

М. А. Репина

Кафедра репродуктивного здоровья женщин Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ, Санкт-Петербург

ФЕМОСТОН 1/5 КАК ПРЕПАРАТ НЕПРЕРЫВНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ НИЗКОДОЗИРОВАННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

■ Представлены результаты исследования низкодозированного препарата для непрерывной ЗГТ — фемостона 1/5. Препарат достаточно эффективно устраняет (уменьшает) психоэмоциональные и вегетососудистые симптомы пери- и постменопаузы, облегчает течение гипертонической болезни, не влияет на увеличение массы тела, фактически не вызывает прорывных кровоотделений, роста миоматозных узлов, не влияет на размеры матки и толщину эндометрия (в течение года приема). Прием препарата сопровождается положительной динамикой уровня гликемии, липопротеинов высокой и низкой плотности, степени агрегации и внутрисосудистой активации тромбоцитов, что улучшает состояние периферического кровотока.

Представленные данные позволяют рекомендовать фемостон 1/5 как средство ЗГТ пациенткам в постменопаузе, а также в перименопаузе при сопутствующих миоме матки и эндометриозе.

■ **Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, пери- и постменопауза, фемостон

Обширный опыт заместительного гормонального лечения пациенток при выпадении функции яичников позволил определить преимущества и риски метода, сформулировать современный алгоритм назначения гормональных препаратов. Среди преимуществ заместительной гормональной терапии (ЗГТ) — очевидная защита мозга, возможная помощь при болезни Альцгеймера (Henderson V.W., 1999; Ohkura T. et al, 1994 и др.), профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, инфаркт миокарда (Bush T. Z., 1996; Henderson B.E. et al, 1991 и др.), профилактика и лечение остеопороза (Christiansen C., et al, 1985; Lufkin E., et al, 1992 и др.) и многих других патологических состояний в менопаузе (Metka M., 1996; Cardozo Z., 1996 и др.). Среди возможных рисков — рак молочной железы, реже — рак эндометрия, тромбэмболические осложнения, нарушения функции печени с развитием (обострением) желчно-каменной болезни и др. (Colditz G., et al, 1995; Ewertz M., et al, 1998; Devor M., et al 1992 и др.).

Результаты многочисленных исследований влияния ЗГТ на женский организм в сочетании с появлением новых лекарственных форм эстрадиола и новых прогестагенов обеспечили динамичное развитие и совершенствование метода заместительной гормональной терапии. Эти динамические тенденции особенно просматриваются в последние годы и охватывают сразу несколько направлений.

Во-первых, фактический отказ от применения препаратов конъюгированных эстрогенов как не отвечающих настоящим требованиям ЗГТ и полный переход к использованию компонентов, идентичных натуральному 17-Я эстрадиолу (микронизированная форма, эстрадиола валерат).

Во-вторых, пересмотр допустимых для ЗГТ прогестагенов в пользу «метаболически прозрачных», т. е. не оказывающих отрицательного влияния на метаболические процессы в организме.

В-третьих, фактически осуществлен переход от 21-дневных режимов с перерывами для циклических маточных кровотечений как не обеспечивающих постоянную поддержку организма эстрадиолом к непрерывному приему препаратов.

В-четвертых, создание низкодозированных препаратов, прием которых обеспечивает терапевтический уровень эстрадиола в сыворотке крови («терапевтическое окно»), необходимый для защиты мозга, сосудистого эндотелия, костной ткани и др., но в то же время снижает риск развития нежелательных эффектов ЗГТ.

Препаратом, отвечающим указанным выше требованиям, является фемостон 1/5 (фемостон конти) — фирма «Солвей Фарма», Германия (зарегистрирован в РФ в 2002 г.). Каждая таблетка (№ 28) содержит 1 мг эстрадиола в микронизированной форме и 5 мг дидрогестерона, прогестагена, формула которого наиболее приближена к натуральному прогестерону. Авторами проведено клиническое исследование эффективности фемостона 1/5 в течение 1,5 лет (начало: октябрь–ноябрь 2001 г., окончание — апрель 2003 г.).

