

# Вплив менопаузальної гормональної терапії на соматичну захворюваність у жінок у період постменопаузи

О. С. Загородня<sup>1,2</sup>, Я. В. Вошкулат<sup>1,2</sup>, Л. М. Купчік<sup>2</sup>

<sup>1</sup> КНП «Перинатальний центр м. Києва»

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ), ініційована у жінок віком менше 60 років або протягом 10 років після настання менопаузи задля полегшення симптомів менопаузи, лікування урогенітального синдрому чи остеопорозу, наразі є єдиним способом зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань, тромботичних і метаболічних порушень у здорових жінок середнього віку.

У цій статті представлені результати оцінювання використання гормональної терапії у жінок у період менопаузального переходу до стану соматичного здоров'я у постменопаузі шляхом визначення її впливу на стан серцево-судинної, кісткової систем, зміни ліпідного профілю, а також на ризик виникнення тромбозів у період постменопаузи.

**Мета дослідження:** визначення впливу МГТ на соматичну захворюваність у жінок у період постменопаузи.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз анамнезу, антропометричних показників, результатів загальноклінічних та біохімічних аналізів 120 жінок менопаузального віку, яких було розподілено залежно від застосування менопаузальної гормональної терапії на групу дослідження (пацієнтки використовували МГТ, n=60) та групу контролю (пацієнтки не використовували МГТ, n=60).

Усі жінки спостерігались на базі комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр м. Києва» у період з 2013 р. до 2023 р.

**Результати.** Достовірної різниці у показниках метаболічного профілю (рівнів ліпідних фракцій та глюкози), а також в антропометричних параметрах (систоличний і діастолічний артеріальний тиск, індекс маси тіла) не було встановлено між жінками обох груп ( $p > 0,05$ ). Ризик виникнення серцево-судинних подій (особливо стенокардії, артеріальної гіпертензії) був вищий у жінок контрольної групи, які не вживали гормональних засобів (відношення ризиків (ВР) 0,5 з 95% довірчим інтервалом (ДІ) від 0,28 до 0,91;  $p < 0,007$ ).

Проте було встановлено наявність достовірних відмінностей між групами у показниках мінеральної щільності кісткової тканини (частка жінок з остеопенією становила 43,3% у групі контролю проти 35% у групі дослідження, а діагноз остеопорозу було встановлено у 15% жінок групи без МГТ проти 5% жінок з групи дослідження; ВР становить 0,69 з 95% ДІ  $\geq 0,5$  на рівні достовірності  $p = 0,05$ ) та параметрах, що впливають на ризик виникнення тромботичних ускладнень (рівень тромбоцитів становив  $239,4 \pm 28,4 \times 10^9$ /л у групі контролю проти  $295,6 \pm 28,2 \times 10^9$ /л групи дослідження,  $p < 0,001$ ; рівень фібриногену становив  $7,7 \pm 1,2$  ммоль/л у жінок без МГТ проти  $8,7 \pm 2,0$  ммоль/л у жінок із МГТ,  $p = 0,001$ ; протромбінний час становив  $13,2 \pm 1,3$  с у групі контролю проти  $15,0 \pm 1,1$  с групи дослідження,  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) є ефективним методом попередження розвитку остеопенічних та остеопоротичних станів у жінок у період перименопаузи, але також достовірно значуще впливає на окремі показники коагуляційних властивостей крові – рівень тромбоцитів, фібриногену та протромбінний час – у бік їхнього підвищення.

Було встановлено, що на фоні застосування замісної гормональної терапії знижуються ризики розвитку несприятливих серцево-судинних подій (особливо артеріальної гіпертензії та стенокардії), але, ураховуючи відсутність різниці між порівнюваними групами жінок у показниках метаболізму ліпідів, глюкози, а також в антропометричних даних (які є головними факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань), необхідні подальші дослідження для більш детального встановлення взаємозв'язків зазначених параметрів.

Під час призначення МГТ слід керуватись результатами індивідуального оцінювання ризику/користі для пацієнтки, звертаючи особливу увагу на вивчення її анамнестичних особливостей.

**Ключові слова:** постменопаузальний період, менопаузальна гормональна терапія, соматична захворюваність, серцево-судинні захворювання, ліпідний профіль, остеопороз, ризик тромбозу.

## The influence of menopausal hormone therapy on somatic morbidity in postmenopausal women

O. S. Zahorodnia, Ya. V. Voshkulat, L. M. Kupchik

Menopausal hormone therapy (MHT) which is initiated in women less than 60 years old or within 10 years after the onset of menopause for the relief of menopausal symptoms, treatment of urogenital syndrome or osteoporosis, is currently the only way to reduce the risk of developing cardiovascular diseases, thrombotic and metabolic disorders in healthy middle-aged women.

This article presents the results of evaluating the use of hormone therapy in women during the menopausal transition to the state of somatic health in postmenopause by determining its effect on the state of the cardiovascular and bone systems, changes in the lipid profile, as well as on the risk of thrombosis in the postmenopause period.

**The objective:** to determine the effect of MHT on somatic morbidity in postmenopausal women.

**Materials and methods.** An analysis of the anamnesis, anthropometric indicators, results of general clinical and biochemical data of 120 women of menopausal age, who were divided depending on the use of menopausal hormone therapy into a study group (patients used MHT, n=60) and a control group (patients did not use MHT, n=60), is presented.

All women were observed on the basis of the communal non-profit enterprise "Kyiv Perinatal Center" in the period from 2013 to 2023.

