

Е.Н. Борис, к.м.н., Національна медична академія післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Заместительная гормональная терапия в гинекологии: основные принципы назначения в пери- и постменопаузе

Согласно демографическим прогнозам ВОЗ в XXI веке тенденция к увеличению средней продолжительности жизни человека не только сохранится, но и усилится, причем в основном за счет женского населения (до возраста менопаузы в развитых странах доживают, как правило, 90% женщин), что приведет к росту заболеваемости, сопряженной с возрастными гормонодефицитными, обменно-эндокринными, онкологическими и сердечно-сосудистыми патологическими состояниями, сопровождающими процессы старения. Конец XX века охарактеризовался прогрессирующим увеличением продолжительности жизни, которая в таких развитых странах, как Швейцария и Япония, в женской популяции превысила 80 лет. Таким образом, более трети жизни женщины в настоящее время проходит после наступления менопаузы [1, 4].

Анализ статистических показателей свидетельствует о глубоком демографическом кризисе в Украине, который характеризуется депопуляцией, постарением населения. Если в Европе средняя продолжительность жизни женщины составляет 75-80 лет, а средний возраст наступления менопаузы — 51-52 года, то для украинских женщин — около 73 и 48 лет соответственно. Кроме того, в силу некоторых социальных, медико-биологических и экологических факторов наблюдается тенденция к снижению возраста наступления менопаузы, увеличению процента женщин с ранней менопаузой (в 23,1% случаев — до 45 лет) и синдромом преждевременного истощения яичников (до 40 лет). В настоящее время более одной трети женского населения Украины составляют лица переходного и пожилого возраста. Ежегодно увеличивается количество женщин с хирургической менопаузой (синдромом гистероэктомии), нуждающихся в гормональной коррекции по абсолютным показаниям [2, 4].

Современная наука выделяет две группы органов-мишеней к половым гормонам:

- репродуктивные: гипоталамус, гипофиз, матка, яичники, влагалище и молочные железы;
- нерепродуктивные: сердечно-сосудистая, нервная, костная, мочевыделительная, дыхательная системы, кожа с ее придатками, слизистые оболочки глаз, полости рта, гортани, кишечника, печень, бронхи [4, 6].

Этим в значительной степени и обусловлено разнообразие клинических проявлений климактерического расстройства.

Климактерический период, являясь переходной ступенью между репродуктивным периодом и старостью, состоит из следующих последовательных жизненных фаз.

- **Переходный период** характеризуется появлением нарушений менструального цикла, снижением количества овуляторных циклов и постепенным угасанием фертильности с изменением уровня гормонов. Включает пременопаузу, длящуюся с момента возникновения самых первых менопаузальных симптомов (приливы жара, чрезмерное потоотделение, депрессивные состояния и т.д.) и до менопаузы. Менопауза — последняя самостоятельная менструация в жизни женщины, точную дату которой устанавливают ретроспективно, после отсутствия маточного кровотечения на протяжении 6 мес. Выделяют естественную менопаузу, которая наступает в возрасте 45-55 лет, преждевременную — в 36-40 лет, раннюю — в 41-45 лет и позднюю менопаузу, которая наступает после 55 лет.

- **Постменопауза** следует за менопаузой, т.е. последней менструацией, и длится до старости.

- **Перименопауза** включает пременопаузу, менопаузу и 1-2 года, следующих за менопаузой.

Выделение данных фаз клинически детерминирует выбор схемы терапии, в частности заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Важно отметить, что благоприятное течение переходного периода у пациентки не исключает возможности развития осложнений в дальнейшем [4-6, 15].

Клиницисты выделяют также индуцированную менопаузу:

- **хирургическую** — после удаления придатков;
 - **ятрогенную** — после химио- или лучевой терапии.
- Термин **временная менопауза** определяет состояние, когда нормальная функция яичников прервана, но возможно ее восстановление:
- во время химио- или лучевой терапии;
 - при избыточной физической нагрузке или строгой диете;
 - во время лечения аналогами ГнРГ.

