

РЕЗОЛЮЦІЯ VI МІЖНАРОДНОГО ФОРУМУ ЕКСПЕРТІВ ІЗ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

27 ЛИСТОПАДА 2024 Р. ВІДБУВСЯ VI МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ ЕКСПЕРТІВ
ІЗ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ (МГТ) ЗА ПІДТРИМКИ
УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ ГІНЕКОЛОГІВ-ЕНДОКРИНОЛОГІВ. У ЗАХОДІ ВЗЯЛИ
УЧАСТЬ ПРОВІДНІ ЕКСПЕРТИ АЗЕРБАЙДЖАНУ, ВІРМЕНІЇ, ГРУЗІЇ, КАЗАХСТАНУ,
УЗБЕКИСТАНУ ТА УКРАЇНИ.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.76.8-20>

Ф.А. ГАФУРОВА

к. мед. н., доцентка кафедри акушерства, гінекології та перинатальної медицини Ташкентського інституту вдосконалення лікарів, лікарка акушер-гінеколог, м. Ташкент, Узбекистан

Г.О. ГРЕБЕННИКОВА

лікарка акушер-гінеколог Інституту репродуктивної медицини, виконавча директорка Казахстанської асоціації статевих та репродуктивного здоров'я, м. Алмати, Казахстан

О.Л. ГРОМОВА

д. мед. н., доцентка кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

д. мед. н., професорка, головна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», голова вченої ради клініки «Інститут планування сім'ї», м. Київ, Україна

О.О. ЄФІМЕНКО

д. мед. н., провідна наукова співробітниця ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професорка, завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

КРИТЕРІЇ ПРИЙНЯТНОСТІ МГТ

Онкологічна настороженість

Сьогодні лікарі-гінекологи стикаються з тим, що фахівці інших спеціальностей (онкологи, флебологи, кардіологи, терапевти та інші) скасовують або забороняють своїм пацієнткам МГТ. Серед основних причин відмови від МГТ – ризик розвитку онкології (29%), доброякісні новоутворення (13%), варикозна хвороба (12%), тромбози (10%), артеріальна гіпертензія (6%) та хвороби серця (5%).

Дійсно, щоб орієнтуватися в призначенні МГТ, необхідно зважувати співвідношення ризиків та користі. А для цього потрібно мати вірогідну інформацію. Станом на сьогодні накопичено багато даних щодо МГТ. Зокрема, систематичний огляд та метааналізи [1, 2] профілю безпеки МГТ щодо молочної залози (МЗ) переконливо показали, що прийом естрогенів не підвищує ризику раку МЗ (РМЗ), ризик РМЗ залежить від типу гестагена – прогестерон і дидрогестерон не підвищують його, тоді як синтетичні гестагени, навпаки, такий ризик збільшують.

Результати дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative, WHI), які показали, що комбінація кон'югованого кінського естрогену з медроксипрогестерону ацетатом статистично значно підвищувала ризик РМЗ порівняно з плацебо, зумовили ситуацію, коли МГТ тривалий час не застосовувалась. Проте оновлені дані [3] засвідчили, що естрогени порівняно з плацебо статистично вірогідно знижують ризик РМЗ і смертність від нього.

Кокранівський огляд, що охоплював понад 50 досліджень [4], показав цікаві дані: захворюваність на РМЗ на 1000 жінок віком 50–59 років протягом 5 років становить 23 випадки, комбінована МГТ підвищує її на 4 випадки, а МГТ із використанням тільки естрогенів знижує її на 4 випадки, водночас надлишкова маса тіла збільшує цей ризик на

22 випадки, вживання алкоголю – на 5, тютюнопаління – на 3.

Ще одне нещодавнє дослідження [5] показало, що довгострокове систематичне застосування синтетичних прогестагенів як МГТ (медроксипрогестерон, левоноргестрел та норетистерон) дійсно асоціюється з підвищеним ризиком РМЗ, а застосування комбінації естроген + дидрогестерон у жінок віком 50–59 років не пов'язане зі значним ризиком РМЗ в довготривалій перспективі (понад 5 років).

Загалом у період 2003–2020 рр. було проведено 5 великих досліджень за участю понад 800 тис. жінок, у яких оцінювали вплив різних видів МГТ на ризик розвитку РМЗ [6–9]. У цих дослідженнях естрогени статистично значуще знижували ризик розвитку та смертність від РМЗ, а серед гестагенів один із найсприятливіших профілів безпеки щодо МЗ мав дидрогестерон.

У розроблених Іспанським товариством з менопаузи (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, AEEM) критеріях прийнятності МГТ [10] зазначається, що у жінок, які є носіями мутацій генів BRCA1 та BRCA2 та мають негативні HR-рецептори, переваги МГТ перевищують ризики; у жінок із раком яєчників, товстого кишечника немає обмежень до призначення МГТ; а в жінок із раком ендометрія (РЕ), шийки матки, легень, меланою переваги МГТ перевищують ризики (табл. 1).

Щодо інших раків, то Американське товариство клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO) у 2024 році оприлюднило результати 20-річного спостережного дослідження [11]:

- жінки, які отримували тільки кон'югований кінський естроген, мали вдвічі більший ризик раку яєчників (35 проти 17 випадків; відносний ризик (BP) = 2,04; 95% довірчий інтервал (ДИ) 1,14–3,65), майже втричі більший ризик смертності від раку яєчників

(BP = 2,75; 95% ДІ 1,3–5,99), ніж пацієнтки, які отримували плацебо;

- жінки, які застосовували кон'югований кінський естроген + медроксипрогестерону ацетат, не мали підвищеного ризику розвитку раку яєчників (75 випадків проти 63 випадків; BP = 1,14; 95% ДІ 0,82–1,59), смерті внаслідок раку яєчників (BP = 1,21; 95% ДІ 0,84–1,74) і від будь-якої причини після діагностики раку яєчників (BP = 1,37; 95% ДІ 0,95–1,98) порівняно з плацебо;
- жінки, які отримували кон'югований кінський естроген + медроксипрогестерону ацетат, мали зниження ризику РЕ на 28% (BP = 0,72; 95% ДІ 0,56–0,92) і зниження ризику смерті від будь-якої причини після діагностики РЕ (BP = 0,68; 95% ДІ 0,47–0,97) порівняно з плацебо.

Отже, за тривалого застосування естрогену ризик РЕ суттєво зростає й зберігається протягом кількох років після припинення прийому

естрогену; дані про ризик РЕ серед користувачок естрогену та прогестину обмежені та суперечливі [12].

Рекомендації щодо гормональної терапії менопаузи (2020) Корейського товариства менопаузи містять такі ключові моменти [13]:

- жінкам із маткою слід застосовувати комбіновану терапію естрогеном та прогестагеном, щоб захистити ендометрій;
- достатня доза прогестагену, що застосовується протягом 12–14 днів на місяць, призводить до незначного збільшення ризику РЕ, а постійне використання комбінованої МГТ знижує ризик РЕ;
- призначення МГТ можна розглядати, якщо негормональна терапія неефективна в пацієнок із видаленою маткою та двосторонніми придатками на ранній стадії РЕ за наявності симптомів менопаузи;

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професорка, чл.-кор.
НАМН України, заступниця
директора з наукової роботи,
завідувачка відділення
ендокринної гінекології
ДУ «Всеукраїнський центр
материнства та дитинства
НАМН України», головна
наукова співробітниця відділу
репродуктивного здоров'я ДНУ
«Центр інноваційних медичних
технологій НАН України»,
м. Київ, Україна