**Results.** There was no significant difference in the indicators of the metabolic profile (levels of lipid fractions and glucose), as well as in anthropometric parameters (systolic and diastolic blood pressure, body mass index) between women of both groups ( $p>0.05$ ). The risk of cardiovascular events (especially angina pectoris, hypertension) was higher in women of the control group who did not use hormonal drugs (related risk (RR) 0.5 with a 95% confidence interval (CI) from 0.28 to 0.91;  $p<0.007$ ). However, it was found that there were significant differences between the groups in bone mineral density (the frequency of women with osteopenia was 43.3% in the control group versus 35% in the study group, and osteoporosis was diagnosed in 15% of women in the group without MHT versus 5% of women from the study group; RR is 0.69 with 95% CI  $\geq 0.5$  at the confidence level  $p=0.05$ ) and parameters affecting the risk of thrombotic complications (platelet level was  $239.4 \pm 28.4 \times 10^9/l$  in the control group versus  $295.6 \pm 28.2 \times 10^9/l$  in the study group,  $p<0.001$ ; the level of fibrinogen was  $7.7 \pm 1.2$  mmol/l in women without MHT versus  $8.7 \pm 2.0$  mmol/l in women with MHT,  $p=0.001$ ; prothrombin time was  $13.2 \pm 1.3$  sec in the control group versus  $15.0 \pm 1.1$  sec in the study group,  $p<0.001$ ).

**Conclusions.** Menopausal hormone therapy (MHT) is an effective method of preventing the development of osteopenic and osteoporotic conditions in women during the perimenopause period, but it also reliably significantly affects certain indicators of blood coagulation properties – the level of platelets, fibrinogen and prothrombin time – in the direction of their increase.

It was established that the use of hormone replacement therapy the risks of developing adverse cardiovascular events (especially arterial hypertension and angina pectoris) are reduced, but, given the lack of difference between the compared groups of women in indicators of lipid metabolism, glucose, as well as in anthropometric data (which are the main risk factors for the development of cardiovascular diseases), further research is needed to establish the relationships of these parameters in more detail.

During the appointment of MHT, one should be guided by the results of an individual risk/benefit assessment for the patient, paying special attention to the study of her anamnestic data.

**Keywords:** postmenopausal period, menopausal hormone therapy, somatic morbidity, cardiovascular diseases, lipid profile, osteoporosis, risk of thrombosis.

«Здорове старіння» є новою глобальною стратегією, яку впровадила Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) [1]. Ця концепція спрямована на зниження рівня захворюваності та підтримку життєвого благополуччя в осіб старшого віку [2]. Популяція жінок у світі, які досягли періоду постменопаузи, продовжує зростати [3].

У 2021 р. жінки, яким виповнилося 50 років або більше, становили 26% від загальної кількості жінок та дівчат на планеті [4]. Це на 4% більше, ніж було 10 років тому. Окрім того, тривалість життя жінок збільшується. Наприклад, у 2019 р. 60-річна жінка могла очікувати, що у середньому їй залишилося прожити ще 21 рік [5]. Ці дані свідчать про те, що необхідність забезпечення здорового функціонування жінки після згасання її репродуктивної функції є вкрай поширеною та необхідною для вирішення проблемою сьогодення.

Закінчення репродуктивного періоду пов'язано зі значним зниженням, а потім – і припиненням функції яєчників, що призводить до зниження секреції естрогенів (E2) і прогестерону в організмі жінки [6]. Статистика останніх досліджень свідчить, що приблизно у 85% жінок у клімактеричний період виникають його ранні прояви, такі, як вазомоторні, психоемоційні симптоми та урогенітальні розлади, а також пізні прояви – метаболічні порушення [7]. Результатом тривалого зниження рівня статевих гормонів є підвищення ризиків розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), ожиріння, цукрового діабету, втрати кісткової маси, остеопорозу тощо [8].

Визнається, що менопаузальна гормональна терапія (МГТ) представляє собою найбільш ефективний та патогенетично обґрунтований підхід до корекції розладів, пов'язаних з менопаузою [9]. Вона, у поєднанні з необхідним дотриманням здорового способу життя, становить основу для підтримки здоров'я жінок у періоди пери- та постменопаузи [10].

Згідно з рекомендаціями Британського товариства менопаузи та концерну жіночого здоров'я 2020 р., МГТ

рекомендується жінкам у період перименопаузи для зменшення або зникнення її симптомів, а також для профілактики пізніх ускладнень, пов'язаних з дефіцитом E2, таких, як остеопороз, ССЗ та ін. [11].

Кокранівський аналіз (2015) зазначає, що МГТ, яку починають застосовувати до 60 років або протягом 10 років після початку менопаузи, у рамках «вікна терапевтичних можливостей», асоціюється зі зниженням прогресування атеросклерозу, зменшенням ризику ішемічної хвороби серця та смерті від серцево-судинних подій [12].

Відомо, що існує незначне підвищення ризику виникнення інсульту, який, як правило, зберігається протягом багатьох років, однак здорові жінки, які починають МГТ незабаром після настання менопаузи, ймовірніше, отримають більше користі, ніж шкоди від лікування [13]. МГТ може полегшити тривожні симптоми, водночас забезпечуючи компенсаційні переваги, такі, як зниження серцево-судинного ризику, збільшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та зниження ризику переломів кісток [14].

Під МГТ розуміється або естрогензамісна терапія, або комбінована терапія з використанням прогестинів [15]. Історично використовували більш високі дози препаратів, але з метою мінімізації ускладнень, пов'язаних з високими дозами, підхід змінився. Додавання прогестерону до естрогензамісної терапії, як правило, знижує ризик ендометріальної гіперплазії, але чинить негативний вплив на ліпідний профіль.

Усі високоякісні докази на сьогодні про вплив використання МГТ на кардіометаболічний стан ґрунтуються на клінічних випробуваннях, проведених серед жінок у період постменопаузи. Немає даних про вплив використання МГТ на кардіометаболічний стан у жінок під час перименопаузи, яким може знадобитися МГТ для усунення симптомів, пов'язаних із менопаузою.

