

РЕЗОЛЮЦІЯ ІІІ МІЖНАРОДНОГО ФОРУМУ ЕКСПЕРТІВ З ПИТАНЬ МЕНОПАУЗИ

26 ЛИСТОПАДА 2021 Р. ВІДБУВСЯ ІІІ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ ЕКСПЕРТІВ З ПИТАНЬ МЕНОПАУЗИ.
ТРАДИЦІЙНО ДО СКЛАДУ РОБОЧОЇ ГРУПИ ЕКСПЕРТНОЇ РАДИ ВВІЙШЛИ ПРОВІДНІ ФАХІВЦІ В ГАЛУЗІ ЕНДОКРИННОЇ
ГІНЕКОЛОГІЇ З БІЛОРУСІ, ВІРМЕНІЇ, ГРУЗІЇ, КАЗАХСТАНУ, КИРГИЗСТАНУ, УЗБЕКИСТАНУ ТА УКРАЇНИ.

ВСТУП

Згідно з даними ВООЗ, у світі спостерігається загальна тенденція до збільшення тривалості життя, водночас очікувана тривалість життя у жінок вища, ніж у чоловіків. За підрахунками, до 2030 р. у світі близько 1,2 млрд жінок (1/6 від усього населення планети) перебуватимуть у періоді постменопаузи, а тривалість життя, яке жінка проводитиме в менопаузі, сягатиме 50%. І хоча очікувана тривалість здорового життя, за даними ВООЗ, також зросла на 8% (із 58,3 у 2000 р. до 63,7 у 2019 р.), це пов'язано зі зниженням смертності, а не зі зменшенням кількості років, прожитих з інвалідністю. Інакше кажучи, збільшення тривалості здорового життя не встигає за зростанням загальної тривалості життя [1–4].

Дефіцит естрогенів значуще впливає як на здоров'я жінки, так і на її особисте та соціальне життя. Очевидно, що відсутність лікування симптомів дефіциту естрогенів, які турбують жінку в середньому віці, спричиняє зміну якості життя та погіршення загального стану здоров'я. Віддалені ж наслідки нелікованої менопаузи можуть призвести до інвалідизації внаслідок остеопоротичних переломів, серцево-судинних захворювань (ССЗ) тощо [5].

На сьогодні доведено, що менопаузальна гормональна терапія (МГТ), розпочата в період «вікна» терапевтичних можливостей, має протективний ефект щодо різних захворювань, асоційованих з віком. Нині МГТ визнана єдиним втручанням, яке знижує ризик ССЗ і цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) у здорових жінок середнього віку [6, 7].

Тож, здавалося б, лікар має чудову можливість подовжити здорове довголіття жінок у періоді менопаузи, але, як це буває, життя вносить свої корективи. Гормональна терапія для полегшення симптомів менопаузи була предметом численних дискусій протягом останніх двох десятиліть. На початку століття застосування МГТ було значно скорочено через занепокоєння щодо підвищення ризиків ССЗ, венозної тромбоемболії (ВТЕ), раку молочної залози (РМЗ) та цереброваскулярних порушень, яке виникло після публікації дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative, WHI). Результати подальших клінічних спостережень та розширених досліджень надали нові дані про вплив МГТ [5], а саме – важливість естрогенного й гестагенного компонентів у складі препарату і, в деяких випадках, шляху їх введення. Незважаючи на це, відсоток жінок, які застосовують МГТ, залишається низьким і, наприклад, в Україні та Казахстані становить близько 2%. Серед цих 2% лише одна з чотирьох жінок приймає препарати МГТ понад рік [8].

Існує низка підстав для такого низького відсотка жінок, які застосовують МГТ, основними з них є:

- Низька прихильність пацієнок до МГТ (через нерозуміння чинників менопаузи, її проявів, методів терапії, гормонофобію, відсутність налагодженого діалогу з лікарем та ін.).
- Настороженість лікарів через ймовірні ризики на тлі застосування МГТ (РМЗ, ВТЕ, ССЗ тощо).
- Труднощі, з якими стикається лікар під час призначення МГТ чи подальшого ведення пацієнок (незаплановані кровотечі, супутня патологія у жінки, як-от: міоми матки (ММ), варикозне розширення вен, артеріальна гіпертензія (АГ) тощо).

Отже, для покращення медичного супроводу жінок у менопаузі в межах ІІІ Форуму експерти акцентували увагу на новітніх даних щодо ризиків РМЗ та ВТЕ, впливі МГТ на ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та АГ, можливостях призначення МГТ пацієнткам із ММ та підвищенні прихильності жінок до терапії.

Ця резолюція була розроблена експертами з урахуванням консолідованих міжнародних рекомендацій щодо МГТ [7, 9–15] і результатів ключових наукових досліджень [16–23].

ВПЛИВ МГТ НА РИЗИК ССЗ

Відповідно до звіту статистики ССЗ Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC), до якого входять 56 країн-членів, попри стійке зниження смертності від ССЗ в багатьох країнах, кардіоваскулярна патологія залишається провідним чинником смерті в Європейському регіоні. Варто звернути увагу на те, що жінки страждають та помирають від ССЗ частіше, ніж чоловіки. У цифрах це 2,2 млн (47%) смертей від ССЗ серед жінок та 1,9 млн (39%) серед чоловіків [24].

Слід зазначити, що у жінок ССЗ розвиваються пізніше, ніж у чоловіків. Це пояснюється тим, що, хоча традиційні чинники ризику ССЗ є спільними як для чоловіків, так і для жінок, чинники ризику, пов'язані з репродуктивним анамнезом жінки, вкрай важливі. Наразі відомо, що менопауза – незалежний чинник ризику ССЗ.

Механізм збільшення ризику ССЗ в менопаузі є комплексним. Дефіцит естрогену і підвищений рівень андрогенів (особливо вільного тестостерону) в менопаузі спричиняють зміщення ліпідів у бік проатерогенного профілю зі зростанням рівня циркулювального загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів і зниженням ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Менопауза сприяє зміні розподілу жирової тканини, висцеральному ожирінню та зниженню рівня чутливості до інсуліну з підвищенням ризику розвитку метаболічного синдрому

і ЦД-2. У жінок у постменопаузі посилюється утворення вільних радикалів кисню, що призводить до прозапального стану, який сприяє гіперкоагуляції, атерогенезу, ендотеліальній дисфункції, збільшенню периферичного судинного опору й АГ (рис. 1) [25].

Окрім вищезгаданих чинників, ризик ССЗ додатково підвищують наявні в жінки вазомоторні симптоми. Відповідно до метааналізу, який охоплював понад 200 тисяч жінок, вазомоторні симптоми збільшують загальний ризик ССЗ на 48%, ІХС на 34% та інсульту на 30% [14]. Саме ІХС та інсульт посідають перше і друге місця у структурі смертності серед ССЗ у жінок (38 та 26% відповідно) [24].

