

GYDYMAS MENOPAUZINĖ HORMONŲ TERAPIJA

Julija Andriuškevičiūtė¹, Gabija Petkevičiūtė²

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,*

²*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas*

Raktažodžiai: menopauzė, menopauzinė hormonų terapija, vazomotoriniai simptomai, urogenitalinis sindromas, osteoporozė, pirminis kiaušidžių nepakankamumas.

Santrauka

Menopauzė – tai paskutinės mėnesinės, įvykstančios dėl žymaus kiaušidžių gaminamų estrogenų sumažėjimo. Ji nustatoma tik retrospektyviai, kai 12 mėnesių iš eilės nėra kraujavimo ir paneigtos kitos galimos amenorėjos priežastys. Natūralios menopauzės vidurkis yra apie 52 gyvenimo metus, tačiau ji gali prasidėti bet kuriuo metu nuo 40 iki 58 metų. Estrogenų sumažėjimas menopauzės pereinamuoju laikotarpiu dažnai sukelia sisteminius vazomotorinius simptomus, urogenitalinį sindromą ir kaulų tankio mažėjimą. Menopauzinė hormonų terapija (MHT) yra pagrindinis šių būklių gydymo būdas, kuris, tinkamai parinktas, padeda sumažinti menopauzės sukeltą diskomfortą ir komplikacijas.

Išvadas

Menopauzė apibrėžiama kaip paskutinės menstruacijos, pasireiškiančios dėl ryškaus kiaušidžių estrogenų gamybos sumažėjimo. Menopauzė patvirtinama retrospektyviai po 12 iš eilės einančių amenorėjos mėnesių, kai nėra kitų pataloginių ar fiziologinių amenorėjos priežasčių. Natūralios menopauzės atveju vidutinis amžius yra 52 metai, tačiau ji gali įvykti ir nuo 40 iki 58 metų. Estrogenų sumažėjimas menopauzės pereinamuoju laikotarpiu dažnai sukelia sisteminius vazomotorinius simptomus, tokius kaip karščio bangos ir naktinis prakaitavimas. Laikui bėgant gali išsivystyti urogenitalinis sindromas. Pagal prieinamus 2021 m. statistikos duomenis, Lietuvoje moterų vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė buvo 78,9 metų. Populiacija sensta, moterys iki trečdaliao savo gyvenimo gali praleisti perimenopauzės arba postmenopauzės stadijoje, todėl menopauzės simptomų atpažinimas ir gydymas yra labai svarbus, norint palengvinti pacienčių būklę ir pagerinti bendrą gyvenimo kokybę.

Moterims, kurių gimda nepašalinta, menopauzės sukeltiems simptomams lengvinti skiriama estrogenų-progesto-

genų terapija (EPT). Vienas vartojamas estrogenas galėtų sukelti endometriumo hiperplaziją, kuri gali progresuoti iki endometriumo vėžio. Jeigu gimda pašalinta, galima vartoti estrogenus be progestogenų. Progestogenai yra didelė ir itin įvairi steroidinių molekulių grupė, skirstoma į dvi kategorijas. Pirmoji – progestinai. Tai sintetiniai junginiai, tokie kaip medroksiprogesterono acetatas (MPA), noretindrono acetatas ir daugelis kitų. Antroji – progesteronas. Tai natūralus, žmogaus organizme randamas hormonas [1, 2, 5].

Tyrimo tikslas – remiantis naujausiomis mokslinėmis publikacijomis, apžvelgti menopauzės gydymo hormonų terapija galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta „PubMed“, „Google Scholar“ duomenų bazėse. Naudoti raktažodžiai anglų kalba: menopause, menopausal hormone therapy, vasomotor symptoms, genitourinary syndrome, osteoporosis, primary ovarian insufficiency (menopauzė, menopauzinė hormoninė terapija, vazomotoriniai simptomai, urogenitalinis sindromas, osteoporozė, pirminis kiaušidžių nepakankamumas). Iš viso atrinktos ir išanalizuotos 7 publikacijos, paskelbtos 2019–2024 m. laikotarpiu.