Материал и метод

В наблюдение были включены 26 пациенток в возрасте 46–61 год (52,6 ± 5,9 лет).

Соматически здоровыми оказались семь. Сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертоническую болезнь, отмечены у 11 женщин, заболевания почек (пиелонефрит, нефролитиаз) — у четырех, гипотиреоз у троих, заболевания нервной системы (ангиодистония и др.) у троих, операции в анамнезе (включая резекцию щитовидной железы, операции на позвоночнике) — у восьми, прочие заболевания — у 5.

Избыточная масса тела отмечена у 12 из 26 женщин: ИМТ 22–26 был у 14, 27–30 — у 10, и 31 — у двух женщин.

Не было беременностей у 4 пациенток, роды (1–5) отмечены в 20 случаях, аборт (1–6) — у 17. Две пациентки страдали в прошлом бесплодием I–II.

Гинекологический анамнез оказался отягощенным у большинства женщин: в 17 случаях к моменту назначения фемостона 1/5 обнаружена миома матки. В трех случаях — эндометриоз (наружный генитальный или аденомиоз). У семи пациенток в анамнезе были воспалительные заболевания гениталий, у 10 — операции на матке и/или придатках матки, в том числе в связи с миомой (6), доброкачественными опухолями яичников (2).

Основанием для назначения низкодозированной ЗГТ явились состояние постменопаузы в течение 1–6 лет у 10 женщин, или сопутствующие перименопаузе миома матки и эндометриоз (группа более молодых женщин).

К апрелю 2003 года прием фемостона 1/5 продолжили 15 пациенток. В связи с недостаточным лечебным эффектом, сохранением вегетососудистых и других симптомов пять пациенток через 3–4 месяца переведены на другие препараты. Еще 5 женщин выбыли из-под наблюдения через 3–6 месяцев по разным причинам. В одном случае выполнено оперативное лечение (экстирпация матки); пациентка переведена на монотерапию эстрадиолом.

Перед назначением фемостона 1/5 и в процессе лечения (в интервалах 3–4; 6 месяцев — один год) выполняли липидограмму, исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, УЗИ органов малого таза, по показаниям — других органов. В алгоритм обследования были включены ежегодная маммография, в начале обследования — денситометрия, гормональный скрининг (по показаниям), другое обследование (с учетом соматической патологии, по показаниям).

Результаты и обсуждение

Первый вывод, полученный при обследовании пациенток перед началом лечения, — их высокая заинтересованность в ЗГТ в сочетании с хаотичным, беспорядочным лечением, проводимым ранее.

Так, ранее не получали ЗГТ только 6 из 26 женщин (27,3 %), в том числе — в течение 10–12 лет после операций на матке и ее придатках, включая овариоэктомию. Уже имели опыт ЗГТ 20 пациенток: до 1 года — пять, более 1–2 лет — шесть, более 2–3 лет — пять, более 3–4 лет четыре.

Перечень использованных ранее препаратов полностью повторяет последовательность их поступления на российский рынок: климонорм (7), фемостон 2/10 (4), трисеквенс (4), дивигель (3), клиогест (2), ливиял (2), климакс (2), а также климакс, климадин, климактоплан, ременс, овестин (но не для устранения урогенитальных нарушений, а в целях ЗГТ) и даже норколут (?).

У каждой четвертой пациентки через 2–4 месяца менялись вышеуказанные препараты; они имели опыт применения почти всех зарегистрированных в России средств этой группы. Как в первичном подборе препарата, так и в последующей их беспорядочной смене равное участие принимали врачи и пациентки (самостоятельно назначая и меняя в связи с «неэффективностью», «увеличением веса» и т. д.).

