

## Заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе: современные тенденции

Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Г.Н. Давыдова

ФГУ Эндокринологический научный центр  
(директор – академик РАН и РАМН, проф. И.И. Дедов), Москва

**М**енопауза – нормальное физиологическое событие в жизни каждой женщины. Термин «менопауза», предложенный Gardanne в 1816 г., акцентировал внимание на вазомоторных нарушениях. После открытия эндокринной роли яичников, в 1910 г. Marshall F. было предложено определение менопаузы как синдрома первичной овариальной недостаточности. Совершенно неожиданно такое определение стало причиной формирования завышенных ожиданий от терапии эстрогенами и безуспешных попыток изменить ход времени.

Современное определение менопаузы по терминологии ВОЗ (1999) – стабильное прекращение менструаций вследствие утраты фолликулярной активности яичников. Срок ее наступления определяется только ретроспективно спустя год после последней менструации, – временные рамки определены на основании клинических и эпидемиологических наблюдений: вероятность возобновления менструаций после 12 мес. аменореи крайне мала.

### Эпидемиология

Средний возраст наступления менопаузы в европейской этнической группе 50–51 год, физиологический период наступления менопаузы находится в пределах 45–55 лет. На сроки наступления менопаузы влияет этническая принадлежность, наследственность, стиль жизни и культурные факторы, наличие и качество компенсации эндокринных заболеваний. Доля женщин с преждевременной недостаточностью яичников (до наступления 40-летия) в общей популяции США составляет 1,1%, практически такая же доля соответствует популяции кавказских женщин – 1,0%, около 1,0% составляет доля женщин с поздней менопаузой [1–3].

### Этиология

Прекращение функции яичников обусловлено необратимым истощением фолликулярного пула. Классические проблемы климактерического периода (вазомоторные нарушения) начинаются уже в перименопаузе. Тяжесть климактерического синдрома достигает максимума через год после наступления менопаузы, и спустя 5 лет после наступления менопаузы приливы самостоятельно нивелируются. Редкие приливы могут сохраняться более длительное время, иногда на

протяжении десятилетий. Дефицит эндогенных эстрогенов – основная причина появления приливов. Сильный аргумент в пользу этого предположения – эффективность применения эстрогенсодержащих препаратов. При врожденном гипогонадизме и стабильно низком содержании эндогенных эстрогенов (врожденный гипопитуитаризм, синдром Шерешевского–Тернера) вазомоторные симптомы отсутствуют, а отмена ЗГТ половыми стероидами не приводит к их появлению [2]. Физиологическое течение климактерия сопровождается динамикой симптомов, ассоциированных с дефицитом эстрогенов, – через 20 лет после наступления менопаузы преобладают нарушения сна, диспареуния, сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз.

### Старение и заболеваемость

#### Клиническое значение возрастных изменений

1. Изменения, которые не являются патологией (внешность: седина или морщины).
2. Изменения, которые могут способствовать развитию патологических процессов (дислипидемия).
3. Изменения, которые могут вызывать или быть маркером патологических процессов (образование атеросклеротических отложений как фактор риска ИБС).

Под старением понимаются изменения, наблюдающиеся в течение жизни, которые не обязательно являются неблагоприятными. Термину «aging» в русскоязычной литературе обычно соответствует термин «*нормальное, или физиологическое, старение*». Термин «senescence» применим к возрастным изменениям в организме, вызванным течением биологического времени, которые неблагоприятно влияют на функции и жизнеспособность организма. Другими словами, термин «senescence» определяет старение как дегенеративный процесс и обозначает «*патологическое старение*» [2].

До настоящего времени ведущее звено изменений, происходящих в стареющем организме, остается предметом дискуссий: в равной мере могут принимать участие как характерный для менопаузы дефицит эстрогенов вследствие прекращения функции яичников, так причиной может быть и собственно процесс старения. Раннее наступление менопаузы приводит к увеличению заболеваемости и в конечном итоге, смертности в популяции: каждый год снижения воз-

Таблица 1

Показания и противопоказания к ЗГТ

| Показания                          | Противопоказания                             |
|------------------------------------|----------------------------------------------|
| Приливы                            | Тромбозмболии в анамнезе                     |
| Урогенитальные нарушения           | ИБС                                          |
| Профилактика и лечение остеопороза | Острые нарушения функции печени              |
|                                    | Онкологические заболевания                   |
|                                    | Менингиома                                   |
|                                    | Продолжительность постменопаузы более 10 лет |

раста естественной менопаузы приводит к увеличению относительного риска сердечно-сосудистых заболеваний на 1,03 (95% ДИ 1,01–1,05) [4].