В основе развития пери- и постменопаузальных нарушений лежит дефицит эстрогенов, что под влиянием неблагоприятных факторов приводит к развитию у 65-80% женщин климактерического синдрома с присущими ему психоэмоциональными и нейровегетативными расстройствами (42,4%), урогенитальными и трофическими нарушениями (50%), которые существенно снижают качество жизни. Наиболее опасными для здоровья и жизни женщины являются поздние метаболические нарушения: сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда и инсульт — 35-52%), остеопороз, приводящий к переломам тел позвонков и шейки бедра (25-40%), и болезнь Альцгеймера (доказана более высокая частота сенильной деменции у женщин в постменопаузе на фоне дефицита эстрогенов). По данным экспертов ВОЗ, летальность от поздних метаболических нарушений у женщин достигает 20% [5, 7, 9].

Постменопаузальные осложнения классифицируют по времени возникновения: ранние, средневременные и поздние нарушения.

Появление **ранних осложнений** связывают с повышением синтеза норадреналина в диэнцефальной области мозга — зоне расположения нейроэндокринного центра регуляции секреции гонадотропных гормонов, поскольку дефицит эстрогенов обуславливает активацию норадренергических нейронов, направленную на усиление секреции гипоталамического гонадолиберина. Не успевая инактивироваться, норадреналин вызывает возбуждение вегетативных центров (сосудодвигательного, терморегуляции, дыхательного), приводя к появлению ознобов, субфебрильной температуры, учащенного сердцебиения, колебания артериального давления, потливости и пр. Вовлечение в процесс катехоламинов, серотонина, дофамина, опиоидов и других нервных медиаторов

нередко ассоциируется с депрессивным состоянием, бессонницей, повышенной раздражительностью, состоянием тревожности.

Гипоэстрогения ухудшает микроциркуляцию крови в сосудах головного мозга, что влечет за собой нарушения трофики нервной ткани. Следствием этого является снижение психофизиологических возможностей: ухудшаются память, мыслительная деятельность, способность к обучению, ослабляется концентрация внимания, замедляется реакция на внешние раздражители. Современные ученые сформулировали понятие «вигильность» — способность быстро реагировать на изменения внешних факторов, наблюдательность, которая снижается в перименопаузе, вызывая у женщин неуверенность в себе. Психические расстройства могут иметь выраженный характер: психотический постменопаузальный синдром проявляется в форме депрессии, ипохондрии и слабоумия, требуя квалифицированной помощи психиатра.

Средневременные осложнения наблюдаются в менопаузе у каждой второй женщины и сохраняются в среднем около 10 лет. Они проявляются нарушением трофики кожи, слизистых мочеполювых органов, ротовой полости, конъюнктивы, снижением общего и местного иммунитета, синтеза гликогена в слизистой влагалища, а также повышением рН влагалищной среды, что приводит к усилению бактериальной колонизации влагалища, уретры и мочевого пузыря, активизации сапрофитной флоры, развитию бактериального вагиноза, циститов, уретритов, кольпитов, цервицитов. Прогрессируют изменения кожи и ее придатков: выпадение волос, сухость, снижение эластичности, ускоренное появление морщин, атрофия кожных покровов и слизистых ротовой полости, конъюнктивиты. Легко возникают стоматиты, конъюнктивиты, особенно в связи с бактериальным инфицированием.

Поздние метаболические осложнения не обязательно следуют после ранних или средневременных, а иногда развиваются самостоятельно, хотя доказана корреляция между трофическими нарушениями кожи и слизистых и развитием остеопенического синдрома.

Наиболее грозным метаболическим постменопаузальным синдромом признан остеопороз, именуемый «безмолвной эпидемией века». Это — распространенное заболевание скелета, которое характеризуется снижением массы и плотности костной ткани, а также изменением ее микроархитектоники, приводящими к увеличению риска переломов. По статистике, у каждой третьей женщины в возрасте старше 65 лет наблюдается как минимум один остеопоротический перелом, а у 40% женщин, достигших возраста 70 лет, развивается остеопороз и отмечаются переломы,



Е.Н. Борис

наиболее серьезные из которых (переломы шейки бедренной кости) обуславливают снижение средней продолжительности жизни на 12-15% [2-4, 7].