Это наблюдение, с одной стороны, свидетельствует о востребованности метода ЗГТ и нереализованных возможностях более широкого его использования у женщин в перименопаузе, а с другой, — о недостаточном знании врачами-гинекологами правил, условий, показаний и противопоказаний к применению метода ЗГТ. Фактическое внедрение метода ЗГТ в его современном понимании в нашей стране началось с середины 1990-х годов, т. е. менее 10 лет. Поэтому для большинства врачей он остается малопонятным, с неясными алгоритмами диспансерного контроля и боязнью осложнений, о чем свидетельствует неоправданно частая смена не только разных лекарственных форм, но и разных режимов лечения — циклического комбинированного на непрерывный и наоборот. В этом процессе очевидно и давление на врачей со стороны пациенток, многие из которых внимательно следят за всей часто неверной информацией по ЗГТ, появляющейся на страницах газет и популярных журналов, считают себя специалистами по всем препаратам.

Выше отмечено, что главной претензией со стороны пациенток к ЗГТ оказалась ее недостаточная эффективность. Так, к моменту назначения фемостона 1/5 большинство пациенток, получавших

ЗГТ, предъявляло те или иные жалобы, связанные с менопаузой. Наиболее значимыми и плохо поддающимися лечению оказались астеновегетативные и психоэмоциональные нарушения. Сохранялись депрессия, тревожность, эмоциональная нестабильность, раздражительность, плаксивость, невротизация. Многие пациентки отмечали ухудшение памяти, рассеянность и «несостоятельность», необходимость прилагать большие усилия для выполнения обычных обязанностей. Все это нередко сочеталось с головными болями, бессонницей, состоянием внутреннего напряжения. Характерными были просьбы назначить препарат «посильнее». Некоторые пациентки самостоятельно использовали дополнительные средства, не зная и не учитывая необходимость сбалансированного введения эстрогенного и прогестагенного компонентов (например, добавляли к таблетированному препарату непрерывное трансдермальное введение эстрадиола).

У пациенток, не получавших ранее ЗГТ, наиболее выражены были вегетососудистые симптомы — приливы, потливость, нестабильное артериальное давление, затруднения с коррекцией АД при сопутствующей гипертонической болезни.

В то же время выявлена еще одна категория пациенток, у которых отсутствовали какие-либо жалобы: обращение за назначением ЗГТ они объясняли желанием «сохранить молодость», рекомендациями соседки или подруги.

Ответ на лечение фемостоном 1/5 напрямую зависел от вышеуказанных факторов, а также — от личностных характеристик женщин.

Так, хороший эффект был получен у спокойных, уравновешенных пациенток, понимавших и принимавших целесообразность назначения низкодозированной ЗГТ в связи с возрастом или наличием миомы матки, эндометриоза.

Эффект от назначения препарата считали удовлетворительным при сохранении части жалоб и уменьшении интенсивности симптомов. Привыкание к препарату у этих пациенток было более длительным, доходило до 2–4 месяцев. На фоне ослабления одних жалоб пациентки предъявляли другие, сомневались в эффективности низкодозированного средства, но в дальнейшем хорошо адаптировались к нему.

У меньшей части пациенток низкодозированная ЗГТ не устраняла проявлений климактерического синдрома. Сохранялись нестабильность настроения, тревожность, в меньшей степени — приливы. Этот ответ расценивали как плохой. Следует отметить, что он зависел не только и даже не столько от возраста, сколько от характерологических особенностей пациенток. Как правило, это были изначально менее контактные, недоверчивые, сомневающиеся женщины. С учетом всех

особенностей конкретной клинической ситуации их переводили на другие препараты.