Старение и переход к менопаузе устойчиво ассоциируется с ростом числа эндокринных заболеваний (сахарного диабета 2 типа, нарушений функции щитовидной железы), увеличением числа больных метаболическим синдромом, остеопорозом, сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. Эндокринные заболевания могут имитировать или модифицировать проявления климактерических расстройств, заметно ухудшая течение климактерического периода и прогноз ассоциированной патологии.

### Тактика и стратегия лечения

Менопауза — период в жизни женщины, когда лечащий врач должен оценить состояние ее здоровья и необходимость в профилактических и лечебных мероприятиях. В период перехода к менопаузе женщина испытывает физический и эмоциональный дискомфорт. Страх перед потерей привлекательности и ухудшением самочувствия — ведущая причина негативных ожиданий старения и психологического напряжения. Доля истины в этом есть — привлекательный имидж ассоциируется с жизненным успехом. И если еще 60 лет назад не было повода даже обсуждать качество старения — продолжительность жизни наших соотечественниц редко превышала возраст менопаузы, то достижения современной медицины и смена приоритетов (профилактика вместо лечения заболеваний) поставили перед нами новую задачу — реализовать идею активного долголетия. Необходимо признать значительную роль стиля жизни (характера питания и адекватной физической активности) для реализации этой концепции.

Европейское общество по изучению менопаузы и андропаузы (EMAS, 2005) признает эффективной и безопасной стратегией модификации образа жизни и использования ЗГТ при климактерическом синдроме, урогенитальных нарушениях и остеопеническом синдроме, а также предлагает не только принимать во внимание существование самой проблемы качества жизни, а что важнее, сделать целью лечения улучшение качества жизни [5].

ЗГТ половыми стероидами остается одной из наиболее востребованных женщинами 45–75 лет: в США 17% женщин старшего возраста используют ЗГТ в настоящее время, а 24% — применяли ранее (2003). Вместе с тем 59% женщин никогда не использовали ЗГТ. Пик обращения к терапии половыми стероидами (48%) совершенно оправданно приходится на возраст 50–59 лет.

позволил сформулировать основные принципы ее применения: своевременное начало в перименопаузе или ранней постменопаузе (стаж менопаузы не более 5 лет), назначение эстрогенов в минимально эффективной дозировке (2 и 1 мг/сут E<sub>2</sub>) и, что наиболее важно, — использование половых стероидов, аналогичных натуральным. Для женщин, не подвергшихся гистерэктомии, наиболее рационально применение комбинированных препаратов, сочетающих эстрогены и гестагены, подобное сочетание позволяет добиться достижения запланированных целей лечения и надежного контроля состояния эндометрия. Оправданное предпочтение натуральных эстрогенов для ЗГТ перемещает акценты выбора комбинированного препарата из имеющегося современного арсенала на свойства гестагенного компонента. Для больных с эндокринными заболеваниями выбор гестагена принципиален и нередко служит лимитирующим фактором. Гестагены, обладающие андрогенными свойствами, могут оказать негативное влияние на содержание липидов в крови, частично нивелируя снижающие атерогенный потенциал эффекты эстрогенов. С увеличением возраста доза препарата для ЗГТ должна снижаться (при использовании таблетированных препаратов с 2 мг до 1 мг 17β-эстрадиола) [7–9].

Длительность приема заместительной терапии определяется ее целью, и наиболее важная задача — повышение качества жизни наших пациенток. Жесткие ограничения продолжительности терапии половыми стероидами отсутствуют. Решение о продолжительности лечения должно приниматься совместно врачом и пациенткой после подробного обсуждения. Практически терапия половыми стероидами редко превышает 5–7 лет. Если наступила ранняя менопауза (в возрасте до 45 лет), совершенно оправдано продолжение терапии как минимум до возраста наступления естественной менопаузы. Это основные позиции, которые определяют хорошее самочувствие, и соответственно, качество жизни женщин зрелого возраста.

