

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.849.1.03: 616.71

МОНОТЕРАПІЯ ГОРМОНОЗАМІСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИХ ПРОЯВІВ ТА ОЦІНКА ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

І.С.Головчак

Івано-Франківський національний медичний університет

МОНОТЕРАПИЯ ГОРМОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОЦЕНКА ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

И.С.Головчак

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

HORMON REPLACEMENT MONOTHERAPY FOR POSTMENOPAUSAL MANIFESTATIONS AND EVALUATION OF ITS EFFECTIVENESS

I.S.Holovchak

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Резюме. Мета дослідження: вивчення болевих відчуттів і мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у жінок з дефіцитом статевих стероїдів, після тотальної овариоектомії та при фізіологічній менопаузі. Оцінити ефективність призначення гормонозамісних препаратів.

Матеріали та методи дослідження: для вирішення поставленої мети проводили загальноклінічні обстеження, застосовували метод багатомірної семантичної дескрипції з використанням опитувальника Мак-Гілла, розраховували індекс числа обраних дескрипторів і ранговий індекс болю та визначали мінеральну щільність кісткової тканини за допомогою двохфотонного рентгенівського денситометра.

Результати: у результаті проведених досліджень виявлено, що у порівнянні з показником до лікування при застосуванні замісної гормональної терапії (ЗГТ) за даними Мак-Гіллового опитувальника вже через 3 місяці після початку лікування у жінок основної групи зменшувався середній ранговий індекс болю. Через 3 місяці лікування зменшувався також середній індекс числа обраних дескрипторів.

При аналізі денситометричних показників наприкінці року проведення лікування показники BMD в основній групі були вищі, ніж у жінок порівняльної групи (відповідно $0,969 \pm 0,010$ г/см² і $0,903 \pm 0,007$ г/см²). T- і Z- критерії знижувалися майже в 2 і в 2,7 рази відповідно.

Висновки: таким чином, своєчасне і довготривале застосування замісної гормональної терапії (не менше одного року), запобігає ранньому розвитку остеопенічного синдрому та сприяє збереженню еластичності, щільності та міцності кісткової тканини у жінок після овариоектомії, які є групою ризику з виникнення тяжких метаболічних зрушень.

Ключові слова: менопауза, остеопороз, гормонозамісна терапія.

Резюме. Цель исследования: изучение болевых ощущений и минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника у женщин с дефицитом половых стероидов после тотальной овариоэктомии и при физиологической менопаузе. Оценить эффективность назначения гормонозаместительных препаратов.

Материалы и методы исследования: для решения поставленной цели проводили общеклинические обследования, применяли метод многомерной семантической дескрипции с использованием опросника Мак-Гилла, рассчитывали индекс числа избранных дескрипторов и ранговый индекс боли и определяли минеральную плотность костной ткани с помощью двухфотонного рентгеновского денситометра.

Результаты: в результате проведенных исследований выявлено, что по сравнению с показателем до лечения при применении заместительной гормональной терапии (ЗГТ) по данным Мак-Гилловского опросника уже через 3 месяца после начала лечения у женщин основной группы уменьшался средний ранговый индекс боли. Через 3 месяца лечения уменьшался также средний индекс числа избранных дескрипторов.

При анализе денситометрических показателей в конце года проведения лечения показатели BMD в основной группе были выше, чем у женщин сравнительной группы (соответственно $0,969 \pm 0,010$ г/см² и $0,903 \pm 0,007$ г/см²). T- и Z- критерии снижались почти в 2 и в 2,7 раза соответственно.

Выводы: таким образом, своевременное и длительное применение заместительной гормональной терапии (не менее одного года), предотвращает раннее развитие остеопенического синдрома и способствует сохранению эластичности, плотности и прочности костной ткани у женщин после овариоэктомии, которые являются группой риска по возникновению тяжелых метаболических сдвигов.

Ключевые слова: менопауза, остеопороз, гормонозаместительная терапия.

Abstract. Objectives: to study pain symptoms and bone mineral density, particularly of lumbar segment of the spine in women with deficiency of sex steroid hormones, after total ovariectomy and during physiological menopause; to evaluate the effectiveness of administration of hormonal replacement therapy.

Materials and methods: To solve the current problem, general clinical examinations were performed and a method of multidimensional semantic description using the questionnaire of McGill was applied; counting the index of the number of selected descriptors and rank pain index and measuring bone mineral density was performed using diphotonic X-ray densitometer.

Results. The researches found that as a result of administration of hormone replacement therapy (HRT), according to McGill questionnaire, within 3 months women of the main group started to show a decrease in middle rank pain index. After 3 months of treatment the average index of the number of selected descriptors was also reduced.

Analysis of densitometric indices at the end of year-long period treatment, demonstrated that the BMD parameters in the study group were higher than those in women from the comparison group (0.969 ± 0.010 g/cm² and 0.903 ± 0.007 g/cm² respectively). T- and Z- criteria almost 2 and 2.7 times decreased respectively.

Conclusions: In this way, timely and long-term administration of hormone replacement therapy (at least for one year) prevents early

development of osteopenic syndrome and contributes to maintain elasticity, bone density and strength in women after ovariectomy who are the risk group to get severe metabolic disorders.

Keywords: menopause, osteoporosis, Hormonal replacement therapy.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Зростає актуальність питання хірургічної менопаузи, що обумовлено збільшенням частоти гінекологічної патології, яка потребує хірургічного втручання; досить часто виконується гістеректомія з оваріоектомією. Зміни, які відбуваються в результаті хірургічного виключення функції яєчників, представляють значний науковий інтерес, так як можуть служити моделлю при дослідженні впливу на органи і системи саме дефіциту статевих стероїдних гормонів, а не інволютивних процесів взагалі [1, 2, 6].

Проблема остеопорозу (ОП) на сучасному етапі розвитку цивілізації є однією з провідних медико-соціальних проблем більшої частини світу. На думку спеціалістів, поширеність цього захворювання набуває характеру епідемії, що обумовлено значними змінами демографічної ситуації, зокрема, зростанням частки людей похилого і старечого віку (в окремих країнах від 11,0 до 18,0%) [5, 6, 7, 10].

Остеопороз в менопаузі або ОП І типу є одним із найпоширеніших захворювань, яке займає провідне місце у структурі загальної захворюваності і смертності населення. ОП спостерігається у 10,0-30,0% жінок протягом 15-20 років після менопаузи і відноситься до первинних інволюційних форм захворювань кісткової тканини (КТ) [1, 5, 7].

За даними ВООЗ у 15,0-50,0% людей старше 50 років виявляються остеопорозні зміни, що дозволяє вважати їх універсальною ознакою старіння. При цьому ступінь вираженості ОП приблизно така, що в 30,0% випадків приводить до найбільш важких і небезпечних ускладнень – переломів кісток різної локалізації [1, 5, 6, 7].

У лікуванні та профілактиці менопаузальних проявів з високою ефективністю застосовується замісна гормональна терапія (ЗГТ) [4, 8, 11], тому в своєму дослідженні ми використовували монофазний низькодозований препарат, який містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону. Обидва компоненти хімічно і біологічно ідентичні ендogenous статевим гормонам жінки. Ефективно корегує прояви менопаузи. Призводить до зміни ліпідного профіля, а саме до зниження рівня загального холестерину і ЛПНЩ та підвищення ЛПВЩ. Дідрогестерон – прогестерон, який ефективний при прийомі всередину, повністю забезпечує прихід фази секреції в ендометрії, знижуючи тим самим ризик розвитку гіперплазії ендометрія і/або канцерогенеза (який підвищується на фоні прийому естрогенів). Дідрогестерон не має естрогенної, андрогенної, анаболічної або глюкокортикостероїдної активності. Для максимальної ефективності ЗГТ необхідно починати як можна раніше після настання менопаузи [4].

Естрогенний компонент - спричиняє антирезорбтивну дію, що проявляється у вигляді модулюючого ефекту на кальцевий гомеостаз шляхом стимуляції кальцитоніну та підвищує реабсорбцію кальцію в шлунково-кишковому тракті [1, 4, 6, 7, 8].

Мета дослідження: дослідити клінічну ефективність замісної гормональної терапії в лікуванні менопаузальних проявів у жінок з хірургічною менопаузою, оцінюючи болеві відчуття та досліджуючи мінеральну щільність кісткової тканини.

Матеріал і методи

Основна група – 12 жінок з постоваріоектомічною менопаузою до 3 років, віком від 50 до 55 років, які з лікувальною метою застосовували перорально ЗГТ у дозі 1 табл. на добу протягом 12 міс.

Групу порівняння склали 15 жінок до 3 років фізіологічної менопаузи, які отримували лише симптоматичне лікування.

Клінічні дослідження проводилися за загальноприйнятою схемою обстеження гінекологічних хворих і починалися зі збору скарг на момент огляду. В ході загальноклінічного обстеження оцінювали стан органів дихання, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, нервової системи, психоемоційної сфери, а також стан видимих слизових, шкіри і молочних залоз.

З метою оцінки клінічної симптоматики, а саме, болювого синдрому, використовували метод багатомірної семантичної дескрипції з використанням опитувальника Мак-Гілла [12]. Розраховували два показники: індекс числа обраних дескрипторів та ранговий індекс болю, що представляє суму рангів дескрипторів.

При опитуванні звертали увагу на спадковість, характер харчування (зловживання кавою, сіллю, м'ясом, недостатність молочних продуктів), наявність шкідливих звичок (паління, зловживання алкоголем). Необхідно відзначити, що суттєвої різниці між клінічними групами за характером дієти і наявності шкідливих звичок не виявлено.

Мінеральну щільність кісткової тканини визначали за допомогою двохфотонного рентгенівського денситометра, в якому використовується рентгенівське джерело випромінювання. Результати по кожному пацієнту порівнюються з обширною довідковою базою даних компанії DMS по категоріях населення з коректуванням по віку і масі тіла. В ході дослідження проводилося сканування поперекового відділу хребта (L_2, L_3, L_4). Показниками, що характеризують мінералізацію кісткової тканини, є: мінералізація кістки на 1 см кістки, і мінеральна щільність кістки, яка розраховується на діаметр кістки і виражається в $г/см^2$. Оскільки нормальні показники зменшуються з віком, то ці дані виражають показником Z. Він є різницею між дійсним показником мінеральної щільності кістки у даного пацієнта та середньотеоретичною нормою для того ж віку і виражається як частина стандартного квадратичного відхилення. Таким чином, враховується варіабельність показників щільності кістки серед здорового населення і зниження кісткової маси з віком. Крім того, показник кісткової маси і щільності може бути виражена як показник T. Він відповідає різниці між реальною кістковою масою і середньотеоретичним піком кісткової маси в еталоні. Виражається показник T як частина стандартного квадратичного відхилення і не залежить від віку. Так, як остеопенія - це прояв порушень метаболічного процесу кісткової тканини, тому саме лабораторна діагностика дозволяє встановити причини її виникнення і дати метаболічну характеристику остеопорозу [5, 7].

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень виявлено, що порівняно з показником до лікування при застосуванні гормональної терапії за даними Мак-Гіллоуського опитувальника вже через 3 місяці після початку лікування у жінок основної групи зменшувався середній ранговий індекс болю. Зниження середнього рангового індексу болю у жінок в групі порівняння відбувалося лише після 6 місяців симптоматичної терапії (табл. 1).

При проведенні гормонозамісної терапії відбувалось зменшення середнього індексу числа обраних дескрипторів та середнього рангового індексу болю, а у групі порівняння спостерігалася зворотна тенденція (табл. 2).

При оцінці отриманих показників середнього індексу числа обраних дескрипторів та середнього рангового індексу болю після проведеної профілактики вже через 3 місяці відзначаємо значне покращення у жінок після

Таблиця 1. Динаміка показників середнього рангового індексу болю за Мак-Гілловським опитувальником під час лікування у жінок з постменопаузальним остеопорозом, ранги (M±m)

Середній ранговий індекс болю	Група жінок	
	основна група (n=12)	група порівняння (n=15)
до лікування	48,41±3,22 ^{бвг}	47,26±4,37 ^{бвг}
через 3 міс	20,52±2,49 ^{абг}	36,72±5,63 ^{абг}
через 6 міс	14,16±1,72 ^{абг}	30,41±4,25 ^{абг}
через 12 міс	6,27±0,21 ^{абв}	25,93±1,56 ^{абв}

Примітки: а- різниця вірогідна відносно показника до лікування (p<0,05); б- різниця вірогідна відносно показника через 3 міс. (p<0,05); в- різниця вірогідна відносно показника через 6 міс (p<0,05); г- різниця вірогідна відносно показника через 12 міс (p<0,05)

тотальної овариоектомії. Ці дані практично майже однакові у обох групах. Після піврічного терміну застосування терапії, і середній показник індексу числа обраних дескрипторів (5,35±0,24), так і середній ранговий індекс болю (14,16±1,72) у жінок основної групи були нижчі, ніж у групі порівняння (відповідно 8,94±0,88 та 30,41±4,25, $p_{1-3,2-4} < 0,05$).

Через рік різниця у показниках обох груп зростає в декілька разів, це відбувається за рахунок їхнього зниження в основній групі та зростання у групі порівняння.

Таким чином, можна відзначити, що замісна гормональна терапія, призначена з лікувально-профілактичною метою, значно покращує загальний стан жінок основної групи, а також ми бачимо швидкий зворотній розвиток клінічної симптоматики, зокрема больового синдрому, при призначенні ЗГТ

При аналізі показників стану кісткової тканини (табл. 3) виявлено середні значення показників мінеральної щільності кісткової тканини і відсутність зниження показників Т (z-1,19±0,01 до -1,09±0,03) і Z (z-0,96±0,025 до -0,89±0,03) - критеріїв протягом року у пацієнок, яким гормональна профілактика не проводилась. При проведенні профілактики мало місце підвищення показників мінеральної щільності кісткової тканини і зниження показників Т (z -1,41±0,02 до -0,80±0,01) і Z (z -1,17±0,02 до -0,55±0,05) - критеріїв.

При цьому наприкінці року проведення лікування показники BMD в основній групі були вищі, ніж у жінок порівняльної групи (відповідно 0,978±0,011 г/см² і 0,905±0,006 г/см²). Т-і Z- критерії знижувалися майже в 2 і в 2,8 рази відповідно, що

Таблиця 3. Середні значення МЩКТ поперекового відділу хребта у жінок досліджуваних груп до і після профілактики (M±m)

Показник	Термін обстеження		
	до лікування	через 6 міс	через 12 міс
основна група (n=12)			
BMD г/см ²	0,846±0,009 ^{бв}	0,911±0,007	0,969±0,010 ^{аб}
T (SD)	-1,41±0,02 ^{бв}	-1,06±0,03	-0,80±0,01 ^{аб}
Z (SD)	-1,17±0,02 ^{бв}	-0,83±0,03	-0,55±0,05 ^{аб}
% від T	81,91±3,28 ^{бв}	87,89±2,76	88,67±4,68 ^{аб}
% від Z	84,87±3,67 ^{бв}	90,21±3,14	91,53±4,42 ^{аб}
група порівняння (n=15)			
BMD г/см ²	0,890±0,008	0,893±0,006	0,903±0,007
T (SD)	-1,19±0,01	-1,17±0,02	-1,09±0,03
Z (SD)	-0,96±0,025	-0,93±0,05	-0,89±0,03
% від T	85,45±2,23	86,14±4,68	87,89±2,76
% від Z	87,95±2,23	88,21±4,42	90,21±3,14

Примітки: а- достовірна різниця відносно показника до лікування (p<0,05); б- достовірна різниця відносно показника через 6 міс. лікування (p<0,05); в- достовірна різниця відносно показника через 12 міс. лікування (p<0,05)

Таблиця 2. Середній індекс числа обраних дескрипторів Мак-Гілловського опитувальника в динаміці проведення лікування

Термін обстеження, міс	Група жінок	
	основна група (n=12)	група порівняння (n=15)
до лікування	10,14±0,11 ^{бг}	7,41±0,22 ^{бг}
через 3 міс	8,51±0,26 ^{бг}	7,98±0,47 ^г
через 6 міс	5,35±0,24 ^{аб}	8,94±0,88 ^{аб}
через 12 міс	3,53±0,25 ^{абв}	10,92±1,14 ^{абв}

Примітки: а- різниця вірогідна відносно показників до лікування (p<0,05); б- різниця вірогідна відносно показнику через 3 міс. лікування (p<0,05); в- різниця вірогідна відносно показнику через 6 міс. лікування (p<0,05); г- різниця вірогідна відносно показнику через 12 міс. лікування (p<0,05)

становить відповідно -0,72±0,01 і -0,41±0,05 стандартного відхилення від середньо теоретичної норми. У групі порівняння вони були вищі (відповідно -1,09±0,03 і -0,89±0,03 стандартного відхилення від середньо теоретичної норми).

Висновки

1. Відновлення здоров'я у жінок після тотальної овариоектомії повинно бути спрямоване, перш за все, на усунення гострої гіпоестрогенії і профілактику ранніх її проявів. Таким чином, проведення профілактики менопаузальних розладів одразу після тотальної овариоектомії дає можливість уникнути не тільки розвитку метаболічних порушень, але й запобігти розвитку больового синдрому, який значно знижує якість життя жінки.

2. Отримані дані свідчать про те, що своєчасне і довготривале застосування замісної гормональної терапії (не менше одного року), запобігає ранньому розвитку остеопорозу та сприяє збереженню еластичності, щільності та міцності кісткової тканини у жінок після овариоектомії, які є групою ризику з виникнення тяжких метаболічних зрушень.

Перспективи подальших досліджень

Удосконалення лікування та профілактики клімактеричних проявів у жінок з дефіцитом статевих стероїдів з метою покращення якості життя і попередження розвитку остеопорозу.

Література

1. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихлева. – М.: МИА. – 2006. – С. 603-650.
2. Дюкова Г.М. Состояние психовегетативной и сексуальной сфер у женщин в перименопаузе. Руководство по климаксу: руководство для врачей / Г.М. Дюкова, В.П. Сметник, Н.А. Назарова. – М.: МИА. – 2001. – С. 361-380.
3. Звычайный М.А. Эффективность и безопасность заместительной гормональной терапии препаратом «Фемостон» у женщин с дефицитом половых стероидов / М.А. Звычайный, А.В. Воронова, Е.Ю. Орлов // Терапевтический архив. – 2006. – №10. – С. 71-74.
4. Ковальчук Л.Я. Проблемы остеопорозу; за ред. Ковальчука Л.Я. – Тернопіль, Укр. Мед. Книга. – 2002. – 446с.
5. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации; под ред. Лесняк О.М., Беневоленской Л.И. – 2009. – 270 с.
6. Attitudes towards hormone replacement therapy among middle-aged women and men / Lomranz J., Becker D., Eyal N. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 93. – P. 199-203.
7. Freedman R.R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes // Semin. reprod. med. – 2005 – Vol. 23(2). – P. 117-125.
8. Shen W., Stearns V. Treatment strategies for hot flashes // Expert. Opin. Pharmacother. – 2009 – Vol. 10 (7). – P. 1133-1144.
9. Stien C., Mendl G. The German counterpart to McGill Pain Questionnaire // Pain. – 1988. – Vol. 32. – P. 251-255.

Одержано 20.04.2015 року.

«Архів клінічної медицини»