Факторы риска постменопаузального остеопороза:

- пожилой возраст;
- позднее менархе;
- первичная аменорея;
- вторичная аменорея;
- ановуляторные менструальные циклы;
- синдром преждевременного истощения яичников;
- ранняя менопауза;
- хирургическая менопауза;
- длительная иммобилизация;
- наличие неблагоприятных экологических и производственных факторов;
- принадлежность к европеоидной или монголоидной расе;
- курение;
- злоупотребление алкоголем, кофеином;
- гиподинамия;
- анорексия или булимия;
- пищевые факторы (недостаточное употребление кальция, употребление в большом количестве белковой, грубой пищи и др.);
- прием лекарственных препаратов (кортикостероидов, антиконвульсантов, длительное применение гепарина, тироксина, антацидных средств, содержащих алюминий);
- эндокринные заболевания, заболевание почек и органов пищеварения и др.;
- индекс массы тела менее 19 кг/м²;
- семейный риск остеопороза;
- низкий рост и тонкие кости [2-4, 6, 7].

Для диагностики остеопороза используют денситометрические, рентгенологические, морфометрические, гистоморфологические и биохимические методы исследования. Наиболее информативным и неинвазивным методом диагностики остеопенического синдрома, позволяющим точно определить не только количественные, но и качественные показатели состояния костной ткани, признана ультразвуковая денситометрия [2, 3, 7].

Коротко об эволюции лечения климактерического синдрома. В 1920-е гг. были впервые применены фитоэстрогены, в 1940-е — «чистые» эстрогены, в 1970-е появилась комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами, а в 1990-е — препараты группы STEAR. Ведущим и наиболее патогенетически обоснованным методом лечения климактерического синдрома является ЗГТ,

о высокой эффективности которой свидетельствуют данные многочисленных широкомасштабных многоцентровых рандомизированных исследований: риск инфаркта миокарда на фоне ЗГТ снижается на 35-50%, инсульта – на 40-45%, переломов шейки бедра – на 50% [4, 6, 7, 14]. Несмотря на широкий опыт и распространенность применения ЗГТ в мире, в Украине ее получают около 1-2% женщин, тогда как в Европе этот показатель составляет 20-40% [4, 6-8]. Так, в Дании этот метод используют в 37% случаев, во Франции – в 28%, в Испании – 18%, в Великобритании – более чем в 7% случаев, что связано с негативизмом пациенток и врачей по отношению к гормонам, онкофобией, недостаточной информированностью о принципах использования ЗГТ, основными из которых являются:

- применение в препаратах ЗГТ исключительно натуральных эстрогенов (в отличие от большинства пероральных комбинированных контрацептивов, содержащих синтетический этинилэстрадиол);

- применение минимально эффективной дозы гормонов (создающей в сыворотке крови женщины минимальный уровень эстрогенов, соответствующий ранней фазе пролиферации репродуктивного периода (50-150 нг/мл); обязательное наличие прогестина не менее 10-12 дней в цикл при циклическом режиме и не менее 12 дней – при непрерывном в случае сохранения эндометрия (матка не удалена или удалена не полностью);

- своевременность назначения ЗГТ (протекторное действие и последствие): ЗГТ назначается как можно раньше (при возникновении первых симптомов) с целью использования «терапевтического окна»; длительная терапия (оптимально 5-8 лет) и индивидуальный подход; ежегодный контроль: оценка необходимости продолжения ЗГТ и ее безопасности (выявление новых возможных факторов риска) [4, 6, 7, 14, 15].

Типы натуральных эстрогенов

Эстрадиол (E₂) – основной и наиболее активный натуральный эстроген, применение которого при системной ЗГТ наиболее быстро и эффективно купирует ранние климактерические симптомы. Важно, что только системное применение эстрадиола снижает частоту остеопороза, нарушений ментальной функции мозга, сердечно-сосудистых осложнений, так как именно к этому гормону чувствительны эстрогенные рецепторы, локализующиеся в эндотелии сосудов, в сердце и головном мозге, в костной ткани и печени. Кристаллический эстрадиол практически не абсорбируется в кишечнике при пероральном применении, и поэтому используют его этерифицированные формы: эстрадиола валерат (E₂-V) и эстрадиола бензоат (E₂-B) в дозе 1-2 мг/сут, которые впоследствии метаболизируются в печени в эстрадиол. В комбинации с прогестинами этот эстроген входит в состав многих препаратов ЗГТ. Эстрадиола валерат в чистом виде содержится также в трансдермальных формах (гели).