Таблиця 1. Критерії прийнятності МГТ за наявності онкологічної патології

Стан		Комбінована МГТ	Естрогенна МГТ		Уточнення
		Пероральна	Пероральна	Транс-дермальна	
РМЗ	Жінки, які вижили після РМЗ (HR-)	2B	2B	2B	* рекомендація, з огляду на думку регуляторних органів.
	Жінки, які вижили після РМЗ (HR+)	3C	3C	3C	* рекомендація, з огляду на думку регуляторних органів.
	BRCA1 носії	2C	2C	2C	
	BRCA2 носії	2D*	2D*	2D*	* BRCA1 екстраполяція (думка експертів).
Гінекологічні раки	Рак яєчника	1B*	1B*	1B*	* Більш тривале виживання та менша кількість рецидивів, особливо в осіб < 55 років. Імовірно, немає різниці залежно від типу МГТ чи шляху введення. Немає літературних даних, які підтримують або виключають застосування МГТ за неопітеліальних пухлин.
	Рак ендометрія	2C*	2C*	2C*	* Відсутня відмінність у виживаності поза захворюванням (менше рецидивів за комбінованої МГТ, ніж за моноестрогенної).
	Рак шийки матки	2C*	2C*	2C*	* Немає відмінності у виживаності та виживаності поза захворюванням. Мало доказів.
Інші раки	Рак товстого кишечника	1C*	1C*	1C*	* Відмінності між різними МГТ не оцінювалися. ** Імовірно, кращі результати з моноестрогенною МГТ.
	Рак легень	2C*	2C*	2C*	* Відмінності між різними МГТ не оцінювалися. Куріння підвищує ризик.
	Меланома	2C*	2C*	2C*	* Виконано тільки одне когортне дослідження з тривалим 10-річним подальшим спостереженням.
1 – немає обмежень до застосування МГТ.		А – висока якість доказів.			
2 – переваги перевершують ризики.		В – середня якість доказів.			
3 – ризики загалом перевищують переваги.		С – низька якість доказів.			
4 – МГТ не має застосовуватися.		D – дуже низька якість доказів.			

• у пацієнок із PE III та IV стадій або PE високого ризику слід застосовувати негормональну терапію для контролю симптомів менопаузи.

Стосовно впливу МГТ (як комбінованої, так і терапії естрогенами) на рак шийки матки дані здебільшого свідчать, що МГТ або не впливає на цей ризик, або в деяких випадках зменшує його [14].

Щодо раку вульви, то МГТ не впливає на його появу й не протипоказана за його наявності [14].

Результати оцінки 30-річного сукупного ризику розвитку колоректального раку в 50-річних жінок з урахуванням використання будь-якої МГТ показали, що МГТ знижує ризик цього виду раку в жінок із вищим генетичним ризиком [15].

Метааналіз 28 досліджень (когортних, рандомізованих, типу «випадок-контроль») засвідчив, що МГТ знижує ризик розвитку раку шлунка [16], водночас рак шлунка не асоціювався з такими параметрами, як вік менархе, вік менопаузи, вік за перших пологів, кількість пологів, використання контрацептивів.

Також не виявлено зв'язку між використанням МГТ та ризиком раку щитовидної залози в метаепідеміологічному дослідженні проспективних когортних досліджень [17].

Тромботичні та неврологічні ризики

Щодо ризику тромбозу та неврологічних розладів у критеріях прийнятності МГТ Іспанського товариства з менопаузи [10] зазначено, що за венозної тромбоемболії (ВТЕ) / тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) в анамнезі важливою є відсутність гестагенного компонента в складі МГТ, оскільки він підвищує ризик тромбозів (табл. 2). Важливо, що в пацієнок із мігрєнями без аури можна застосовувати як естрогенну, так і комбіновану МГТ. У випадках головного болю напруги можна призначати комбіновану МГТ, водночас бажано використовувати метаболічно нейтральний гестаген (дидрогестерон).

Важливо звертати увагу на сімейний анамнез ВТЕ, оскільки низка досліджень [18–21] показала, що позитивний сімейний анамнез ВТЕ (якщо в родича першої лінії (батьки, дитина чи рідний брат / сестра) було встановлено діагноз ВТЕ) є предиктором першої ВТЕ. І хоча щодо призначення МГТ таким жінкам однозначних висновків немає, Європейське товариство з контрацепції і репродуктивного здоров'я (European Society of Contraception and Reproductive Health) пропонує обмежити призначення комбінованих гормональних контрацептивів (КГК) за наявності ВТЕ в родичів першої лінії у віці до 50 років. Такі обмеження обумовленні частотою тромбозів серед жінок, які не приймають гормональну терапію: якщо співвідношення шансів (СШ) ВТЕ за відсутнього сімейного анамнезу прийняти за 1, то СШ за позитивного сімейного анамнезу суттєво зростає і становить: один родич – 2,2, один родич до 50 років – 2,9, більше ніж один родич – 2,9, більше ніж один родич віком до 50 років – 4 [22].

Наявність безсимптомної тромбофілії не є протипоказанням до призначення МГТ, але зумовлює потребу детального збору анамнезу та індивідуального підходу. Це пояснюється тим, що тільки гомозиготні вроджені тромбофілії становлять суттєвий ризик тромботичних ускладнень, за гетерозиготних – ризик практично не відрізняється від середньостатистичного в популяції. Так, в жінок зі спадковими тромбофіліями (дефіцит білка С, дефіцит білка S, дефіцит антитромбіну III) ризик ВТЕ підвищений у 10 разів. У гомозиготних носіїв Фактора V Лейдена (0,1% у популяції) він підвищений у 80 разів, та зростає в 100 разів у користувачок комбінованих гормональних контрацептивів [23]. Ризик ВТЕ в осіб із гомозиготною формою мутації протромбіну G20210 A (0,01% популяції) підвищений у 10 разів і в 150 разів за використання комбінованих гормональних контрацептивів [23].

Під час підбору МГТ важливо враховувати всі чинники ризику, зокрема зворотні (операції, травми, тривалий постіль-

Таблиця 2. Критерії прийнятності МГТ за наявності тромбозу та неврологічних розладів

Стан			Комбінована МГТ	Естрогенна МГТ		Уточнення	
			Пероральна	Пероральна	Трансдермальна		
Ризик тромбозів	ВТЕ / ТЕЛА без антикоагуляції		4В	4В	3С		* За необхідності краще трансдермальна (думка експертів).
	ВТЕ / ТЕЛА з антикоагуляцією				3D*		
	Асимптоматична тромбофілія		4В	3В	2В		
Ризик неврологічних розладів	Мігрень	Без аури	2С*	2	2		Безперервна МГТ може запобігти мігрені, пов'язаній з відміною естрогену.
		3 ауру	3D*	3D*	2С (П)	3С* (ПП)	* Можна розглянути призначення антитромбоцитарного препарату (думка експертів). П (початок) — мігрень виникла до МГТ. ПП (продовження прийому) — мігрень виникла після МГТ.
	Головний біль напруги		1В	Дані відсутні		Дані відсутні	
	1 — немає обмежень до застосування МГТ.			А — висока якість доказів.			
2 — переваги перевершують ризики.			В — середня якість доказів.				
3 — ризики загалом перевищують переваги.			С — низька якість доказів.				
4 — МГТ не має застосовуватися.			D — дуже низька якість доказів.				

ний режим, іммобілізація, ожиріння, застосування оральних контрацептивів) та незворотні (похилий вік, наявність онкології, параліч). Також слід звертати увагу на склад препарату для МГТ. Аналіз бази даних Наглядової та інтервенційної дослідницької служби Великої Британії показав, що дидрогестерон має більш сприятливий профіль безпеки щодо ризику ВТЕ порівняно з іншими гестагенами, незалежно від режиму МГТ, індексу маси тіла (ІМТ) та віку жінки [24].

На питання, чи слід призначати жінкам із високим ризиком МГТ, Міжнародне товариство з менопаузи (International Menopause Society, IMS) [25] відповідає так:

- у жінок із ВТЕ в анамнезі можна розглянути можливість МГТ, якщо ВТЕ була спровокована певними обставинами, наприклад, обширним хірургічним втручанням або тривалою нерухомістю;
- також можна розглянути можливість використання супутнього антикоагулянтного препарату для профілактики ВТЕ;
- переваги лікування менопаузальних симптомів, що турбують жінку й впливають на якість життя, необхідно зіставляти з потенційними ризиками, пов'язаними з МГТ.

Слід зауважити, що варикозне розширення вен часто розглядається як протипоказання до МГТ, але насправді не є таким. Для виключення високого ризику ВТЕ в таких пацієнток необхідно провести клінічну оцінку їхнього стану, за потреби призначити консультацію флеболога, виконати УЗД вен, визначити рівень D-димеру (його рівень у межах норми виключає ВТЕ) [26].

Отже, можна резюмувати:

- найбільший ризик розвитку ВТЕ пов'язаний із використанням кон'югованого кінського естрогену та більш високих доз естрадіолу;
- низка гестагенів, що входять до складу МГТ (медроксипрогестерону ацетат, дроспіренон), можуть додатково стимулювати тромбогенну активність;
- прийом комбінації естрадіолу з дидрогестероном супроводжується мінімальним ризиком ВТЕ;
- правильний вибір МГТ може сприяти її ширшому застосуванню, що дозволяє максимально знизити ймовірність грізних серцево-судинних подій за мінімальних ризиків ВТЕ.

Призначення МГТ за метаболічного синдрому (МС) та захворювань органів травлення

Прояви клімактеричних розладів у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) зазвичай менш виражені, такі пацієнтки пізніше вступають в менопаузу (через естрогенову персистенцію), мають менш виражені прояви уrogenітальної атрофії. Однак пацієнтки зі СПКЯ мають проблеми метаболічного характеру – у них висока частота артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, порушення толерантності до глюкози, цукрового діабету (ЦД) II типу, гіперпластичних процесів ендометрія. Лабораторно теж прослідковується взаємозв'язок ускладнень постменопаузи в жінок зі СПКЯ та клініко-лабораторних показників метаболічних розладів. За поєднання терапії СПКЯ (дисліпідемії та інсулінорезистентності) з комбінованою МГТ із метаболічно нейтральним дидрогестероном відбувається вірогідне покращення показників ліпідного та вуглеводного обмінів (глюкоза, інсулін, індекс НОМА, глікозильований ге-

моглобін, холестерин, ліпопротеїни, тригліцериди), а також рівня стероїдних гормонів (естрадіол, тестостерон, фолікулостимулювальний і лютеїнізувальний гормони, глобулін, що зв'язує статеві стероїди) та гормонів щитовидної залози (тиреотропний гормон, Т3, Т4).

У критеріях прийнятності МГТ Іспанського товариства з менопаузи за МС і захворювань органів травлення [10] протипоказань до призначення МГТ за МС немає, застосування МГТ обмежується за гострих гепатитів та запальних захворювань кишечника (табл. 3). Також не можна призначати МГТ за наявності цирозів печінки.

Оновлені результати дослідження WHI постулюють, що ЦД II типу не є протипоказанням до призначення МГТ [27]. Навіть більше, МГТ може знижувати ризик ЦД II типу в жінок у постменопаузі: ризик його прогресування в осіб, які отримують комбіновану МГТ, на 21% нижче, ніж у тих, хто приймає естрогену МГТ (12%) [28–30].

Пероральна МГТ покращує гомеостаз глюкози та ліпідів [31, 32] через покращення ліпідного профілю, зменшення центрального ожиріння, зменшення відкладення жиру в ділянці живота, збільшення окиснення ліпідів та витрати енергії, поліпшення чутливості до інсуліну, посилення секреції інсуліну.

Пероральні естрогени більш виражено впливають на ліпідний профіль та метаболізм глюкози в печінці [33–35]: естрогени всмоктуються в кишечнику, через порталну циркуляцію доставляються в печінку, де досягається супрафізіологічна концентрація естрогенів, яка позитивно впливає на метаболізм ліпідів у печінці (підвищується синтез ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), катаболізму ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)) та на вуглеводний обмін (підвищується чутливість до інсуліну). Трансдермальні естрогени не можуть досягти супрафізіологічних дозувань естрогенів у печінці, тому трансдермальна терапія не впливає сприятливо на ліпідний та вуглеводний обмін.

У рекомендаціях Європейського товариства менопаузи й андропаузи (European Menopause and Andropause Society, EMAS) щодо МГТ та ЦД (2018) зазначено [36]:

- МГТ має позитивний вплив на глікемічний профіль, як у жінок без ЦД, так і в жінок із ЦД II типу;
- своєчасно призначена МГТ може відтермінувати розвиток ЦД;
- слід надавати перевагу пероральній МГТ, крім абсолютних протипоказань;
- з доступних та досліджених гестагенів у складі пероральної МГТ мають перевагу прогестерон і дидрогестерон.

Рекомендації EMAS щодо ведення жінок із дисліпідемією в менопаузі (2020) постулюють [37] таке:

- МГТ має застосовуватися спільно з терапією дисліпідемій, корекцією харчування та фізичними навантаженнями;
- пероральні естрогени індукують значне дозозалежне зниження рівнів загального холестерину, ліпопротеїнів низької густини та ліпопротеїну (а), збільшення концентрації ЛПВЩ;
- перевагу мають метаболічно нейтральні гестагени – дидрогестерон або прогестерон;
- для пацієнток із вираженою тригліцеридемією можна рекомендувати трансдермальні естрогени в поєднанні з дидрогестероном або прогестероном.

Таблиця 3. Критерії прийнятності МГТ за МС і захворювань органів травлення

Стан		Комбінована МГТ		Естрогенна МГТ		Уточнення
Метаболічні розлади, пов'язані з МС	Цукровий діабет	Пероральна	Трансдермальна	Пероральна	Трансдермальна	
	Гіперхолестеринемія	1B	1D	2C	1D	
	Гіперхолестеринемія та діабет	1D	1D	1D	1D	
	ІМТ 25–30 кг/м ²	1C	1C	1C	1C	
	ІМТ > 30 кг/м ² *	2B	1B	2B	1B	* Відсутні дані у жінок з ІМТ > 35 кг/м ² .
Захворювання органів травлення	Запальні захворювання кишечника*	3B	2B	3B	2B	* Оцінка додаткових чинників ризику тромбозу.
	Гепатит С в анамнезі	2D	1D	2D	1D	
	Гострий гепатит	4	3D**	4	2D**	** Залежно від тяжкості стану.
	Цироз	Дані відсутні*	Дані відсутні*	Дані відсутні*	Дані відсутні*	* Не через лікарський засіб, а через ураження печінки. Застосовується категорія 4 (думка експертів).
1 – немає обмежень до застосування МГТ.		А – висока якість доказів.				
2 – переваги перевершують ризики.		В – середня якість доказів.				
3 – ризики загалом перевищують переваги.		С – низька якість доказів.				
4 – МГТ не має застосовуватися.		D – дуже низька якість доказів.				

Слід зазначити, що менопауза асоційована з підвищенням ризику цирозу печінки в жінок, інфікованих гепатитом типу В та/або С, і цей ризик може знижуватися під час застосування МГТ. Це довели результати нещодавнього дослідження за участю 8 тис. жінок, які показали, що МГТ значно знижує ризик печінкових ускладнень у постменопаузальних жінок із гепатитом типу В та/або С та підвищує виживаність [38].

Взаємодія МГТ з іншими лікарськими засобами

Жінки в менопаузі, які потребують призначення МГТ, зазвичай мають хронічні захворювання і приймають внаслідок цього ліки. Так, за даними американського дослідження [39], 69% американців віком 40–79 років використовували один або кілька рецептурних препаратів упродовж останніх 30 днів, 22,4% – п'ять або більше. Водночас один або декілька рецептурних препаратів частіше приймали жінки порівняно із чоловіками, як у США (72,4% проти 65,2%), так і в Канаді (69,3% проти 61,7%). Тому під час ухвалення рішення про призначення МГТ важливо враховувати терапію, яку жінка приймає для лікування супутніх патологій.

Відповідно до Критеріїв прийнятності Іспанського товариства з менопаузи [10], МГТ може застосовуватися одночасно з багатьма препаратами (антигіпертензивними засобами, статинами, анксиолітиками, протизапальними / анальгетиками, антидепресантами, протидіабетичними тощо), за виключенням інгібіторів ароматаз, селективних модуляторів естрогенних рецепторів, протиепілептичних, антинеопластичних препаратів та імуносупресантів (табл. 4).

Слід зауважити, що під час взаємодії з іншими лікарськими засобами ефективність естрогенів та прогестагенів може

порушуватися, а підвищений метаболізм естрогенів та прогестагенів своєю чергою може призвести до послаблення їхнього ефекту та зміни профілю маткових кровотеч:

- метаболізм естрогенів та прогестагенів може посилюватися під час одночасного застосування речовин із відомою здатністю індукувати ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарського засобу – системи цитохрому Р450. До таких речовин відносяться протисудомні засоби (фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн) та протимікробні засоби (рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц);
- незважаючи на те, що ритонавір і нелфінавір відомі як потужні інгібітори СYP450, 3A4, A5, A7, за одночасного застосування зі стероїдними гормонами вони, навпаки, активують зазначені ферменти;
- рослинні препарати, компонентом яких є перфорований звіробій (*Hypericum perforatum*), можуть посилювати метаболізм естрогенів і прогестагенів завдяки впливу на СYP450, 3A4.

