

УДК 618.1(082)

Концептуальная модель необходимости преодоления климактерических расстройств (Клиническая лекция)

З.М. Дубоссарская

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

*Данная статья посвящается светлой памяти
Президента Российской ассоциации по менопаузе
профессора В.П. Сметник, членом которой автор имел
честь быть.*

Женщиной не рождаются, ею становятся.
Симона де Бовуар

В статье обсуждены проблемы и перспективы продления жизни женщины, учитывая, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) дает возможность улучшить ее качество жизни с осознанностью минимальных рисков при соблюдении международных и украинских рекомендаций. Создание концептуальной модели преодоления климактерических расстройств и сердечно-сосудистых событий на основании совокупности факторов риска позволит гормональной терапии улучшить качество и увеличить продолжительность жизни женщины.

Ключевые слова: качество жизни, гормональная терапия, менопауза.

Биологическое старение – это непрерывный процесс, происходящий в течение жизни, который вызывает изменения в структуре и функциях всех органов, приводя к уменьшению резервной способности большинства систем. Существует множество теорий старения, одна из них – эндокринная, доказывающая, что именно снижение уровня половых гормонов является пусковым механизмом развития старения [17].

Повышение качества жизни женщин в пери- и постменопаузе, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, метаболических нарушений и остеопороза являются актуальными проблемами современной медицины во всех странах мира, независимо от уровня экономического развития. Сегодня существует множество лекарственных и немедикаментозных средств для коррекции менопаузальных осложнений, что значительно затрудняет выбор оптимального препарата, путей введения, дозирования. Однако гормонофобия, а также укоренившееся мнение о риске развития рака эндометрия и грудных желез на фоне приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ) значительно ограничивают назначение эстроген-гестагенных препаратов, которые, в отличие от биологически активных добавок, эффективность которых приравнивается к плацебо, могут значительно повысить качество и продолжительность жизни женщин в период климактерия. Как часто отмечала в своих выступлениях проф. В.П. Сметник, «половые гормоны – это не только внешность, это возможность быть активной и получать удовольствие от жизни. Женщин, принимающих МГТ, отличает от сверстниц счастливый блеск глаз, радость жизни, аура счастья» [15].

Глобальность данной проблемы, по прогнозам ООН, свидетельствует, что в 2025 году доля пожилых людей составит 26,3%, а к 2050 году – 38%, доля людей старческого возраста

составит к 2025 году 16% против 19,7% – в 2050 году. Облик старости имеет «женское лицо»: в 2000 году доля женщин старше 60 лет составила 24,6%, старше 80 лет – 3,2% от всего населения, а мужчин старше 60 лет – 15,9%, старше 80 лет – 1,1% [16, 21].

Считаем целесообразным рассмотреть возрастные изменения как предпосылку патофизиологической стратегии необходимости применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) по Г.М. Бутенко (2002).

I. Возраст-ассоциированная полиморбидность:

- болезни сердца, головного мозга (инфаркт миокарда, инсульт);
- злокачественные новообразования;
- заболевания опорно-двигательного аппарата (остеопороз, остеоартроз);
- заболевания центральной нервной системы (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера);
- сахарный диабет 2-го типа;
- инфекции с хроническим течением;
- дегенеративные заболевания внутренних органов.

II. Изменения в нейроэндокринной системе проявляются в нарушении ритма, длительности и уровня выделения стероидных гормонов, их связывания и переноса транспортными системами крови, взаимодействия с рецепторами и пострецепторными системами. При этом нарушается выделение ризилинг-гормонов нейросекреторными ядрами гипоталамуса, которые действуют через тропные гормоны гипофиза на железы-мишени, выделяющие периферические гормоны.

III. Нарушается выработка вторичных посредников в печени – инсулиноподобных факторов роста I и II (ИПФР I, II), в клетках иммунной системы – цитокинов, при одновременном снижении уровня эстрадиола и усилении спонтанной фоновой и индуцированной продукции противовоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) клетками фагоцитарного ряда.