Незважаючи на зменшення захворюваності на ішемічну хворобу серця, ССЗ є основною причиною

смерті жінок у розвинених країнах світу та країнах, що розвиваються. Вони спричиняють 35% смертей серед жінок щороку, що у 13 разів перевищує смертність від раку грудної залози та є вищим показником, ніж смертність від усіх видів раку разом узятих [16].

Більшість жінок, що вступають у період менопаузи, не мають симптомів ССЗ, а 95% жінок починають хворіти після її настання, тому важливо оцінювати фактори ризику ССЗ у жінок, які умовно можна розділити на три категорії: установлені фактори ризику, недостатньо визначені фактори ризику та фактори ризику, пов'язані зі статтю. Установлені фактори ризику найбільш відомі як мішені для медикаментозної терапії та модифікації способу життя. Вони включають гіпертензію, дисліпідемію та цукровий діабет, а також проблеми, пов'язані зі способом життя: ожиріння, нездорове харчування, малорухливий спосіб життя, паління [17].

До того ж значна поширеність метаболічного синдрому, яка спостерігається у жінок у цей період, супроводжується посиленням вираженості субклінічного атеросклерозу [18, 19]. Клінічно збільшення маси тіла (через старіння) і перерозподілення жиру внаслідок абдомінального ожиріння (через менопаузу) відбувається разом зі збільшенням вісцеральної жирової тканини [18]. Підвищена резистентність до інсуліну, погіршення ліпідного профілю (збільшення вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів) і зміни у складі та метаболізмі скелетних м'язів також можуть створювати несприятливий кардіометаболічний профіль, пов'язаний з переходом до періоду менопаузи [18, 19].

Попередні дослідження продемонстрували, що ендогенні статеві гормони можуть впливати на ліпідний профіль у жінок у періоди перименопаузи та постменопаузи, оскільки рецептори естрогенів та андрогенів експресуються як у вісцеральних, так і у підшкірних адипоцитах. Тому зміни рівнів ендогенних статевих гормонів можуть впливати на ліпідний обмін у жирових тканинах жінок середнього віку [20].

Також визначають і кореляцію між рівнями 25(ОН)D у сироватці крові та зміною ліпідного профілю серед жінок у період постменопаузи. Різноманітні дослідження продемонстрували, що низький рівень вітаміну D у сироватці крові корелює з декількома метаболічними станами, такими, як підвищений рівень тригліцеридів, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і високий артеріальний тиск, у жінок у період постменопаузи [21].

Зокрема, сприятливий вплив на результати лікування ССЗ і зниження смертності від усіх причин може спостерігатися, коли МГТ розпочинають у жінок віком < 60 років або менше ніж через 10 років після початку менопаузи, тоді як нульовий або шкідливий вплив може спостерігатися, якщо МГТ розпочинають у більш старшому віці або після більш тривалого часу від початку менопаузи [22].

Беручи до уваги зазначене вище, був проведений аналіз стану серцево-судинної, кісткової систем, метаболічного профілю у жінок у постменопаузі, урахувавши наявність чи відсутність усунення симптомів менопаузи, для оцінювання впливу МГТ на прояви соматичних порушень у цей період.

Для аналізу стану серцево-судинної системи у жінок у період постменопаузи розглянуто:

1. Артеріальний тиск.
2. Ліпідний профіль.
3. Зафіксовані епізоди стенокардії.
4. Інфаркт міокарда, що не призвів до смерті.

Остеопороз – це захворювання, що характеризується прогресивним зниженням щільності кісток, тобто кісткової речовини в одиниці об'єму кістки. Відомо, що від нього страждає від третини до половини усіх жінок у постменопаузальний період.

Згідно з результатами дослідження European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) [23], втрата кісткової маси розпочинається у жінок приблизно у 35–40 років і становить 0,7–1,3% на рік; з настанням менопаузи, а також у перші 5–10 років постменопаузи цей показник зростає до 3–7% на рік. Отже, у перші роки постменопаузи жінка може втратити до 9–35% кісткової маси, а потім втрати знову стабілізуються на рівні 1% на рік [24].

Відомим є факт впливу естрогенної гормональної терапії на підвищення ризику тромботичних ускладнень у жінок. Найбільш імовірна патогенетична основа цього полягає у підвищенні продукування печінкових прокоагуляційних білків при проходженні пероральних засобів через систему портално-циркуляції, підтвердженням чого є низькі ризики тромботичних ускладнень, за даними літератури, у тих жінок, які у якості МГТ обрали трансдермальну форму застосування замісної терапії [25].

У цілому ризику виникнення тромбозів є досить низькими за відсутності у жінок додаткових факторів ризику (ожиріння, набуті чи вроджені тромбофілії, тривала іммобілізація, обтяжений спадковий анамнез, системні запальні захворювання тощо). Проте використання трансдермальної форми є не завжди найкращим варіантом для жінки через ризик порушення фіксації пластиру на шкірі, появи висипу, а також постійну візуальну експозицію патчу.

Зважаючи на зазначене вище, актуальним питанням є спроба оцінити стан згортальної системи крові при застосуванні МГТ та без використання гормональних засобів

**Мета дослідження:** аналіз стану серцево-судинної, кісткової систем, метаболічного профілю, а також тромботичного ризику у жінок у період постменопаузи для оцінювання впливу МГТ на прояв соматичних порушень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне аналітичне дослідження проводили на базі гінекологічного відділення Перинатального центру м. Києва з 2013 по 2023 рік. У ньому взяло участь 120 жінок, які були розподілені на групу дослідження (ГД) та контрольну групу (КГ). До першої із зазначених увійшли 60 жінок, які почали використання МГТ у ранній менопаузальний період (до 5 років), до другої – 60 жінок, які не застосовували гормонозамісної терапії.