Результаты гормонального обследования перед назначением фемостона 1/5 были характерными для менопаузы: уровень ФСГ в сыворотке крови $30\text{--}160$ МЕ/л ($87,3 \pm 9,9$ МЕ/л), уровень ЛГ — $42,8 \pm 16,9$ МЕ/л, концентрация эстрадиола — $59,6 \pm 5,5$ пмоль/л, концентрация прогестерона — $0,65 \pm 0,29$ нмоль/л. В пределах нормальных значений был уровень пролактина ($213,9 \pm 30,4$ МЕ/л). Через 6 месяцев приема фемостона 1/5 концентрация ФСГ снизилась более чем в 2 раза ($37,8 \pm 5,3$ МЕ/л), менее значительно снижался уровень ЛГ ($32,1 \pm 15,7$ МЕ/л).

Показатели функции щитовидной железы у большинства женщин были нормальными: уровень ТТГ составлял $1,67 \pm 0,2$ МЕ/л, уровень общего тироксина (T_4) составлял $117,8 \pm 7,9$ нмоль/л, уровень общего трийодтиронина или T_3 — $1,72 \pm 0,08$ нмоль/л. В то же время у двух пациенток выявлены повышенный титр антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, снижение общего тироксина, диффузные изменения в щитовидной железе и наличие узла (у одной пациентки).

Несмотря на относительно молодой возраст женщин, у 9 из 20 обследованных с помощью метода денситометрии (бифотонной абсорбциометрии) обнаружено снижение минеральной плотности костной массы (МПК): у шести — остеопения, в том числе диффузная (у двоих) или в сочетании с остеопорозом по Т-критерию в области поясничных позвонков ($L_1\text{--}L_4$) — у двоих. В трех случаях установлен остеопороз как по Т-критерию (т. е. ожидаемому индексу МПК у здоровых лиц репродуктивного возраста того же пола), так и по Z-критерию (т. е. ожидаемому индексу МПК у лиц того же пола и возраста) с преимущественным поражением поясничных позвонков и тазобедренных суставов.

Результаты денситометрии МПК дополняло определение уровня ионизированного кальция ($1,05 \pm 0,2$ ммоль/л исходно и $1,08 \pm 0,09$ ммоль/л через 6 месяцев лечения при норме $1,15\text{--}1,27$ ммоль/л). В то же время уровень общего кальция оставался в пределах нормы (соответственно $2,41 \pm 0,3$ и $2,39 \pm 0,3$ ммоль/л до начала и через 6 месяцев приема фемостона 1/5).

При маммографии у подавляющего числа пациенток выявлена диффузная, чаще — двухсторонняя мастопатия с преобладанием фиброзного компонента или склонная к локализации, иногда — на фоне инволютивных изменений. Через 1,0–1,5 года лечения фемостоном 1/5 изменений в состоянии молочных желез не отмечено.

Следует подчеркнуть, что частота выявления мастопатии очень сочетается с частотой миомы

Таблица 1

Размеры матки на фоне ЗГТ фемостон 1/5

Показатели, мм	Фемостон 1/5		
	До приема	6 месяцев приема	1 год приема
Длина	51,36 ± 2,75	55,59 ± 3,39	49,8 ± 5,55
Передне-зад- ний размер	39,23 ± 1,79	37,32 ± 2,16	35,87 ± 3,47
Ширина	51,42 ± 2,83	49,57 ± 5,02	54,1 ± 7,27
Толщина эндометрия	4,74 ± 0,81	4,18 ± 0,92	3,65 ± 0,46

матки. Так, у 17 из 26 пациенток при первичном обследовании выявлена или подтверждена миома матки, в большинстве случаев в виде нескольких узелков и узлов диаметром 5–9–13–23–25 мм, расположенных интрамурально или субсерозно. У двоих пациенток размеры отдельных узлов превышали 30 мм в диаметре; в целом их число доходило до 4–5. Одна из пациенток спустя 3–4 месяца дала согласие на оперативное лечение.

Частота миомы матки у пациенток в пери- и постменопаузе позволяет считать, что это заболевание не должно исключать ЗГТ, но требуется более тщательный контроль за состоянием узлов и эндометрия, а также — более дифференцированный подбор препаратов (предпочтительнее низкодозированные формы).