### Эффективность терапии

#### Вазомоторные нарушения

Приливы и ночная потливость — наиболее типичные проблемы, заметно ухудшающие качество жизни: 32% женщин 40–55 лет (исследование The Study of Women's Health across the Nation — SWAN) испытывают приливы [10]. Наиболее эффективным способом лечения климактерических расстройств остается заместительная терапия эстрогенами, так как значительная часть изменений в организме женщины после наступления менопаузы обу-

словлена прекращением деятельности яичников и дефицитом эстрогенов. Многочисленными рандомизированными плацебоконтролируемыми исследованиями (РПКИ) показана эффективность любых форм эстрогенсодержащих препаратов (таблетированные, трансдермальные, вагинальные) для купирования приливов. Эквивалентные дозы 17 $\beta$ -эстрадиола (Е<sub>2</sub>) и конъюгированных эстрогенов (КЭ) обладают сходной эффективностью и очевидно превосходят плацебо. Добавление прогестинов позволяет добиться более быстрого эффекта. Скорость достижения эффекта практически идентична при назначении стандартной дозировки (2 мг Е<sub>2</sub>) и низкой (1 мг Е<sub>2</sub>). Низкодозированные (1 мг Е<sub>2</sub>) и микродозированные (0,5 и 0,25 мг Е<sub>2</sub>) препараты вполне достаточны для купирования приливов и обладают несомненным достоинством — меньшими побочными эффектами. В том случае, если основная клиническая задача заключается в нивелировании вазомоторных нарушений, — оптимально использование низко- и микродозированных препаратов для ЗГТ.

Альтернативная терапия может быть использована при мягком течении климактерических расстройств. Прогестины, селективные модуляторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин), антиконвульсанты (габапентин), антигипертензивные (клонидин) показали свою эффективность при сравнении с плацебо. Несомненным достоинством является менее продолжительный курс терапии, чем при назначении половых стероидов. Однако исследования альтернативных препаратов довольно малочисленны, к тому же они не лишены собственных побочных эффектов. В целом, эффективность альтернативных препаратов ниже, чем эстрогенов, что ограничивает их применение [11].

Использование фитопрепаратов обладает лишь мифической привлекательностью: женщины полагают, что прием растительных средств хотя и менее эффективен, но абсолютно безопасен [12]. Однако совершенно не принимается во внимание следующее: фитосборы составлены из нескольких растений, каждое из которых включает десятки химических соединений в разных пропорциях в зависимости от территориальных или сезонных вариаций. Очень серьезную проблему представляет стандартизация и контроль качества фитопрепаратов. Взаимодействие компонентов растительных препаратов может привести к побочным эффектам. Механизм действия химических соединений в составе фитопрепаратов мало изучен. Практически не учитывается совместимость с фармпрепаратами: употребление фитопрепаратов одновременно с лекарствами может изменить действие или усилить побочные эффекты лекарственных средств. Например, препараты зверобоя индуцируют CYP3A4 со всеми вытекающими последствиями для тамоксифена и блокаторов кальциевых каналов. Сравнение растительных препаратов с эстрогенами в РПКИ показало их неэффективность. Таким образом, применение фитопрепаратов имеет сомнительную ценность.

**Типичные проблемы, ассоциированные с использованием фитопрепаратов:**

- непостоянство или неизвестность химического состава;

- слабая доказательная база эффективности;
- отсутствие информации по долгосрочным эффектам;
- низкая информированность о побочных эффектах;
- отсутствие данных о совместимости с лекарственными препаратами.

### *Депрессия и нарушения сна*

Фактическая распространенность нарушений настроения (депрессивные состояния, беспокойство, раздражительность) практически идентична во всех возрастных группах и специфической ассоциации с менопаузой не имеет (8–37% в репродуктивном возрасте, 11–21% в пери- и 8–38% в постменопаузе) [13–16]. ЗГТ не эффективна при лечении депрессивных расстройств [17–18]. Довольно типичны нарушения сна (16–42% в репродуктивном, 39–47% в пери- и 35–60% в постменопаузе) [13]. Однако нарушения сна имеют различную этиологию, и ЗГТ может быть эффективна лишь в том случае, если причиной его нарушений являются приливы.

Применение половых стероидов, безусловно, влияет на ЦНС, но в ЦНС влияние эстрогенов довольно избирательно, поэтому позитивное влияние ЗГТ на когнитивную функцию имеет парциальный характер: в основном поддерживается вербальная память, общее воздействие не выражено.