Згідно з опублікованою у 2020 р. науковою позицією Американської асоціації серця (American Heart Association, АНА), МГТ (ініційована в жінок віком менш як 60 років або протягом 10 років після настання менопаузи для полегшення її симптомів і профілактики чи лікування остеопорозу) сьогодні є єдиним втручанням, яке знижує ризик ССЗ і ЦД-2 у здорових жінок середнього віку [7].

У щоденній практичній діяльності гінекологи стикаються з питаннями оцінювання співвідношення користь/ризик МГТ, зокрема й серцево-судинного ризику. У разі розгляду питання можливості застосування МГТ у категорії жінок із супутніми захворюваннями доцільне залучення інших фахівців (кардіолога, ендокринолога), задля всебічного мультидисциплінарного оцінювання балансу користі та ймовірних ризиків МГТ.

Консенсусна заява кардіологів, гінекологів та ендокринологів європейських країн виокремлює такі практичні аспекти під час розв'язання питання про призначення МГТ [14]:

- Дози і схеми МГТ, а також вік жінки є визначальними чинниками безпеки терапії.
- Перед призначенням МГТ слід провести оцінювання серцево-судинних чинників ризику.

- Якщо неможливо точно оцінити ризик ССЗ, рекомендується визначити коронарний кальцієвий індекс за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії.
- МГТ не рекомендована жінкам із високим ризиком ССЗ і перенесеними серцево-судинними подіями.

Класичні чинники ризику ССЗ поділяють на дві великі групи:

- немодифіковані (вік, стать);
- модифіковані (куріння, дисліпідемія, АГ, ожиріння, діабет).

Класифікація ризику ССЗ, ухвалена та опублікована Європейським товариством кардіологів і 12 медичними асоціаціями у 2021 р., представлена в таблиці 1 [26].

МОЖЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ МГТ ПАЦІЄНКАМ З АГ

АГ є крайім поширеним захворюванням серед жінок середнього віку. Згідно з даними ВООЗ, більш як 40% жінок віком 45–59 років мають той чи інших ступінь АГ, тобто практично кожна друга жінка в менопаузі [27]. Тож перед лікарем-гінекологом постає питання, чи можна призначити МГТ жінці з АГ. Вартий уваги факт, що АГ входить до топ-5 причин скасування вже призначеної МГТ лікарями інших спеціальностей [28].

Відповідно до актуальних рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) [29]:

- наявні на сьогодні докази свідчать про відсутність підвищення артеріального тиску (АТ) у жінок під впливом МГТ;
- МГТ не протипоказана жінкам з АГ;
- жінкам з АГ можна призначити МГТ на тлі адекватного контролю АТ антигіпертензивними препаратами.

Нові дані аналізу з когорти французького когортного дослідження E3N (n = 98 995), опубліковані 2021 р., надали

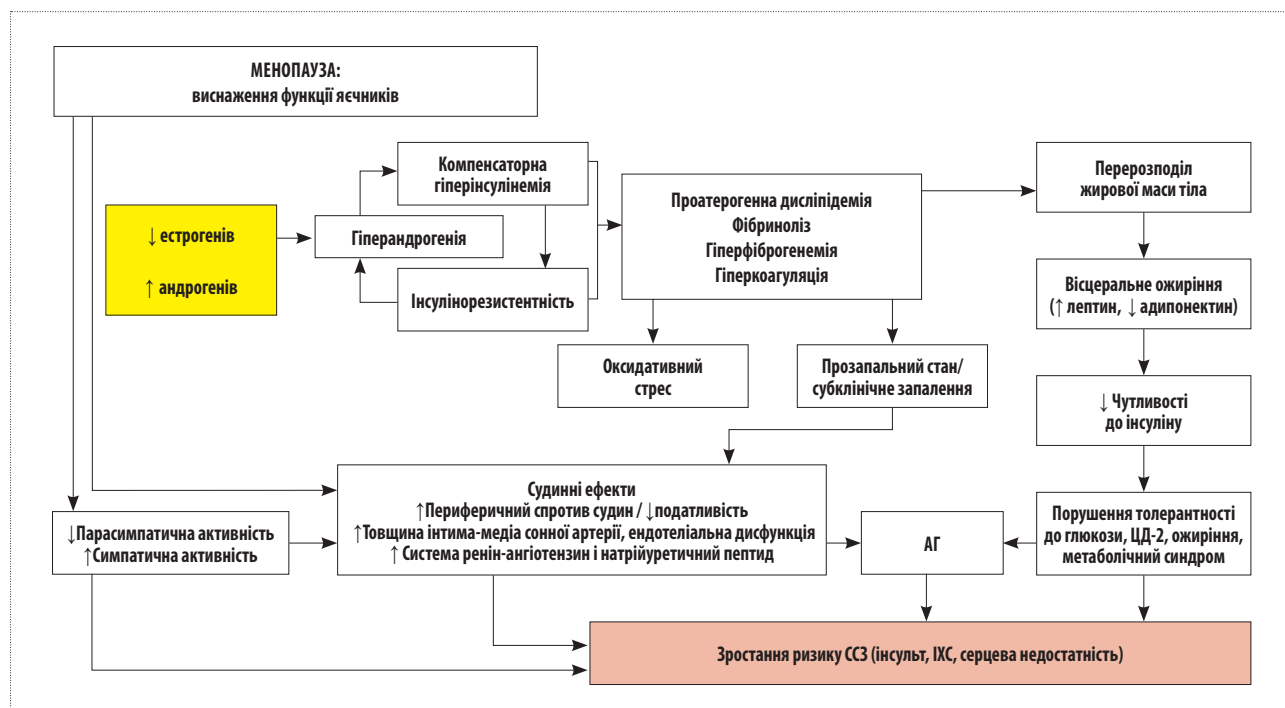


Рисунок 1. Механізм підвищення ризику ССЗ у жінок у менопаузі [25]

Таблиця 1. Класифікація ризику ССЗ [26]