Эстрон (E₁) – менее активный эстроген, синтез которого компенсаторно увеличивается в жировой ткани при наступлении менопаузы и дефиците эстрогенов, что является одним из основных звеньев постоянного увеличения количества жировой ткани (и массы тела) в климактерическом периоде. Повышение уровня сульфатных соединений эстрона (особенно у курящих женщин), по мнению многих исследователей, является фактором риска возникновения рака матки и молочных желез.

Таблица 1. Типы и дозы эстрогенов для ЗГТ

| Типы эстрогенов | Суточная доза | Пути введения |
|--------------------|------------------|---------------------------|
| Конъюгированные | 0,625 мг | Оральный, вагинальный |
| Эстрадиола валерат | 2 мг | Оральный |
| 17β-эстрадиол | 2 мг; 50-100 мкг | Оральный, трансдермальный |
| Эстриол | 1 мг | Оральный |
| Эстриола сукцинат | 1 мг | Вагинальный |

Таблица 2. Классификация современных прогестинов

| Производные прогестерона | Производные 19-нортестостерона | Производные спиронолактона |
|--|---|---|
| А. Ацетилированные <ul style="list-style-type: none"> • Медроксипрогестерона ацетат • Ципротерона ацетат • Хлормадинона ацетат | Этинилированные Эстроновые <ul style="list-style-type: none"> • Норэтинодрела ацетат • Линестрелол • Норэтистерона ацетат | <ul style="list-style-type: none"> • Дроспиренон |
| В. Неацетилированные <ul style="list-style-type: none"> • Дидрогестерон • Прогестерон | Гонановые <ul style="list-style-type: none"> • Левоноргестрел • Норгестимат • Дезогестрел • Гестоден | |
| | Неэтинилированные <ul style="list-style-type: none"> • Диеногест | |

Эстриол (E₃) – наименее активный из натуральных эстрогенов, чаще назначается при лечении легких форм патологических изменений слизистых урогенитального тракта, имеет тропность преимущественно к рецепторам урогенитальной области. При средних и тяжелых урогенитальных расстройствах для достижения более быстрого и стойкого эффекта рекомендуют сочетать препараты, содержащие эстрадиол (E₂), перорально в комбинации с эстриолом (E₃) локально (табл. 1). Чистые эстрогены можно назначать только женщинам после тотальной гистерэктомии или при наличии в полости матки гормональной левоноргестрелсодержащей системы, поскольку монотерапия эстрогенами может вызвать гиперплазию эндометрия [6, 14].

Производные 19-нортестостерона обладают более выраженной способностью вызывать секреторную трансформацию эндометрия, а также частичной андрогенной активностью. Поэтому при нарушениях цикла в менопаузе, риске гиперпластических процессов эндометрия, астенических и депрессивных состояниях предпочтительнее назначать препараты, содержащие производные 19-нортестостерона (табл. 2).

Особого внимания в лечении климактерического синдрома заслуживает тиболон, представляющий принципиально новый класс фармпрепаратов – тканеселективный регулятор эстрогенной активности. Тиболон назначается в постменопаузе, эффективен для профилактики остеопороза, продемонстрировал отсутствие стимуляции пролиферативных процессов в молочных железах и в эндометрии, а также положительное влияние на сексуальное здоровье (улучшение настроения и либидо). Тиболон входит в группу препаратов STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator). Применение препаратов STEAR представляет собой принципиально новый подход к лечению климактерических расстройств. Цель этого подхода – не тотальное замещение дефицитных гормонов, а избирательная регуляция эстрогенной активности в тканях. Если два из трех метаболитов тиболона являются стимуляторами преимущественно эстрогенной активности, то третий метаболит (дельта-4-изомер), который образуется в эндометрии, обладает преимущественно прогестагенным и андрогенным

и переходного возраста (до 50 лет), ятрогенная менопауза после лучевой или химиотерапии, длительного приема агонистов ГнРГ и др.).

- Ранние вазомоторные, урогенитальные расстройства в менопаузе.

- Снижение костной массы (в сравнении со средневозрастными показателями) и переломы в анамнезе, наличие повышенного семейного риска остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, семейная гиперлипидемия), особенно в комбинации с такими состояниями, как сахарный диабет, гипертензия, курение, болезнь Альцгеймера в семейном анамнезе.