Увеличивается продукция цитокинов, что обуславливает особую склонность к возникновению в стареющем организме вялотекущих хронических воспалительных заболеваний, имеющих неожиданные последствия в форме поражения сосудов, клеток головного мозга, нарушения ремоделирования кости, развития воспалительных заболеваний суставов. Происходят изменения функции шишковидной железы (эпифиза) – атрофия, кальциноз, искажение периодичности выделения мелатонина, что сопровождается десинхронизацией работы многих органов и систем организма в течение суток (циркадные ритмы), а также при смене сезонов года (цирканнуальные ритмы). Возникает мононуклеарная инфильтрация островков поджелудочной железы, коры надпочечников, яичников, что может быть свидетельством инволютивных изменений иммунной системы. Это сопровождается возрастным уменьшением гормональной активности вилочковой железы, снижением уровня цитокина IL-7, ключевого для размножения и дифференцировки тимоцитов. При этом наблюдается уменьшение количества половых гормонов, гормонов цитовидной железы, что сопровождается не только повышением уровня АКТГ, ФСГ,

ЛГ, глюкокортикоидов, но и нарушением последовательности и периодичности выброса соматотропного гормона, ризилинг-гормонов гипоталамуса [1, 4, 15].

Имеется связь иммунитета с заболеваемостью и смертностью – установлено прогностическое значение снижения анамнестического ответа на широко распространенные микробные антигены в форме реакции на кожные пробы или реакции лимфоцитов *in vitro*, повышение уровня аутоантител к ряду органных антигенов, циркулирующих веществ и гормонов – пролактину, инсулину.

Неблагоприятным прогнозом считается изменение иммунного гомеостаза: снижение в крови CD4+ Т-клеток, CD19+ В-клеток, увеличение числа CD8+ Т-клеток при сниженной реакции на митогены и росте уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Приведенное выше объясняет тот факт, что возрастные изменения не только приводят к возникновению патологии, ухудшению качества жизни, но и требуют применения «золотого стандарта» лечения – ЗГТ, ибо: пожилые люди в 4–5 раз чаще болеют туберкулезом, в 6–7 раз чаще умирают от пневмонии, 90% умерших от гриппа – люди старше 65 лет, каждое второе заболевание раком развивается после 60 лет [1, 12].

Большой научный интерес представляют новые патогенетические концепции атеросклероза (по материалам зарубежных авторов и Института геронтологии НАМН Украины): атеросклероз приравнивается к хроническому воспалению и процессу «заживления ран». При первоначальном импульсе к повреждению сосудов, затем инфекции (вирусной – герпес, CMV, вирус Эпштейна–Барр; бактериальной – хламидии, *Helicobacter pilory*) возникает иммунная реакция на белки теплового шока бактерий, перекрестная реакция с собственными белками, травма, окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к ним, усиление продукции циркулирующих иммунных комплексов, что приводит к атеросклеротическим изменениям сосудов и тканей [1].

Кульминацией серии молекулярных и клеточных патологических явлений, при которых происходят повреждения эндотелия, проникновение и активация макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, является пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, снижение продукции монооксида азота (NO), что приводит к эндотелиальной дисфункции. При этом происходит:

- увеличение экспрессии молекул адгезии,
- фенотипические изменения (с антитромбозного на про-тромбозный тип),
- освобождение фактора Виллебранда,
- усиление продукции провоспалительных цитокинов, факторов роста, индуцибельной NO-синтетазы,
- активация экспрессии молекул главного комплекса тканевой гистосовместимости.

Это влечет за собой прилипание и активацию тромбоцитов, макрофагов и лимфоцитов. Взаимодействие этих клеток, а также эндотелия и Т-лимфоцитов приводит к массивному пролиферативному ответу фибробластов, которые вместе с гладкомышечными клетками вырабатывают большое количество соединительной ткани, образуя фиброзную бляшку [11].

В последнее время открыт еще один важный компонент атеросклероза: CD-40 – рецептор на макрофагах, В-клетках, эндотелиоцитах и его лиганд (CD-40L) – на Т-лимфоцитах, эозинофилах, базофильных гранулоцитах и тромбоцитах. С повышенной противовоспалительной реакцией организма при старении связывают старческий амилоидоз, болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, остеопороз, остеоартроз и др. [1, 20].