Категорія пацієнтів	Підгрупа	Категорія ризику
Практично здорові		
Пацієнти без встановлених атеросклеротичних ССЗ, діабету, хронічної хвороби нирок (ХХН), сімейної дисліпідемії NB: оцінювання 10-річного ризику смерті від ССЗ за шкалою SCORE-2 (Systematic COronary Risk Evaluation)	< 50 років	Від низького до високого ризику
	50–69 років	Від низького до дуже високого ризику
	≥ 70 років	Від низького до дуже високого ризику
Хронічна хвороба нирок		
ХХН без діабету чи атеросклеротичного ССЗ	ХХН середньої тяжкості	Високий ризик
	Тяжка ХХН	Дуже високий ризик
Сімейна гіперхолестеринемія		
Асоційована зі значно підвищеними рівнями холестерину		Високий ризик
ЦД-2		
Пацієнти з ЦД 1-го типу віком понад 40 років також можуть бути класифіковані за цими критеріями	Добре контрольований нетривалий (< 10 років) ЦД без ураження цільових органів і без додаткових чинників ризику атеросклеротичного ССЗ	Середній ризик
	ЦД без атеросклеротичного ССЗ та/або тяжкого ураження цільових органів, що не відповідає критеріям помірного ризику	Високий ризик
	ЦД з атеросклеротичним ССЗ та/або тяжким ураженням цільових органів	Дуже високий ризик
Встановлені атеросклеротичні ССЗ		
Встановлені клінічно (гострий інфаркт міокарда, гострі коронарні синдроми, реваскуляризація, інсульт, транзиторна ішемічна атака, аневризма аорти, периферичне захворювання артерій) або в результаті візуалізації (бляшки > 50% на коронарних, сонних та інших артеріях). Візуалізація не включає деяке підвищення таких параметрів, як товщина інтима-медіа сонної артерії		Дуже високий ризик

більш поглиблене розуміння ризику АГ під час застосування МГТ. До аналізу ввійшли дані 49 905 жінок (середній вік 54,2 ± 4,3 року), які використовували МГТ і не мали АГ на момент включення [25]:

- Порівняно з жінками, які ніколи не використовували МГТ, ті, хто коли-небудь застосовував МГТ, мали підвищений ризик уперше виниклої АГ (відносний ризик (ВР) 1,07, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,02–1,12) з поправкою на індекс маси тіла та інші потенційні чинники.
- Не було значущої різниці в ризику АГ у разі використання пероральних і трансдермальних естрогенів (ВР 1/4 1,09; 95% ДІ: 1,04–1,14 і ВР 1/4 1,03; 95% ДІ: 0,99–1,07 відповідно).
- Щодо ролі прогестагену, то застосування прегнанів (медрогестрону, хлормадидону ацетату, ципротенону, медроксипрогестерону ацетату) і норпреганів (номегестролу ацетату, промегестрону) було достовірно пов'язане з підвищенням ризику АГ на 12 і 6% відповідно (ВР 1/4 1,12; 95% ДІ: 1,06–1,19 і ВР 1/4 1,06; 95% ДІ: 1,01–1,13 відповідно).
- Застосування дидрогестерону не було пов'язане з підвищеним ризиком АГ (ВР 1/4 0,99; 95% ДІ: 0,94–1,05).

Не виявлено жодних відмінностей у ризику залежно від тривалості використання, часу після першого застосування, тривалості менопаузи або часу, що минув від моменту останнього застосування МГТ [30].

На рисунку 2 представлено алгоритм індивідуалізації призначення МГТ залежно від ризику ССЗ [18].

Отже, мультидисциплінарний підхід до пацієнок із симптомами менопаузи, ретельне оцінювання чинників ризику ССЗ і призначення МГТ зі сприятливим профілем безпеки можуть допомогти не тільки полегшити симптоми менопаузи й забезпечити необхідний баланс користь/ризик, але й сприяти здоровому та повноцінному довіголіттю.

МОЖЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ МГТ ПАЦІЄНКАМ ІЗ ММ

ММ – одна з найпоширеніших гінекологічних патологій у жінок. ММ мають характерні риси перебігу, а саме [16, 31]:

- Найвища захворюваність (особливо дебют симптомів) спостерігається в пізньому репродуктивному періоді та в ранній перименопаузі. За статистикою, до 80% жінок віком 50 років (тобто переважна більшість) страждають від цього захворювання.
- Характерною ознакою ММ є її чутливість як до естрогену, так і до прогестерону.

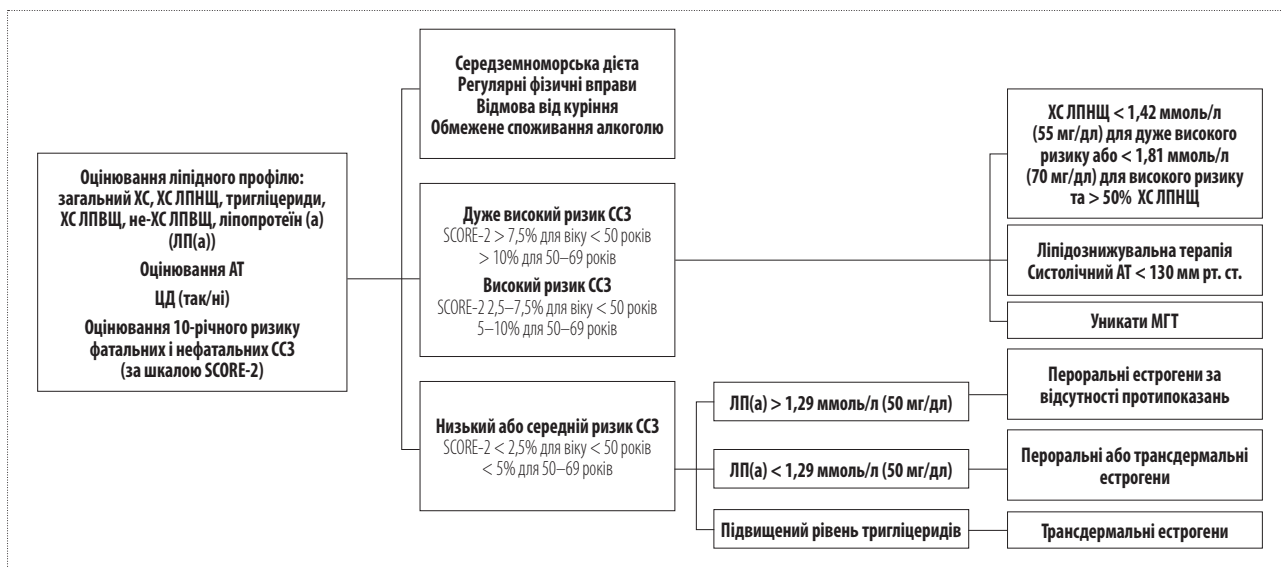


Рисунок 2. Алгоритм індивідуалізації призначення МГТ залежно від ризику ССЗ [18]

• ММ здатна до росту (як швидкого, так і повільного), регресії і навіть повного зникнення в менопаузі (природній або штучній).

Наразі широко обговорюється застосування МГТ у жінок у менопаузі з ММ, що ґрунтується на чутливості цих доброякісних пухлин до статевих стероїдів. Наявні дані щодо впливу різних гормональних препаратів на ММ є суперечливими. Огляд 2019 р. продемонстрував значну неоднорідність даних (табл. 2) [19].