Tyrimo rezultatai

MHT indikacijos. 1. Varginantys vazomotoriniai simptomai. 2. Osteoporozės prevencija ir lūžių rizikos mažinimas. 3. Urogenitalinis sindromas. 4. Priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas ir ankstyva natūrali menopauzė [1, 3].

MHT kontraindikacijos. Paprastai MHT yra kontraindikuotina moterims, kurioms pasireiškia nepaaiškinamas nenormalus kraujavimas iš makšties, esant kepenų funkcijos sutrikimui, sirgusioms estrogenams jautriu krūties arba endometriumo vėžiu. Taip pat anamnezėje esant giliųjų venų trombozei, plaučių embolijai, insultui, miokardo infarktui, vainikinių arterijų ligai, demencijai ar Alzheimerio ligai, vėlyvajai odos porfirijai, esant padidėjusiai trombozės rizikai ar sunkiai hipertrigliceridemijai (>4,5 mmol/l vartojant geriamuosius estrogenus) [1, 3].

Nepageidaujamos MHT reakcijos. Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos MHT reakcijos yra pykinimas, pilvo pūtimas, svorio priaugimas, skysčių susilaikymas, nuotaikos svyravimai ir krūtų jautrumas. Pastebėta, kad šie simptomai dažniau susiję su progestogenais, ypač sintetiniais, tokiais kaip medroksiprogesterono acetatas (MPA). Dabartinėje klinikinėje praktikoje dažniau skiriamas mikronizuotas progesteronas, kuris sukelia mažiau prieš tai išvardytų šalutinių reiškinių. Taip pat literatūroje yra duomenų, kuriais remiantis galima manyti, kad mikronizuoto progesterono vartojimas, atsižvelgiant į krūties vėžio ir širdies – kraujagyslių ligų riziką, yra saugesnis nei sintetinių progestinų [1,3].

Mikronizuotas progesteronas (MP) yra natūralus progesteronas. Mikronizuojant dalelių dydis sumažinamas iki mažiau nei 10 µm. Taip padidinamas veikliųjų cheminių dalelių paviršiaus plotas, dispersija, todėl didėja vaisto absorbcija virškinamajame trakte ir jo biologinis prieinamumas. Įrodyta, kad MP yra toks pat veiksmingas kaip progestinai, kontroliuojant endometriumo augimą, tačiau sukelia žymiai mažiau nepageidaujamų reakcijų [1, 5]. Estrogenų terapija kartu su 200–300 mg MP per os per parą neturi neigiamos įtakos kraujospūdžiui, lipidų profiliui ar gliukozės homeostazei. Todėl menopauzės sulaukusioms moterims pirmenybė turėtų būti teikiama per os vartojamam MP, nes tai natūrali, saugesnė ir geriau toleruojama alternatyva progestinams [6].

Vazomotoriniai simptomai. (VMS), dar vadinami karščio bangomis ir naktiniu prakaitavimu, menopauzės metu pasireiškia maždaug 80 proc. moterų. Tai yra dažniausi simptomai, dėl kurių moterys kreipiasi į gydytojus perimenopauzės laikotarpiu. Karščio bangos apibūdinamos kaip staigus karščio pojūtis veide, kakle ir krūtinėje, dažnai lydimas prakaitavimo, paraudimo, nerimo, širdies plakimo ir miego sutrikimų. Simptomų vidutinė trukmė – 3–4 minutės, bet gali svyruoti nuo kelių sekundžių iki 60 minučių.