Противопоказания к назначению заместительной гормональной терапии:

- беременность и лактация;
- гормонозависимые пренеопластические или злокачественные заболевания (в том числе подозреваемые);
- рак молочной железы в настоящее время (в том числе подозреваемый);
- маточные кровотечения неясного генеза;

- острый тромбоз глубоких вен, острая тромбоземболия (в том числе в анамнезе);

- доброкачественные и злокачественные опухоли печени в настоящее время и в анамнезе, острый гепатит;

- выраженная гипертриглицеридемия (возможно трансдермальное введение гормонов).

При назначении ЗГТ каждая пациентка нуждается в индивидуальном подходе в зависимости от фазы климактерия и гинекологического анамнеза.

В перименопаузе пациентки чаще всего обращаются к доктору с субъективными жалобами, а также с жалобами на нерегулярные менструации. В этих случаях рекомендуется секвенциальная (циклическая) ЗГТ. При таком режиме ежемесячно наступают менструальноподобные кровотечения. При необходимости перед началом терапии проводится гистологическое исследование эндометрия. Использование левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы показано женщинам, у которых все еще актуален вопрос контрацепции, а также при менопаузах и лицам с доброкачественными опухолями тела матки и эндометрия (кроме деформирующих полость матки). Непрерывное и равномерное выделение левоноргестрела (20 мкг/сут) в полость матки обеспечивает уникальный терапевтический эффект на эндометрий при отсутствии какого-либо системного влияния на организм [4, 6, 7, 14, 15].

В постменопаузе многие женщины отрицательно относятся к ежемесячным менструальноподобным кровотечениям. Кроме того, такие пациентки нуждаются в препаратах, обеспечивающих надежную защиту атрофированного эндометрия при достаточном пролиферативном влиянии на эпителий урогенитального тракта [4, 6].

При тотальной гистерэктомии не только оправдана, но и необходима монотерапия эстрогенами. Исключение составляют аденоматоз и эндометриоз, когда пациентка все же нуждается в комбинированной ЗГТ. Препарат ЗГТ, содержащий эстрадиол и ципротерон, рекомендуется женщинам с проявлениями гиперандрогении (гирсутизм, акне, алопеция, себорея).

Широкомасштабные исследования ученых, проведенные в 1990-е годы, подтверждают отсутствие негативного влияния ЗГТ на артериальное давление.

Продолжение на стр. 30.

Е.Н. Борис, к.м.н., *Національна медична академія последипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ*

Заместительная гормональная терапия в гинекологии: основные принципы назначения в пери- и постменопаузе

Продолжение. Начало на стр. 28.

При наличии эссенциальной гипертензии к моменту назначения ЗГТ предпочтение отдается препаратам, содержащим в качестве прогестина производные прогестерона [4, 6].

При гиперпролактинемии и тяжелом климактерическом синдроме эстрогенотерапия может быть рекомендована после лечения агонистами дофамина и нормализации уровня пролактина в крови.

При эндометриозе, миоме ЗГТ показана лишь при условии индивидуального подхода и тщательного подбора прогестина (прогестин с высокой антипролиферативной активностью — диеногест, левоноргестрел).

При нарушении функции печени рекомендуются трансдермальные формы введения гормонов, а также левоноргестрелсодержащая внутриматочная система. Важно учесть, что циклическая ЗГТ не используется с целью контрацепции (натуральные, т.е. менее активные эстрогены в сочетании с прогестинами в более низких дозах не только не способствуют подавлению овуляции, но и могут ее стимулировать при определенных патологических состояниях у молодых женщин, например при гипострогении), что позволяет применять ЗГТ и в лечении нейрообменно-эндокринных синдромов у женщин репродуктивного возраста, первичной и вторичной аменореи, дисгенезии гонад, эндокринного бесплодия и некоторых других синдромов эндокринной гинекологии, в терапии которых ранее использовали комбинированные оральные контрацептивы, а в настоящее время отдано предпочтение препаратам ЗГТ, содержащим натуральные эстрогены [6, 15].