Особое место в процессе старения должно быть уделено ССЗ у женщин. Ишемическую болезнь сердца (ИБС), тромбоэмболию глубоких вен и инсульт называют «тихой эпидемией». Хотя ИБС считалась «мужской» болезнью, она является наиболее широко распространенной причиной

заболеваемости и смертности как среди мужчин, так и женщин. В молодом возрасте мужчины имеют наиболее высокий риск развития ИБС, однако с увеличением возраста этот показатель у женщин приближается к таковому у мужчин. Так, если в возрасте от 45 до 64 лет частота заболевания у женщин по отношению к мужчинам составляет 1:7, то после 65 лет – только 1:3. У значительного числа женщин выявляют атеросклеротические изменения сосудов при отсутствии клинических проявлений ИБС [3, 7].

Смертность растет с увеличением возраста как среди мужчин, так и среди женщин. Однако если соотношение этого показателя мужчины/женщины в возрасте 35–44 года составляет 5:1, то в возрасте старше 75 лет – только 1,5:1. Одна из четырех женщин в возрасте 60 лет и старше предположительно умрет от ИБС. Каждая 50-летняя женщина имеет 46% риск развития ИБС и 36% риск смерти от него. Несмотря на то что частота ИБС у женщин увеличивается с наступлением менопаузы, эти изменения происходят не резко, а постепенно. Смертность от ИБС и онкологических заболеваний у молодых женщин примерно равна, однако после 65 лет смертность от ИБС начинает превалировать. Хотя сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной заболеваемости и смертности, наибольшую тревогу у женщин вызывают онкологические заболевания, даже у лиц с высшим образованием, которые более информированы в этих вопросах [6, 17].

Клинические проявления ИБС у женщин отличны от таковых у мужчин. Несомненно, что для женщин более характерна нестабильная стенокардия, в то время как у мужчин чаще отмечаются ее острые приступы. Женщины более тяжело выздоравливают после инфаркта, во-первых, потому что нередко получают медицинскую помощь с запозданием, во-вторых, процессы тромбозиса у них менее выражены и развиваются медленнее. Кроме того, женщины, как правило, имеют больше факторов риска и более высокую частоту осложнений, по-видимому, в связи с отличием патофизиологических механизмов течения заболевания. Развитие атеросклероза у женщин начинается позже по сравнению с мужчинами, и нормальная продукция яичниковых гормонов противодействует этим изменениям, в то время как дефицит эстрогенов способствует атеросклеротическим превращениям и развитию ИБС [8, 19].

Несмотря на некоторые наметившиеся в последние десятилетия тенденции, остаются четкие различия в уровне смертности от ССЗ. Уровень смертности от ССЗ и заболеваний сосудов мозга существенно отличается в различных странах мира. Так, наиболее высокий уровень смертности от ИБС зарегистрирован в США (166 на 100 000 женщин) и в Канаде (133 на 100 000 женщин), а также в северных европейских странах. Страны Центральной и Восточной Европы по этому показателю занимают промежуточное место. В связи с тем, что риск развития этих заболеваний отличается в разных странах и частях мира у различных этнических групп населения в связи с особенностями их питания и стиля жизни, это необходимо учитывать при обсуждении преимуществ и риска использования МГТ и ЗГТ и при хирургической менопаузе [7, 18].

Многие факторы риска развития ССЗ являются общими для мужчин и женщин, а именно:

- наследственность,
- диета,
- ожирение,
- курение,
- нарушения липидного профиля,
- высокие уровни гомоцистеина и фибриногена,
- низкая физическая активность,
- сахарный диабет,
- гипертензия.

