	-1	+1а	+1б	+2
Терминология	Репродуктивна фаза		Късна	Менопаузален преход		Постменопауза			
	Ранна	Пик		Ранен	Късен	Ранна	Късна		
Продължителност	Вариабилна		Перименопауза		1-3 години		2 години (1+1)		До края на живота
Основни критерии	Вариабилна		Вариабилна		Вариабилна		Вариабилна		
Менструален цикъл	Вариабилен/редовен	Редовен	Редовен	Дискретни промени	Вариабилна дължина >7 дни	Интервали на аменорея над 60 дни			
Допълнителни критерии									
Ендокринни			варира		↑/варира		различно висок		стабилен
ФСХ			нисък		нисък		нисък		МНОГО ↓
АМХ			нисък		нисък		нисък		МНОГО ↓
Инхибин Б			нисък		нисък		МНОГО		нисък
Брой антрални фоликули			нисък		нисък		МНОГО		нисък
Други характеристики									
Симптоми					вероятни вазомоторни оплаквания		много вероятни вазомоторни оплаквания		нарастващи симптоми на урогенитална атрофия

Табл. 1. Стадии на репродуктивно стареене според последното становище на Северноамериканската асоциация по менопауза (Harlow et al., 2012). ПМЦ – последен менструален цикъл, ФСХ – фоликулостимулиращ хормон, АМХ – антимюлеров хормон

Тъй като хормонални отклонения се установяват преди менструалните, стадият се подразделя на два етапа: -3b и -3a. В стадий -3b менструалният цикъл е редовен, а нивата на ФСХ (в ранна фоликулинова фаза) – все още нормални. Въпреки това, броят на антралните фоликули е намален и съответно концентрациите на антимюлеровия хормон (АМХ) се понижават. В стадий -3a се развиват дискретни промени в менструацията, като продължителността на менструалните цикли намалява. Хормоналните характеристики включват ниски серумни концентрации на АМХ и инхибин Б и повишение на ФСХ, като обаче стойностите му могат да варират.¹³

Менопаузалният преход включва ранен (стадий -2) и късен етап (стадий -1). Стадий -2 се характеризира с постоянни промени в продължителността на менструалните цикли, като разликите в дължината на два последователни цикъла надвишава 7 дни. Ранният менопаузален преход се характеризира също с увеличени в различна степен нива на ФСХ, ниски АМХ и инхибин Б, както и намален брой антрални фоликули. По време на късния менопаузален преход се установяват периоди на олиго- до аменорея (над 60 дни), а честотата на ановулаторните цикли се увеличава. Нивата на ФСХ нарастват над 25 IU/l. Стадий -1 продължава между 1 и 3 години, като най-често вазомоторни симптоми се появяват в този етап.¹³

След настъпване на последния менструален цикъл (фаза 0) започва периодът на ранната постменопауза (стадий +1), който от своя страна се подразделя на +1a, +1b и +1c. Последните проучвания относно хормоналните промени в тази възраст показват, че нивата на ФСХ продължават да се повишават, а на естрадиола – да намаляват, в рамките на 2 години след последния менструален цикъл. След това хормоналните концентрации остават стабилни. Стадии +1a и +1b продължават средно по една година и характеризират периода, през който концентрациите на двата хормона се стабилизират. Стадий +1a маркира 12-месечния период на аменорея, необходим за ретроспективното определяне на последния менструален цикъл. Стадий +1b включва остатъка от време, през който нивата на ФСХ и естрадиола се променят значително. Стадии +1a и +1b продължават общо около две години, като вазомоторните симптоми са най-силно изразени през този етап. Стадий +1c

обхваща времето, в което се поддържат трайно високи нива на ФСХ и много ниски концентрации на естрадиола. Тази фаза трае 3 до 6 години и следователно периодът на ранна постменопауза продължава общо от 5 до 8 години. Късната постменопауза се отбелязва като стадий +2 и обхваща времето от ранната постменопауза до края на живота. В този етап преобладават процесите на соматично стареене, докато промените в ендокринната репродуктивна функция са минимални. Водещи са симптомите на вагинална сухота и урогенитална атрофия. Според някои проучвания при много възрастните жени нивата на ФСХ отново се понижават, но изследванията не са достатъчно за дефинитивни заключения.¹³

Системата STRAW +10 може да се прилага при здрави жени, независимо от възрастта, степента на затлъстяване, демографските характеристики или начина на живот. Обратно, жените с преждевременна овариална недостатъчност, хистеректомия, поликистозна яйчникова болест и тежки заболявания, налагащи химиотерапия, представляват специфични категории, които не