За исключением двух случаев, где размеры миоматозных узлов были достаточно большими и влияли на общие размеры матки, у остальных женщин последние находились в пределах возрастных критериев и критериев с учетом длительности постменопаузы (табл. 1).

Прием фемостона 1/5 в течение одного года и более не оказал какого-либо влияния ни на размеры миоматозных узлов, ни на размеры матки (табл. 1).

Таблица 2

Объем яичников на фоне ЗГТ

Яичники см³	Фемостон 1/5		
	До приема	6 месяцев приема	1 год приема
Правый	7,09 ± 0,63	6,15 ± 0,63	4,92 ± 0,67
Левый	7,81 ± 0,63	6,52 ± 0,79	4,82 ± 0,34

Оценку состояния эндометрия проводили согласно принятым критериям, включая гистероскопический кюретаж (по показаниям). Толщина эндометрия, определяемая при УЗ исследовании, на фоне приема фемостона 1/5 оставалась в допустимых критериях с тенденцией к уменьшению (см. табл. 1).

Крайне редко, лишь у 2–3 пациенток в первые месяцы приема, были отмечены непродолжительные кровоотделения, затем развивалась стойкая аменорея.

На фоне приема фемостона 1/5 сохранялась характерная для менопаузы тенденция к снижению размеров яичников: в течение года их объем уменьшился на 1–2 см³ (табл. 2).

Непрерывная терапия фемостон 1/5 способствовала хорошей стабилизации АД, прекращению гипертонических кризов у лиц с гипертонической болезнью, уменьшению доз гипотензивных препаратов.

До начала приема фемостона 1/5 у всех без исключения пациенток выявлены гиперхолестеринемия (общий холестерол в отдельных случаях был выше 9 ммоль/л), повышение уровня холестерола ЛПНП, увеличение соотношения общий холестерол–ЛПВП и повышение индекса атерогенности (табл. 3).

Уровень гликемии у большинства пациенток был нормальным, гликемия 6,2–6,4 ммоль/л (до и через 6 месяцев приема препарата) отмечена лишь у одной женщины.

Таблица 3

Липидограмма и гликемия на фоне приема фемостона 1/5

Показатели	Норма	Фемостон 1/5		
		До приема	3–6 мес приема	1 год и более приема
Триглицериды, ммоль/л	1,5 и <	1,38 ± 0,1	1,46 ± 0,15	1,85 ± 0,3
Общий холестерол, ммоль/л	5,1 и <	6,73 ± 0,2	8,34 ± 0,3	6,3 ± 0,4
Холестерол ЛПВП, ммоль/л	0,9–2,4	1,73 ± 0,9	1,80 ± 0,1	1,99 ± 0,4
Холестерол ЛПНП, ммоль/л	1,8–3,1	4,61 ± 0,3	4,06 ± 0,2	3,89 ± 0,2
Холестерол ЛПОНП, ммоль/л	0,3–1,0	0,67 ± 0,08	0,80 ± 0,11	0,92 ± 0,13
Общий холестерол /ЛПВП	2,2–6,0	4,15 ± 0,3	3,72 ± 0,2	3,95 ± 0,46
Индекс атерогенности	1,5–4,0	3,39 ± 0,2	2,84 ± 0,15	3,01 ± 0,3
Глюкоза, ммоль/л	6,0 и <	5,1 ± 0,3	4,97 ± 0,1	4,76 ± 0,13

Назначение фемостона 1/5 сопровождалось тенденцией к росту концентрации общего холестерина в первые месяцы приема с последующим снижением его уровня к исходу первого года лечения. Положительным моментом следует считать тот факт, что повышение уровня общего холестерина в первые месяцы приема сопровождалось одновременным снижением атерогенной фракции ЛПНП и тенденцией к увеличению «защитной» фракции ЛПВП (см. табл. 3). Положительная тенденция отмечена и в отношении других параметров липидограммы (индекс атерогенности), а также в отношении уровня гликемии. В то же время прием фемостона 1/5 способствовал увеличению концентрации триглицеридов, которые, как известно, включаются в липоциты или жировые клетки. Такая динамика триглицеридов характерна для любых препаратов ЗГТ с пероральным путем введения (Репина М. А., 1996; Luscher T. et al. 1996 и др.).