**Критерії включення:**

- пацієнтки із встановленим діагнозом «Стан менопаузи та жіночого клімаксу», або ті, у кого час від останньої менструації становив більше 12 міс;
- після оофоректомії з приводу новоутворень яєчників;

- після тотальної або субтотальної гістеректомії з придатками.

*Критерії виключення:*

- пацієнтки, у яких час від останньої менструації становив менше 1 року;
- з гінекологічним онкологічним діагнозом;
- із системними захворюваннями, такими, як порфірія або венозний тромбоемболізм в анамнезі, захворюваннями печінки;
- пацієнтки з ранньою менопаузою внаслідок передчасного виснаження яєчників.

Під МГТ розумілось призначення засобів естрадіолу/дидрогестерону, що застосовують на постійній основі: початкова доза становила 1 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону із оцінюванням ефективності через 3–6–12 міс. При неефективності гормональної терапії підвищували дозу до 2 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону. При ефективності призначеної схеми дозу поступово зменшували спочатку до 1 мг естрадіолу та 5 мг дидрогестерону, а потім – 0,5 мг естрадіолу та 2,5 мг дидрогестерону.

Надалі у пізній менопаузальний період вивчали анамнез, результати фізикального обстеження та лабораторного дослідження в обох когортах жінок, що включало дослідження стану серцево-судинної і кісткової систем, метаболічного профілю та стану згортальної системи крові (за кількістю тромбоцитів, фібриногену та протромбіновим часом). Із спектра кардіоваскулярних параметрів вивчали середні значення артеріального тиску (систоличного і діастолічного), індекс маси тіла (як орієнтовний показник метаболічного здоров'я), брали до уваги розвиток у жінок зафіксованих епізодів стенокардії, артеріальної гіпертензії та інфаркту міокарда, що не призвів до смерті, за результатами електрокардіографічного дослідження.

Артеріальний тиск визначали аускультативним методом з використанням сфігмоманометра та стетоскопа шляхом вислуховування першого та п'ятого тонів Н. С. Короткова, за якими вираховували величину систолічного та діастолічного артеріального тиску за стандартною методикою.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою, відповідно до якої він дорівнює частці від ділення значення маси тіла пацієнтки у кілограмах на квадрат її зросту у метрах ( $ІМТ = \text{кг}/\text{м}^2$ ).

Перенесені жінкою епізоди стенокардії, інфаркту міокарда, а також артеріальної гіпертензії визначали на підставі висновків кардіологів з підтвердженням цих серцево-судинних подій за даними ЕКГ.

Рівень тромбоцитів визначали шляхом апаратного підрахунку загального аналізу крові за стандартною методикою на 5-diff-аналізаторі.

Рівень фібриногену та протромбіновий час визначали на автоматичному коагулометрі з використанням рідких реагентів за стандартною методикою.

Для встановлення метаболічного профілю жінок вивчали рівні загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПВЩ та ЛПНЩ, а також рівень глюкози у сироватці крові. Усі наведені показники були досліджені біохімічним (ензиматичним, фотометричним) методом за стандартною методикою.

Для оцінювання здоров'я кісткової тканини аналізували показник МЩКТ, визначений методом ультразвукової денситометрії. За допомогою ультразвукового кісткового денситометра Phillips проводили обстеження на п'ятковій кістці, яка містить трабекулярну (губчасту) кісткову тканину. Під час виконання ультразвукового дослідження визначали такі параметри:

- швидкість проведення ультразвуку (SOS – Speed of Sound), яка залежить від щільності та еластичності кістки;
- індекс ультразвукового оцінювання кістки (OSI – OsteoSonoassessmentIndex) – показник, який отримують автоматично у результаті вимірювання швидкості проведення ультразвуку (SOS) та індексу передачі ультразвукового імпульсу (TI) через п'яткову кістку:  $OSI = TI \cdot SOS^2$ ;
- Т-критерій (T-score of OSI) – кількість стандартних відхилень, на яке встановлене значення МЩКТ вище або нижче середнього показника для молодих здорових осіб віком 20 років;
- Z-критерій (Zscore of OSI) – характеризує різницю між фактичним показником МЩКТ обстежуваного пацієнта і середнім показником норми у даній віковій групі, виражену як частина стандартного відхилення.

За даними кісткової денситометрії виділяють такі критерії остеопорозу (BOOЗ, 1994):

Норма МЩКТ – зміна МЩКТ у межах одного стандартного відхилення (SD) від референтного значення, отриманого у результаті вимірювання МЩКТ для осіб молодого віку.

Остеопенія – зниження МЩКТ  $> 1 \text{ SD}$  і  $< 2,5 \text{ SD}$  від референтного значення.

Остеопороз – зниження МЩКТ  $> 2,0 \text{ SD}$  від референтного значення.

Відповідно до показника Т-критерію МЩКТ обстежених розподілено на групи:

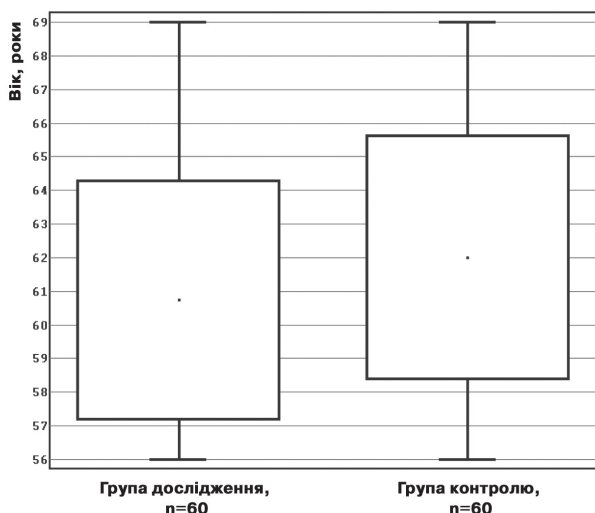
- 1) Т-критерій від +2,5 до -1 – норма;
- 2) від -1,5 до -2 – остеопенія;
- 3) від -2,0 і нижче – остеопороз.