Симптоми	Пример		
	Пациентка		
	Фактор	Тежест	Фактор x степен на тежест
Вазомоторни оплаквания	4	3	12
Парестезии	2	2	4
Безсъние	2	3	6
Нервност	2	2	4
Депресивно настроение	1	3	3
Световъртеж	1	1	1
Слабост/умора	1	1	1
Миалгии и артралгии	1	2	2
Главоболие	1	1	1
Сърцебиене, палпитации	1	3	3
Мравучкания	1	0	0
Менопаузален индекс (сбор)			37
Заключение			Тежко протичащ климактерий

Табл. 2. Менопаузален индекс на Blatt-Kupperman (Blatt et al., 1953). Включват се 11 симптома, чиято тежест се оценява от 0 до 3 (0 – симптомът липсва, 1 – симптомът е леко изразен, 2 – умерено изразен, 3 – тежко изразен). Наличието на всеки от единадесетте симптома се умножава по неговата тежест. Общият сбор от всички показатели се означава като менопаузален индекс (МИ). МИ >35 показва тежко протичащ климактерий, стойности на МИ между 20 и 35 точки предполагат умерено, а 15–20 точки – леко протичане на състоянието (модифицирано по Alder E., 1998)

Кои от следните оплаквания се отнасят понастоящем за Вас? Моля, отбележете с отметка (☑) в съответното квадратче за всеки симптом. За симптомите, които не се отнасят за Вас, отбележете в квадратче от колоната „нямам симптома“

Симптоми	нямам	слаба проява	умерена	силна проява	много силна
	симптома	на симптома	проява	на симптома	проява
	Оценка =				
	0	1	2	3	4
1. Топли вълни, изпотяване (пристъпи на изпотяване)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Проблеми със сърцето (необичайно усещане за сърцебиене, прескачане на сърцето, учестена сърдечна дейност, стягане в сърдечната област)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Проблеми със съня (трудно заспиване, проблеми със събуждане нощем, будене по-рано от желаното)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Потиснато настроение (паднал духом, чувстващ тъга, плачливост, липса на енергия, честа промяна в настроението)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Раздразнителност (чувство на притеснение, вътрешна напрегнатост, агресивност)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Тревожност (вътрешно вълнение, чувство на паника)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Физическо и психическо изтощение (намалена способност да вършите каквото и да е правилно, отслабнала памет, намалена способност да се съсредоточавате върху каквото и да е, склонност към забравяне)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Сексуални проблеми (промяна в сексуалното желание, в правенето на секс и в удоволствието от секса)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Проблеми с пикочния мехур (трудности при уриниране, по-чести позиви за уриниране, изпускане по малка нужда)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Сухост във влагалището (усещане за сухост или парене във влагалището, трудности при полово сношение)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Проблеми със стави и мускули (болка в ставите, оплаквания като при ревматизъм)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Фиг. 3. The menopause rating scale – въпросник за менопауза (<http://www.menopause rating-scale.info>)

могат да се обобщят в рамките на посочения модел. Необходими са допълнителни проучвания, за да се разбере и класифицира по-добре процесът на репродуктивно стареене при тези пациентки.¹³

Оценката на тежестта на менопаузалните симптоми може да се направи по различни скали, като сред най-разпространените са индексът на Blatt – Kupperman с различни последващи модификации (табл. 2), Greene’s Climacteric Scale, Menopause rating scale, Women’s Health Questionnaire и много други.^{14, 15, 16, 17}

Менопаузата е физиологичен процес, а не заболяване, но намаляването на естрогенната продукция може да предизвика различни клинични оплаквания при някои жени. Хормоно-заместителната терапия (ХЗТ) има за цел да повлияе специфичните перименопаузални симптоми и да профилактира известните здравни рискове. Въпреки че първите синтетични естрогени са синтезирани преди повече от 70 години, все още много въпроси относно хормоналното лече-

ние остават неизяснени.