Информативным критерием состояния периферической сосудистой системы является оценка внутрисосудистой активации и агрегации тромбоцитов, активно взаимодействующих с сосудистым эндотелием.

Исследования показали, что до начала ЗГТ фемостоном 1/5 агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ), ристоминцином и коллагеном, т. е. компонентами, два из которых провоцируют активацию тромбоцитов в естественных условиях, была выше нормальных значений (табл. 4). Необходимо отметить, что представленный в таблице показатель индукции агрегации тромбоцитов суммарно отражает очень разные индивидуальные колебания. Последние зависели от фона, на котором производили исследование: если пациентки находились на других препаратах ЗГТ (фемостон 2/10, дивигель, климадинон), то у них агрегация тромбоцитов с различными реагентами была нормальной, составляла 95–105%. У лиц, не получавших ЗГТ, показатели агрегации тромбоцитов с АДФ, ристоминцином и коллагеном достигали 137–157–162%. Как видно из табл. 4, три-четыре месяца ЗГТ фемостоном 1/5 способствовали адекватному ответу тромбоцитов на реагенты. Снижение агрегационной активности отражалось на тенденции к увеличению числа тромбоцитов.

Активация тромбоцитов влияет на их форму и способность формировать агрегаты в сосудистом русле. Усиление этого процесса может серьезно затруднять, осложнять периферический кровоток. Для оценки такой ситуации предложено исследование внутрисосудистой активации тромбоцитов (Шитикова А. С и соавт., 1996), в котором оценивают число «нормальных», неактивных клеток или дискоцитов, число их активированных форм или

Таблица 4

Агрегация тромбоцитов на фоне приема фемостона 1/5

Показатели	Норма	Фемостон 1/5	
		До приема	3–4 мес приема
Число тромбоцитов, 10^9 /л	250–400	228,1 ± 23,5	246,4 ± 25,6
Агрегация с АДФ, %	< 120	123,9 ± 7,8	108,7 ± 3,3
Агрегация с ристоминцином, %	< 120	128,9 ± 7,7	118 ± 3,8
Агрегация с коллагеном, %	< 120	124,4 ± 11,8	109 ± 3,8

дискоэхиноцитов, сферо- и сферозхиноцитов, число малых (до 3-х тромбоцитов), средних и больших (4 и более тромбоцитов) агрегатов. Параметры внутрисосудистой активации тромбоцитов до и в процессе приема фемостона 1/5, а также их физиологические пределы представлены в табл. 5., из которой видно, что на фоне приема фемостона 1/5 сохранялось нормальное соотношение активных форм тромбоцитов и происходило уменьшение числа средних и больших агрегатов на 100 тромбоцитов.

Таблица 5

Внутрисосудистая активация тромбоцитов на фоне приема фемостона 1/5

Показатели	Норма	Фемостон 1/5	
		До приема	3–4 мес приема
Дискоциты, %	81,5–91,6	82,6 ± 2,2 73–90	81,1 ± 3,1 70–92
Дискоэхиноциты, %	5,4–14,2	12,5 ± 1,7 6–20	12,3 ± 1,8 6–17
Сфероциты, %	0,5–3,0	3,5 ± 0,9 1–8	3,4 ± 0,7 1–6
Сферозхиноциты, %	0–2,6	1,5 ± 1,0 0–4	1,8 ± 0,6 0–4
Сумма активных тромбоцитов, %	7,9–17,7	17,4 ± 2,1 10–27	16,7 ± 2,3 8–24
Тромбоциты, вовлеченные, в агрегаты, %	6,1–7,4	7,2 ± 0,5 5,1–8,8	7,1 ± 0,3 2–8,1
Малые агрегаты на 100 тромбоцитов	1,8–3,9	3,3 ± 0,4 1,6–4,7	3,4 ± 0,3 2,5–4,3
Средние агрегаты (4 и > Тг) агрегаты на 100 тромбоцитов	0,07–0,11	0,12 ± 0,05 0–0,4	0,06 ± 0,03 0–0,2

