

Воронцова А.В., Звычайный М.А.

Тканеселективный модулятор эстрогенной активности – адекватность «альтернативы» гормональной терапии в постменопаузе

Кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, г.Екатеринбург

Vorontsova A.V., Zvy chayny M.A.

Tissue selective modulator of estrogenic activity - the adequacy of the alternative to hormone replacement therapy in postmenopausal women

Резюме

Безусловно, общепринятое определение в энциклопедическом словаре «альтернатива – это взаимоисключающие возможности» не совсем подходит к тиболону (в большей степени подходит определение «альтернативы», данное в словаре Ожигова – «необходимость выбора одного из нескольких возможных решений»); но, так как тиболон имеет другой фармакологический профиль по сравнению с традиционной заместительной гормональной терапией, его нельзя отнести и к типичному представителю гормонозаместительной терапии; а, значит, при использовании тиболона достаточно большое значение имеют индивидуальные руководящие принципы, которые обеспечивают практический инструмент для его повседневного применения.

Ключевые слова: тиболон, менопаузальные нарушения

Summary

Of course, the generally accepted definition of 'alternative - this opposition' does not quite fit in the treated group (is more suitable definition of 'alternative' given in the Ozhigov's dictionary - "the need to choose one of several possible solutions"), but, as tibolone has a different pharmacological profile compared to traditional hormone replacement therapy, it can not be attributed to the typical representative of hormone replacement therapy, and, therefore, the use of tibolone a large enough value have individual guidelines that provide a practical tool for their daily use.

Keywords: tibolone, menopausal disorders

Введение

Еще относительно недавно предполагалось, что расстройства, появляющиеся у женщин в постменопаузе – физиологические, временные события, которые не требуют коррекции, самостоятельно бесследно исчезают без лечения, не принося особого вреда здоровью женщины. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений, что даже «приливы жара» не только вызывают психо-эмоциональный и социальный дискомфорт, но и, в первую очередь, являясь предпосылкой развития серьезных нарушений [1]. Однако, использование патогенетически обоснованного лечения – заместительной гормональной терапии (ЗГТ) – у данного контингента больных до сих пор вызывает сомнение в ее необходимости и безопасности не только у пациентов, но и, к сожалению, у достаточно большого количества врачей по ряду объективных и субъективных причин.

Тиболон на сегодняшний день является единственным тканеселективным модулятором эстрогенной ак-

тивности (STEAR). Его специфическое воздействие на органы и ткани женского организма определяются особенностями метаболических преобразований при пероральном приеме. Дело в том, что Тиболон представляет собой единую синтетическую молекулу и не «замещает» гормональный дефицит половых гормонов, в связи с чем, его нельзя отнести в обычном понимании к «заместительной» гормонотерапии [2,3].

Изучение молекулы тиболона началось с 60-х годов XX века. Исходно предполагали, что тиболон обладает эстрогенной, прогестагенной и андрогенной активностью; но, это не объясняло, а, наоборот, затрудняло объяснение отсутствия стимулирующего влияния на эндометрий и молочные железы (МЖ). С 80-ых годов прошлого века, проводится активное изучение механизма действия тиболона и его метаболитов, позволившее установить их тканеселективную активность в различных органах и тканях [2]. Были предложены различные термины с попыткой отразить специфику воздействия тиболона: "го-

надомиметик", TRIM — тканеспецифичный рецептор и интракринный медиатор, SEEM — селективный эстрогенэнзим модулятор и др. В конечном итоге наиболее широкое признание получил термин STEAR — тканеселективный регулятор эстрогенной активности. Представляется, что этот термин наиболее удачно указывает на селективность влияния тиболона в различных органах и тканях, что позволяет ему оказывать системный положительный экстрагенитальный эффект при отсутствии или незначительной стимуляции МЖ и эндометрия [3].