Однако у женщин имеется уникальный фактор риска – менопауза. Женщины имеют более высокий относительный риск развития этих заболеваний, если у них диагностированы сахарный диабет, повышенный уровень триглицеридов, низкие уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) или они являются курильщиками. Частота ИБС выше в странах, где население традиционно потребляет пищу с высоким содержанием насыщенных жирных кислот и холестерина. Для лиц с высоким уровнем холестерина характерно раннее начало ИБС, а снижение уровня холестерина уменьшает риск развития этого заболевания. Что касается женщин, то для них более важными, чем уровень ЛПНП, факторами риска ИБС являются снижение уровня ЛПВП и повышение концентрации триглицеридов.

До сих пор не установлено, какой фактор риска для женщин важнее – уровень ЛПВП или триглицеридов. Тем не менее уменьшение риска развития ИБС при использовании статинов говорит о том, что снижение уровня ЛПНП оказывает благоприятное воздействие и у женщин. В исследованиях последних лет установлено, что изменение стиля жизни, сбалансированная диета, уменьшение массы тела, прекращение курения и физические нагрузки могут снизить риск и частоту возникновения ИБС. Кроме того, при наличии ССЗ женщинам показано назначение ацетилсалициловой кислоты, β-блокаторов и средств, снижающих уровень холестерина (статинов). Предположительно, именно благодаря защитному действию эстрогенов ССЗ у женщин начинают развиваться на 10 лет позднее.

Наиболее ранними проявлениями климактерического синдрома (КС) являются вегетативные нарушения, которые диагностируют почти у 90% женщин с данной патологией. На тяжесть КС влияют наличие и характер сопутствующей экстрагенитальной патологии. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга у женщин в климактерический период составляет 43%. У женщин с тяжелым течением КС наблюдается более раннее формирование тяжелых форм цереброваскулярной патологии, эффективным способом коррекции ее служит назначение МГТ [9]. Однако применение гормональных препаратов противопоказано женщинам с ишемией головного мозга, так как при этом увеличивается риск развития ишемического инсульта [12].

В последние годы проводится глубокий анализ клинических исследований и международных рекомендаций [17, 18]. Это дало основание для создания группой ведущих эндокринологов-гинекологов – зарубежных (Тоби де Вильберс) и украинских (Т.Ф. Татарчук и соавторы) – Национального консенсуса по ведению пациенток в период климактерия (2016), в котором на основании принципов доказательной медицины были обновлены международные руководства по менеджменту менопаузы и МГТ [14].

Особое внимание привлекает состояние данной проблемы в Украине, где удельный вес женщин, применяющих МГТ, в различных регионах составляет 2–3% от тех, кто в ней нуждается, хотя перепись населения и демографические исследования позволяют уточнить истинные цифры.

С каждым годом увеличивается количество женщин, вступающих в период менопаузы с уже существующими эндокринологическими заболеваниями, из которых наиболее распространенными являются ожирение, сахарный диабет и патология щитовидной железы. Современный опыт полувекowego применения МГТ позволил сформулировать основные ее принципы:

- своевременный старт в период перименопаузы с учетом «терапевтического окна»;
- не более 10 лет применения в период постменопаузы;

- применение препаратов в минимально эффективной дозе, с учетом нарушений системы репродукции в анамнезе, наличия экстрагенитальной патологии и превентивной коррекции возможных нарушений;
- использование половых стероидов, аналогичных натуральным [2, 10].

В постменопаузе отмечается наиболее повышенная частота урогенитальных нарушений и остеопороза, положительно коррелирующая с возрастом [15]. Однако в последних исследованиях установлено, что урогенитальная атрофия отмечается уже в перименопаузе, на что необходимо обращать внимание практикующим врачам.

Существующие противопоказания к МГТ:

- онкологические заболевания генитального и экстрагенитального тракта,
- острый тромбоз глубоких вен,
- острая тромбоземболия (в том числе в анамнезе),
- антифосфолипидный синдром,
- декомпенсированная экстрагенитальная патология [7,13].

Большое внимание должно быть уделено не только обоснованию показаний к проведению МГТ, но и к исходному состоянию здоровья женщины и оценке факторов риска сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. В связи с этим перед началом МГТ каждая пациентка должна быть отнесена к одной из следующих категорий, которые были четко очерчены в работах Я.З. Зайдиной (2007):

- здоровая женщина;
- здоровая женщина с факторами риска развития ССЗ и остеопороза;
- здоровая женщина с латентными проявлениями этих заболеваний;
- пациентка, у которой уже диагностированы соматические заболевания [2].