### *Урогенитальные нарушения*

Урогенитальные нарушения — следствие атрофических процессов, включающих уменьшение содержания коллагена и жировой ткани, истончения слизистых половых органов. В условиях дефицита половых стероидов атрофические изменения прогрессируют: в проспективном исследовании Dennerstein показана ассоциация проблемы с возрастом: 3% в репродуктивном периоде, 25% через 1 год и 47% через 3 года после наступления менопаузы [19].

Половые стероиды эффективны при лечении урогенитальных нарушений, причем топические (местные) препараты более эффективны, чем таблетированные или трансдермальные формы. Терапия эстрогенами усиливает рост и созревание эстрогенчувствительных клеток влагалищного эпителия, усиливает кровоток, снижает pH влагалищного секрета и частоту рецидивов воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. Эффективность лечения зависит как от времени начала лечения, так и от исходной степени атрофии. Нивелирование атрофических процессов и увеличение эластичности тканей при лечении эстрогенами позитивно влияет на сексуальную функцию женщин с диспареунией (однако ЗГТ не рекомендовано FDA для лечения сексуальной дисфункции) [20]. Топические формы эстриола (Е<sub>3</sub>) (свечи, крем, кольца) в дозе 0,5 мкг/нед не приводят к пролиферации эндометрия и кровотечениям [21]. Вагинальные эстрогенсодержащие препараты могут быть использованы в любом возрасте, так как обладают исключительно местным эффектом.

Недержание мочи представляет серьезную проблему для 5–14% женщин старше 60 лет, значительно снижая качество жизни [22–23]. Несмотря на отсутствие убедительных проспективных исследований, с помощью ЗГТ возможно улучшить состояние пациенток, что обуслов-

лено, по-видимому, наличием рецепторов к эстрогенам в гладкой мускулатуре и слизистой мочевыводящих путей, однако кардинально решить проблему невозможно.

### **Оптимальные дозировки**

В клинической практике используют стандартные дозировки E<sub>2</sub>: 2 мг и 1 мг. В течение последних лет начато изучение возможностей микродозированных препаратов (0,5 и 0,25 мг E<sub>2</sub>). В состав микродозированных трансдермальных препаратов входит 17β-эстрадиол (0,025 и 0,037 мг). Микродозированные препараты доказали свою эффективность при лечении вазомоторных и урогенитальных расстройств. Типичное для эстрогенов позитивное влияние микродозированные препараты E<sub>2</sub> оказывают на липидные фракции, МПКТ и углеводный обмен, но данный эффект дозозависим, поэтому при уменьшении дозы менее заметен.

Преимущество микродозированных препаратов для ЗГТ заключается в снижении частоты побочных эффектов: в два раза уменьшается частота кровотечений из половых путей и напряженность молочных желез (следует заметить, что подобный симптом не является маркером риска развития рака молочной железы). Получены предварительные данные о снижении риска тромбозов и отсутствии увеличения риска инфаркта миокарда в обсервационных исследованиях [24–25].

### **Безопасность**

Риск развития заболевания — ведущая причина для сомнений и тревог у женщин, решающих принимать ЗГТ. По данным американских исследователей в структуре осложнений у женщин, ранее получавших ЗГТ (n=5002), лидируют рак молочной железы (53% осложнений), сердечно-сосудистая патология (16%) и инсульт (6%) [26]. Стоит остановиться на том факте, что результаты эпидемиологических исследований нередко различно трактуются эпидемиологами и клиническими врачами, и это может служить примером диалога на разных языках. Эпидемиологическое понятие «относительный риск» только информирует о силе связи между воздействием и заболеванием, не давая информации о величине наиболее важного для практической деятельности показателя «абсолютного риска» — степени изменения заболеваемости, означающего частоту развития новых случаев болезни. И в этом случае не факт, что при наличии связи между изучаемым фактором и болезнью прирост заболеваемости вообще будет сколько-нибудь значимым. Не каждый практический врач обратит внимание на эти принципиальные различия, тем более сложно такие детали воспринимаются неподготовленной аудиторией. В практической деятельности необходимо придерживаться критерия абсолютного риска. Фактически уменьшение риска развития заболеваний и частоты побочных эффектов возможно при расширении применения низко- и микродозированных препаратов.