Тиболон по химической структуре относится к 19-норстероидам. После приема внутрь под влиянием ферментов 3 α - и 3 β -гидроксистерондегидрогеназ и изомеразы в печени и в тонком кишечнике превращается в 3 биологически активных метаболита - 3 α -ОН метаболит, 3 β -ОН метаболит и Δ 4-изомер. Прием пищи не влияет на метаболизм тиболона, поэтому можно принимать его в любое время суток. Функция почек также не влияет на фармакокинетику тиболона [2,3].

Около 80% метаболитов тиболона существует в кровотоке в неактивных моно- и дисульфатных формах, которые под влиянием фермента сульфатазы могут превращаться в активные 3 α - и 3 β -ОН на локальном тканевом уровне. Оба 3-ОН метаболита являются агонистами эстрогеновых рецепторов у человека, причем, они обладают большим родством с α -, а не β -эстрогеновыми рецепторами. Оба 3-ОН метаболита, быстро попадают в кровоток, при этом уровень 3 α -ОН метаболита в 3 раза выше, чем 3 β -ОН. Период полураспада 3 α -ОН и 3 β -ОН метаболитов в кровотоке составляет 7—8 ч, но они могут определяться в кровотоке в низких концентрациях в течение 5 дней. Хотя 3-ОН метаболиты и слабее эстрадиола, но формирующий эстрогенный ответ тканей может быть обусловлен их достаточно высоким уровнем в системном кровотоке. Именно данный путь метаболизма доминирует в костной ткани, ЦНС и нижнем отделе урогенитального тракта, благодаря чему, на эти органы и ткани тиболон влияет как эстроген (что клинически проявляется антирезорбтивным эффектом в костях, уменьшением приливов, улучшением трофических процессов в нижнем отделе мочеполового тракта) [2,3].

Третий метаболит тиболона - Δ 4-изомер - обладает прогестагенной и андрогенной активностью, при этом, первично он проявляет свой андрогенный эффект в печени и в мозге. Пик Δ 4-изомера в кровотоке отмечается через 2 ч после приема тиболона, а затем довольно быстро его уровень уменьшается. В печени под влиянием Δ 4-изомера снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), что ведет к повышению уровня свободного тестостерона. А значит, это свойство перспективно использовать при коррекции андрогендефицитных состояний (например, после двухсторонней овариоэктомии) или при лечении сексуальных расстройств (влияние тиболона возможно посредством реализации как прямого андрогенного эффекта Δ 4-изомера через кровоток, так и/или воздействия свободного тестостерона, образовавшегося в результате снижения синтеза ГСПГ в печени) [2,3].

В итоге, тиболон и 3 его метаболита могут взаи-

модействовать с эстрогеновыми, прогестагеновыми и андрогеновыми рецепторами в зависимости от типа ткани (локальная тканеспецифичность). Так, в эндометрии тиболон превращается в Δ 4-изомер, связывается с прогестероновыми рецепторами (предпочтительно с В-типом), и, следовательно, защищает эндометрий от воздействия двух 3 α -ОН и 3 β -ОН метаболитов с эстрогенной активностью и предотвращает эстрогенную стимуляцию эндометрия. В ткани МЖ тиболон вообще не связывается с рецепторами к половым гормонам - влияние тиболона и его метаболитов состоит в регуляции ферментного обмена: торможении сульфатазы (торможение образования активных эстрона и эстрадиола из неактивных сульфатных форм) и 17 β -гидроксистерондегидрогеназы I типа (образование эстрадиола из эстрона), а также активации сульфотрансферазы (образование неактивных сульфатных форм эстрогенов) [2-4].

В данном обзоре мы постарались представить результаты последних 7 крупных международных клинических исследованиях тиболона, начиная с 2005 года, суммированы в Таблице [5-13].

Проведенные исследования подтвердили, что тиболон значительно более эффективен, чем плацебо [8] и так же эффективен, как низкие дозы непрерывного комбинированного эстрадиола и норэтистеронацетат (E2/NETA)[9] в коррекции вазомоторных симптомов.