Статистичне оброблення результатів проводили за допомогою статистичних програм «MedStat v5.2», «Statistica 6.0» і «Microsoft Excel». Перевірку на відповідність заданих величин нормальному закону розподілу проводили з використанням критерію Д'Агостіно–Пірсона.

У дослідженні розподілення усіх величин не відрізнялось від нормального на рівні значущості  $p > 0,05$ , тому для проведення статистичного оброблення використовували метод порівняння середніх двох незалежних вибірок із зазначенням стандартного відхилення. Для визначення достовірності результатів використовували критерій Стьюдента (Т). Різницю між результатами вважали статистично достовірною при значенні р-критерію  $\leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На час обстеження у всіх жінок минуло від 3 до 7 років від настання менопаузи (так зване вікно терапевтичних можливостей), віковий діапазон обстежуваних становив 56–69 років. Середній час з початку менопаузи становив  $5,5 \pm 1,6$  року. Серед жінок обох



**Рис. 1. Різниця у віці жінок досліджуваної та контрольної груп**

груп не знайдено достовірної різниці у віці: учасниці групи МГТ мали середній вік  $60,7 \pm 3,5$  року порівняно із середнім віком  $62,1 \pm 3,6$  року у контрольній групі ( $p < 0,056$ ), що проілюстровано на рис. 1.

Із анамнестичних особливостей обстежуваних було встановлено, що у групі контролю 11 (18,3%) жінок перенесли гістеректомію, тоді як у групі дослідження ця кількість становила 5 (8,3%) пацієнток. З групи контролю 2 (3,3%) жінки використовували МГТ раніше при середній тривалості 1 рік. Також для більш ретельного аналізу було проведено опитування серед жінок обох груп щодо паління і виявлено, що у групі лікування число курців становило 11,6% (7 жінок), тоді як у групі контролю цей показник становив 21,6% (13 жінок).

Дані дослідження метаболічного профілю жінок, порушення у якому є вагомим фактором ризику розвитку ССЗ, наведені у табл. 1. Відзначено, що достовірних відмінностей між групами у показниках кількісного вмісту різних фракцій ліпідів і глюкози натще у сироватці крові виявлено не було ( $p > 0,05$  для всіх показників).

Під час дослідження антропометричних параметрів стану серцево-судинної системи (табл. 2) було встановлено, що достовірних відмінностей між групами дослідження і контролю у показниках систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та ІМТ не знайдено ( $p$  недостовірно щодо усіх змінних).

Отже, між жінками обох груп не було знайдено достовірної різниці у значеннях параметрів метаболічного профілю та антропометричних показників ризику розвитку ССЗ.

Але слід відзначити, що достовірну різницю спостерігали при зіставленні виниклих ускладнень з боку серцево-судинної системи в обох групах: протягом періоду спостереження у 12 жінок з групи лікування стався випадок ССЗ (інфаркт міокарда, що не призвів до смерті, виявлена ішемічна хвороба серця, стенокардія, артеріальна гіпертензія) порівняно з 30 у контрольній групі жінок, які не використовували МГТ (відношення ризиків (ВР) 0,50, 95% довірчий інтервал (ДІ): від 0,28 до 0,91;  $p = 0,05$ ).

Таблиця 1

**Значення показників метаболічного профілю сироватки крові у жінок групи дослідження та контрольної групи, ммоль/л**

Показник	ГД, n=60	ГК, n=60
Загальний холестерин	$5,0 \pm 1,5$	$5,1 \pm 1,7$
ЛПНЩ	$3,8 \pm 1,0$	$3,8 \pm 1,0$
ЛПВЩ	$1,8 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,5$
Тригліцериди	$1,0 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,5$
Глюкоза натще	$4,4 \pm 0,9$	$4,6 \pm 0,8$

Таблиця 2

**Значення антропометричних показників ризику розвитку серцево-судинних захворювань**

Показник	ГД, n=60	КГ, n=60
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$24,9 \pm 3,3$	$25,6 \pm 2,6$
САТ, мм рт.ст.	$128,5 \pm 9,9$	$132,1 \pm 13,6$
ДАТ, мм рт.ст.	$81,2 \pm 9,1$	$85,1 \pm 10,3$

Таблиця 3

**Серцево-судинні ускладнення у пацієнток досліджуваних груп, n (%)**

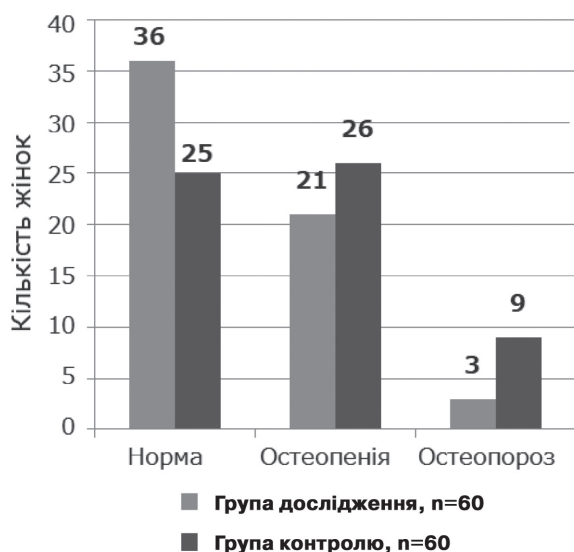
Випадок ССЗ	ГД, n=60	КГ, n=60	p-критерій
Артеріальна гіпертензія	6 (10)	18 (30)	0,01
Стенокардія	2 (3,3)	6 (10)	0,04
Ішемічна хвороба серця	3 (5)	4 (6,6)	0,1
Інфаркт міокарда, що не призвів до смерті	1 (1,6)	2 (3,3)	0,12
Усього	12 (20)	30 (50)	0,007

Дані наведені у табл. 3.