Проблематика застосування МГТ у жінок, які мали в анамнезі або мають зараз ММ, натеper вивчена недостатньо. Деякі дослідження, що показали збільшення розміру ММ, використовували різні схеми прогестину, зокрема різні дози медроксипрогестерону ацетату, що підкреслює значну роль типу прогестину в рості міоми. Крім того, у дослідженнях найчастіше використовували кон'югований кінський естроген (ККЕ) [19]. Отже, загальна неоднорідність даних, невеликі розміри вибірки, використання «застарілих» компонентів МГТ обмежують узагальнення результатів та екстраполяцію їх на застосовувану наразі терапію.

Варто зазначити, що ММ не є протипоказанням до МГТ. Як і в разі рутинного призначення, необхідно співвідносити переваги МГТ та можливі ризики. У разі ММ переваги МГТ щодо полегшення симптомів менопаузи, профілактики ССЗ, остеопорозу, значного покращення якості життя та інших аспектів перевищують можливі ризики росту доброякісного новоутворення (який, до речі, зовсім не обов'язково відбудеться).

Сьогодні лікарі мають в арсеналі сучасні методи лікування ММ. Один із них – рентген-ендоваскулярна емболізація маткових артерій (ЕМА). ЕМА є дуже поширеною терапевтичною опцією та значною мірою розв'язує проблему ММ, що підтверджується багаторічним досвідом як світових, так і українських фахівців. Згідно з результатами спостережень лікарів відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (Київ), ЕМА сприяє істотному зменшенню об'єму матки та вузла.

ЕМА можна застосовувати:

- до призначення МГТ жінкам із симптомною ММ;
- на тлі МГТ, якщо спостерігається ріст ММ.

Експерти наголошують на таких пунктах для ефективного медичного супроводу жінок із ММ [31,32]:

- Пацієнтки з ММ потребують особливо ретельного спостереження і добору МГТ.
- Регулярне обстеження жінки з метою відстеження динаміки ММ дасть змогу знизити ризик ускладнень терапії.
- Будь-яке швидке збільшення розміру ММ має бути досліджене, водночас застосування МГТ необхідно припинити.
- Під час вибору препарату для МГТ слід віддавати перевагу лікарським засобам, що містять естрадіол у поєднанні з метаболічно нейтральним прогестагеном (наприклад, дидрогестероном), а також по можливості застосовувати мінімально ефективні дози.

Таблиця 2. Огляд досліджень щодо впливу МГТ на ММ [19]

Тиболон (5 досліджень, 237 жінок)	Естроген/прогестерон (13 досліджень, 914 жінок)	Селективні модулятори рецепторів естрогену (2 дослідження, 102 жінки)
<ul style="list-style-type: none"> • Суперечливі результати • Немає істотного впливу на ріст ММ при порівнянні з плацебо та естроген-прогестиновою терапією • В одному дослідженні виявлена значна відмінність у термінах росту ММ 	<ul style="list-style-type: none"> • Суперечливі результати • Значний вплив на збільшення ММ та знову виявлені міоми в менопаузі • Не було значного збільшення розмірів ММ, хоча тенденція до збільшення спостерігалася 	<ul style="list-style-type: none"> • Вплив на ММ значною мірою невідомий • Істотне зменшення розмірів ММ

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ МГТ ЩОДО РМЗ І ВТЕ: НОВІ ДАНІ

Ризик РМЗ та МГТ

Наприкінці 2020 р. у Великій Британії Y. Vinogradova та співавт. опублікували метааналіз, що включив два ієрархічних дослідження типу «випадок-контроль» (на основі баз даних первинної медичної допомоги QResearch та Clinical Practice Research Datalink (CPRD), що охоплюють період у 21 рік, із 1998 по 2018 р.), до яких відбирали парні випадки за віком, установою та індексною датою. До дослідження ввійшло 556 109 жінок 50–79 років; 98 611 осіб із діагнозом РМЗ та 457 498 без РМЗ. Загальні висновки дослідження [20]:

- Тривале застосування системної МГТ пов'язане з підвищеним ризиком РМЗ, передусім через такі прогестагени, як медроксипрогестерон, норетистерон і левоноргестрел.
- У разі комбінованої МГТ збільшення ризику було найвищим для норетистерону і найнижчим для дидрогестерону.
- Довгострокова монотерапія естрогенами й короткострокова комбінована терапія естрогеном + прогестагеном у минулому (< 5 років) не були пов'язані з підвищеним ризиком.

Наслідки для жінок, які застосовували МГТ у віці 50–59 років, продемонстрували:

- Тривале використання системної МГТ пов'язане з підвищеним ризиком РМЗ, здебільшого через медроксипрогестерон, левоноргестрел і норетистерон.
- Додатковий ризик РМЗ у разі застосування МГТ з дидрогестероном був відсутній, як і під час уживання тільки естрадіолу.

Це масштабне дослідження вкотре підтверджує гіпотезу про слабший ефект щодо збільшення ризику РМЗ або його відсутність під час застосування менш андрогенних прогестагенів у складі комбінованої МГТ.

В опублікованій у 2021 р. позиції Міжнародного товариства менопаузи (International Menopause Society, IMS) наголошується, що зв'язок потенційного ризику РМЗ з МГТ є нечастим і не більш поширеним явищем, ніж інші ендогенні та пов'язані зі способом життя чинники ризику. Безумовно, потрібно враховувати всі переваги та ризики МГТ під час розгляду питання щодо призначення та/або продовження терапії [33].

Питання персоналізації МГТ дедалі частіше обговорюється науковцями в усьому світі. Так, S. Rozenberg та співавт. опублікували статтю щодо індивідуального підходу до призначення МГТ у жінок із передчасною недостатністю яєчників та природною менопаузою залежно від ризику РМЗ (рис. 3) [34].

Для оцінювання ризику РМЗ широко застосовують онлайн-калькулятори:

- Модифікований калькулятор Gail – <https://bcrisktool.cancer.gov/>.
- BOADICEA – <https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>.
- BRACAPRO – <https://projects.iq.harvard.edu/bayesmendel/brcapro>.
- Модель CLAUS IBIS II, відому як модель Tyrer-Cuzick, – <https://ems-trials.org/riskevaluator/>.

У більшості жінок цей ризик низький (< 3%), і МГТ у цьому аспекті буде безпечною терапевтичною опцією.

Під час обговорення експертами Форуму було ухвалене рішення про розробку власного калькулятора ризику РМЗ українською мовою. Тож лікарі отримають чудовий інструмент, що допоможе в оцінюванні ризику РМЗ та індивідуальному підході до призначення МГТ.