Mažas estradiolio kiekis ir padidėjęs folikulus stimuliuojančių hormonų kiekis (FSH) siejami su VMS. Didesnė VMS tikimybė moterimis, kurių didesnis KMI, mažesnės pajamos, žemesnis išsilavinimas, rūkančioms, vartojančioms alkoholį, sergančioms depresija, nerimu, patiriančioms lėtinį stresą. Naujausi duomenys rodo, kad fizinė ar emocinė trauma, potrauminis streso sutrikimas, smurtas šeimoje, vaikystėje patirta nepriežiūra ar smurtas didina VMS dažnį ir intensyvumą. Vaikystės traumas yra siejamos su simpatinės nervų sistemos disbalansu ir ryškiais pagumburio-hipofizės-antinksčių, vadinamų kortikotropine ašimi, pokyčiais. VMS fiziologija dar nėra iki galo aiški, reikia papildomų tyrimų [1, 4, 5].

VMS gali būti gydomi estrogenų terapija su progestogenu arba be jo. Tai yra efektyviausias VMS gydymo būdas. Didelės apimties metaanalizė (21 atsitiktinių imčių tyrimas)

parodė, kad estrogenai vieni arba su progestogenu 77 proc. sumažino simptomų dažnį ir intensyvumą, palyginti su placebo. Nutraukus hormoninę terapiją, simptomai grįžo apie 50 proc. moterų. 3 mėnesių trukmės atsitiktinių imčių tyrime (angl. randomized trial), kuriame dalyvavo sveikos, nerūkančios pomenopauzinio laikotarpio moterys, kasdien vartojama 300 mg MP per os dozė buvo žymiai efektyvesnė už placebo mažinant VMS dažnį ir sunkumą. Praėjus keturioms savaitėms po gydymo nutraukimo, MP grupėje išliko silpnesnis poveikis, o placebo grupėje jo nebuvo.

VMS galima gydyti selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) ir selektyviais noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI). Paroksetinas yra vienas iš veiksmingiausių SSRI, gydant vidutinio–sunkaus laipsnio VMS. Gabapentinas – vaistas, vartojamas epilepsijai gydyti, padeda sumažinti simptomų dažnumą ir intensyvumą. Viename iš nagrinėtų tyrimų didelė gabapentino dozė (2 400 mg/d) efektyvumu prilygo estrogenui, tačiau sukėlė nepageidaujamą poveikį: galvos skausmą, svaigulį, dezorientaciją. Taip pat literatūroje nurodoma, kad gabapentinas yra tinkamas pacientėms, turinčioms nustatytą miego sutrikimą. Anksčiau VMS gydymui buvo naudojamas ir klonidinas – centrinio veikimo alfa-2 adrenerginio receptorių agonistas. Pastebėta, kad jis sukelia daug nepageidaujamų reakcijų, todėl dabar vartojamas itin retai [1, 3, 5].

Urogenitalinis sindromas – tai lytinių organų ir šlapimo pūslės bei šlaplės epitelio atrofija, susijusi su estrogenų stoka. Būdingi simptomai yra makšties sausumas, niežėjimas, deginimas, skausmingi lytiniai santykiai (dispareunija), kontaktinis kraujavimas iš lytinių organų, jų nusileidimas. Dažnas staigus noras šlapintis, naktinis skausmingas šlapinimasis taip pat gali būti susijęs su šlapimo organų epitelio atrofija, tačiau neretai tai būna šlapimo takų infekcijos simptomai. Urogenitaliniam sindromui būdingas skubos šlapimo nelaikymas, tačiau gana dažnai pasitaiko mišrus tipas, prisidėjus įtampos šlapimo nelaikymui. Skirtingai nei VMS, urogenitaliniai simptomai menopauzės metu pasireiškia vėliau, savaime neišnyksta, o negydomi laikui bėgant sunkėja. Staigi arba ankstyva menopauzė pagreitina šių simptomų vystymąsi ir sunkumą bei daro neigiamą poveikį gyvenimo kokybei.