ХЗТ – видове и алтернативни медикаменти

Тъй като перименопаузалната клинична симптоматика е свързана с намаляването на естрогенните нива, първоначално ХЗТ е била провеждана само с естрогени. Понастоящем обаче е известно, че към терапията с естрогени следва да се добави гестаген, тъй като неопозиращият прием на системни естрогени значимо увеличава риска от ендометриален карцином. Всички жени с интактна матка трябва да приемат естрогени само в комбинация с адекватна доза прогестерон, докато хистеректомираните жени не се нуждаят от гестагенен прием (освен при анамнестични данни за ендометриоза). Някои пациентки, които използват комбинирана ХЗТ, се оплакват от нежелани клинични симптоми, свързани с приема на прогестерон. Като алтернатива в момента се разработват все по-

ефективни селективни естроген-рецепторни модулатори. Бъдещето ще покаже дали тези медикаменти могат да бъдат реална алтернатива на гестагенния прием.^{4, 9, 18}

Комбинираната ХЗТ може да се бъде секвенциална или продължителна. При секвенциалната терапия към лечението с естрогени се добавя прогестерон за 10–14 дни, което води до периодично отпадно кървене. При продължителната ХЗТ естрогените и прогестините се прилагат постоянно, като по този начин се цели постигане на аменорея. В първите три до шест месеца обаче е възможно кървене, а при някои жени никога не се стига до трайна аменорея.^{4, 9}

В последните години се търсят активно алтернативни препарати, като целта е те да притежават положителните ефекти на естрогените, без да влияят върху ендометриума. Най-проучени до момента са препаратите raloxifene и tibolone. Селективният естроген-рецепторен модулатор raloxifene оказва естрогеноподобен положителен ефект върху костите и серумните липиди без да стимулира ендометриалната пролиферация. Той намалява с около 50% честотата на вертебралните фрактури, но подобно на естрогените увеличава риска от венозни тромбоемболии. Tibolone е субстанция, производна на 19-нортестостерононите прогестини, която се метаболизира до три биологично-активни вещества с естрогенни, гестагенни и андрогенни свойства. Той повлиява менопаузалните симптоми, протектира ендометриума и намалява постменопаузалната костна загуба.^{4, 9, 18}

ХЗТ – ползи и рискове

С оглед на противоречивите данни за ползите и вредите от ХЗТ, експертна група от изтъкнати ендокринолози си поставя за цел да анализира публикуваната до момента литература и да даде научно валидна оценка на данните, както и съответна степен на доказателственост за всеки извод. Публикуваната през 2010 г. (An Endocrine Society Scientific Statement) позиция дава реалистична оценка за положителните и отрицателните страни на хормоно-заместителната терапия. Основните заключения, свързани с ползите и рисковете от ХЗТ, са представени като вероятен брой жени на 1000 пациентки, приемащи заместителна терапия, при които ще се наблюдава съответно положително или отрицателно събитие в резултат на употребата на хормонално лечение. Основните ползи се

свързват с облекчаване на топлинните пароксизми и симптомите на урогенитална атрофия, както и с превенция на остеопорозните фрактури и захарния диабет. Рисковете включват венозни тромбози, мозъчни инсулти и холецистити.¹⁹

В субгрупата на жените, започнали ХЗТ между 50 и 59 години или по-малко от 10 години след началото на менопаузата, се наблюдават и допълнителни ползи, като намалена обща смъртност и честота на ИБС. В тази подгрупа комбинацията от естрогени и прогестини увеличава риска от рак на гърдата, докато лечението само с естрогени не влияе отрицателно върху честотата на заболяването. Установяват се положителни ефекти от ХЗТ по отношение на коло ректалния и ендометриалния карцином и негативни – при честотата на яйчниковите тумори, те обаче засягат относително малък брой жени.¹⁹

WHI е основното проучване, въз основа на което са изготвени съвременните препоръки за ХЗТ. През 1990 г. хормоналната терапия е била използвана освен за лечение на перименопаузалните оплаквания и за намаляване на честотата на сърдечно-съдовите заболявания, тъй като няколко проучвания са показали нейния кардиопротективен ефект. WHI е предприето поради липсата на яснота относно честотата на страничните ефекти на ХЗТ например по отношение на рака на гърдата, както и с цел да се изясни реалния ефект на ХЗТ върху ССЗ. В единия клон на проучването са изследвани ефектите от приема на естрогени (Е) в сравнение с плацебо, докато другият клон сравнява плацебо с комбинираната терапия естрогени + прогестини (Е+П). Противно на очакванията през май 2002 г. мониторинга на борда по сигурността препоръчва спиране на рамото Е+П след приблизително 5 години проследяване поради увеличената честота на сърдечно-съдови инциденти и инвазивен карцином на гърдата. През март 2004 г., след 6.8 години проследяване, е прекратено и проучването върху жени, приемащи само естрогени. В резултат употребата на ХЗТ намалява драстично.¹⁹