### **Онкологические заболевания**

#### **Рак молочной железы**

В нашумевшем исследовании Women's Health Initiative (WHI) относительный риск инвазивного рака

молочной железы составил 1,24 (95% ДИ 1,01–1,54) среди женщин в постменопаузе (50–79 лет), получавших конъюгированные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат (МПА) [27]. Абсолютный риск увеличился на 8 случаев инвазивного рака молочной железы на 10 000 человеко-лет у женщин, получавших комбинированную ЗГТ. Однако увеличение риска наблюдалось только у женщин, еще до начала исследования принимавших ЗГТ. Изменения абсолютного риска не наблюдалось среди женщин, ранее не применявших половые стероиды. Следует отметить, что тенденция к увеличению заболеваемости раком молочной железы была только у женщин, применявших комбинированную ЗГТ. Среди женщин, получающих только эстрогены, подобного эффекта отмечено не было — относительный риск инвазивного рака молочной железы составил 0,80 (95% ДИ 0,62–1,04) [28]. Идентичные данные получены еще в целом ряде исследований.

В недавнем исследовании (Nurses' Health Study) в группе женщин с удаленной маткой при применении чистых эстрогенов в стандартных дозировках получены данные, аналогичные WHI — отсутствие увеличения риска рака молочной железы на протяжении 20 лет терапии [29]. Логично предположить, что использование низких дозировок половых стероидов позволит еще более снизить риск.

#### **Рак эндометрия**

При оценке безопасности терапии эстрогенами в исследовании WHI были получены довольно типичные результаты: терапия комбинированными препаратами для ЗГТ не увеличивает риск развития рака эндометрия: относительный риск составил 0,83 (95% ДИ 0,29–2,32). При монотерапии эстрогенами относительный риск развития рака эндометрия у женщин с интактной маткой увеличивается почти в 2 раза 2,0 (95% ДИ 1,8–2,2), если терапия продолжается менее 5 лет, при терапии большей продолжительности относительный риск возрастает до 6,7 (95% ДИ 5,9–7,6). Форма введения и тип эстрогенов никакого значения не имеют [30].

#### **Колоректальный рак**

При проведении мета-анализа 25 эпидемиологических исследований выявлено, что применение ЗГТ приводит к снижению риска развития колоректального рака на 33% (относительный риск 0,67; 95% ДИ 0,59–0,77) [31]. Данные WHI практически идентичны: 10 новых случаев развития колоректального рака на 10 000 человеко-лет при монотерапии эстрогенами, и 16 новых случаев в группе плацебо (относительный риск 0,63; 95% ДИ 0,32–1,24) [32]. Наиболее заметный позитивный эффект наблюдается в группе женщин 50–69 лет. Риск развития рака нижележащих отделов кишечника (прямой кишки) не ассоциирован с гормональной терапией.

#### **Сердечно-сосудистые заболевания**

В масштабных исследованиях HERS (включены женщины, уже имеющие диагноз ИБС) и WHI (диагноз ИБС был критерием исключения) проведена оценка влияния комбинированных препаратов ЗГТ в

качестве средства вторичной (HERS) и первичной (WHI) профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. В итоге получено увеличение абсолютного риска развития инфарктов миокарда в течение первого года терапии. Феномен «ранней опасности» заметно преобладает в старших возрастных группах с длительным стажем менопаузы.

Необходимо подчеркнуть, что ЗГТ не эффективна для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, однако не исключено, что женщины с небольшим стажем менопаузы (до 5 лет) имеют некоторые преимущества при назначении монотерапии эстрогенами. Данную гипотезу еще предстоит уточнить в планируемых рандомизированных клинических исследованиях [33].

### Сахарный диабет

В целом, приятным сюрпризом исследований HERS (2003) и PEPI (1998) стало позитивное влияние ЗГТ на показатели углеводного обмена (как в абсолютных показателях — снижение заболеваемости СД 2 типа на 50%, так и при рассмотрении суррогатных показателей — снижение уровня ИРИ) [34–35]. Несмотря на убедительно доказанное позитивное влияние ЗГТ на углеводный обмен, в настоящее время нет никаких показаний для их использования с целью профилактики СД 2 типа.

При принятии решения о начале приема ЗГТ наиболее распространенным заблуждением, влияющим на решение пациентки, является возможность изменения массы тела. В 2007 г. в Кохрановской библиотеке опубликован мета-анализ 29 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включающий в общей сложности 28 559 женщин [36]. Применение половых стероидов не влияет на массу тела (при монотерапии эстрогенами увеличение массы тела составило лишь 0,03 кг (95% ДИ — 0,61; 0,67). При использовании комбинированной терапии масса тела изменилась на 0,04 кг (95% ДИ — 0,42; 0,5). Стабильным также остается ИМТ. Однако для принятия решения необходимо получить данные по динамике доли жировой ткани и соотношения окружности талии и бедер.