Також було показано, що гормональні контрацептиви, що містять естрогени, за одночасного застосування з ламотриджином значно знижували його плазмові концентрації внаслідок стимуляції глюкуронізації ламотриджину. Це може зменшувати контроль над епілептичним нападом. Хоча потенційна взаємодія між препаратами МГТ та ламотриджином не вивчалася, тому очікувано, що існує подібна взаємодія, яка може призводити до зниження контролю епілептичних приступів у жінок, які приймають обидва препарати одночасно [40].

Під час клінічних досліджень [40] лікування вірусу гепатиту С комбінацією омбітасвір / паритапревір / ритонавір із дасабувіром або без нього призводило до перевищення

Таблиця 4. МГТ і взаємодія з ліками

Стан	Комбінована МГТ		Естрогенна МГТ		Уточнення		
	Пероральна		Пероральна	Трансдермальна			
Антигіпертензивні*	1**	2***	2***		1	* Незважаючи на відсутність досліджень можливої взаємодії, докази широкого спільного використання без повідомлень про пов'язані проблеми вважаються досить актуальними. ** З дроспіреноном. *** У деяких пацієнток, ймовірно, з певною ідіосинкразією, пероральна МГТ може змінити контроль артеріального тиску і потребувати корекції дози та підтвердження того, що проблема вирішена.	
Статини*	1	2**	1	2**	1	* Той самий коментар, як і щодо антигіпертензивних засобів. ** Пероральна МГТ має тенденцію до збільшення рівнів тригліцеридів та холестерину ЛПНЩ, а також до зростання рівня холестерину ЛПВЩ. Немає взаємодії, але розглянути відповідно до профілю пацієнтки. *** Трансдермальна МГТ меншою мірою змінює ліпідний профіль. Немає взаємодії, але розглянути відповідно до профілю пацієнтки.	
Анксиолітики / гіпнотики	1		1		1	* Мідазолан.	
Анальгетики / протизапальні	1		1		1		
Антидепресанти	1		1		1		
Інгібітори ароматази	4		4		4		
Пероральні антидіабетичні	1		1		1		
Інсулін							
Гормони щитовидної залози*	1		1		1	* Оцінити коригування дози (низька клінічна значущість).	
Бронходилататори	1*		1*		1	* Скоригувати дозу під час застосування теофіліну.	
Антикоагулянти	1	2*	1	2*	1	* У деяких жінок (насамперед початково), може знадобитися коригування дози варфарину, припинення МГТ або зміна шляху введення.	
Селективні модулятори естрогенних рецепторів	4		4		4		
Кортикостероїди	2		2		2		
Протиепілептичні*	4		4		3	* Більшість протиепілептичних препаратів є потужними індукторами ензимів і можуть знижувати ефективність естрогенів. Оральна МГТ може знижувати ефективність протиепілептичних засобів шляхом порушення їхнього метаболізму.	
Інгібітори ензимів та антибіотики (рифампіцин, рифамбутин)	2		2		2		
Антинеопластичні засоби	4		4		4		
Імуносупресори	3		3		3		
Пероральні протигрибкові	1	2*	1	2*	1	* Під час терапії хронічних станів.	
Антиретровірусні препарати	1	2*	1	2*	1	2*	* Типранавір є індуктором ферментів і знижує естрогенний ефект; але нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ефавіренз, невірапін) є індукторами ферментів, які не знижують естрогенний ефект.
Дофамінергічні препарати	2		2		2		У поодиноких випадках, коли ці речовини мають бути призначені для постменопаузальних жінок із пролактиновою, МГТ не впливає на контроль пухлини.
Літолітики*	3		3		2		* Повідомляється про знижений літолітичний ефект і підвищений рівень холестеролу в печінці під час використання гормональних контрацептивів, це може виникнути і під час застосування оральної МГТ.
Нейростимулятори	2		2		2		
Антитиреоїдні	2		2		2		
Антипсихотики*	2	3	1		1		* Деякі дослідження повідомляють про взаємодію прогестерону з арипіпразолом та пімозидом.
1 – немає обмежень до застосування МГТ.					А – висока якість доказів.		
2 – переваги перевершують ризики.					В – середня якість доказів.		
3 – ризики загалом перевищують переваги.					С – низька якість доказів.		
4 – МГТ не має застосовуватися.					D – дуже низька якість доказів.		

верхньої межі норми рівня аланінамінотрансферази в понад 5 разів частіше в жінок, які приймали препарати, що містять етинілестрадіол, зокрема комбіновані гормони. Жінки, які приймали інші естрогени, як-от естрадіол, мали подібний рівень підвищення аланінамінотрансферази, як і жінки, які не застосовували жодних естрогенів; тому необхідно бути обережними під час одночасного застосування цього препарату з комбінованою терапією омбітасвіром / паритапревіром / ритонавіром із дасабувіром або без нього, а також із терапією глекапревіром / пібрентасвіром [40].

Водночас естрогени можуть перешкоджати метаболізму інших лікарських засобів. Вони можуть пригнічувати CYP450-ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарського засобу через конкурентне інгібування. Це особливо слід враховувати щодо лікарських засобів із вузьким терапевтичним індексом, а саме: такролімусу та циклоспорину А (CYP450 3A4, 3A3), фентанілу (CYP450 3A4), теофіліну (CYP450 1A2). Клінічно це може спричинити збільшення плазматичних рівнів цих речовин до токсичних концентрацій. Тому може знадобитися ретельний моніторинг прийому препарату протягом тривалого періоду, а також зниження дози такролімусу, фентанілу, циклоспорину А та теофіліну [40].

МЕНОПАУЗА Й ЕНДОМЕТРІОЗ: ГОРМОНАЛЬНА ПІДТРИМКА, СУЧАСНИЙ ПІДХІД

У жінок з ендометріозом через гормонзалежний характер захворювання здебільшого спостерігається його регрес після менопаузи [41]. Проте до 4% жінок у постменопаузі мають симптоми ендометріозу [42]. Деякі жінки відчують симптоми, пов'язані з ендометріозом, після природної або хірургічної менопаузи (тобто після двосторонньої овариоектомії) [41].

Тому призначення МГТ пацієнткам з ендометріозом можна умовно розділити на кілька сценаріїв, залежно від клінічних особливостей та потреб жінки.

Сценарій 1: призначення МГТ жінці з ендометріозом в анамнезі / після гістеректомії з приводу ендометріозу.

Тип МГТ, яку отримуватиме така пацієнтка, залежить від того, чи має вона матку [43–46]:

- жінкам зі збереженою маткою показана комбінована терапія естроген + гестаген для профілактики гіперплазії ендометрія;
- жінкам, яким виконана гістеректомія, слід застосовувати монотерапію естрогеном;
- у випадку коли гістеректомія проведена з приводу ендометріозу або виконана субтотальна гістеректомія, слід застосовувати комбінацію естроген + гестаген або тиболон, оскільки частина тканин ендометрія може зберігатися.

У рекомендаціях Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) жінкам з ендометріозом рекомендується розглянути МГТ із безперервним, а не послідовним введенням прогестину [42].

Під час вибору відповідної терапії необхідно враховувати потенційний вплив МГТ на розвиток РМЗ. Дослідження з оцінки ризику РМЗ залежно від типу й тривалості МГТ [5] показало, що в жінок 50–59 років довгострокове система-

тичне застосування МГТ асоціюється з підвищеним ризиком виникнення РМЗ, що пов'язано з прийомом медроксипрогестерону, левоноргестрелу, порівняно з тими, хто ніколи не приймав їх, водночас не виявлено значного додаткового ризику за застосування комбінації естроген + дидрогестерон порівняно з тими, хто ніколи їх не приймав. Відтак комбінована МГТ із дидрогестероном на сьогодні є найбезпечнішим варіантом для пацієнток з ендометріозом.

Під час вибору МГТ слід прагнути призначення найменшої ефективної дози естрогену. Наразі відсутні дослідження, які дозволяють припустити, що пацієнткам з ендометріозом слід рекомендувати трансдермальний шлях МГТ.