Таким образом, проведенное исследование показало, что фемостон 1/5, являющийся комбинированным низкодозированным препаратом для непрерывной ЗГТ, достаточно эффективно устраняет (уменьшает) психоэмоциональные и вегетососудистые симптомы пери- и постменопаузы, облегчает течение гипертонической болезни, не влияет на увеличение массы тела, фактически не вызывает прорывных кровоотделений, роста миоматозных узлов, не влияет на размеры матки и толщину эндометрия (в течение года приема). Прием препарата сопровождается положительной динамикой уровня гликемии, липопротеинов высокой и низкой плотности, степени агрегации и внутрисосудистой активации тромбоцитов, что улучшает состояние периферического кровотока.

Представленные данные позволяют рекомендовать фемостон 1/5 как средство ЗГТ пациенткам в постменопаузе, а также в перименопаузе при сопутствующих миоме матки и эндометриозе.

Литература

1. Репина М. А. Подходы к профилактике сосудистых нарушений у женщин в возрасте пери- и постменопаузы. Проблемы репрод. — 1996. — № 3. — С. 55–59.
2. Шитикова А. С., Каргин В. Д., Белязо О. Е. и др. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов. Методич. Реком., 1996, СПб.
3. Bush T. L. Evidence for primary and secondary of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. Eur. Heart J., 1996. — Vol. 17, suppl. D. — P. 9–14.
4. Cardozo L. The role of oestrogens in urogynaecology: Low-dose therapy. European Consensus Development Conference «Menopause», 1996. — P. 59–65.
5. Christiansen C., Nilas L., Riis B. et al Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis. Lancet, 1985. — N 2. — P. 800–801.
6. Colditz G. A.; Hankinson S. E.; Hunter D. J. et al The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in post-menopausal women. N. Engl. J. Med., 1995. — Vol. 332. — P. 1589–1593.
7. Devor M., Barrett-Connor E., Renvall M. et al Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. Am. J. Med., 1992. — Vol. 92. — P. 275–282.
8. Ewertz M., Schou G., Boice J. D. The joint effect of risk factors on endometrial cancer. Eur. J. Cancer. Clin. Oncol., 1998. — Vol. 24. — P. 189–194.
9. Henderson B. E., Paganini-Hill A., Ross R. K. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. Arh. Int. Med., 1991. — Vol. 151. — N 1. — P. 75–78.
10. Henderson V. W. Hormone therapy and the brain, 1999, New York
11. Luscher T. F., Tanner F. C., Noll G Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. Curr. Opin. Lipidol. 1996. — Vol. 7. — P. 234–240.
12. Lufkin E. C., Wahner H. W., O'Fallon W. M. et al Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern. Med., 1992. — Vol. 117. — N 1. — P. 1–9.
13. Metka M. How important are sexual steroids in extragenital organs? European Consensus Development Conference «Menopause», 1996. — P. 45–49.
14. Ohkura T., Jisse K., Akazawa K. et al Low-dose estrogen replacement therapy for Alzheimer disease in women. Menopause, 1994. — N 1. — P. 125–130.

FEMOSTON 1/5 AS A PREPARATION CONTINUOUS COMBINED HORMONOTHERAPY IN PRE- AND POSTMENOPAUSAL PATIENTS

Repina M. A.