Тиболон и ЗГТ (монотерапия эстрогенами или комбинированная эстроген-гестагенная гормонотерапия) считаются эквивалентными в лечении перименопаузальных вазомоторных симптомов [14-16], но есть данные, свидетельствующие о том, что тиболон более эффективен в коррекции сексуальных нарушений [5,17,18] (в частности, в отношении таких параметров, как желание и возбуждение [19]), вероятно, благодаря наличию комбинации эстрогенных и андрогенных свойств. Улучшение психо-эмоционального фона и общего состояния женщин также было отмечено в большей степени при приеме тиболона по сравнению с традиционной ЗГТ [20]. Тиболон достаточно хорошо переносится [21] и не способствует значительным колебаниям веса у женщин в постменопаузе [22]. Тиболон не стимулирует эндометрий [23, 24] и не приводит к увеличению размера миомы матки [25]. Долгосрочное исследование LIFT показало, что тиболон снижает риск переломов позвонков и, возможно, рака толстой кишки, но повышает риск инсульта у пожилых женщин с остеопорозом [8]. На фоне приема тиболона очень редко фиксируется масталгия [5,9], кроме того, тиболон не увеличивает маммографическую плотность [26] и у женщин, не имеющих в анамнезе рака МЖ, снижает риск его развития [8]. Однако, в исследовании LIBIRATE, был установлен повышенный риск рецидива рака МЖ на фоне приема тиболона [8], не смотря на проводимую системную адъювантную терапию. Наблюдательные исследования дали противоречивые результаты по влиянию тиболона на МЖ: исследование «случай-контроль», проведенное в Великобритании [27], не показало увеличение риска рака МЖ, в то время как Million Women Study показало повышение риска [28]. Вполне

возможно, что расхождения между выводами данных исследований возникли потому, что две популяции женщин отличались по многим параметрам (в том числе по наличию гормональных факторов риска развития рака МЖ), а также в виду того, что влияние тиболона *in vivo* на здоровые ткани МЖ, скорее всего, отличаются от влияния на раковые клетки [4]. На основе имеющихся данных следует исключить применение тиболона у женщинам с имеющимся на данный момент или в прошлом, или даже подозреваемым раком МЖ [8].

Частота кровянистых выделений на фоне тиболона были значительно ниже, чем при пероральном или трансдермальном применении комбинации E2/NETA [5,9] или непрерывной комбинированной терапии конъюгированными эстрогенами и медроксипрогестерона ацетата [10]. Результаты THEBES подтвердил безопасность приема тиболона более 2 лет в дозе 1,25 мг и 2,5 мг в отношении эндометрия – на протяжении исследования отсутствовали случаи гиперплазии эндометрия или аденокарциномы [10]. Хотя рандомизированные контролируемые исследования не показали никакого увеличения гиперплазии или рака эндометрия на фоне тиболона, два наблюдательных исследования указали на повышенный риск рака эндометрия у его пользователей [29,30]. Однако неизвестно, обусловлен ли данный результат уже имеющей патологией эндометрия до начала исследования, или использованием других вариантов ЗГТ до начала применения тиболона.

По данным LIBIRATE, прием тиболона (1,25 и 2,5 мг) увеличивал минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости в значительно большей степени, чем плацебо у женщин с остеопорозом и без него [8], а в исследовании STEP было обнаружено более значимое повышение МПКТ на фоне использования 1,25 мг тиболона по сравнению с ралоксифен в группе пожилых (средний возраст 66 лет) женщин с остеопенией [11]. Доза 1,25 мг также снижала риск позвоночных и непозвоночных переломов у пожилых женщин с остеопорозом (средний возраст 68,3 лет) [7].

Влияние тиболона на сердечно-сосудистую систему характеризуется снижением уровней общего холестерина (около 10%) и триглицеридов (около 20%). Отрицательный эффект, проявляющийся снижением липопротеинов высокой плотности (около 20%) компенсируется уменьшением окисления липопротеинов низкой плотности, а также снижением уровня эндотелина и липопротеина, улучшением чувствительности к инсулину, уменьшением количества молекул адгезии. Длительные наблюдения показали, что у леченных тиболоном не увеличиваются толщина срединной интимы сонной артерии и число атеросклеротических бляшек [13, 31]. При всем этом, влияние на систему гемостаза достаточно сложное. С одной стороны, отмечаются положительные эффекты: снижение фибринового фактора VII, ИАП-1 и тканевого активатора плазминогена, а с другой может быть потенциальный отрицательный эффект, связанный со снижением анти-