Сценарій 2: призначення МГТ жінці в перименопаузі з ендометріозом, коли наявні як вазомоторні симптоми, так і прояви ендометріозу.

Дотепер немає опублікованих даних про лікування симптомів менопаузи в жінок із відомим ендометріозом, які знаходяться в нормальному менопаузальному переході. Усі опубліковані дані засновані на дослідженні жінок із тяжким ендометріозом, які потребують хірургічного втручання. Тому варто розглянути індивідуальний підбір МГТ на підставі потреб пацієнтки та клінічної картини, враховуючи такі аспекти [42]:

- тип симптомів менопаузи (вазомоторні симптоми, нерегулярні кровотечі, генітоуринарний менопаузальний синдром тощо);
- активність симптомів, пов'язаних з ендометріозом;
- потреби пацієнтки;
- необхідність контрацепції.

Сценарій 3: підозра на рецидив ендометріозу в жінок у постменопаузі, які використовують МГТ.

Частота рецидивів ендометріозу в постменопаузі в пацієнток із клінічно помірним та тяжким перебігом захворювання становить до 4% [42]. Ендометріоз може бути першим кроком в онкогенезі та пов'язаний із підвищеним ризиком гінекологічних злоякісних новоутворень. Тому підозра на рецидив ендометріозу в постменопаузі завжди потребує ретельного обстеження пацієнтки.

Щодо цього цікавими є результати дослідження з вивчення взаємозв'язку між МГТ (тривалістю 6 років) та рецидивом ендометріозу в жінок, які перенесли гістеректомію з двосторонньою сальпінгоофоректомією з приводу ендометріозу [47]. Пацієнтки були поділені на кілька груп: які не приймали МГТ, які застосовували тільки естроген, які приймали естроген + прогестаген, які застосовували тиболон. У підсумку встановлено, що естрогенна монотерапія збільшує ризик рецидиву ендометріозу, тоді як комбінована МГТ не мала суттєвого впливу на цей ризик.

За підозри на рецидив ендометріозу в жінок у постменопаузі, які використовують МГТ, слід виконати УЗД органів малого таза (за показаннями – МРТ), і якщо виявлені прояви новоутворень, вільної рідини чи інші підозрілі ознаки, необхідно провести дообстеження, скасувати МГТ та призначити лікування, виходячи з діагнозу, після чого розглянути можливість продовження МГТ [42].

Якщо ж за даними візуалізаційних досліджень не виявлено новоутворень органів малого таза, вільної рідини чи ін-

ших підозрілих ознак рецидиву ендометрія, то залежно від бажання пацієнтки / клінічної ситуації, слід:

- перейти на безперервну МГТ;
- знизити дозу естрогену;
- скасувати МГТ і перейти на альтернативні препарати, які покращать стан пацієнтки.

Отже, велика кількість жінок з ендометріозом відчуває симптоми менопаузи й потребує МГТ. Через те що ендометріоз є естрогензалежним захворюванням, призначення МГТ потребує ретельної оцінки. Така терапія має бути індивідуалізована з урахуванням потреб пацієнтки, зокрема належить враховувати потенційний рецидив ендометріозу та ризик малігнізації в пери- та менопаузі. У випадку розвитку рецидиву ендометріозу в менопаузі, він має бути швидко та ретельно оцінений незалежно від того, чи приймає жінка МГТ.

МЕНОПАУЗА ТА МІОМА: ГОРМОНАЛЬНА ПІДТРИМКА, СУЧАСНИЙ ПІДХІД

Міома матки (ММ) є найбільш поширеною доброякісною гінекологічною пухлиною в жінок у перименопаузі по всьому світу – майже в 70–80% жінок протягом життя розвивається ММ [48]. При цьому від 50 до 75% випадків ММ безсимптомні й не потребують лікування.

Говорячи про причини росту міоматозних вузлів, слід зауважити, що реакція ММ на гормональний вплив відрізняється від нормального міометрія. Провокують зростання вузла як екзогенні чинники (гормони яєчників), так і ендогенні – безпосередня продукція естрадіолу в самому вузлі через механізми ароматизації (мРНК ароматази виявлено більш ніж у 90% ММ, на відміну від нормального міометрія, де вона не виявлялася) [49]. Особливістю міоматозних вузлів є суперекспресія в них прогестеронових рецепторів, внаслідок чого вони є чутливими до дії прогестерону, а тому антипрогестеронова терапія позитивно впливає на ММ.

Отже, гормональний вплив на ММ обумовлений наявністю естрогенових та прогестеронових рецепторів у міоматозному вузлі, переважним прогестеронзалежним ростом міоми, ароматизацією андрогенів в естрогени безпосередньо в міоматозних вузлах [50].

У жінок із ММ вивчався вплив таких препаратів гормональної терапії, зокрема МГТ [49], як:

- тиболон – отримано суперечливі результати: не знайдено значних відмінностей як порівняно з плацебо, так і з комбінацією естроген + прогестерон;
- естроген + прогестерон – отримано суперечливі результати: збільшення розміру ММ спостерігалось у 28% випадків, не було змін – у 41%; зменшення розміру – у 31% жінок;
- селективні модулятори естрогенових рецепторів – механізм впливу на ММ залишається невизначеним, у деяких дослідженнях зафіксовано значне зниження розмірів ММ.

Вважається, що майбутнє в лікуванні ММ належить комбінованим препаратам селективних модуляторів естрогенових рецепторів і естрадіолу, які наразі знаходяться на стадії розробки.

Окремо слід зупинитися на стромальних пухлинах із невизначеним злоякісним потенціалом (stromal tumor of undetermined malignant potential, STUMP), оскільки після ви-

далення ММ гістологічно її верифікують саме як такий тип пухлин. Це група пухлин із міометрія з остаточно невизначеним потенціалом злоякісності. Тобто це вже не ММ, але й не саркома. Питання лікування та спостереження в таких випадках залишаються контрверсійними. МГТ за пухлин даного типу не вивчалася, тому на сьогодні вона не призначається [51].

На ріст міоматозного вузла впливає не тільки доза естрадіолу та прогестерону, але й спосіб їхнього введення. Так, за їхнього перорального застосування 45% ММ лишається без змін, водночас не знайдено відмінностей у циклічному та безперервному режимах МГТ. За трансдермального застосування без змін лишається тільки 10% ММ, а в понад 50% випадків протягом перших 6 місяців спостерігається зростання вузлів [52].

З огляду на наявні сьогодні дослідження [52–54], можна зробити наступні висновки щодо МГТ пацієнток із ММ у менопаузі:

- вузли менше ніж 3 см дуже рідко дають зростання;
- клінічно значуще збільшення міоматозного вузла понад 25% до третього року МГТ спостерігається у 8,1% жінок;
- трансдермальний естрадіол найчастіше провокує зростання міоматозних вузлів;
- більш прийнятними є низькі дози прогестину в складі МГТ та внутрішньоматкова система з левоноргестрелом;
- найбільш активне спостереження за ММ слід проводити протягом перших 2 років МГТ, оскільки саме в цей період найвищим є ризик збільшення вузлів, у пізніший період вони ростуть вкрай рідко.

Отже, з погляду безпеки призначати МГТ варто за наявності безсимптомних ММ та за відсутності показань до хірургічного лікування, найбільш безпечно застосовувати МГТ за «старих» вузлів стабільного розміру. У процесі МГТ потрібно обов'язково проводити УЗД-моніторинг росту ММ (перші 2 роки – кожні 6 міс, потім – раз на рік) і в разі збільшення вузлів на понад 25% слід припинити МГТ і/або перейти на альтернативні засоби.

Загалом, безпечно отримувати МГТ може досить великий відсоток пацієнток із ММ, адже в близько 70% із тих жінок, які мають клінічно незначущі ММ (50–70% усіх пацієнток) розміри міом при МГТ не змінюються і навіть зменшуються [55]. Тобто для жінок з діагнозом «міома матки» МГТ здебільшого є безпечною і не становить істотного ризику.