Публикациите обаче пораждаат редица съмнения за това, доколко резултатите от WHI са приложими за жени, които понастоящем навлизат в менопаузата. Средната възраст на участничките в WHI е била 63 години, т.е. средно 12–13 години след обичайната възраст на настъпване на менопауза. Само 3.5% от проследяваните жени са били на възраст между 50 и 54 години. Не са би-

ли спазени и обичайните индикации за ХЗТ, т.е. хормоналната терапия не е приложена за облекчаване на перименопаузалните симптоми. С оглед на всички тези неясноти, Експертната комисия от ендокринолози анализира наличните данни от проведените до момента проучвания и систематизира ползите и рисковете от ХЗТ, като предоставя и съответното ниво на налични доказателства по отношение на всяко твърдение – А, В, С или D. Твърденията от степен А са с висока степен на доказателственост, докато за тези от степен D – наличните доказателства са с относително ниско качество, което предполага несигурност на твърденията. Следва да се отбележи, че данните от WHI са причислени към категория В поради няколко причини – голям процент на отпаднали от проучването, липса на адекватно количество жени, започнали терапията около настъпването на менопаузата, модулиращо влияние на предходна хормонална употреба. Основните изводи на Експертната група¹⁹ са следните:

ИБС

Фундаменталните научни изследвания, опитните животински модели и редица проучвания подкрепят хипотезата, че ХЗТ предотвратява развитието на атеросклероза и може да намали честотата на инцидентите, свързани с ИБС (В).

Скорошен анализ на подгрупите в WHO показва, че липсата на ефект или увеличаването на риска от ИБС при общия анализ на данните се дължи на вредните хормонални ефекти при възрастните жени, започнали лечението много години след настъпване на климакс (В).

Венозни тромбоемболии

ХЗТ увеличава риска от венозни тромбози приблизително два пъти, като рискът се умножава при наличие на базални рискови фактори като по-напреднала възраст, затлъстяване, тромбофилии, оперативни интервенции и имобилизация (А).

Данните от нерандомизирани проучвания показват, че трансдермалните естрогени не увеличават риска от венозни тромбози (С).

Мозъчен инсулт

ХЗТ не намалява риска от поява на мозъчни инциденти при по-възрастни жени с подлежащи съдови заболявания (А).

Стандартната доза ХЗТ може да увеличи риска от мозъчен инсулт с около една трета при клинично здравите постменопаузални жени (В).

Ниско-дозираните естрогени вероятно не увеличават риска от мозъчен инсулт (С).

Захарен диабет тип 2 и възлехигратни нарушения

Употребата на конюгирани естрогени в комбинация с медроксипрогестерон ацетат се свързва с намален риск от развитие на захарен диабет тип 2, независимо от ефектите върху индекса на телесна маса (В).

Протективният ефект не се осъществява чрез влияние върху инсулиновата чувствителност (С). Тези резултати не могат да бъдат генерализирани спрямо други препарати за ХЗТ (С).

Промени в телесното тегло и индекса на телесна маса (ИТМ)

Включването на ХЗТ води до по-малко натрупване на тегло, мастна тъкан и/или на висцерални мазнини (В). Най-съществен е ефектът на ХЗТ върху натрупването на висцерална мастна тъкан (В).

Костна система и фрактури

Естрогените с или без прогестерон предотвратяват ранната постменопаузална костна загуба и увеличават костната маса в късния постменопаузален период толкова ефективно, колкото и бифосфонатите (А).

Резултатите от WHI показват, че естрогените с и без гестагени предотвратяват фрактурите на гръбначния стълб и бедрената шийка в неподбрана група жени (А).

Артроза

Ендогенните и екзогенните естрогени оказват протективен ефект при остеоартроза. ХЗТ с естрогени намалява честотата на артропластиките (В).

Добавянето на прогестерон противодейства на положителните ефекти на естрогените върху честотата на ставните интервенции (В).

Карцином на гърдата и естрогени

Употребата на естрогени за по-малко от пет години при жени, които започват ХЗТ много години след настъпване на менопауза, може да нама-

ли риска от развитие на карцином на гърдата (В).

Естрогените увеличават риска от развитие на тумор на млечните жлези след повече от 5 години употреба, особено при жени, започнали ХЗТ перименопаузално (В).

Повишеният риск изчезва в рамките на 5 години след спирането на ХЗТ с естрогени (В).

Краткотрайното приложение на естрогени може да намали риска от рак на гърдата при пациентки, които са започнали да приемат ХЗТ дълги години след настъпване на менопаузата (В).