Часто жінка, яка потребує МГТ, має пухлиноподібні новоутворення молочної залози. Наявний зараз або в анамнезі РМЗ – це абсолютне протипоказання до застосування гормональної терапії. Але, на жаль, не поодинокі випадки відмови від призначення МГТ пацієнткам, які мають

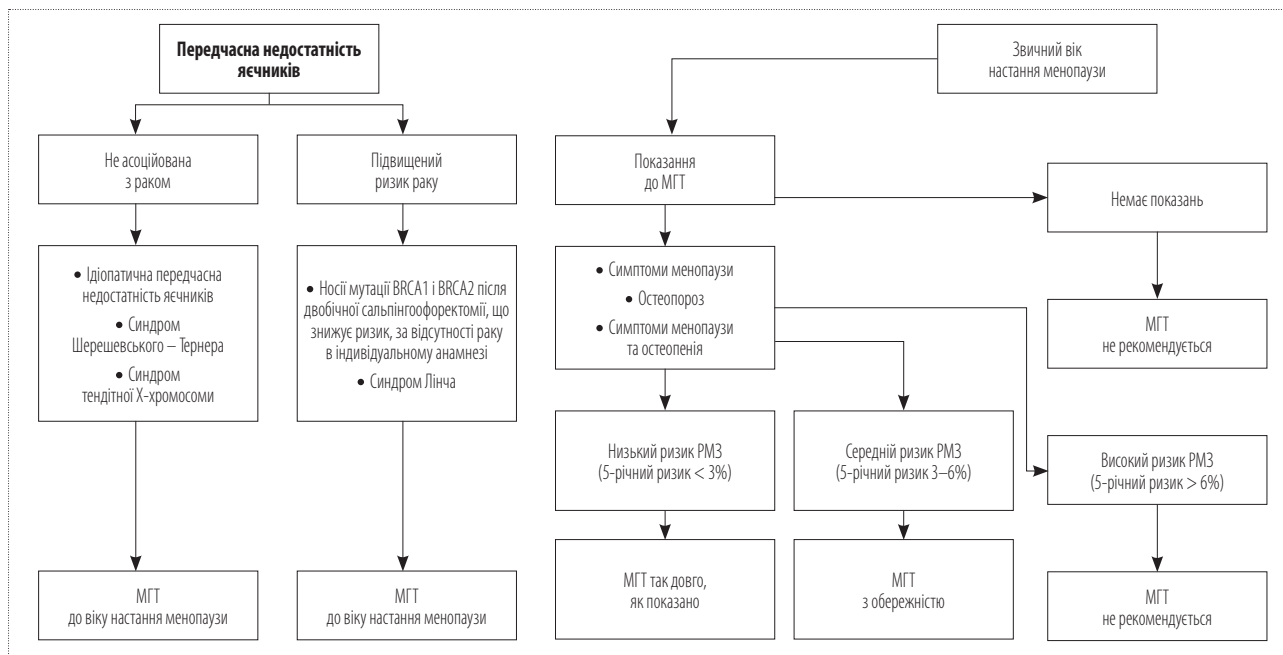


Рисунок 3. Алгоритм індивідуалізації МГТ у жінок із передчасною недостатністю яєчників та природною менопаузою залежно від ризику РМЗ [34]

доброякісні новоутворення. Національний коледж акушерів і гінекологів Франції (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, CNGOF) та Група з дослідження менопаузи і гормонального старіння (Groupe d'Etude sur la Ménopause et le vieillissement hormonal, GeMVi) розробили алгоритм ухвалення рішення щодо старту або продовження МГТ у жінок із виявленими пухлиноподібними новоутвореннями відповідно до чотирьох радіоклінічних ситуацій: відсутність аномалії, рідинне пухлинне новоутворення, солідне доброякісне та злоякісне новоутворення (рис. 4). Варто зауважити, що доброякісні новоутворення молочної залози не є протипоказанням до МГТ [15].

На основі зазначеного вище можна резюмувати:

- Зв'язок потенційного ризику РМЗ з МГТ спостерігається рідко і не перевищує інші ендогенні та пов'язані зі способом життя чинники ризику.
- Тільки естрогенна МГТ і естроген-прогестагенна МГТ, що містить мікронізований прогестерон або дидрогестерон, пов'язані з більш низьким ризиком РМЗ порівняно з іншими комбінованими схемами МГТ.
- Призначення МГТ слід індивідуалізувати залежно від ризику РМЗ.
- Необхідна розробка практичного інструмента (калькулятора) ризику РМЗ для лікарів.

Ризик ВТЕ та МГТ

ВТЕ є рідкісним, але серйозним ускладненням, пов'язаним із МГТ [21]. У відповідь на скорочення застосування МГТ удвічі після того, як у двох великих дослідженнях [35] було порушено питання щодо безпеки МГТ (включно з ризиком ВТЕ), низка зарубіжних товариств із вивчення менопаузи оновила свої клінічні рекомендації з менеджменту жінок у менопаузі [9, 10, 12]. Ключовою була потреба інформування жінок про ризику та переваги МГТ, щоб вони могли зробити відповідний вибір лікування, однак ці рекомендації стосувалися МГТ загалом, відмінності робили тільки між пероральними і трансдермальними формами естрогенів. Рекомендації зауважували на необхідності подальшого вивчення ризиків

ВТЕ при застосуванні різних типів МГТ, зокрема прогестагенів у складі комбінованої МГТ. Адже попередні дослідження, у яких оцінювали ризик ВТЕ, або не робили відмінностей між типами естрогенів і прогестагенів, або їх потужності було достатньо тільки для аналізу найпоширеніших препаратів.

Останніми роками з'явилися поглиблені дослідження впливу різних типів МГТ на ризик ВТЕ. У 2019 р. у Великій Британії Y. Vinogradova та співавт. опублікували метааналіз двох когортних досліджень типу «випадок-контроль», що включив 80 396 жінок віком 40–79 років з основним діагнозом «венозна тромбоемболія», який був встановлений у період із 1998 до 2017 р., та 391 494 жінки як групу контролю, відібраних за віком, установою та датою настання події [21].

Результати дослідження свідчать:

- Вживання препаратів, що містили ККЕ, асоціювалося з вищим ризиком ВТЕ порівняно з тими, що містили естрадіол.
- Комбінована МГТ з синтетичними гестагенами, як от норетистерон, медроксипргестерон, норгестерел, дроспіренон, продемонструвала достовірне підвищення ризику ВТЕ.
- Серед комбінованої МГТ тільки МГТ з дидрогестероном не показала статистичного підвищення ризику ВТЕ незалежно від віку, індексу маси тіла, а також режиму й дози.

Отже, при призначенні гормональної терапії важливо звертати увагу на її естрогенний і гестагенний компоненти задля мінімізації ймовірності виникнення серйозних ускладнень.

Комбінація естрадіол (Е) / дидрогестерон (Д) доведено не підвищує ризику ВТЕ, ба більше, як було продемонстровано в дослідженні M. Pirog та співавт. (2017), її ультранизькі дози (Е 0,5 мг / Д 2,5 мг) здатні навіть посилювати фібриноліз завдяки зниженню рівнів інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1) [22].