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ПУБЛІКАЦІЇ ПРО МЕНОПАУЗУ

У 2024 році вітчизняними фахівцями в співпраці із західними експертами були виконані дослідження з метою оцінити ефективність комбінованих препаратів МГТ, що містять ультранизькі дози естрадіолу (Е) і дигидрогестерону (Д) (Е 0,5 мг / Д 2,5 мг) щодо вираженості симптомів менопаузи загалом, а також залежно від ІМТ і від етнічної приналежності (європеоїдні жінки, азіатки) [56]. Також оцінювався профіль безпеки та переносності МГТ. Це дозволило отримати додаткові дані для прийняття обґрунтованих клінічних рішень у терапії жінок із симптомами менопаузи.

Аналіз охоплював дані трьох клінічних досліджень за участю 1027 жінок (736 застосовували МГТ, 291 – плацебо):

- учасниці першого дослідження отримували Е 0,5 мг / Д 2,5 мг або плацебо протягом 13 тижнів (подвійне сліпе, рандомізоване європейське дослідження);
- учасниці другого дослідження отримували Е 0,5 мг / Д 2,5 мг або плацебо протягом 12 тижнів (подвійне сліпе, рандомізоване китайське дослідження);
- учасниці третього дослідження отримували Е 0,5 мг / Д 2,5 мг протягом 52 тижнів (відкрите європейське дослідження).

Середня тривалість лікування в групі МГТ становила 288,9 дня.

Загалом ультранизькі дози естрадіолу в поєднанні з дидрогестероном добре переносилися жінками в постменопаузі, без збільшення частоти небажаних явищ [56]:

- частка жінок, які мали ≥ 1 побічного явища, була подібною в групах МГТ і плацебо (50,1% і 49,5% відповідно);
- у групі Е 0,5 мг / Д 2,5 мг не було випадків РМЗ;
- частота виникнення акне та гіпертрихозу була низькою та подібною в групах МГТ і плацебо;
- у жодній групі не було повідомлень про збільшення маси тіла.

До закінчення лікування в європейських жінок, які приймали Е 0,5 мг / Д 2,5 мг, повідомлялося про значне поліпшення показника «припливи жару, пітливість» за шкалою оцінки симптомів менопаузи MRS (Menopause Rating Scale). Статистично значуще зниження середньодобової кількості приливів спостерігалося вже з третього тижня порівняно з плацебо й прогресивно зменшувалося на 4-му, 8-му тижнях та наприкінці лікування. Це є важливим показником, адже жінка може швидко отримати один із головних ефектів МГТ – зменшення менопаузальних проявів, що своєю чергою покращить комплаєнс лікування. Що важливо, зниження приливів у дослідженні не залежало від ІМТ та етнічної приналежності пацієнток.

В аналізі якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, у групі Е 0,5 мг / Д 2,5 мг спостерігалося статистично вірогідне покращення за всіма параметрами показників шкали MRS від вихідного рівня до кінця лікування – психологічного стану, пітливості, дискомфорту в ділянці серця, порушень сну, тривожності, вагінальної сухості.

Також отримано хорошу переносність ультранизьких доз естрадіолу й дидрогестерону: частота аменореї в групі МГТ становила $> 90\%$, водночас комбінація Е 0,5 мг / Д 2,5 мг не мала негативного впливу на вагу. Що важливо, такі ефекти МГТ не залежали від маси тіла пацієнток: більшість жінок не мали кровотеч або кровомазання при застосуванні ультранизьких доз естрадіолу з дидрогестероном у двох дослідженнях – частка жінок з аменореєю була зіставною в групах з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ [56]. Це важливо для жінок зі збільшеним ІМТ, оскільки вони мають підвищений рівень ароматизації естрогенів, що сумується з екзогенними естрогенами МГТ та може спричиняти мазальні виділення чи кровотечі.

Отже, проведений аналіз безпеки МГТ показав, що ультранизькі дози естрадіолу й дидрогестерону добре переносяться жінками в постменопаузі, без збільшення загальної частоти побічних явищ порівняно з плацебо. Разом зі сприятливим впливом на вазомоторні симптоми та якість життя пацієнток, ці висновки підтверджують доцільність використання ультранизьких доз естрадіолу та дидрогестерону в жінок у постменопаузі.

СПРИЙНЯТТЯ ЖІНКАМИ МЕНОПАУЗИ ТА МГТ: ДАНІ МАРКЕТИНГОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У грудні 2024 року було проведено маркетингове дослідження «Бар'єри на шляху жінок у менопаузі» за участю Української маркетингової групи (UMG) у формі онлайн-опитування 400 українських жінок 45–55 років із проявами менопаузи, які проживають у великих містах, з метою оцінити їхнє розуміння власної менопаузи, усвідомлення коли й до кого звертатися за допомогою, ставлення до МГТ – острахи та упередження, що сприяє прихильності до терапії тощо.

Дослідження охоплювало три основні групи жінок:

- I – звернулися до гінеколога й розпочали призначену МГТ;
- II – звернулися до гінеколога й відмовилися від призначеної МГТ;
- III – не зверталися до гінеколога, щось приймали для усунення симптомів менопаузи самостійно.

Учасниці дослідження різнилися за ставленням до свого здоров'я та сприйняттям менопаузи. Так, за проблем зі здоров'ям зазвичай звертаються до лікаря 88, 78 і 19% жінок I, II та III груп відповідно. Тобто лікарі контактують саме з тими жінками в менопаузі, які готові обстежуватися та лікуватися.

Менопаузу як стан, з яким потрібно звернутися до лікаря, сприймали 93, 89, і 28% жінок у групах I, II та III відповідно. Водночас переважна більшість жінок усіх груп (понад 80%) продемонструвала розуміння того, що менопауза має не тільки гінекологічні прояви, але й впливає на інші системи організму. Проблемним все ще лишається розуміння жінками початку пери- та менопаузи: майже 80% жінок усіх груп перші симптоми асоціюють з іншими станами й шукають причини на консультаціях лікарів різних спеціальностей. І лише коли менструації стають нерегулярними чи зникають зовсім, тоді 90% жінок вважають, що вже розпочався клімакс.

Щодо емоційного ставлення до вікових змін, 89% жінок I групи й 73% осіб II групи сприймають їх з острахом, тоді як в III групі лише половина (58%) жінок стурбовані, а решта сприймає ці зміни як належне (зазвичай у цієї категорії жінок прояви менопаузи менш виражені, тому й не викликають побоювань). Найбільшими страхами є втрата краси й привабливості, проблеми із серцево-судинною системою, ризик розвитку остеопорозу та онкологічної патології. Що цікаво, про побоювання щодо набору ваги, що зазвичай турбує багатьох жінок, зазначили тільки 1% учасниць дослідження в групі II.

Готовність до лікування менопаузальних симптомів виявили понад 80% жінок в перших двох групах, а в третій – 65%. Водночас уявлення про ризики та небезпеку відмови від терапії клімаксу мали лише 66 та 61% жінок у I і II групах відповідно, а в групі III – 44%.

У процесі дослідження було виявлено, що від виникнення перших симптомів менопаузи до звернення пацієнтки до лікаря може пройти до 3 років. З неочевидними симптомами вони звертаються зазвичай до терапевта, кардіолога, ендокринолога чи сімейного лікаря в момент абсолютного загострення – запаморочення, тахікардії, неможливості підніматися сходами, вираженої втоми тощо. У разі затримки місячних жінки можуть чекати на повне їх припинення до

одного року, після чого звертаються до гінеколога, щоб з'ясувати причину. Отже, основною причиною звернення до гінеколога є нестерпні вазомоторні симптоми в поєднанні з відсутністю менструацій.

Серед аргументів гінеколога, які переконали опитаних жінок приймати МГТ, були: швидке усунення симптомів та забезпечення правильного балансу гормонів в організмі, продовження молодості та відтермінування старіння, відсутність набору ваги від препаратів МГТ, продовження сексуального життя, профілактика остеопорозу, відсутність ризику виникнення захворювань внутрішніх органів, зменшення ризику інфаркту, інсульту та деменції.

Що важливо, більшість жінок (87%) I групи, яким була призначена МГТ, суворо дотримувались призначеної схеми лікування і 52% виявили готовність приймати терапію так

довго, як це призначить лікар. Серед поширених причин відмови від МГТ у II групі було те, що пацієнтки вважали гормональні препарати шкідливими через наявність можливих побічних ефектів й численних протипоказань, а також імовірне сприяння збільшенню ваги.