тромбина и повышением продуктов деградации фибрина [2]. Большой относительный риск инсульта, который еще больше увеличился с возрастом, у женщин, принимавших тиболон, по сравнению с плацебо был обнаружен в LIFT-исследовании [7]. Тем не менее, различия абсолютного риска между сравниваемыми группами пожилых людей (60-85 лет) не были статистически значимыми, и никакого увеличения риска венозной тромбоэмболии не было замечено. С другой стороны, в исследовании THEBES не наблюдалось повышение риска развития инсульта (средний возраст 54,4 лет) [10], либо в исследовании случай-контроль женщин в возрасте 50-79 лет (средний возраст 70,3 лет) [32], однако число обработанных случаев последнем исследовании было небольшим. Не было выявлено повышенного риска развития инфаркта миокарда на фоне применения тиболона в 5-летнем национальном когортном исследовании в Дании [33]. И хотя довольно трудно оценить сложные взаимоотношения различных факторов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, можно предполагать, что тиболон оказывает нейтральный эффект на сердечно-сосудистую систему [2, 34]. Исследователи, принимавшие участие в LIFT, пришли к выводу, что тиболон скорее всего не должен первоначально назначаться пожилым женщинам (то есть, в возрасте старше 60 лет), или тогда, когда имеются серьезные факторы риска развития инсульта (артериальная гипертония, курение, сахарный диабет и фибрилляция предсердий) [7, 35].

Основываясь на результатах исследований, проведенных за последнее время, можно представить следующую доказательную базу эффективности и безопасности применения тиболона (уровни доказательности определены с использованием критериев, установленных Оксфордским центром доказательной медицины [36]: 1b – единичные рандомизированные исследования, 2b – единичные изучения когорты).

Уровень доказательности 1b:

- Тиболон является столь же эффективным в коррекции климактерических симптомов, как и ЗГТ [9]

- Тиболон устраняет вагинальную атрофию и снижает местные вагинальные симптомы [9]

- Тиболон оказывает положительное влияние на сексуальную функцию женщин, причем является более эффективным, чем пероральная ЗГТ (эстрогенная или эстроген-гестагенная) в отношении возбуждения, либидо и удовлетворение [5, 9]

- Тиболон положительно влияет на настроение и качество жизни [5, 9]

- Тиболон предотвращает потерю костной массы и является столь же эффективным, как стандартные дозы ЗГТ и более эффективным, чем ралоксифен [11]

- Тиболон снижает риск позвоночных и непозвоночных переломов у пожилых женщин с остеопорозом. Причем, абсолютное снижение было выше среди женщин, которые уже имели в анамнезе переломы позвонков, чем среди тех, кто их не имел [7]

- Тиболон не стимулирует эндометрий и не вызыва-

ет гиперплазию или аденокарциному эндометрия у женщин в постменопаузе в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях и имеет низкую частоту маточных кровотечений [6, 9, 10]

- Тиболон вызывает меньшую болезненность МЖ по сравнению с комбинированной ЗГТ [9]

- Тиболон, используемый у женщин с раком МЖ в анамнезе, связан с повышенным риском рецидива [8]

- Тиболон 1,25 мг не увеличивает риск рака МЖ у пожилых женщин с ОП, не имеющих в анамнезе рак МЖ [7]

- До сих пор нет достоверных данных конечной точки на эффекте тиболон на сердечно-сосудистое здоровье [13]

- Тиболон имеет различное влияние на липидный профиль по сравнению с ЗГТ [13]

- Тиболон следует использовать с осторожностью у пожилых женщин (то есть более 60 лет) и не должна быть использована в тех, которые имеют сильные факторы риска развития инсульта [7]

Уровень доказательности 2b:

- Тиболон не увеличивает маммографической плотности [37,38]