Estrogenų preparatų skyrimas yra pagrindinis urogenitalinio sindromo gydymo metodas. Estrogenai dažnai naudojami vietiskai. Tokiu atveju progestogeno papildomai skirti nereikia. Esant sunkiems urogenitalinio sindromo simptomams, estrogenus reikėtų skirti tiek vietiskai, tiek sistemiskai. Taip pat galima gydyti skiriant dehidroepiandrosteroną (DHEA). Patepus makštį DHEA preparatu, vietiniai fermentai makštyje paverčia DHEA į estrogenus ir testosteroną, bet neleidžia jiems patekti į kraują, todėl hormonų kiekiai kraujyje lieka normalūs. Tyrimai parodė reikšmingą simptomų pagerėjimą

vartojant vietinius DHEA preparatus (pvz., makšties pH, epitelio storio, drėgmės, skausmo sumažėjimo). Makšties sausumas simptomiškai taip pat gali būti gydomas nehormoniniais makšties lubrikantais.

Literatūroje aprašoma ir makšties lazerio terapija urogenitalinio sindromo simptomų mažinimui. Šis gydymas ypač naudingas krūties vėžiu sirgusioms moterims. Veikimo mechanizmas: lazeris stimuliuoja šilumos šoko atsaką → aktyvuojami fibroblastai → atsinaujina makšties gleivinė, didėja kolageno ir elastino kiekis. Retrospektyviame tyrime, kuriame dalyvavo 82 krūties vėžį išgyvenusios moterys, patiriančios GSM simptomus ir kurioms nepadėjo neestrogeninė makšties terapija, trys makšties lazerio procedūros per 4 mėnesius reikšmingai sumažino makšties niežulį, sausumą, deginimą, dizuriją ir kraujavimą [1, 3, 5].

Osteoporozė yra viena iš dažniausių ligų, galinčių sukelti negalią moterims po menopauzės. Estrogenų terapija (su progestogenu arba be jo) slopina osteoklastų veiklą, mažina ir lėtina kaulų remodeliaciją, taip apsaugodama nuo kaulų nykimo. Klinikiniai tyrimai rodo, kad ši terapija sumažina visų rūšių osteoporozinių lūžių riziką, įskaitant klubų, stuburo ir kitų kaulų lūžius. Estrogenų poveikis kaulų tankiui yra priklausomas nuo dozės, o apsauga nuo kaulų nykimo greitai sumažėja nutraukus terapiją. Idealiu atveju MHT osteoporozės prevencijai turėtų būti taikoma moterims, neturinčioms medicininių kontraindikacijų estrogenui, jaunesnėms nei 60 metų arba per pirmuosius 10 metų nuo menopauzės pradžios, ypač jei jos patiria VMS. Hormonų terapijos pradžios laikas yra susijęs su širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Stebimas teigiamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, kol aterosklerozė dar nespėjo reikšmingai progresuoti. Priešingai, jei išorinių estrogenų vartojimas smarkiai uždeliamas ir jau yra susiformavusios aterosklerozės plokštelės, estrogenai gali sukelti žalą [1].

Pirminis kiaušidžių nepakankamumas (PKN) – tai būklė, kai moters kiaušidės nustoja normaliai funkcionuoti iki 40 metų amžiaus. Ši būklė diagnozuojama, kai moteris patiria amenorėją bent 4 mėnesius ir turi padidėjusį folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) kiekį. PKN priežastys gali būti įvairios: genetinės (pvz., Trapiosios X chromosomos sindromas), autoimuninės, infekcinės ar aplinkos veiksniai (pvz. ftalatai, bisfenoliai ir fitoestrogenai), tačiau apie 90 proc. atvejų priežastis lieka idiopatinė.

PKN ir ankstyva menopauzė sukelia daugybę sveikatos problemų dėl estrogenų trūkumo: nuolatiniai ir sunkūs menopauzės simptomai, urogenitalinis sindromas, sumažėjęs kaulų tankis ir padidėjusi lūžių rizika, nevaisingumas, padidėjusi depresijos, nerimastingumo, kognityvinių funkcijų sumažėjimo, demencijos ir Parkinsono ligos rizika. Taip pat padidėja širdies ir kraujagyslių ligų rizika.