Точната продължителност на експозицията, необходима за развитие на вредни последици, не е известна, но линейните модели показват 3% относително повишение на риска от рак на гърдата за година експозиция при слабите жени и значително по-малък риск при обезните жени (С).

Туморите при жени, приемали ХЗТ с естрогени, по-често са лобуларни и положителни за естрогенни рецептори (С).

Допълнителният риск при употреба на естрогени в рамките на 5 години у жени, започнали ХЗТ до 5 години след настъпването на менопаузата, е минимален, като варира между 0 и 2.59 на 1000 (С).

Карцином на гърдата и ХЗТ с естрогени и прогестини

Комбинацията от естрогени и прогестини (особено синтетични) увеличава риска от развитие на инвазивен рак на гърдата, който може да възникне в рамките на 3 до 5 години от започването на лечението и се увеличава прогресивно – успоредно с продължителността на терапията (В).

Рискът от карцином на гърдата, свързан с прием на Е+П, се намалява до този при неупотребяваните хормонални препарати в рамките на 3 години след спирането на ХЗТ, т.е. той е свързан с настояща, а не с минала употреба на ХЗТ (В).

Скорошни данни от (само) две независими проучвания показват, че прогестеронът (и може би и дидрогестеронът) в комбинация с естрогени не увеличава риска от карцином на млечната жлеза при употреба за по-малко от пет години (С).

Данните от WHI, които са калкулирали общ риск от 1.26, вероятно не могат да се отнесат към жените, които започват да употребяват хормонална терапия за първи път около периода на менопаузата (В).

WHI данните не показват увеличен риск

след 5.2 години употреба на ХЗТ, вероятно защото повечето жени, са започнали да употребяват Е+Р повече от 5 години след настъпването на менопауза (В).

Не може да се изчисли абсолютен индивидуален риск от рак на гърдата, тъй като той варира според възрастта на настъпване на менопаузата, продължителността на употреба, ИТМ, вида на използвания гестаген (вероятно) и фамилната анамнеза за рак на гърдата (С).

Най-висок е рискът от карцином при жените, които употребяват някои видове ХЗТ и са започнали употребата скоро след настъпване на менопаузата (С).

Естрогените, както и комбинацията от естрогени + прогестерон, увеличава мамографската плътност (А).

Карцином на гърдата и андрогени

Наличните данни са противоречиви и с недостатъчно качество, за да се прецени връзката между рака на гърдата и употребата на андрогени (D).

Необходими са проспективни рандомизирани проучвания с адекватна продължителност, за да се оцени потенциалният риск (D).

Намаляване на честотата на рака на гърдата

Данните показват бързо намаляване на честотата на естроген-позитивните тумори на млечната жлеза, което съвпада по време с намалената употреба на ХЗТ след първите резултати от WHI, публикувани през 2002 (В).

Този ефект е в съзвучие с късния промоторен ефект на комбинираната ХЗТ (D).

Източници на естрадиол в млечните жлези

Концентрациите на естрогени в млечните жлези зависят от локалния синтез на хормони, както и от преноса на естрогени от плазмата чрез рецептор-медиран механизми (В).

Затлъстяването може да благоприятства локалния синтез на естрогени в млечните жлези (D).

Тези данни могат да обяснят по-ниския риск от рак на гърдата при обезни жени, които приемат ХЗТ, тъй като при тях вероятно доминира локалното производство на хормони. Обратно, при слабите жени ХЗТ може да увеличи риска от карцином, тъй като при тези пациентки нивата на естрадиола в млечните жлези зависят пре-

димно от преноса на хормони от плазмата (D).

Недиагностициран рак на гърдата

Данните от аутопсии показват, че честотата на недиагностицирания рак на гърдата е 7% (6% *in situ* и 1% инвазивни тумори) при жените на възраст между 50 и 80 години (B).

Калкулациите на база плацебо-групата в проучването WHI и аутопсионните данни показват, че само 30% от окултните тумори прогресират до големина, която позволява клинична диагноза, в рамките на 5–6 години (D).

Увеличението на рака на гърдата при лечение с E+P в WHI вероятно се предизвиква по-скоро от прогресия на окултни карциноми, отколкото от образуване на тумори *de novo* (D).

Намаляването на честотата на рака на гърдата, свързано с употребата на естрогени, отразява вероятно проапоптотичен ефект на естрогените при жени, които са започнали ХЗТ дълги години след настъпването на менопауза (D).