Проте, виходячи з отриманих під час спостережень даних, неможливо достеменно визначити, що саме МГТ позитивно впливала на стан серцево-судинної системи у постменопаузі. Як припущення для пояснення цього можна використати той факт, що на час настання менопаузи, ймовірно, жінки із групи контролю вже мали певні попередні ризики або предиктори серцево-судинних подій. При цьому, дослідивши коефіцієнт ризику інсульту за допомогою калькулятора QStroke (3 – у групі лікування проти 5 – у контрольній групі), він не мав статистично значущої різниці ( $p = 0,7$ ).

Під час дослідження стану кісткової системи визначено такі особливості (рис. 2). Серед жінок, що під час настання менопаузи не отримували замісної гормональної терапії, із 60 обстежених у 25 (41,7%) не було виявлено відхилень від норми за показником МЩКТ, у 26 (43,3%) було виявлено остеопенію, а у 9 (15%) – остеопороз. Серед жінок, які у період менопаузального переходу застосовували гормональну замісну терапію, показники норми зросли – 36 (60%) жінок, у 21 (35%) було виявлено остеопенію і лише у 3 (5%) – остеопороз.

За даними аналізу видно, що застосування у період менопаузи МГТ зменшує ризик розвитку остеопорозу на 10% та на 8,3% попереджує виникнення остеопеніч-



**Рис. 2. Розподіл обстежених жінок за рівнем МЦКТ**

ного стану (з рівнем достовірності  $p=0,05$ ; ВР становить  $0,69$ ,  $DI \geq 0,5$ ). Отримані дані свідчать про те, що у жінок у період постменопаузи, які використовували МГТ під час настання менопаузи, поширеність остеопоротичних проявів значно менша, ніж у тих, хто не вживав ніяких препаратів, та про високу ефективність застосування МГТ у жінок у період менопаузи для попередження розвитку остеопорозу і зменшення ризику переломів у період постменопаузи.

Увагу привертають результати дослідження деяких показників ризику венозної тромбоемболії (табл. 4). Було виявлено, що усі ці параметри (кількість тромбоцитів, концентрація фібриногену, протромбіновий час) мали достовірно вищі значення у групі дослідження, ніж у групі контролю ( $p \leq 0,001$ ).

Наведені дані свідчать про дещо вищий ризик розвитку тромботичних ускладнень порівняно з групою контролю, тобто прокоагулянтний стан крові у жінок, які вживають пероральні засоби гормональної терапії (за результатами виявлення більш високих рівнів тромбоцитів, фібриногену і протромбінового часу у них).

Терапія у перименопаузальний період передбачає дві головні концепції: медикаментозна та немедикаментозна лікування. До немедикаментозного належать такі методики, як когнітивно-поведінкова терапія, відмова від шкідливих звичок, регулярне фізичне навантаження, акупунктура, блокування зірчастих гангліїв та інші, але ці методи мало досліджені і описані у літературі для формування певного доказового висновку щодо впливу на соматичну захворюваність у період перименопаузи.

Власне, медикаментозна терапія поділяється на гормональну та негормональну. Негормональна передбачає застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, габапентиніодів, клонідину, оксипутиніну і антагоністів нейрокініну В [26]. Деякі автори пропонують застосування ксилітолу та L-аргініну, оскільки на сьогодні немає однозначної

думки щодо ефективності МГТ для корекції метаболічних розладів [27]. Але всі ці засоби демонструють певну ефективність для купірування вазомоторних розладів без доведеної ефективності впливу на соматичну патологію.

Аналізуючи дані літератури, зробити однозначний висновок з приводу змін ліпідного профілю при застосуванні МГТ досить важко, оскільки концентрації фракцій ліпідів сильно різняться залежно від особливостей відбору пацієток у групи дослідження, способу використання гормональної терапії (пероральний, трансдермальний), а також режиму МГТ та її доз [28, 29].

У проведеному дослідженні ця неоднозначність також частково відображена: незважаючи на очікуване підвищення рівнів загального холестерину та тригліцеридів у сироватці крові при пероральному вживанні естрогену з прогестином у стандартній дозі [30], не було виявлено достовірної різниці у показниках ліпідного профілю жінок зіставних груп. З огляду на це відсутність значного впливу на такі показники, як САТ, ДАТ, ІМТ, а також на виникнення ішемічної хвороби серця, є також зрозумілою, оскільки метаболічні порушення відіграють одну з провідних ролей у їхньому розвитку.

Питання призначення МГТ для лікування остеопоротичних проявів зазнало низку змін, але залишилось контроверсійним [31, 32]. З фізіологічного погляду, вплив естрогену на остецити, остеокласти та остеобласти приводить до зменшення ремоделювання кісткової тканини та зниження резорбтивних процесів, крім того відомим є ефект естрогенів на регуляцію остеокластів остеобlastами/остеоцитами та Т-клітинами [33]. Тобто вживання естрогенвмісних препаратів чинить протекторну дію на кісткову тканину. Проте, зважаючи на можливі ризики ускладнень, згідно з рекомендаціями Women Health Initiative, МГТ не рекомендується як перша лінія терапії/профілактики остеорезорбції [32–34].

Водночас, не слід забувати про ефекти другого компонента МГТ на кісткову тканину: за даними літератури, прогестерон і за самостійного вживання демонструє кращі результати щодо МЦКТ порівняно з негормональними засобами [35], але у комбінації з естрогеном не лише забезпечує досягнення кращої пікової МЦКТ та запобігає втраті кісткової маси під час перименопаузи, але й нівелює можливі побічні ефекти естрогенової терапії.