- Тиболон не увеличивает риск инсульта, ВТЭ или инфаркта миокарда в наблюдательных исследованиях [32,33]

В обновленных рекомендациях по гормональной терапии в постменопаузе Международного общества по менопаузе (IMS, 2011) отдельными пунктами акцентируется внимание практических врачей на особенности применения тиболона при коррекции менопаузальных расстройств [39]: «Термин ЗГТ используется для обозначения терапии, включающей эстрогены, прогестагены, комбинированную терапию, андрогены и тиболон. Однако, на препараты гормональной терапии менопаузальных расстройств не распространяется обычное правило «класс-эффект», так как ЗГТ включает в себя широкий спектр гормональных препаратов и способов их введения, с потенциально разными рисками и пользой. Таким образом, «эффект класса» термин сбивает с толку и является неуместными. Тем не менее, доказательство в отношении различий в рисках и преимуществах различных продуктов ограничено. Тиболон, синтетическая молекула, которая имеет сродство к рецепторам эстрогенов, прогестерона и андрогенов, доказал эффективность против позвоночных и не позвоночных переломов. Данные рандомизированных контролируемых исследований по влиянию тиболон на эндометрий предполагают сравнимый эффект с непрерывной комбинированной схемой ЗГТ».

Хотя для применения тиболона в нашей стране зарегистрированы 2 показания – коррекция климактерических симптомов и профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе, чаще всего тиболон назначают именно для лечения психо-эмоциональных и вегетососудистых расстройств (по нашим данным, практически 95%) и лишь в 5% случаях – для коррекции обменно-эндокринных нарушений (например, для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза).

Учитывая рассмотренные выше результаты многочисленных крупных исследований применения тиболона, его использование предпочтительнее ЗГТ в следующих ситуациях: масталгия, увеличение маммографической плотности, сексуальная дисфункция, расстройства настроения (депрессия), доброкачественные гиперпластические процессы эндо- и метририя в анамнезе (в том числе, миома матки, эндометриоз) [40].

Противопоказаниями для тиболон следует рассматривать те же, что определены и для ЗГТ: маточные кровотечения неясной этиологии, тяжелые экстрагенитальные заболевания, требующие неотложной помощи (в том числе печеночная и почечная недостаточность, тромбозмочечные осложнения или их лечение), рак МЖ (в анамнезе, на данный момент или предполагаемый), возраст старше 60 лет, серьезные факторы риска для развития инсульта [40].

Следует помнить, что при выборе варианта коррекции менопаузальных нарушений на основании сохранения качества жизни, приоритетов в отношении здоровья, а так же персональных факторов риска, таких как возраст, продолжительность постменопаузы, риск развития венозной тромбозмолнии, инсульта, ишемической болезни сердца и рака молочной железы, решение о ЗГТ в каждом случае должно приниматься индивидуально; длительность приема и сам препарат гормонотерапии следует подбирать также индивидуально, в зависимости от целей лечения; и обязательно необходимо учитывать вопросы безопасности [41].

Заключение

Таким образом, изучение фармакокинетики и механизма действия тиболона и его метаболитов показало сложность его влияния в различных органах и тканях. С одной стороны, по химической структуре он относится к гормонам и, следовательно, используется как гормонотерапия при эстрогендефицитных состояниях. С другой – наряду с непосредственно гормональным воздействием тиболон оказывает влияние через локальную ферментную регуляцию в отдельно взятых органах (МЖ, эндометрий, костная ткань и пр.). Учитывая особенности механизма действия, тиболон может быть предпочтительнее типичной ЗГТ в ряде клинических ситуаций, что необходимо принимать во внимание при персонализации выбора терапии менопаузальных расстройств.