Увеличаването на риска от рак на гърдата при комбинирана терапия вероятно се дължи на синергичния късен ефект на двата хормона за стимулиране на пролиферацията и репрограмизирането в стволовите клетки (D).

Карцином на ендометриума

Естрогените увеличават риска от развитие на ендометриален карцином. Продължителната употреба на естрогени в комбинация с прогестерон премахва ефекта на естрогените и не води до ендометриален карцином (A).

Секвенциалните схеми намаляват риска от ендометриален карцином, но в по-малка степен, отколкото схемите с постоянен прием на E+P (B).

Карцином на яйчника

Дълготрайната терапия с естрогени е свързана с относително малък риск от развитие на овариален карцином – 0.7 на 1000 жени за 5-годишна употреба (B).

Риск липсва или е значително по-малък при комбинирана хормоно-заместителна терапия с естрогени и прогестини (C).

Карцином на колона

Рандомизирани контролирани проучвания показват, че ХЗТ с естрогени плюс прогестерон намалява значително риска от карцином на ко-

лона (A).

Данните по отношение на ХЗТ само с естрогени са противоречиви, като някои показват протективен ефект, а други – липса на повлияване (C).

Колоректалните карциноми, диагностицирани при жените, които получават E+P в проучването WHI, показват склонност към по-честа локална инвазия и метастази (B).

Рак на белия гроб

Жените, получавали естрогени + прогестерон, показват несигнификантна тенденция към по-голяма честота на белодробен карцином в проучването WHI, но този ефект е ограничен само сред жените над 60 години (D).

Урогенитални симптоми

Много ниски дози вагинални естрогени облекчават симптомите на вагиналната атрофия (A).

Естрогените, използвани локално или системно, облекчават оплакванията при свръхактивен пикочен мехур, като по-добри резултати се наблюдават при вагинална употреба на естрогени (A).

Няма убедителни доказателства за ефективност на системните естрогени при симптоми на свръхактивен пикочен мехур (D).

Вагиналните естрогени намаляват честотата на рецидивиращите инфекции на пикочните пътища при постменопаузалните жени (A).

Чувствителните методи за определяне на естрадиол дават възможност да се докаже системна абсорбция на хормона при вагинална употреба, но стойностите са минимални (B).

Дози от 7.5 до 25 g естрадиол два пъти седмично не стимулират пролиферацията на ендометриума при по-голямата част от пациентките (B).

Качество на живот

ХЗТ подобрява качеството на живот, свързано със здравето, чрез благоприятно повлияване на симптомите, подобрение на съня и вероятно чрез промяна на настроението (B).

Не е възможно да се направи извод за влиянието на ХЗТ върху глобалното качество на живот (D).

Топлинни пароксизми

„Стандартната доза” естрогени (конюгирани естрогени 0.625 mg, орален микрони-

зиран 17β-естрадиол 1 mg, трансдермален 17β-естрадиол 50 μg) с или без прогестерон съществено намалява честотата и тежестта на топлинните пароксизми (А).

По-ниските дози естрогени също са ефективни за облекчаване на горещите вълни при много жени (А).

Сексуална функция

Трансдермалният тестостерон в доза 300 μg повишава честотата на задоволителните сексуални контакти в сравнение с плацебо при оофоректомирани и постменопаузални жени (А).

Същите проучвания показват нарастване на желанието, възбудата и удовлетвореността от сексуалните контакти (А). ДХЕАС не подобрява съществено сексуалната функция при постменопаузални жени (А).

Депресия и промени в настроението

Естрадиолът оказва антидепресивен ефект върху перименопаузални, но не и върху постменопаузални жени (В).

Положителните ефекти на естрогените и комбинацията естрогени-прогестини върху настроението на постменопаузалните жени са минимални. Добро повлияване е по-възможно при тези, при които има съпътстваща менопаузална симптоматика (С).

Кожни промени

ХЗТ може да подобри негативните промени в кожата, свързани с възрастта при постменопаузални жени, но разлики спрямо плацебо не са демонстрирани при рандомизирани контролирани проучвания (С).

Промени в имунитета

Ефектите на ХЗТ могат да бъдат неблагоприятни по отношение на редица аутоимунни заболявания (С).

Жлъчен мехур

Рандомизирани контролирани проучвания показват, че естрогените сами или в комбинация с прогестерон увеличават риска от заболявания на жлъчния мехур (холецистит, калкулоза, холецистектомия) по дозозависим механизъм (А).