У цьому дослідженні застосування МГТ не мало несприятливих соматичних наслідків, а також дозволило значно покращити стан кісткової тканини жінок у період пізньої перименопаузи. Тому, зважаючи на це,

Таблиця 4

**Значення факторів ризику тромбозу в обстежених жінок**

Показник	ГД, n=60	КГ, n=60	p-критерій
Тромбоцити, $10^9/л$	$295,6 \pm 28,2$	$239,4 \pm 28,4$	$<0,001$
Фібриноген, ммоль/л	$8,7 \pm 2,0$	$7,7 \pm 1,2$	$=0,001$
Протромбіновий час, с	$15,0 \pm 1,1$	$13,2 \pm 1,3$	$<0,001$

за відсутності протипоказань до призначення гормональних засобів, вживання препаратів МГТ може бути рекомендовано для покращання показників МЩКТ та зменшення ризику переломів після індивідуального оцінювання безпеки МГТ для пацієнтки.

Естроген давно знаходиться у центрі досліджень його впливу на коагуляційні властивості крові жінок у період менопаузи, і хоча точний молекулярний механізм індукованого естрогеном тромбозу залишається нез'ясованим, достовірно встановлено підвищення ризиків артеріального і венозного тромбозу при вживанні Е2 [36]. Деякі дослідження мають досить контроверсійні результати: з одного боку, високі дози Е2 доведено підвищують концентрацію тромбоцитів, фібриногену, протромбіну у крові [37, 38], але при моделюванні замісної естрогенової терапії на тваринах встановлено, що низькі дози Е2 можуть навіть знижувати рівень тромбоцитів [36], тому необхідно обережно підбирати дози Е2 та тривалість вживання.

Було виявлено дещо вищі значення концентрації тромбоцитів, фібриногену та протромбінового індексу у групі МГТ, що свідчить про більш високу коагуляційну готовність у них, проте у жодної з пацієнток не розвинулось тромботичне ускладнення на фоні МГТ. Тобто лише одних цих лабораторних показників недостатньо для прийняття негативного рішення стосовно використання МГТ, оскільки у кожному випадку необхідно проводити ретельний збір анамнезу та оцінювання ризиків тромботичних подій у кожній жінки індивідуально, позаяк користь від вживання замісних гормональних засобів для серцево-судинної та кісткової систем є значним аргументом на користь їхнього призначення.

Отже, МГТ є, з одного боку, найбільш ефективним і патогенетичним методом лікування перименопаузальних розладів у жінок, але у той самий час має певні ризики щодо застосування та потребує уважного аналізу профілю користь/ризик, коли рішення з приводу призначення того чи іншого методу приймається індивідуально для кожної пацієнтки з позиції найвищої клінічної ефективності для неї.

У проведеному дослідженні, обґрунтувавши вплив МГТ на серцево-судинну систему, кісткову тканину, метаболічний профіль, коагуляційні властивості крові і оцінивши процеси, які відбуваються за її відсутності, було зроблено висновок, що МГТ має високу ефективність у попередженні постменопаузального остеопору та може брати участь у зниженні частоти серцево-судинних подій. Загалом, профіль користь/ризик

підтримує застосування МГТ у жінок, які нещодавно (<10 років) вступили у період менопаузи, мають менопаузальні симптоми та молодше 60 років, з низьким початковим ризиком розвитку небажаних явищ.

МГТ слід розглядати як варіант підтримки соматичного здоров'я у жінок, зокрема, як додаткову перевагу в усуненні менопаузальних симптомів, якщо її розпочати у менопаузі або невдовзі після неї, та за результатами персоналізованого оцінювання співвідношення користь/ризик.

## ВИСНОВКИ

1. Під час дослідження метаболічного профілю обстежуваних пацієнток як фактора ризику виникнення ССЗ було встановлено відсутність достовірних змін показників загального холестерину, тригліцеридів, холестеринів ЛПВЩ і ЛПНЩ, а також глюкози у сироватці крові натще у групі жінок, які використовували МГТ, та у групі жінок без застосування гормональної терапії.

2. Під час вивчення антропометричних параметрів-предикторів кардіоваскулярних ускладнень – САТ, ДАТ та ІМТ – також не було встановлено статистично значущої різниці між показниками групи жінок, які не застосовували МГТ, та групи жінок з пероральним вживанням препаратів гормональної терапії.

3. Тим не менш, у жінок групи МГТ спостерігалась достовірно низька частота виникнення так званих серцево-судинних подій (особливо стенокардії та артеріальної гіпертензії;  $p=0,007$ ; ВР 0,50 при ДІ від 0,28 до 0,91).

4. Аналіз стану кісткової системи у пацієнток у період перименопаузи, що проводили за допомогою оцінювання МЩКТ, продемонстрував достовірно кращі показники у жінок групи дослідження – із використанням МГТ: у них зменшувався ризик виникнення остеопору на 10% та остеопенії на 8,3% (з рівнем достовірності  $p=0,05$ , ВР становить 0,69 з ДІ = 0,5).

5. Під час оцінювання коагуляційних характеристик крові обстежуваних пацієнток було встановлено підвищення рівнів тромбоцитів ( $295,6 \pm 28,2 \times 10^9$ /л у групі лікування проти  $239,4 \pm 28,4 \times 10^9$ /л у групі без гормональної терапії), фібриногену ( $8,7 \pm 2,0$  ммоль/л проти  $7,7 \pm 1,2$  ммоль/л у групі МГТ і групі без МГТ відповідно) та протромбінового індексу ( $15,0 \pm 1,1$  с проти  $13,2 \pm 1,3$  с у групі МГТ та групі без МГТ відповідно) на фоні перорального вживання препаратів МГТ, що свідчить про більш високий ризик розвитку тромботичних ускладнень у цих жінок ( $p \leq 0,001$ ).