Зовсім новий погляд на профіль безпеки естрогенів залежно від шляху введення надали M. Blondon та співавт. (2021) за результатами ретроспективного когортного дослідження за участю 51 571 жінки віком 40–89 років без ризику тромбозів

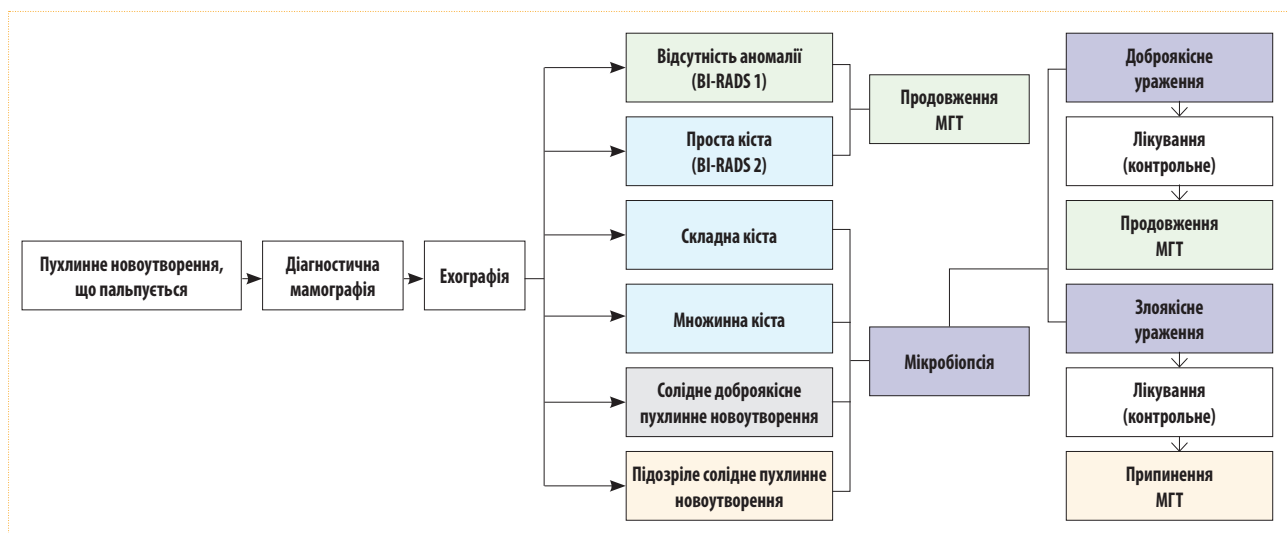


Рисунок 4. Алгоритм ухвалення рішення щодо старту або продовження МГТ у жінок із виявленими пухлиноподібними новоутвореннями молочної залози [15]

в анамнезі. Досліджували ВР ВТЕ для різноманітних естрогенів (з корективами щодо віку, раси, індексу маси тіла та стратифікацією за регулярним чи епізодичним застосуванням гормональної терапії), які порівняли з використанням ККЕ. Не було виявлено відмінностей у ризику виникнення ВТЕ, пов'язаного з застосуванням перорального естрогену (ВР 0,96, 95% ДІ 0,64–1,46) та трансдермального естрогену (ВР 0,95, 95% ДІ 0,60–1,49). Автори наголошують, що така знахідка не є результатом методологічних відхилень [23].

Безсумнівно, подальше поглиблене вивчення безпеки різних типів МГТ щодо ВТЕ вкрай важливе.

ПРИХИЛЬНІСТЬ ЖІНОК ДО МГТ

Прихильність до лікування визначається як «ступінь відповідності поведінки людини рекомендаціям медичного працівника» [36]. Вважається, що вона складається з трьох компонентів: виконання призначення, постійність і дотримання режиму.

Прихильність МГТ та терапії інших захворювань у період менопаузи відіграє велику роль у збереженні здоров'я жінок. Статистичні дані свідчать про сумний факт: приблизно половина жінок, які страждають від симптомів дефіциту естрогенів, не звертається по медичну допомогу, а тема клімаксу донині залишається табуованою в багатьох суспільствах [37,38].

Просвітницька робота з жінками – один із перших важливих кроків на шляху поліпшення прихильності до терапії та покращення результатів лікування. Саме лікарі повинні відігравати більш активну роль, щоб вплинути на поведінку своїх пацієнток і допомогти їм подолати страхи та тривожність щодо терапії клімактеричних розладів. У діалозі з пацієнткою психологи радять користуватися правилом «три ніколи» й «одне завжди»:

Ніколи:

- Не брати під сумнів обґрунтованість заперечень пацієнтки.

- Не сперечатися з пацієнткою.

- Не перебивати пацієнтку.

Завжди:

- Робити комплімент запереченню.

Заперечення слід сприймати не як агресію, а радше як запитання, на яке необхідно дати чітку відповідь. Існує алгоритм роботи із запереченнями, який здатний істотно полегшити комунікацію з пацієнткою та складається з таких кроків:

- Уточнення (для чіткого розуміння суті заперечення).

- Згода (хвалимо пацієнтку за те, що вона цікавиться питанням, і погоджуємося, що такий погляд наявний).

- Даємо альтернативу (одночасно наявна інша думка тощо; при цьому важливо не використовувати «але»).

- Чітка аргументація.

- Запитання (чи згодна пацієнтка з аргументами лікаря).

Окрім того, для ефективного діалогу психологи наголошують на необхідності врахування типу особистості жінки: чи це емоційний тип, коли жінка прислухатиметься до більш емоційно забарвлених аргументів, чи раціональний тип, коли жінці ліпше підійдуть раціональні доводи, результати досліджень тощо.

Трьома китами підвищення комплаєнсу є довіра між лікарем і пацієнткою, мова вигод (що саме жінка отримає, якщо буде дотримуватися терапії) і врахування типу особистості жінки. Ці прості кроки здатні значно покращити взаємодію лікар – пацієнтка та сприяти прихильності терапії.

ВИСНОВОК

Саме діяльність лікарів є одним із головних чинників на шляху збереження здоров'я і загальної якості життя жінок, які страждають від симптомів клімаксу. Сподіваємося, ця резолюція допоможе поліпшити клінічні підходи до медичного супроводу пацієнток, що сприятиме підтримці їхнього активного та здорового довголіття.