В литературе обсуждены целесообразность и особенности применения статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, об их влиянии на организм женщины в целом и на фоне МГТ. В этом плане обсуждается «Йентл-синдром» (Yentl Syndrome), суть которого состоит в том, что это социальное явление связано с тем, что врачи общей практики, кардиологи менее склонны назначать женщинам статины, ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы АПФ и проводить инвазивные процедуры. Термин был введен доктором Б. Хили в 2001 году. Он связан с названием пьесы, в которой женщине пришлось переодеться в мужчину, чтобы получить доступ к различным социальным достижениям. Использование стандартизированных рекомендаций из зарубежных гайдлайнов при назначении терапии (МГТ, ЗГТ, статинов) позволит врачам «излечиться» от этого синдрома [5].

К качественным препаратам следует отнести все формы препарата Фемостон® (17-β-эстрадиол и дидрогестерон). Я говорю «все», потому что один состав компонентов представлен четырьмя вариантами их комбинаций и доз. Считаю, что это очень разумно, больше ни один производитель не придумал такую «линейку» [2, 11, 14].

Совершенствование препарата Фемостон® шло по пути снижения дозы эстрогенного компонента при циклическом режиме приема (2/10, 1/10) и минимизации доз обоих компонентов (17-β-эстрадиола и дидрогестерона) в соответствии с современными принципами ЗГТ.

Низкодозированный препарат Фемостон® 1/10 содержит 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, предназначен для циклической терапии в период менопаузального перехода.

Более молодым женщинам, а также – при тяжелой степени КС, скорее, показан Фемостон® 2/10, содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. В период постменопаузы назначают непрерывную комбинированную терапию препара-

ратом Фемостон® 1/5 конти или 0,5/2,5 конти мини. Значимой особенностью препарата Фемостон® является нейтральность входящего в него дигидрогестерона в отношении метаболических процессов, протекающих в организме. Это очень важный момент, поскольку метаболические нарушения и связанное с ним увеличение массы тела – одно из последствий дефицита эстрогенов.

Доказано, что низкодозированная эстрогензаместительная терапия (эстрогена 1 мг/сут) при наличии метаболически нейтрального прогестагена (Фемостон® 1/5, Фемостон® 1/10) может применяться длительное время, она снижает риск переломов так же эффективно, как и ЗГТ в стандартных дозах (2 мг/сут эстрадиола), что определяет преимущество применения данного препарата.

Концептуальна модель необхідності подолання клімактеричних розладів. (Клінічна лекція) З.М. Дубоссарська

У даній статті обговорені проблеми і перспективи подовження життя жінки, урахувавши, що менопаузальна гормональна терапія (МГТ) дає можливість поліпшити якість життя з усвідомленістю мінімальних ризиків у разі дотримання міжнародних і українських рекомендацій. Створення концептуальної моделі подолання клімактеричних розладів і серцево-судинних подій на підставі сукупності чинників ризику дозволить гормональній терапії поліпшити якість та збільшити тривалість життя жінки.

Ключові слова: якість життя, гормональна терапія, менопауза.

ВЫВОДЫ

МГТ при возрастной перименопаузе и постменопаузе должна быть прерогативой переходного, а не старческого периода жизни женщины, являясь проблемой мультидисциплинарного характера, так как дальнейшее развитие МГТ или ЗГТ требует использования кроме медицинских и философских подходов, при этом применение Фемостона является предпочтительным.

Физиология человека – генетический процесс, сумма биологических констант, и, учитывая векторы социальных сдвигов в обществе, следует принимать во внимание прошлое социума с его плюсами, переживать и активизировать настоящее и верить в возможность улучшения условий для нормального (физиологического) старения в будущем.