## Відомості про авторів

**Загородня Олександра Сергіївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

**Вошкулат Яна Вячеславівна** – аспірантка, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. E-mail: yanavoshkulat@gmail.com

ORCID: 0009-0003-9859-5208

**Купчик Лариса Максимівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 235-31-16. E-mail: buts.loriks@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9820-7004

## Information about the authors

**Zahorodnia Oleksandra S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. E-mail: [gyner2007@gmail.com](mailto:gyner2007@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0424-8380

**Voshkulat Yana V.** – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. E-mail: [yanavoshkulat@gmail.com](mailto:yanavoshkulat@gmail.com)

ORCID: 0009-0003-9859-5208

**Kupchik Larysa M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 235-31-16. E-mail: [but.s.loriks@gmail.com](mailto:but.s.loriks@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9820-7004

## ПОСИЛАННЯ

- Cesari M, Sumi Y, Han ZA, Perracini M, Jang H, Briggs A, et al. Implementing care for healthy ageing. *BMJ Glob Health*. 2022;7(2):e007778. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007778.
- Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145-54. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00516-4.
- Dashti S, Bahri N, Fathi Najafi T, Amirideli M, Latifnejad Rouddasari R. Influencing factors on women's attitudes toward menopause. *Menopause*. 2021;28(10):1192-200. doi: 10.1097/gme.0000000000001833.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs. *World Population Prospects – Population Division – United Nations* [Internet]. 2021. Available from: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430)* [Internet]. 2019. Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>.
- Laven JS. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med*. 2020;38(04/05):256-62. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
- Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabol*. 2022;12(10):954. doi: 10.3390/metabo12100954.
- Resolution of The II International Menopause Expert Forum. *Reprod Endocrinol*. 2021;60(7):77-84. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.77-84.
- Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocr Rev*. 2021;42(6):720-52. doi: 10.1210/endo/bnab011.
- Lundberg G, Wu P, Wenger N. Menopausal Hormone Therapy: a Comprehensive Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(8):33. doi: 10.1007/s11883-020-00854-8.
- Nappi RE, Simoncini T. Menopause transition: a golden age to prevent cardiovascular disease. *Lancet Diabetes Amp Endocrinol*. 2021;9(3):135-7. doi: 10.1016/s2213-8587(21)00018-8.
- Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- Welten SJ, Onland-Moret NC, Boer JM, Verschuren WM, van der Schouw YT. Age at Menopause and Risk of Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2021;52(8):2583-91. doi: 10.1161/strokeaha.120.030558.
- Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med*. 2020;26(2):69. doi: 10.6118/jmm.20000.
- Graham S, Archer DF, Simon JA, Ohlth KM, Bernick B. Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(11):891-910. doi: 10.1080/09513590.2022.2118254.
- World Heart Federation. *Women & CVD | World Heart Federation* [Internet]. 2024. Available from: <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>.
- Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385-438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
- Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(6):442-56. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00076-6.
- El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
- Marchand GB, Carreau AM, Weisnagel SJ, Bergeron J, Labrie F, Lemieux S, et al. Increased body fat mass explains the positive association between circulating estradiol and insulin resistance in postmenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(5):448-56. doi: 10.1152/ajpendo.00293.2017.
- Dadra A, Aggarwal S, Kumar P, Kumar V, Dibar DP, Bhadada SK. High prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis in patients with fragility fractures of hip: A pilot study. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(6):1097-100. doi: 10.1016/j.jcot.2019.03.012.
- The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-94. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
- European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group; Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*. 2002;17(4):716-24. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.4.716.
- Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2239-56. doi: 10.1007/s00198-012-1964-3.
- Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal Hormone Therapy Increases Risk for Venous Thromboembolic Disease: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000;132(9):689. doi: 10.7326/0003-4819-132-9-200005020-00002.
- Madsen TE, Sobel T, Negash S, Shrout AT, Stefanick ML, Manson JE, Allison M. A Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause. *Int J Womens Health*. 2023;15:825-36. doi: 10.2147/ijwh.s379808.
- Lakhno V. Possibilities of using xylitol and L-arginine drugs in menopause management. *Reprod Health Woman*. 2021;2:64-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232554.
- Jiang Y, Tian W. The effects of progestones on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):219. doi: 10.1186/s12944-017-0612-5.
- Proshchenko OM, Ventskivska IB. Effect of hysterectomy on the function of saved ovaries and correction of hormonal imbalance. *Reprod Health Woman*. 2022;3(3):18-26. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262367.
- Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q, et al. The Effects of Menopause Hormone Therapy on Lipid Profile in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:850815. doi: 10.3389/fphar.2022.850815.
- Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, Brandi ML, Cano A, Collins P, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2020;31(12):2271-86. doi: 10.1007/s00198-020-05497-8.
- Kondratyuk VK, Gorban NE, Dzis NP, Kondatiuk KO, Dzuba GA. Women's health and osteoporosis: a modern view on the problem (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2023;66(3):83-9.
- Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101551. doi: 10.1016/j.beem.2021.101551.
- Calaf-Alsina J, Cano A, Guañabens N, Palacios S, Cancelo MJ, Castelo-Branco C, et al. Sequential management of postmenopausal health and osteoporosis: An update. *Maturitas*. 2023;177:107846. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.107846.
- Prior JC. Progesterone for the prevention and treatment of osteoporosis in women. *Climacteric*. 2018;21(4):366-74. doi: 10.1080/13697137.2018.1467400.
- Abou-Ismael MY, Citta Sidhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020;192:40-51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008.
- Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;24(2):217-25. doi: 10.1177/1076029616683802.
- Dupuis, Severin, Noirrit-Escassan, Arnal, Payrastre, Valéra. Effects of Estrogens on Platelets and Megakaryocytes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3111. doi: 10.3390/ijms20123111.