Tarptautinės organizacijos, tokios kaip Šiaurės Amerikos menopauzės draugija (NAMS), Amerikos reprodukcinės medicinos draugija (ASRM), Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugija (ESHRE) ir kt., sisteminę MHT rekomenduoja moterims, turinčioms PKN, kurioms nenustatyta kontraindikacijų bent iki natūralios menopauzės amžiaus [1, 7].

Išvados

1. Menopauzės pereinamuoju laikotarpiu moters organizme mažėja estrogeno, todėl pasireiškia vazomotoriniai simptomai, urogenitalinis sindromas, mažėja kaulų tankis. MHT yra pagrindinis gydymo būdas.

2. Moterims, kurioms nebuvo pašalinta gimda, estrogenus rekomenduojama skirti kartu su progestogenu, siekiant išvengti endometriumo hiperplazijos ar endometriumo vėžio. Tik estrogeno preparatus rekomenduojama skirti moterims, kurioms pašalinta gimda arba naudoti vietiškai.

3. Dažniausiai moterims pasireiškia vazomotoriniai simptomai, tačiau jie gali išnykti ir negydomi, priešingai nei urogenitalinis sindromas.

4. Moterims, kurioms pasireiškia ankstyva menopauzė, pirminis kiaušidžių nepakankamumas, taip pat rekomenduojama skirti MHT.

Literatūra

1. Paciuć J. Hormone Therapy in Menopause. *Adv Exp Med Biol* 2020;1242:89-120.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-38474-6_6
2. Oficialiosios statistikos portalas. Vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė, 2022 m.
<https://osp.stat.gov.lt/lietuvos-gyventojai-2022/mirtingumas/vidutine-tiketina-gyvenimo-trukme>
3. Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR, Jeon GH, Joo JK, Kim SK, Lee DO, Lee DY, Lee ES, Song JY, Yi KW, Yun BH, Shin JH, Chae HD, Kim T. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med* 2020;26(2):69-98.
<https://doi.org/10.6118/jmm.20000>
4. Carson Y, Thurston R. Childhood abuse and vasomotor symptoms among midlife women. *Menopause* 2019;26(10):1093-1099.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001366>
5. Lietuvos akušerių ginekologų draugija. Menopauzė. Menopauzinė hormonų terapija (MHT). Klinikinės rekomendacijos, 2021.
https://lagd.lt/data/public/uploads/2021/06/d1_menopauze.pdf
6. Memi E, Pavli P, Papagianni M, et al. Diagnostic and therapeutic use of oral micronized progesterone in endocrinology. *Rev Endocr Metab Disord* 2024;25:751-77.
<https://doi.org/10.1007/s11154-024-09882-0>
7. Evangelinakis N, Geladari EV, Charalampia V, Kontogeorgi

A et al. The influence of environmental factors on premature ovarian insufficiency and ovarian aging. *Maturitas* 2024;179. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107871>

TREATMENT WITH MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

J. Andriuškevičiūtė, G. Petkevičiūtė

Keywords: menopause, menopausal hormone therapy, vasomotor symptoms, genitourinary syndrome, osteoporosis, primary ovarian insufficiency.

Summary

Menopause is the final menstrual period, occurring because ovarian estrogen production drops markedly. It is confirmed only retrospectively, after 12 consecutive months without bleeding and

once other possible causes of amenorrhea have been ruled out. The average age of natural menopause is about 52 years, although it can begin anywhere between 40 and 58. During the menopausal transition, declining estrogen often leads to systemic vasomotor symptoms, the genitourinary syndrome of menopause, and loss of bone density. Menopausal hormone therapy (MHT) is the main treatment for these conditions; when properly tailored, it helps alleviate menopausal discomfort and reduce the risk of complications.

Correspondence to: julijaandriuskeviciute@gmail.com

Gauta 2025-05-14