Отже, під час комунікації з пацієнткою в менопаузі найбільш ефективними аргументами лікаря для призначення МГТ є інформація про менопаузальні ризики (серцево-судинних захворювань, остеопорозу, деменції, сексуальних порушень) і про користь терапії (продовження повноцінного життя та молодості, реалізація нових життєвих планів). Основною мотивацією для тривалого прийому МГТ, на думку опитаних учасниць дослідження (80% в I групі, 61% у II групі, 51% у III групі), є постійна персональна підтримка з боку лікаря.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yang Z, Hu Y, Zhang J, et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Feb;33(2):87–92. DOI: 10.1080/09513590.2016.1248932
- Gompel A, Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. *Climacteric*. 2018 Aug;21(4):326–32. DOI: 10.1080/13697137.2018.1476483
- Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28; 324(4):369–80. DOI: 10.1001/jama. 2020.9482.
- Understanding the risks of breast cancer. [Internet]. British Menopause Society. 2021 Sep 10. Available from: <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2016/04/WHC-UnderstandingRisksOfBreastCancer-MARCH2017.pdf>
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. DOI: 10.1136/bmj.m3873
- Lyttinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan; 113(1):65–73. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6.
- Franke HR, Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas*. 2003; 46 Suppl 1:S55–S58. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.019.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jan;107(1):103–11. DOI: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019 Sep 28;394(10204):1159–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
- Mendoza N, Ramirez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. *MHT Eligibility Criteria. Maturitas*. 2022;166:65–85. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008
- Type of Menopausal Hormone Therapy May Influence Cancer Risk. [Internet]. Healio. 2024 May 24. Available from: www.healio.com/news/hematology-oncology/20240523/type-of-menopausal-hormone-therapy-may-influence-cancer-risk
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone Replacement Therapy and Endometrial Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol*. 1995 Feb;85(2):304–13. DOI: 10.1016/0029-7844(94)00383-0.
- Academic Committee of the Korean Society of Menopause; Lee SR, Cho MK, Cho YJ, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med*. 2020 Aug;26(2):69–98. DOI: 10.6118/jmm.20000.
- Mitra S, Lami M S, Ghosh A, et al. Hormonal Therapy for Gynecological Cancers: How Far Has Science Progressed toward Clinical Applications? *Cancers*. 2022 Feb 1;14(3):759. DOI: 10.3390/cancers14030759.
- Tian Y, Lin Y, Qu C, et al. Genetic risk impacts the association of menopausal hormone therapy with colorectal cancer risk. *Br J Cancer*. 2024 Jun;130(10):1687–96. DOI: 10.1038/s41416-024-02638-2.
- Camargo C, Goto Y, Zabaleta J, et al. Sex Hormones, Hormonal Interventions, and Gastric Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jan;21(1):20–38. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0834
- Bae JM. Hormonal Replacement Therapy and Risk of Thyroid Cancer in Women: A Meta-Epidemiological Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Menopausal Med*. 2021;27(3):141–5. DOI:10.6118/jmm.21023.
- Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169:610–5. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.589
- Mili FD, Hooper WC, Lally C, Austin H. The impact of co-morbid conditions on family history of venous thromboembolisms Whites and Blacks. *Thromb Res* 2011; 127:309–16. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.12.012
- Spannaol M, Heinemann LAJ, Dominh T, et al. Comparison of incidence / risk of venous thromboembolism (VTE) among selected clinical and hereditary risk markers: a community-based cohort study. *Thromb J*. 2005 Jul 20:3:8. DOI: 10.1186/1477-9560-3-8
- Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost*. 2003; Aug;1:1724–9. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00313.x
- Zoller B, Li X, Ohlsson H, et al. Age- and sex-specific seasonal variation of venous thromboembolism in patients with and without family history: a nationwide family study in Sweden. *Thromb Haemost*. Dec;110(6):1164–71. DOI: 10.1160/TH13-04-0320
- Van Vlijmen E, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016 Jul;14(7):1393–403. DOI: 10.1111/jth.13349
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *Br. Med. J*. 2019 Jan 9;364:k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810
- Panay N, Ang SB, Cheshire R, et al. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies – an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2024 Oct;27(5):441–57. DOI: 10.1080/13697137.2024.2394950.
- Де Вільєрс Т, Татарчук ТФ, Авраменко НВ, та інші. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. Репродуктивна ендокринологія. 2016. 1(27):8–25. DOI: 10.18370/2309-4117.2016.27.8-25
- De Villiers T, Tatarчук TF, Avramenko NV, et al. consensus on the management of patients in menopause. *Reproductive endocrinology*. 2016. 1(27):8–25. DOI: 10.18370/2309-4117.2016.27.8-25
- Slopien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas* 2018;117:6–10 DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009

28. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Dec 14;108(3):djv350. DOI: 10.1093/jnci/djv350.
29. Liao S, Li J, Wei W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(4):1061–5.
30. Rouen PA, Krein SL, Reame NE. Postmenopausal symptoms in female veterans with type 2 diabetes: glucose control and symptom severity. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24:496–505. DOI: 10.1089/jwh.2014.4863
31. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2016; Sep:91:153–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.06.001.
32. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, et al. Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Sep;101(9):3497–505. DOI: 10.1210/jc.2015-4063.
33. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Sacks, Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 1991 Oct 24;325(17):1196–204. DOI: 10.1056/NEJM199110243251702
34. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol / progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2402–7. DOI: 10.1210/jcem.84.7.5836
35. Barrett-Connor E, Laakso M. 1990 Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis.* 1990 Jul-Aug;10(4):531–4. DOI: 10.1161/01.atv.10.4.531
36. Słopień R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018 Nov;117:6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
37. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2020;135:82–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
38. Wang CH, Tseng YT, Hsu HY, Tseng YT. Hormone replacement therapy is associated with reduced liver cirrhosis risk and improved survival in treatment-naïve hepatitis B- and/or C- infected postmenopausal women: a nationwide long term population-based cohort study. *Journal of Hepatology.* 2022 Jul 21;17(7):e0271790. DOI: 10.1371/journal.pone.0271790
39. Hales CM, Servais J, Martin CB, Kohen D. Prescription drug use among adults aged 40–79 in the United States and Canada. *NCHS Data Brief.* 2019 Aug;(347):1–8.
40. Фемостон®. Інструкція з медичного застосування препарату. [Інтернет]. Нормативно-директивні документи МОЗ України. [цит. 2025 Берез 2]. Доступно: <https://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=6507>
41. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. DOI:10.1093/hropen/hoac009
42. Jakson I, Hirschberg AL, Gidlöf SB. Endometriosis and menopause – management strategies based on clinical scenarios. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023; 102: 1323–8. DOI:10.1111/aogs.14583.
43. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Menopause: Learn More – Hormonal therapy for menopause. [Internet]. Informed Health Online. 2023 Jan 12. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279309/?report=printable.
44. Feeley KM, Wells M. Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol.* 2001;54:435–40. DOI: 10.1136/jcp.54.6.435
45. Hamoda H, Panay N, Pedder H, et al. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health.* 2020;26(4):181–209. DOI: 10.1177/2053369120957514
46. Резолюція міжнародного форуму експертів із питань менопаузи. Репродуктивна ендокринологія. 2021 4(60):2–10. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.60.77-84
47. Resolution of The II International Menopause Expert Forum. *Reproductive endocrinology.* 2021 4(60):2–10. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.60.77-84
48. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Techatrasak K, et al. Menopausal hormonal therapy in surgically menopausal women with underlying endometriosis. *Climacteric.* Aug;25(4):388–94. DOI: 10.1080/13697137.2021.1998434.
49. Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, et al. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause.* 2020 Feb;27(2):238–42. DOI: 10.1097/GME.0000000000001438
50. Moro E, Degli Esposti E, Borghese G, et al. The Impact of Hormonal Replacement Treatment in Postmenopausal Women with Uterine Fibroids: A State-of-the-Art Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 30;55(9):549. DOI: 10.3390/medicina55090549
51. Moravsek MB, Bulun SE. Endocrinology of Uterine Fibroids: Steroid Hormones, Stem Cells, and Genetic Contribution. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015; 27:276–83. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000185
52. Ganesan R. Uterine smooth muscle tumour of uncertain malignant potential (STUMP): Where are we now? *Case Rep Womens Health.* 2020; 26:e00176. DOI: 10.1016/j.crwh.2020.e00176
53. Chang JJ, Hong GY, Oh YL, et al. Effects of Menopausal Hormone Therapy on Uterine Myoma in Menopausal Women. *J. Menopausal Med.* 2013;19:123–9. DOI: 10.6118/jmm.2013.19.3.123
54. Botia CP, Camarasa SC, Baixauli FR, Sanchez A C. Uterine Fibroids: Understanding their Origins to Better Understand their Future Treatments. [Internet]. *Journal of Tumor Research.* 2017, 3:3. Available from: <https://www.longdom.org/open-access-pdfs/uterine-fibroids-review-understanding-their-origins-to-better-understand-their-future-treatments.pdf>
55. Yang CH, Lee JN, Hsu SC, et al. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women—a 3-year study. *Maturitas.* 2002 Sep 30;43(1):35–9. DOI: 10.1016/s0378-5122(02)00159-7.
56. Stewart E A, Laughlin-Tommaso S K, Catherino W H. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 23;2:16043. DOI: 10.1038/nrdp.2016.43.
57. Tatarchuk T, Stevenson JC, Yu Q, et al. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and dydrogesterone in postmenopausal women: A pooled safety and tolerability analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2024;40(1):2375577. DOI: 10.1080/09513590.2024.2375577. □