Проучванията съобщават за по-нисък риск от заболявания на жлъчния мехур при жени, които

употребяват трансдермални или ниско-дозирани орални естрогени в сравнение с тези, които употребяват стандартни перорални дози (С).

Макуларна дегенерация

Неоваскуларните макуларни лезии се подобряват при лечение с естрогени или при комбинирана терапия естрогени+прогестерон (С).

ХЗТ не повлиява значимо ранните макуларни лезии (С).

Когнитивни нарушения и деменция

ХЗТ, започната при жени над 60 години, не подобрява паметта (А).

Естрогенната терапия, започната веднага след хирургично-предизвикана менопауза, подобрява вербалната памет (В).

След настъпване на естествена менопауза ХЗТ вероятно няма съществен ефект върху когнитивната функция (В).

При започване на ХЗТ при жени над 65 години се повишава риска от деменция (В).

Ефектите на ХЗТ, започната в ранния постменопаузален период, върху риска от деменция са неизвестни (С).

Най-вероятно дълготрайният риск от деменция може да бъде редуциран (D).

Преждевременна менопауза

Жените с билатерална оофоректомия преди 45-годишна възраст са с повишен риск от отрицателни ефекти върху сърдечно-съдовата система, костите, когнитивната функция, настроението и сексуалността (В).

ХЗТ може да намали някои от тези здравни рискове (В).

Намаляването на овариалния резерв може да бъде придружено от вазомоторни симптоми, като чрез тях могат да бъдат идентифицирани жените с повишен риск от намален репродуктивен потенциал, по-ниска от оптималната костна маса и повишен сърдечно-съдов риск (В).

ХЗТ при пациенти, преживели рак на гърдата

Остава неясно, дали стандартната терапия с ХЗТ увеличава риска от рецидив на рак на гърдата при пациентки, преживели това заболяване, тъй като резултатите от три рандомизирани кон-

тролирани проучвания са противоречиви (D).

Tibolone увеличава риска от рецидив на рак на гърдата, особено при жени, лекувани с ароматни инхибитори (A).

Нарушеното качество на живот може да е по-значим фактор от известните рискове при някои жени, когато се взема решение за прилагане на ХЗТ (C).

Обща смъртност и ХЗТ

ХЗТ се свързва с 40% намаление на смъртността при жени в проучвания, при които средната възраст на участничките е била под 60 години или менопаузата е настъпила преди по-малко от 10 години (B).

Алтернативни форми на ХЗТ

Tibolone като ХЗТ

Tibolone облекчава вазомоторните постменопаузални симптоми и подобрява симптомите на урогенитална атрофия, като не предизвиква ендометриална хиперплазия или карцином (A). Tibolone значително намалява честотата на вертебралните и невертебралните фрактури при остеопоротични жени над 60 години (A). Tibolone намалява риска от развитие на рак на гърдата при постменопаузални жени (B). Tibolone увеличава риска от рецидив на рак на гърдата (A). Tibolone се свързва с намаляване на честотата на рак на дебелото черво (B). Tibolone може да увеличи честотата на мозъчните инсулти при по-възрастни, но не и при по-млади жени (A). Препаратът не увеличава риска от венозни тромбоемболии и сърдечно-съдови инциденти (B). Tibolone подобрява либидото, сексуалната активност и удовлетворение при постменопаузални жени в по-голяма степен, отколкото при трансдермален прием на ХЗТ (B).

Raloxifene като ХЗТ

Raloxifene е селективен естроген-рецепторен модулатор, който подобрява костната минерална плътност и намалява честотата на вертебралните, но не и на бедрените фрактури (A). Raloxifene увеличава честотата на поява на венозни тромбози в сравнение с плацебо (A). Препаратът не увеличава риска от сърдечно-съдови заболявания или мозъчен инсулт (въпреки че смъртността от мозъчен инсулт е по-висока при жените, които приемат медикамента) (A). Raloxifene на-

малява риска от развитие на карцином на гърдата (A). Raloxifene значително намалява честотата на ендометриалния карцином (B).