УЧАСНИКИ ФОРУМУ	
Агабабян Лариса Рубенівна	к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології факультету вдосконалення лікарів Самаркандського медичного інституту, м. Самарканд, Узбекистан
Бегімбекова Ляззат Миктибеківна	к. мед. н., доцент, акушер-гінеколог вищої категорії, завідувачка кафедри акушерства, гінекології і педіатрії Міжнародного казахсько-турецького університету імені Х.А. Ясаві, м. Шимкент, Казахстан
Гафурова Феруза Ахрарівна	д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології і перинатальної медицини Ташкентського інституту вдосконалення лікарів, м. Ташкент, Узбекистан
Гегечкорі Манана Анзорівна	Академічний доктор медицини, клінічний професор Тбіліського державного медичного університету, президент Грузинської асоціації гінекології та ендокринології, лікар-репродуктолог, керівник академічного дослідницького напрямку в репродуктивній клініці імені З. Сабахтарашвілі, м. Тбілісі, Грузія
Гребеннікова Галина Олександрівна	Магістр медичних наук, акушер-гінеколог Інституту репродуктивної медицини, виконавча директорка Казахстанської асоціації статевого та репродуктивного здоров'я, м. Алмати, Казахстан
Громова Олександра Леонідівна	д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Єрмоленко Тетяна Олексіївна	д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна
Єфіменко Ольга Олексіївна	д. мед. н., провідний науковий співробітник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна
Занько Олена Василівна	к. мед. н., старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

Іманкулова Балкенже Жаркемівна	к. мед. н., завідувачка відділу амбулаторної гінекології Клінічного академічного департаменту жіночого здоров'я Корпоративного Фонду University Medical Center, м. Нур-Султан, Казахстан
Кангельдієва Айгуль Аманбеківна	д. мед. н., професор, керівниця Клініки репродуктивного здоров'я і ДРТ, м. Бішкек, Киргизстан
Кирилова Олена Миколаївна	к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології Білоруського державного медичного університету, м. Мінськ, Білорусь
Копобаєва Ірина Леонідівна	Акушер-гінеколог, асистент-професор кафедри акушерства та гінекології Карагандинського медичного університету, м. Караганда, Казахстан
Косей Наталія Василівна	д. мед. н., професор, завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна
Крістесашвілі Дженаро	Професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології медичного факультету Тбіліського державного університету імені І. Джавахішвілі, віцепрезидент Грузинської асоціації репродуктивного здоров'я, заступник директора Центру репродуктивної медицини «Універсі», м. Тбілісі, Грузія
Мирзабекова Гульнар Турарівна	лікар – акушер-гінеколог вищої категорії Центру молекулярної медицини, м. Алмати, Казахстан
Мищенко Лариса Анатоліївна	д. мед. н., завідувачка відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна
Педаченко Наталія Юріївна	д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Персоян Інна Георгіївна	к. мед. н., акушер-гінеколог, гінеколог-ендокринолог, завідувачка жіночої консультації МЦ «Астхк», президентка Вірменської антивікової медичної асоціації, м. Єреван, Вірменія
Пирогова Віра Іванівна	д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна
Татарчук Тетяна Феофанівна	д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна
Тєлова Оксана Олександрівна	к. мед. н., доцент, декан факультету підвищення кваліфікації та перепідготовки кадрів Білоруського державного медичного університету, м. Мінськ, Білорусь
Якубова Олтіной Абдуганієвна	д. мед. н., завідувачка кафедри акушерства і гінекології факультету вдосконалення лікарів Андижанського державного медичного інституту, м. Андижан, Узбекистан
Яшина Олена Григорівна	к. мед. н., лікар вищої кваліфікаційної категорії, провідний фахівець клініки «Медіком», м. Київ, Україна

Матеріал підготовлений на замовлення ТОВ «Абботт Україна»

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization.

GHE: Life expectancy and healthy life expectancy. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghelife-expectancy-and-healthy-life-expectancy], last accessed 07.06.2022.

2. United Nations.

Life expectancy at birth for both sexes combined (years). Available from: [https://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3A68], last accessed 07.06.2022.

3. Makara-Studzinska, M.T., Kryś-Noszczyk, K.M., Jakiel, G. "Epidemiology of the symptoms of menopause – an intercontinental review." *Prz Menopauzalny* 13.3 (2014): 203–11. DOI: 10.5114/pm.2014.43827

4. Sarrel, P., Portman, D., Lefebvre, P., et al.

"Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms." *Menopause* 22.3 (2014): 260–6.

5. Genazzani, A.R., Monteleone, P., Giannini, A., Simoncini, T.

"Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice." *Hum Reprod Update* 27.6 (2021): 1115–50. DOI: 10.1093/humupd/dmab026

6. Turner, R.J., Kerber, I.J.

"Eu-estrogenemia, WHI, timing and the "Geripause" Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 19 (2008): 1461–3.

7. Nappi, R.E., Simoncini, T.

"Menopause transition: a golden age to prevent cardiovascular disease." *Lancet Diabetes Endocrinol* 9.3 (2021): 135–7. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00018-8

8. Morion Data, Rx test, Q4 2019 – Q3 2020, ATC G3F, G3C.

9. Baber, R.J., et al.

"2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." *Climacteric* 19 (2016): 109–50.

10. North American Menopause Society.

"The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society." *Menopause* 24 (2017): 728–53.

11. Slopian, R., et al.

"Menopause and diabetes: EMAS clinical guide." *Maturitas* 117 (2018): 6–10.

12. Lumsden, M.A.

"The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management." *Climacteric* 19.5 (2016): 426–9. DOI: 10.1080/13697137.2016.1222483

13. Hamoda, H., et al.

"The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women." *Post Reprod Health* 26.4 (2020): 181–209. DOI: 10.1177/2053369120957514

14. Maas, A.H.E.M., Rosano, G., Cifkova, R., et al.

"Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions:

a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists." *Eur Heart J* 42.10 (2021): 967–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044

15. Mathelin, C., Molière, S.

"La consultation de suivi du THM. Conduite à tenir en cas de tumeur mammaire (clinique ou radiologique) et de microcalcifications. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi." *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 49.5 (2021): 485–92. DOI: 10.1016/j.gofs.2021.03.026

16. Shen, M., Duan, H., Chang, Y., Wang, S.

"Growth of surgically confirmed leiomyomas in postmenopausal women: analysis of the influencing factors." *Menopause* 28.11 (2021): 1209–13. DOI: 10.1097/GME.0000000000001846

17. Muka, T., Oliver-Williams, C., Colpani, V., et al.

"Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS One* 11.6 (2016): e0157417. DOI: 10.1371/journal.pone.0157417

18. Anagnostis, P., Lambrinou, I., Stevenson, J.C., Goulis, D.G.

"Menopause-associated risk of cardiovascular disease." *Endocr Connect* 11.4 (2022): e210537. DOI: 10.1530/EC-21-0537

19. 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)* 55.9 (2019): 549. DOI: 10.3390/medicina55090549