РЕЗОЛЮЦІЯ VI МІЖНАРОДНОГО ФОРУМУ ЕКСПЕРТІВ ІЗ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Ф.А. Гафурова, к. мед. н., доцентка кафедри акушерства, гінекології та перинатальної медицини Ташкентського інституту вдосконалення лікарів, лікарка акушер-гінеколог, м. Ташкент, Узбекистан

Г.О. Гребеннікова, лікарка акушер-гінеколог Інституту репродуктивної медицини, виконавча директорка Казахстанської асоціації статевого та репродуктивного здоров'я, м. Алмати, Казахстан

О.Л. Громова, д. мед. н., доцентка кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., професорка, головна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», голова вченої ради клініки «Інститут планування сім'ї», м. Київ, Україна

О.О. Єфіменко, д. мед. н., провідна наукова співробітниця ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

Н.В. Косей, д. мед. н., професорка, завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професорка, чл.-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», головна наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

27 листопада 2024 р. відбувся VI Міжнародний форум експертів із менопаузальної гормональної терапії (МГТ) за підтримки Української асоціації гінекологів-ендокринологів. У заході взяли участь провідні фахівці Азербайджану, Вірменії, Грузії, Казахстану, Узбекистану та України. Експерти розглянули критерії прийнятності МГТ, особливості призначення цієї терапії та її профіль безпеки в менопаузальних жінок з ендометріозом, у пацієнок із міомою матки, обговорили нові дослідження, присвячені менопаузі та застосуванню МГТ.

Щодо онкологічних ризиків, у жінок із раком яєчників і товстого кишечника немає обмежень для призначення МГТ, а в жінок із раком ендометрія, шийки матки, легень, меланою, мутаціями генів BRCA1 та BRCA2 і негативними HR-рецепторами переваги МГТ перевищують ризики. За венозної тромбоемболії / тромбоемболії легеневої артерії в анамнезі важливою є відсутність гестагенного компонента в складі МГТ. У пацієнок із мігрєнями без аури можна застосовувати як естрогену, так і комбіновану МГТ. У випадках головного болю напруги можна призначати комбіновану МГТ із метаболічно нейтральним дидрогестероном. За метаболічного синдрому й захворювань органів травлення протипоказань до МГТ немає. Обмежується застосування МГТ під час гострих гепатитів та запальних захворювань кишечника, а за цирозів печінки МГТ протипоказана.

Під час взаємодії МГТ з іншими лікарськими засобами ефективність естрогенів та прогестагенів може порушуватися. МГТ може одночасно застосовуватися з багатьма лікарськими препаратами, за виключенням інгібіторів ароматаз, селективних модуляторів естрогенних рецепторів, протиепілептичних, антинеопластичних препаратів та імуносупресантів.

Велика кількість жінок з ендометріозом має симптоми менопаузи й потребує МГТ. Така терапія має бути індивідуалізована з урахуванням потреб пацієнтки, необхідно враховувати можливий рецидив ендометріозу та ризик малігнізації в пери- і менопаузі.

За безсимптомних міом можна призначати МГТ, якщо відсутні показання до хірургічного лікування, найбільш безпечно застосовувати МГТ за «старих» вузлів стабільного розміру. Водночас слід проводити УЗД-моніторинг росту міоматозних вузлів та припинити терапію, якщо виявлено ріст.

Проведений аналіз безпеки МГТ показав, що ультранизкі дози естрадіолу й дидрогестерону сприятливо впливають на вазомоторні симптоми та якість життя жінки в постменопаузі, добре переносяться без збільшення частоти побічних явищ порівняно з плацебо.

Ключові слова: резолюція, Міжнародний форум експертів із менопаузальної гормональної терапії, менопаузальна гормональна терапія, ендометріоз, міома матки, естрадіол, дидрогестерон.

RESOLUTION OF THE VI INTERNATIONAL FORUM OF EXPERTS ON MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

F.A. Gafurova, PhD, associate professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Tashkent Institute of Advanced Medical Education, obstetrician-gynecologist, Tashkent, Uzbekistan

H.O. Grebennikova, obstetrician-gynecologist, Institute of Reproductive Medicine, executive director of the Kazakhstan Association of Sexual and Reproductive Health, Almaty, Kazakhstan

O.L. Gromova, PhD, assistant professor, Obstetrics and Gynecology Department of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

N.F. Zakharenko, MD, professor, leading research fellow, Endocrine Gynecology Department, SI «All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», head of the scientific board of the clinic «Institute of Family Planning», Kyiv, Ukraine

O.O. Yefimenko, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI «All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

N.V. Kosei, MD, professor, head of the Department of Reproductive Health, SSI «Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI «All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», chief researcher of the Department of Reproductive Health, SSI «Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine», Kyiv, Ukraine, Ukraine

On November 27, 2024, the VI International Forum of Experts on Menopausal Hormone Therapy (MHT) was held with the support of the Ukrainian Association of Gynecologists-Endocrinologists. Leading specialists from Azerbaijan, Armenia, Georgia, Kazakhstan, Uzbekistan and Ukraine took part in the event. The experts reviewed the criteria for the MHT acceptance, the features of the appointment of this therapy and its safety profile in menopausal women with endometriosis, in patients with uterine fibroids, discussed new studies on menopause and the MHT.

Regarding oncological risks, there are no restrictions on the MHT use in women with ovarian and colon cancer. In women with endometrial, cervical, lung cancer, melanoma, with BRCA1 and BRCA2 gene mutations and negative HR receptors, the benefits of MHT outweigh the risks. In case of venous thromboembolism / pulmonary embolism in the anamnesis, the absence of a progestogen component in the composition of MHT is important. In patients with migraines without aura, both estrogen and combined MHT can be used. Combined MHT with metabolically neutral dydrogesterone can be prescribed for tension headache. There are no contraindications to MHT in metabolic syndrome and diseases of the digestive system. MHT is limited in acute hepatitis and inflammatory bowel diseases, and contraindicated in liver cirrhosis.

When MHT interacts with other drugs, the effectiveness of estrogens and progestogens may be impaired. MHT can be used simultaneously with many drugs, with the exception of aromatase inhibitors, selective estrogen receptor modulators, anticonvulsants, antineoplastic drugs and immunosuppressive drugs.

A large number of women with endometriosis have symptoms of menopause and need MHT. Such therapy should be individualized taking into account the needs of the patient, it is necessary to take into account the possible recurrence of endometriosis and the risk of malignancy in menopause.

MHT can be prescribed for asymptomatic uterine fibroids in the absence of indications for surgical treatment. MHT is safest for «old» nodes of stable size. During the MHT an ultrasound monitoring of the nodes growth is needed and therapy should be discontinued if growth is detected.

The analysis of the MHT safety showed that ultra-low doses of estradiol and dydrogesterone have a beneficial effect on vasomotor symptoms and quality of life of postmenopausal women, are well tolerated without an increase in the frequency of side effects compared to placebo.

Keywords: resolution, International Forum of Experts on Menopausal Hormone Therapy, menopausal hormone therapy, endometriosis, uterine fibroids, estradiol, dydrogesterone.