Conceptual model of necessity of climacteric disorders of overcoming (Clinical lecture) Z. Dubossarsky

Problems and prospects of extension of life of woman are discussed in the given article, taking into account that MHT gives an opportunity of improvement of quality of life with realized of minimum risks at the observance of international and Ukrainian recommendations. Creation of conceptual model of overcoming of climacteric disorders and cardiovascular events on the basis of totality of risk factors will allow to the hormone therapy to improve indexes and life-span of woman.

Key words: quality of life, stopping HRT, menopause.

Сведения об авторе

Дубоссарская Зинаида Михайловна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9. E-mail: dmpb2_glv@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутенко Г.М. Возрастные изменения как предпосылка к возникновению патологии // Здоровье женщины. – 2002. – № 5. – С. 10–13.
2. Гасанова С.Х. Эффективность низкодозированной непрерывной гормонотерапии у женщин в постменопаузальном возрасте /С.Х. Гасанова, Я.З. Зайдиева, А.И. Гус // Акуш. и гин. – 2007. – № 4. – С. 59–61.
3. Геворкян М.А. Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах // Фарматека. – 2006. – № 2 (117).
4. Дубоссарська Ю.О. Патолофізіологія клімактерію і менопаузи у жінок з порушеннями системи репродукції в анамнезі, стратегія замісної гормональної терапії: Дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2006. – 372 с.
5. Исаева А.С. Статины и здоровье женщины: влияние на сердечно-сосудистую и репродуктивную системы / А.С. Исаева, В.И. Волков // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2017. – № 7–8 [112–113]. – С. 53–57.

Статья поступила в редакцию 23.07.2018

6. Калашникова М.Ф. Использование свойств гестагенного компонента заместительной гормональной терапии у больных с эндокринопатиями /М.Ф. Калашникова, Ю.Б. Кахтуря, Г.А. Мельниченко, Ю.П. Сын // Русский мед. журнал. – 2000. – Т. 8, № 11. – С. 16–19.
7. Качество жизни и роль гормональной терапии в период менопаузы / А. Pines, D.W. Sturdee, A.H. Macheppan // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С. 32–34.
8. К решению проблемы менопаузальной гормональной терапии //Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 4 (24). – С. 92–93.
9. Любарова И.Б. Особенности клинического течения климактерического синдрома и способ коррекции вегетативных проявлений у женщин с хронической ишемией головного мозга / И.Б. Любарова, О.А. Тихоновская, В.М. Алифирова // Росс. Вестник акуш.-гинек. – 2008. – Т. 8, № 3. – С. 81–84.
10. Применение Фемостона при климактерических расстройствах и со-

- путствующих заболеваниях // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3 (1). – С. 56–58.
11. Репина М.А. Не надо бояться новых методов, надо ими владеть // Репродуктивна ендокринологія. – 2012. – № 1. – С. 4–7.
12. Руководство по климактерию / Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова // МИА. – М., 2001. – С. 685.
13. Руководство по гормональной терапии у женщин в период менопаузы. Исполнительный комитет Международного общества по менопаузе // Climacteric. – 2004. – № 7. – С. 8–11.
14. Национальный консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. – Тобі де Вільєрс, Т.Ф. Татарчук. Ю.О. Дубоссарська та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 1 (27). – С. 1–15.
15. Сметник В.П. Режимы эстрогенотерапии в климактерии // Акуш. и гинек. – 2013. – № 2. – С. 25–30.
16. Теория и практика эндокринной гинекологии / Под ред. проф. З.М.Дубоссарской. – «Лира». – 2010. – С. 398–418.

17. Шурпяк С.А. Эффективность и безопасность МГТ в зависимости от типа, пути введения эстрогенов и вида прогестерона. Анализ данных клинических исследований и международных рекомендаций // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – № 6 (38). – С. 72–78.
18. Эволюция здоровья от рождения до старости // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 5 (22). – С. 54–59.
19. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society scientific statement// J Clin Endocrinol Metab. 2010;9(Suppl 1): S1-66.
20. Sturdee DW, Pines A, on behalf of the IMS Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // Climacteric. 2011;14:302–20.
21. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2010; 17: 242–55.