МЕНЕДЖМЕНТ КЛІМАКТЕРІЮ

20. 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* 371 (2020): m3873. DOI: 10.1136/bmj.m3873
21. Vinogradova, Y. "Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases." *BMJ* 364 (2019): k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810
22. Piróg, M., et al. "Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women." *Acta Obstet Gynecol Scand* 96.12 (2017): 1438–45. DOI: 10.1111/aogs.13239
23. Blondon, M., Timmons, A.K., Baraff, A.J., et al. "Comparative venous thromboembolic safety of oral and transdermal postmenopausal hormone therapies among women Veterans." *Menopause* 28.10 (2021): 1125–9. DOI: 10.1097/GME.0000000000001823
24. Timmis, A., Townsend, N., Gale, C.P., et al. "European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019." *Eur Heart J* 41.1 (2020): 12–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859
25. Maffei, S., Guiducci, L., Cugusi, L., et al. "Women-specific predictors of cardiovascular disease risk – new paradigms." *Int J Cardiol* 286 (2019): 190–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.02.005
26. Visseren, F.L.J., Mach, F., Smulders, Y.M., et al. "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." *Eur Heart J* 42.34 (2021): 3227–337.
27. World Health Organization. Risk factors for noncommunicable diseases in Ukraine in 2019. Summary of results from the WHO STEPS survey and comparison with selected countries. Available from: [https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/2019_STEPS_summary_eng.pdf], last accessed 07.06.2022.
28. O+K Research. Дослідження призначення та застосування препаратів менопаузальної гормональної терапії (лютий 2020). O+K Research. Study of the appointment and use of menopausal hormone therapy (February 2020).
29. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., et al. "2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension" *J Hypertens* 36.10 (2018): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
30. Madika, A.L., MacDonald, C.J., Fournier, A., et al. "Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: role of the route of estrogen administration and progestogens in the E3N cohort." *Menopause* 28.11 (2021): 1204–8. DOI: 10.1097/GME.0000000000001839
31. Srinivasan, V., Martens, M.G. "Hormone therapy in menopausal women with fibroids: is it safe?" *Menopause* 25.8 (2018): 930–6. DOI: 10.1097/GME.0000000000001105
32. Brennan, A., Rees, M. "Menopausal hormone therapy in women with benign gynaecological conditions and cancer." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 35.6 (2021): 101575. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101575
33. International Menopause Society. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: long debating, yet no confirmed conclusion. Available from: [https://www.imsociety.org/2021/08/20/menopausal-hormone-therapy-and-risk-of-breast-cancer-long-debating-yet-no-confirmed-conclusion/], last accessed 07.06.2022.
34. Rozenberg, S., Di Pietrantonio, V., Vandromme, J., Gilles, C. "Menopausal hormone therapy and breast cancer risk." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 35.6 (2021): 101577. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101577
35. Royston, P. "Multiple imputation of missing values." *Stata J* 4 (2004): 227–41.
36. Jimmy, B., Jimmy, J. "Patient medication adherence: Measures in daily practice." *Oman Med J* 26.3 (2011): 155–9. DOI: 10.5001/omj.2011.38
37. Constantine, G.D., et al. "Behaviours and attitudes influencing treatment decisions for menopausal symptoms in five European countries." *Post Reprod Health* 22.3 (2016): 112–22.
38. British Medical Association. Challenging the culture on menopause for working doctors. Available from: [https://www.bma.org.uk/media/2913/], last accessed August 19, 2020.

РЕЗОЛЮЦІЯ ІІІ МІЖНАРОДНОГО ФОРУМУ ЕКСПЕРТІВ З ПИТАНЬ МЕНОПАУЗИ

24 листопада 2021 р. відбувся ІІІ Міжнародний форум експертів з питань менопаузи. До складу робочої групи експертної ради ввійшли провідні фахівці в галузі ендокринної гінекології з Білорусії, Вірменії, Грузії, Казахстану, Киргизстану, Узбекистану та України.

На сьогодні доведено, що менопаузальна гормональна терапія (МГТ), розпочата в період «вікна» терапевтичних можливостей, має захисний ефект щодо різних захворювань, асоційованих з віком. Незважаючи на це, відсоток жінок, які використовують МГТ, залишається низьким. Так, в Україні і Казахстані таких жінок близько 2%. При цьому лише одна з чотирьох цих жінок застосовує МГТ понад рік.

Основними підставами для такого низького застосування МГТ є:

1. Низька прихильність пацієнок до МГТ (через нерозуміння чинників менопаузи, її проявів, методів терапії, гормонофобію, відсутність налагодженого діалогу з лікарем та ін.).
2. Настороженість лікарів через ймовірні ризики на тлі застосування МГТ (раку молочної залози, венозної тромбоемболії, серцево-судинних захворювань тощо).
3. Труднощі, з якими стикається лікар під час призначення МГТ чи подальшого ведення пацієнок (незаплановані кровотечі, супутня патологія у жінки, як-от: міоми, варикозне розширення вен, артеріальна гіпертензія тощо).

Для покращення медичного супроводу жінок у менопаузі в межах ІІІ Форуму експерти акцентували увагу на новітніх даних щодо ризиків раку молочної залози і венозної тромбоемболії, впливі МГТ на ризик ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії, можливостях призначення МГТ пацієнткам з міомою матки й підвищенні прихильності жінок до терапії.

Ключові слова: резолюція, Асоціація гінекологів-ендокринологів України, Міжнародний форум експертів з питань менопаузи, менопаузальна гормональна терапія, рак молочної залози, венозна тромбоемболія, артеріальна гіпертензія, міома матки, прихильність до терапії.

RESOLUTION OF THE III INTERNATIONAL MENOPAUSE EXPERT FORUM

The III International Menopause Expert Forum took place on November 24, 2021. The working group of the expert council included leading experts in endocrine gynaecology from Belarus, Armenia, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Uzbekistan, and Ukraine.

To date, menopause hormone therapy (MHT) initiated during the "therapeutic window of opportunity" has proved to have a protective effect against various age-associated diseases. Despite this, the percentage of women using MHT remains low and, for example, in Ukraine and Kazakhstan, equals nearly 2%. However, only one in four of these women have been using MHT for more than a year.

The main reasons for such low percentage of women using MHT are as follows:

1. Low patient adherence to MHT (due to misunderstanding of the menopause factors, menopause symptoms, treatments, hormonophobia, poor communication with healthcare professionals etc.).
2. Healthcare professional's vigilance due to the possible risks associated with MHT (breast cancer, venous thromboembolism, cardiovascular diseases etc.).
3. Healthcare professionals face difficulties during the MHT prescription or subsequent patient management (unplanned haemorrhages, concomitant pathologies in a woman, i.e. fibroids, varicose veins, arterial hypertension etc.).

Aiming to improve medical care for menopausal women, experts attending the Forum focused on the latest data on the risks of breast cancer and venous thromboembolism, MHT effect on the risk of coronary heart disease and arterial hypertension, the potential of prescribing MHT to patients with uterine myoma and on increasing treatment adherence.

Keywords: resolution, Ukrainian Association of Gynaecology-Endocrinology, International Menopause Expert Forum, menopause hormone therapy, breast cancer, venous thromboembolism, arterial hypertension, uterine fibroids, treatment adherence.