Ползи и рискове от ХЗТ при жени със скоро настъпила менопауза (възраст 50–59 години или постменопауза от по-малко от 10 години)

Реанализите на данните от WHI показват важното значение на възрастта и времето след настъпване на менопауза за ползите и рисковете от ХЗТ. Тъй като повечето жени започват ХЗТ скоро след менопаузата, наличните данни са анализирани специфично в тази група. Резултатите са обобщени като допълнителен брой жени, които ще преживеят съответно положително или отрицателно събитие на 1000 жени, приемащи ХЗТ за 5 или повече години. Тъй като липсват рандомизирани проучвания, тези заключения трябва да се разглеждат като предварителни и подлежащи на изменение. Независимо от посочените неясноти, данните показват, че при жени на възраст между 50 и 59 години, при които естествената менопауза е настъпила относително скоро, ползите от ХЗТ преобладават над рисковете в много случаи и особено за облекчаване на симптомите на естрогенен дефицит. Преди започването на такова лечение обаче е необходима комплексна оценка на здравословното състояние на всяка отделна пациентка, както и на потенциалните специфични за нея рискове. **Настоящите препоръки изискват да се употребява най-малката възможна доза ХЗТ за най-краткия възможен период** (табл. 3).

През 2012 г. Северноамериканската асоциация по менопауза също актуализира препоръките си²⁰ на базата на събраната допълнителна информация от проведените проучвания, като основните заключения са:

- Решението за хормонална терапия трябва да бъде строго индивидуално при всяка жена и трябва да се основава на нейното здравословно състояние, приоритети по отношение на качеството на живот, както и на персоналните рискови фактори, например конкретния риск от венозна тромбоза, ИБС, мозъчен инсулт или рак на гърдата.
- Препоръките за продължителност на терапията зависят от използваните схеми: при ле-

Women's Health Initiative (WHI) – ХЗТ с естрогени (допълнителен брой събития, възникнали вследствие на терапията на 1000 жени за 5 години):		
Ползи	Честота	Вреги
Няма описани	0–1	Увеличение на колоректалния карцином и яйчниковите тумори
Намаление на честотата на рака на гърдата и ИБС	1.1–5	Повишение на венозните тромбоемболии и инсултите
Намаление на фрактурите и общата смъртност	5.1–10	Няма описани
Намаление на захарния диабет тип 2	>10	Увеличение на холециститите
Women's Health Initiative (WHI) – ХЗТ с естрогени + прогестерон (допълнителен брой събития, възникнали вследствие на терапията на 1000 жени за 5 години):		
Ползи	Честота	Вреги
Намаление на ИБС и ендометриалния карцином	0–1	Увеличение на инсултите
Намаление на фрактурите и колоректалния карцином	1.1–5	Увеличение на ИБС
Намаление на общата смъртност	5.1–10	Увеличение на рака на гърдата, венозните тромбоемболии и холециститите
Намаление на захарния диабет тип 2	>10	Няма описани

Табл. 3. Ползи и рискове от ХЗТ (Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement, 2010)

чение с естрогени и прогестерон продължителността е ограничена от увеличаване на риска от поява на рак на гърдата, който се свързва с 3- до 5-годишна употреба на ХЗТ. Терапията само с естрогени се характеризира с по-добро съотношение полза-риск в течение на 7 години употреба, като това позволява по-голяма гъвкавост в приложението на този тип терапия.

- Естрогенното лечение е най-ефективното при симптоми на вулварна и вагинална атрофия. При изразени вагинални оплаквания се препоръчва само локална нискодозирана естрогенна терапия.

- Жените с преждевременна и ранна менопауза могат да употребяват хормоно-заместителна терапия най-малко до средната възраст на

настъпване на менопауза (51 години). По-дълго лечение е възможно при подлежаща съответна симптоматика.

- Въпреки че естрогенната терапия не увеличава риска от рак на гърдата (WHI), липсват данни за безопасност, които да подкрепят употребата на този вид терапия при пациентки, преживели рак на гърдата. Според едно от проучванията тази терапия може да доведе дори до увеличаване на честотата на рецидивите.

- Както трансдермалните, така и нискодозирани перорални естрогени, се свързват с по-нисък риск от венозна тромбоза и инсулт в сравнение със стандартните дози перорални естрогени. За момента обаче липсват достатъчно проучвания в тази връзка.²⁰

Литература

1. Рачев Е. Климактериум и хормоно-заместителна терапия. „Ендокринология“, ред. Б. Лозанов, Изд. Тула, София, 2000; 727–735.
2. Боянов М. Менопауза. В: Функционална диагностика в ендокринологията, ред. В. Христов, Изд. Гама Егвъртайзинг ЕООД, София, 2009; 134.
3. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement. Menopause: NAMS 2010; 17, 2, 242–255.
4. Lobo R. Menopause and ageing. In: Yen and Yaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management – 6-th Edition. Saunders Elsevier. USA, Philadelphia. 2009; 325–355.
5. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992; 10, 1342–1346.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.