На Российском фармацевтическом рынке в последние годы появился еще один препарат, содержащий 2,5 мг тиболона – ЛедиБон (ZENTIVA), что расширяет возможности оказания медицинской помощи женщинам различного социально-экономического статуса, имеющим менопаузальные симптомы. На сегодняшний день во многих медицинских научных центрах проводятся наблюдательные исследования по оценке эффективности и безопасности применения ЛедиБон у российских женщин. Полученные результаты [42, 43] позволяют подтвердить безопасность и перспективность использования данного препарата для коррекции постменопаузальных расстройств. ■

Воронцова А.В. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Звычайный М.А. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Воронцова А.В. - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, a_valerevna@mail.ru

Литература:

1. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2013 May 13. [Epub ahead of print]
2. Kenemans P. Tibolone: how does its mechanism of action translate into clinical effects. *Maturitas*. 2004;48(Suppl 1):S1-3.
3. Сметник В.П. Тиболон в постменопаузе: тканеселективные и клинические эффекты (клиническая лекция). *Проблемы репродукции*. 2004; 10 (4): 75-76.
4. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, et al. In vitro studies of tibolone in breast cells. *Fertil Steril*. 2002;78:351-9.
5. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boos J, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med*. 2008;5:646-56.
6. Nijland EA, Nathorst-Boos J, Palacios S, et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric*. 2009;12:114-21.
7. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359:697-708.
8. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:135-46.
9. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *Br J Obstet Gynaecol*. 2007;114:1522-9.
10. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:911-18.
11. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, et al. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19:1153-60.
12. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Davis SR. Effects of tibolone and raloxifene on health-related quality of life and sexual function. *Maturitas*. 2007;58:164-73.
13. Bots ML, Evans GW, Riley W, et al. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone (OPAL) study. *Eur Heart J*. 2006;27:746-55.
14. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, et al. 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;105:904-11.
15. Huber J, Palacios S, Berglund L, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol*. 2002;109:886-93.
16. Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, et al. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability. *Climacteric*. 2002;5:60-9.
17. Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life - a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas*. 1997;26:15-20.
18. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;34:161-8.
19. Egarter C, Topcuoglu A, Vogl S, et al. Hormone replacement therapy with tibolone: effects on sexual functioning in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:649-53.
20. Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, et al. The effect of tibolone versus 17beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross over study. *Maturitas*. 2007;56:61-8.
21. Egarter C, Sator M, Berghammer P, et al. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;64:281-6.
22. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, et al. The effect of tibolone on fat mass, fat-free mass, and total body water in postmenopausal women. *Endocrinology*. 2001;142:4813-17.
23. Volker W, Coelingh Bennink HJ, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric*. 2001;4:203-8.
24. Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, et al. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause*. 2004;11:423-9.
25. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;88:91-4.
26. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:717-22.
27. Opatrny L, Dell'aniello S, Assouline S, et al. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 2008;115:169-75. discussion 175.
28. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419-27.
29. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005;365:1543-51.
30. de Vries CS, Bromley SE, Thomas H, et al. Tibolone and endometrial cancer: a cohort and nested case-control study in the UK. *Drug Safety*. 2005;28:241-19.
31. Clarkson TB. Does tibolone exacerbate atherosclerosis? *Eur Heart J*. 2006;27:635-7.
32. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas*. 2008;61:305-9.
33. Lokkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction:

- a national register study. *Eur Heart J*. 2008;29:2660-8.
34. Koh KK, Ahn JY, Jin DK, et al. Significant differential effects of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross over study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1889-94.
 35. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1611-17.
 36. Howick J, Phillips B, Ball C, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. 2009 Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Available at: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
 37. Valdivia I, Campodonico I, Tapia A, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2004;81:617-23.
 38. Bruce D, Robinson J, McWilliams S, et al. Long-term effects of tibolone on mammographic density. *Fertil Steril*. 2004;82:1343-7.
 39. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011 Jun;14(3):302-20
 40. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas*. 2005;51:21-8.
 41. de Villiers T. J., Gass M. L. S. *, Haines C. J., Hall J. E. et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2013;16:203-204
 42. Зайдиева Я.З., Чечнева М.А., Горенкова О.С., Колесникова В.А. Гормональная терапия климактерических расстройств у женщин с миомой матки в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 3:88-91
 43. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф. Использование препарата Ледибон при менопаузальном метаболическом синдроме. *Фундаментальные исследования*. 2013;5:404-408