ЗГТ хорошо переносится и должна проводиться длительно. Терапевтический эффект при большинстве климактерических расстройств наступает не ранее 3–6-го цикла терапии. При более тяжелом течении климактерического синдрома может понадобиться 9–12 циклов до получения желаемого результата (например, при недержании мочи). Поэтому важно не отменить лечение преждевременно, когда полный терапевтический эффект еще не получен. Более того, ранняя отмена ЗГТ часто приводит к возобновлению климактерических симптомов. И еще один аргумент в пользу длительной ЗГТ — профилактика поздних осложнений при патологическом климаксе.

В тех случаях когда имеются абсолютные противопоказания к ЗГТ, могут быть рекомендованы фитозэстрогены или гомеопатические препараты. При этом следует помнить, что такая терапия чаще всего малоэффективна при климактерическом синдроме средней тяжести и тем более при тяжелом его проявлении. При использовании таких препаратов не всегда осуществляется достаточно эффективная профилактика остеопороза, ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний [4, 6, 15].

Правильный режим труда и отдыха, адекватная физическая нагрузка, полноценное питание с покрытием суточной потребности в витаминах,

макро- и микроэлементах, массаж, бальнео- и физиотерапия — все эти и другие немедикаментозные методы профилактики и лечения усиливают положительный эффект ЗГТ [4].

Следовательно, ЗГТ не показана только в случаях несогласия женщины (после ознакомления ее с данным методом), уверенности врача в минимальном риске постменопаузальной патологии, что бывает крайне редко, а также при наличии абсолютных противопоказаний. У пациенток с компенсированным сахарным диабетом, варикозом, флебитом, атеросклерозом, эндометриозом, фибромиомой матки, мастопатией, прооперированным раком яичников в анамнезе подбор средств ЗГТ проводится индивидуально после детального обследования. Необходим периодический контроль состояния здоровья женщины во время приема препаратов.

Наблюдение на фоне гормонотерапии предполагает:

- Скрининг: оценку онкологического риска (онкологический анамнез, тройной протокол обследования молочных желез, УЗИ репродуктивной системы) и оценку сосудистых рисков (коагулограмма, липидный спектр крови).

- Мониторинг (через 3 мес после начала приема, затем каждые 6 мес): УЗИ репродуктивной системы, коагулограмма, определение липидного спектра крови, пальпация молочных желез.

Литература

1. Борис О.М., Косей Н.В., Кваша Т.И. Особливості тропічних змін слизової оболонки вагіни у жінок з природною та хірургічною менопаузою // ПАГ. — 2002. — № 1. — С. 93–98.
2. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Монография // Акад. мед. наук Украины. Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедука, И.А. Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2002. — 648 с.
3. Поворознюк В.В. Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика і лікування: Автореф. дис. ... д.м.н. / МОЗ України. Укр. ін-т травматології та ортопедії. — К., 1998. — 48 с.
4. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. — М.: МИА. — 2005. — 685 с.
5. Сметник В.П., Тумлович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М.: «Медицинское информационное агентство», 2003. — 591 с.
6. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия при климактерических нарушениях // Актуальные вопросы гинекологии. — Киев: «Книга-плюс», 1998. — С. 80–102.
7. Burger H.G. Menopause (Biology and Pathobiology) / Eds.: R.A. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus. — 2000. — P. 147–150.
8. Bush T. Epidemiological data on long-term HRT // J. of Gynecological Endocrinology. — New York. — 1998. — Vol.12. — № 1. — P. 1–6.
9. Report of a WHO scientific group. Geneva. 1996, p. 107.
10. Lundstrom E., Christow A., Kersemaekers W., Svane G., Azavedo E., Soderqvist G., MolArts M., Barkfeldt J., von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 186. — № 4. — P. 717–722.
11. Hammar M., Christau S., Nathorst-Boos J., Rud T., Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 105. — № 8. — P. 904–911.
12. Genazzani A.R., Pluchino N., Bernardi F., Centofanti M., Luisi M. Beneficial effect of tibolone on mood, cognition, well-being, and sexuality in menopausal women // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2006. — Vol. 2. — № 3. — P. 299–307.
13. Rymer J., Robinson J., Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women // Climacteric. 2002. — Vol. 5. — № 4. — P. 390–398.
14. Зайдиева Я.З. и др. Заместительная гормональная терапия — возможности индивидуального выбора // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — 2 (2).
15. Серов В.Н. Климактерический период: нормальное состояние или патология // РМЖ. — 2002. — 101(18).

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Українська»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України[®]

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день