Использование заместительной терапии должно быть частью полноценной стратегии, включающей изменение образа жизни и иные профилактические меры. Выбор препарата, дозировки и длительность приема заместительной терапии определяется ее целью, и наиболее важная задача — повышение качества жизни наших пациенток. Современные препараты для ЗГТ позволяют сделать выбор терапии женщинам старшего возраста максимально эффективным и безопасным.

### Л и т е р а т у р а

- Сметник В.П., Кулаков В.И. (ред.) Руководство по климактерию. М: Медицинское информационное агентство 2001.
- Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н.// Проблемы репродукции № 2 2004 с.69-76.
- Йен С.С.К. — Репродуктивная эндокринология. — 1998.
- Hu F.B., Grodstein F., Hennekens C.H. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med. 1999; 159(10): 1061-6.
- Skouby S.O., Al-Azzawi F., Barlow D.//Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas. 2005 May 16;51(1):8-14.
- Hersh A.L., Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA. 2004;291:47-53.
- Strothmann A., Schneider H.P. Hormone therapy: the European women's perspective. Climacteric. 2003;6:337-346.
- Warming L., Ravn P., Nielsen T. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17beta-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. Climacteric. 2004 Mar;7(1):103-11.
- British Menopause Society Council Consensus Statement, 2007
- Gold E.B., Colvin A., Avis N. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. Am J Public Health. 2006 Jul;96(7):1226-35.
- Loprinzi C.L., Barton D.L., Rhodes D. Lancet Oncol. 2001;2:199-204. Management of hot flashes in breast-cancer survivors.
- Gold E.B., Bair Y., Zhang G. Cross-sectional analysis of specific complementary and alternative medicine (CAM) use by racial/ethnic group and menopausal status: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. 2007 Jul-Aug;14(4):612-23.
- National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. Ann Intern Med. 2005;142:1003-1013.
- Avis N.E., Brambilla D., McKinlay S.M., Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. Ann Epidemiol. 1994;4:214-220.
- Sherwin B.B. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1996;87(suppl):20S-26S.
- Dennerstein L. Well being, symptoms and the menopausal transition. Maturitas. 1996;23:147-157.
- Schmidt P.J., Nieman L., Danaceau M.A., et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:414-420.
- Soares C.N., Almeida O.P., Joffe H., Cohen L.S. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:529-534.
- Dennerstein L., Dudley E.C., Hopper J.L., Guthrie J.R., Burger H.G. A prospective population-based study of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2000;96:351-358.
- Kovalevsky G. Female sexual dysfunction and use of hormone therapy in postmenopausal women. Semin Reprod Med. 2005;23:180-187.
- Ponzzone R., Biglia N., Jacomuzzi M.E., Maggiorotto F., Mariani L., Sismondi P. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? Eur J Cancer. 2005;41:2673-2681.
- Fantl J.A., Cardozo L., McClish D.K. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol. 1994;83:12-18.
- Grady D., Brown J.S., Vittinghoff E., et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol. 2001;97:116-120.
- Lobo R.A. The rationale for low-dose hormonal therapy. Endocrine. 2004;24:217-221.
- Grodstein F., Manson J.E., Colditz G.A., Willett W.C., Speizer F.E., Stampfer M.J. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med. 2000;133:933-941.
- Strothmann A., Schneider H.P. Hormone therapy: the European women's perspective. Climacteric. 2003;6:337-346.
- Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D., et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003;289:3243-3253.
- Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R., et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:1701-1712.
- Chen W.Y., Manson J.E., Hankinson S.E., et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med. 2006;166:1027-1032.
- American Society for Reproductive Medicine. Estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. Fertil Steril. 2004;82(suppl1):S70-S80.
- Nanda K., Bastian L.A., Hasselblad V., Simel D.L. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1999;93:880-888.
- Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R., et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:1701-1712.
- Hsia J., Langer R.D., Manson J.E., et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2006;166:357-365.
- Kanaya A.M., Herrington D., Vittinghoff E. Glycemic Effects of Postmenopausal Hormone Therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Ann Intern Med 2003 Volume 138 Number 16: 1-9.
- Espeand M.A., Hogan P.E., Fineberg S.E. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Diabetes Care 1998 Oct;21(10):1589-95.
- Kongnyuy E.J., Norman R.J., Flight I.H.K. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration.