

© К.А. Шаповалова¹,
М.А. Тарасова²

Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова: кафедра акушерства и гинекологии¹, Санкт-Петербург; НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН², Санкт-Петербург

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ- И ТРЕХФАЗНОГО РЕЖИМА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

■ Проявления климактерического синдрома приводят к значительному ухудшению качества жизни женщин в перименопаузальном возрасте. Симптомокомплекс вегето-сосудистых, нервно-психических, трофических расстройств и нарушений менструального цикла обусловлен возрастными изменениями стероидогенеза в яичниках. Применение комбинированных эстроген-гестагенных средств для купирования проявлений климактерического синдрома у женщин в перименопаузе патогенетически обосновано. Однако, при использовании двухфазных средств для заместительной гормональной терапии у каждой пятой женщины во время перерывов в приеме препарата возобновляются климактерические расстройства. В этих случаях препаратами выбора являются трехфазные средства, применение которых обеспечивает лечебный эффект эстрогенов без перерывов на протяжении всего лечения.

■ **Ключевые слова:** перименопауза; климактерические нарушения; двухфазные и трехфазные эстроген-гестагенные гормонозаместительные препараты

В перименопаузе нарушается основной алгоритм функционирования репродуктивной системы — цикличность секреции эстрадиола, прогестерона, внутрияичниковых протеинов ингибина и активина, а также гонадотропных гормонов. Число фолликулов в яичнике, а следовательно, количество гранулезных и тека-клеток, определяющих секрецию половых стероидов, являются важнейшими детерминантами гормональной функции яичников и времени наступления менопаузы. Средний возраст менопаузы составляет 51,3 года. У 95 % женщин менопауза наступает в период с 45 до 55 лет. Перименопауза с характерными клиническими проявлениями у 25 % женщин начинается ранее 43 лет. У курящих женщин менопауза наступает в среднем на 2 года раньше. Гормональная недостаточность яичников в перименопаузе манифестирует изменениями регулярности менструальных циклов, длительности и обильности кровянистых выделений [1, 3]. Снижение продукции эстрогенов сопровождается развитием климактерического синдрома, проявляющегося вазомоторными и психоэмоциональными нарушениями. Коррекция овариальной недостаточности, лечение дисфункциональных нарушений менструального цикла и проявлений климактерического синдрома составляют задачи заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в перименопаузе [4]. Для ЗГТ у женщин, имеющих матку, в этот период используются двух- и трехфазные комбинированные эстроген-гестагенные препараты. Их применение устраняет дисфункциональные нарушения менструального цикла, не связанные с органической патологией гениталий. Проведение заместительной гормональной терапии также патогенетически обосновано при климактерическом синдроме. ЗГТ обладает выраженной эффективностью при вазомоторных и удовлетворительной — при психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома. Схема применения двухфазных препаратов предусматривает недельный перерыв между двумя упаковками, во время которого пациентки не получают ЗГТ, в связи с чем, у части из них в этот период возможно возобновление или усиление вазомоторных симптомов и ухудшение общего самочувствия [2].

Целью настоящей работы явилось сравнение эффективности применения в перименопаузе двух- и трехфазных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для устранения климактерических нарушений.

Материалы и методы

Критериями включения пациенток в обследованную группу являлись: возраст женщин 45–55 лет, промежуток после последнего эпизода менструального кровотечения не более 6 месяцев, наличие проявлений климактерического синдрома, информированное согласие использовать ЗГТ. На этапе скрининга с целью формирования груп-

пы проводилось общее клиническое обследование (в т.ч. вес, АД), УЗИ органов малого таза, цитологическое исследование мазков на атипию с шейки матки, маммография, УЗИ молочных желез, коагулограмма, оценка отдельных биохимических показателей крови (глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ). Производилось также гистологическое исследование эндометрия, материал для которого получали путем аспирационной биопсии или выскабливания полости матки. С учетом результатов программы «Эстроген/Прогестин Заместительная Терапия и Сердце» [5] критериями исключения явились: индекс массы тела (ИМТ) 30 и более, АД более 150 и 90 мм рт. ст., наличие тромбозов в анамнезе, изменения коагуляционных и гепато-билиарных показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ), гипергликемия, нарушение функции почек, рак молочных желез в анамнезе или у ближайших родственников, у женщин с ФАМ молочных желез — наличие кисты размером более 1 см (по данным УЗИ и маммографии), атипическая железистая гиперплазия эндометрия.

В исследование включены 35 женщин, которым с целью лечения климактерического синдрома применялись два комбинированных эстроген-гестагенных препарата, обеспечивающих двухфазный и трехфазный режим ЗГТ — дивина и дивисек. Упаковка дивины включает 21 таблетку, из которых 11 содержат 2 мг эстрадиол валерата и 10 — 2 мг эстрадиол валерата в сочетании с 10 мг медроксипрогестерона. После приема 21 таблетки делается 7-дневный перерыв. Во время недельного перерыва начинается менструально-подобное кровотечение отмены. Препарат дивисек используется в режиме непрерывной, трехфазной терапии. Его упаковка содержит 28 таблеток следующего состава: 9 таблеток — по 2 мг эстрадиол валерата, 12 — эстрадиол валерат в сочетании

с 10 мг медроксипрогестерона и 7 — по 1 мг эстрадиол валерата. Упаковки препарата применяются последовательно без перерыва. Менструально-подобная реакция наступает на фоне приема таблеток, содержащих 1 мг эстрадиол валерата. Методом случайной выборки 20 женщинам (1-я группа) назначен двухфазный препарат дивина и 15 (2-я группа) — трехфазный препарат дивисек. Лечение проводилось в течение 6 циклов. До начала ЗГТ, через 3 и 6 циклов лечения подсчитывался менопаузальный индекс Купермана. Каждый симптом оценивался в баллах от 0 до 3 в зависимости от его выраженности. Индекс Купермана высчитывался как сумма произведений двух показателей — оценки в баллах каждого симптома и коэффициента значимости, установленного для данного симптома (табл. 1).

Степень тяжести климактерического синдрома определяли в зависимости от суммарного индекса Купермана. Индекс от 12 до 34 соответствовал легкой, 35–58 — средней и более 58 — тяжелой степени тяжести климактерического синдрома. До лечения, через 3 и 6 циклов приема препаратов каждая женщина самостоятельно заполняла анкету для оценки степени выраженности климактерических проявлений: приливов, потливости, нарушения сна, психоэмоциональных жалоб (подавленности, тревожности), снижения работоспособности, сердцебиения, снижения либидо, учащенного мочеиспускания, болей в суставах. Пациентки делали отметку на визуально-аналоговых шкалах в зависимости от выраженности симптома, после чего линейкой измерялось расстояние от нулевой отметки, которое и составляло балльную оценку данного симптома (табл. 2). Кроме того, во время 3-го и 6-го циклов лечения пациентки оценивали изменения самочувствия во время перерыва в приеме двухфазного препарата или на 22–28

Таблица 1

Расчет менопаузального индекса Купермана

Симптом	Баллы (Б) от 0 до 3	Коэффициент для каждого симптома (К)	Произведение (Б×К)
1. Приливы		4	
2. Потливость		2	
3. Бессонница		2	
4. Нервозность, раздражительность		2	
5. Подавленность, тревожность		1	
6. Головокружение		1	
7. Невозможность сосредоточиться		1	
8. Боль в суставах		1	
9. Головная боль		1	
10. Сердцебиение		1	
Индекс Купермана (сумма)			Σ =

Таблица 2

Визуально-аналоговая шкала оценки степени выраженности климактерических проявлений

Симптомы	Визуально-аналоговая шкала	Оценка в баллах
1. Приливы	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
2. Потливость	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
3. Нарушение сна	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
4. Подавленность, тревожность	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
5. Снижение работоспособности	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
6. Сердцебиение	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
7. Снижение либидо	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
8. Учащенное мочеиспускание	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	
9. Боли в суставах	Симптом отсутствует — 0 ————— 10 — Симптом выражен максимально	

день приема трехфазного препарата. Через 6 циклов проводились трансвагинальное УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез, коагулограмма, биохимические показатели крови (глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ) и проводилось гистологическое исследование эндометрия.

Результаты исследования

Средний возраст пациенток $47,3 \pm 1,2$ лет. У большинства женщин (91,4 %) имелось два или более хронических заболевания (хронический пиелонефрит вне обострения, хронический гастрит, гипертоническая болезнь I ст., остеохондроз, синдром раздраженной кишки), а у 74,3 % — гинекологическая патология (интрамурально-субсерозная форма миомы матки, диффузный и диффузно-кистозный ФАМ молочных желез, атрофический цистоуретрит, атрофический кольпит).

Индекс массы тела по формуле Брея колебался от 23 до 27. У пациенток 1-й группы этот показатель был $24,7 \pm 1,7$; второй — $24,3 \pm 1,4$. После 6 циклов лечения ИМТ существенно не изменился: в 1 группе он составил $25,2 \pm 1,3$; а во 2-ой — $25,12 \pm 1,5$.

До и через 6 циклов приема препаратов в обеих группах не было выявлено патологических отклонений биохимических показателей крови и данных коагулограмм.

До начала лечения регулярный менструальный цикл наблюдался только у каждой пятой женщины. Большинство пациенток 1-й группы (80,0 %) сообщили о задержках менструальных кровотече-

ний от 2-х недель до 5 месяцев. Причинами нарушений менструального цикла в перименопаузе являются нарушение циклического выделения гонадотропинов, ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, относительная гиперэстрогемия, а в ряде случаев — гипоестрогемия, приводящие к изменению процессов пролиферации и секреторной трансформации эндометрия, появлению различных вариантов гиперплазии и реже — атрофии эндометрия.

Выраженные индивидуальные особенности секреции стероидов яичниками в перименопаузе определяют разнообразие клинических проявлений изменения менструального цикла — нарушение регулярности менструаций, олигоменорея, менорагии, метрорагии или полименорея.

При гистологическом исследовании эндометрия в 1-й группе получены следующие результаты: гиперпластический эндометрий выявлен у 8 обследованных, полипы эндометрия — у 2, эндометрий фазы пролиферации у 4 и фазы секреции у 3, атрофический — у 3 женщин (табл. 3).

До лечения во 2-й группе 11 женщин имели задержки менструальных кровотечений от 2 недель до 5 месяцев. Данные гистологического исследования эндометрия в этой группе следующие: у 7 женщин выявлен гиперпластический эндометрий, у 3 — эндометрий фазы пролиферации, у 2 — фазы секреции и у 3 обнаружена атрофия эндометрия (см. табл. 3).

На фоне проводимой терапии у всех пациенток наблюдались регулярные менструальноподобные кровотечения отмены. Межменструальные кровянистые выделения в первые три цикла при-

Таблица 3

Результаты гистологического исследования эндометрия до и через 6 циклов применения препаратов дивина (1-я группа) и дивисек (2-я группа)

Состояние эндометрия	1 группа		2 группа	
	До лечения (n = 20)	Через 6 циклов (n = 19)	До лечения (n = 15)	Через 6 циклов (n = 15)
Гиперплазия	8 (40,0 ± 11,0%)	— *	7 (46,7 ± 12,9%)	— *
Полип эндометрия	2 (10,0 ± 6,7%)	—	—	—
Атипическая гиперплазия	—	—	—	—
Пролиферативной фазы	4 (20,0 ± 8,9%)	2 (10,5 ± 7,0%)	3 (20,0 ± 10,3%)	2 (13,3 ± 8,8%)
Секреторные изменения	3 (15,0 ± 8,0%)	13 (68,4 ± 10,7%)*	2 (13,3 ± 8,8%)	12 (80,0 ± 10,3%)**
Атрофический	3 (15,0 ± 8,0%)	4 (21,0 ± 9,4%)	3 (20,0 ± 10,3%)	1 (6,7 ± 6,4%)

* — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$

ема препарата наблюдались у 7, через 6 циклов — только у 3 пациенток 1-ой группы. Данные гистологического исследования эндометрия после 6 месяцев лечения в 1-ой группе были следующими: у 13 женщин выявлен секреторный эндометрий, у 4 — атрофический, у 2 — пролиферативный эндометрий и одна отказалась от исследования (по данным влагалищного УЗД толщина эндометрия у нее составила 3 мм). Гиперплазия эндометрия не выявлена ни в одном случае.

Во 2-й группе межменструальные кровянистые выделения в первые три цикла приема препарата наблюдались у 5, через 6 циклов — у 2 пациенток. Данные гистологического исследования эндометрия через 6 месяцев были следующими: у 12 пациенток диагностирован эндометрий с секреторными изменениями, у 2 — пролиферативный и у одной — атрофический эндометрий.

Таким образом, применение двух- и трехфазных препаратов для ЗГТ в течение 6 циклов у женщин в перименопаузе приводит к достоверным изменениям морфологического состояния эндометрия (см. табл. 3). Через 6 циклов у всех пациенток, имевших гиперплазию эндометрия до лечения, эндометрий имел гистологическую картину, соответствующую пролиферативной фазе, секреторной трансформации или атрофии. Полученные данные показывают, что двух- и трехфазные препараты обладают сходным эффектом на эндометрий.

До начала лечения ЗГТ по данным пальпаторного исследования, УЗД и маммографии у 17 женщин выявлена фиброзно-жировая инволюция молочных желез, а у 18 — диффузная или диффузно-кистозная формы ФАМ. После первого месяца приема препарата в 1-й группе обследуемых у 4 женщин имело место нагрубание молочных желез, самостоятельно прошедшее к 3–4 месяцу терапии. Во 2-й группе после 1 месяца

приема у 3 женщин были жалобы на нагрубание молочных желез, которое также самостоятельно купировалось к 3–4 месяцу лечения. Через 6 месяцев при УЗД диагностике не выявлено существенных различий в состоянии молочных желез у женщин обеих групп по сравнению с исходными данными. По данным УЗИ у 5 женщин на фоне ФАМ появились признаки жировой инволюции.

Индекс Купермана до лечения у обследованных женщин колебался от 28 до 41, то есть соответствовал легкой и средней степени тяжести климактерического синдрома. В среднем он составил $34,0 \pm 2,5$: у пациенток 1-й группы — $32,0 \pm 2,8$, второй — $33,0 \pm 5,4$ (табл. 4).

В обеих группах через 3 цикла приема этот индекс достоверно снизился более чем в 3 раза. В 1-й группе через 3 цикла индекс составил $9,7 \pm 1,8$ ($p < 0,001$ по сравнению с исходным), во второй — $9,3 \pm 2,1$ ($p < 0,001$ по сравнению с исходным). Снижение индекса в первую очередь произошло из-за ликвидации приливов, потливости, головокружения, головной боли. На фоне проводимой терапии наиболее длительно сохранялись психоэмоциональные нарушения — подавленность и тревожность.

Через 6 циклов выявлено дальнейшее снижение индекса Купермана в обеих группах. В 1-й

Таблица 4

Индекс Купермана до, через 3 и 6 циклов применения препаратов дивина (1-я группа) и дивисек (2 группа)

Группы	До лечения	Через 3 цикла	Через 6 циклов
1 (n=20)	$32,0 \pm 2,8$	$9,7 \pm 1,8^*$	$3,6 \pm 0,9^*$
2 (n=15)	$33,0 \pm 5,4$	$9,3 \pm 2,1^*$	$1,4 \pm 0,6^{**}$

* — $p < 0,001$ по сравнению с индексом до лечения;
 ◆ — $p < 0,01$ по сравнению с индексом через 3 цикла;
 ◆◆ — $p < 0,001$ по сравнению с индексом через 3 цикла;
 ● — $p < 0,05$ по сравнению с индексом через 6 циклов в 1-й группе

Таблица 5

Оценка выраженности симптомов по визуально-аналоговым шкалам до, через 3 и 6 циклов применения препарата дивина (1-я группа)

Симптомы	До лечения	Через 3 цикла	Через 6 циклов
1. Приливы	8,5 ± 2,3	3,2 ± 0,9*	1,2 ± 0,9**
2. Потливость	8,1 ± 2,8	2,9 ± 1,2	1,3 ± 0,7*
3. Нарушение сна	6,9 ± 3,4	4,6 ± 2,5	2,2 ± 1,3*
4. Подавленность, тревожность	5,3 ± 2,6	4,0 ± 2,2	3,1 ± 2,3*
5. Снижение работоспособности	7,4 ± 2,5	3,3 ± 1,3	1,1 ± 0,6*
6. Сердцебиение	4,4 ± 1,2	1,6 ± 0,5*	1,3 ± 0,4*
7. Снижение либидо	4,4 ± 1,9	3,1 ± 2,2	1,8 ± 1,5
8. Учащенное мочеиспускание	6,6 ± 3,1	3,8 ± 2,1	1,7 ± 1,4
9. Боли в позвоночнике, суставах	7,4 ± 3,5	3,3 ± 2,8	1,9 ± 1,1

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с оценкой до лечения;

Таблица 6

Оценка выраженности симптомов по визуально-аналоговым шкалам до, через 3 и 6 циклов применения препарата дивисек (2 группа)

Симптомы	До лечения	Через 3 цикла	Через 6 циклов
1. Приливы	8,9 ± 1,7	3,6 ± 0,9**	1,4 ± 0,3***♦
2. Потливость	8,4 ± 1,4	2,4 ± 1,1**	1,2 ± 0,4***
3. Нарушение сна	6,7 ± 1,5	4,3 ± 2,1	1,8 ± 0,6**
4. Подавленность, тревожность	6,4 ± 1,4	4,1 ± 1,9	2,9 ± 0,6*
5. Снижение работоспособности	7,2 ± 2,7	3,3 ± 1,5	1,3 ± 0,4*
6. Сердцебиение	5,2 ± 1,1	1,4 ± 0,4**	1,2 ± 0,4**
7. Снижение либидо	5,1 ± 1,9	3,8 ± 2,1	1,6 ± 1,1
8. Учащенное мочеиспускание	5,8 ± 1,3	3,6 ± 2,2	2,1 ± 1,2*
9. Боли в позвоночнике, суставах	6,6 ± 1,8	2,9 ± 1,7	1,9 ± 0,7*

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с оценкой до лечения;
♦ — $p < 0,05$ по сравнению с оценкой через 3 цикла

группе он составил $3,6 \pm 0,9$ ($p < 0,01$ по сравнению с показателем через 3 цикла), и во 2-й группе — $1,4 \pm 0,6$ ($p < 0,001$ по сравнению с показателем через 3 цикла). Значения индекса до начала лечения и через 3 цикла в обследованных группах не различались. Через 6 циклов индекс Купермана во 2-й группе был достоверно ниже по сравнению с 1-й группой ($1,4 \pm 0,6$ и $3,6 \pm 0,9$; $p < 0,05$).

Шкала менопаузальных симптомов, которую пациентки заполняли самостоятельно, позволила установить самооценку степени выраженности отдельных клинических проявлений (табл. 5 и 6). В 1-й группе через 3 цикла приема препарата дивина наблюдалось достоверное снижение выраженности приливов и учащенного сердцебиения. Различия в уменьшении проявлений остальных симптомов не были статистически достоверными. Через 6 циклов приема препарата все оцененные симптомы, кроме снижения либидо,

учащенного мочеиспускания и болей в позвоночнике и суставах, достоверно уменьшились по сравнению с их выраженностью до лечения. Через 3 цикла приема препарата дивисек наблюдалось достоверное снижение степени тяжести приливов, потливости и жалоб на учащенное сердцебиение. Через 6 циклов лечения по сравнению с 1-й группой наблюдалось достоверное уменьшение проявлений всех симптомов за исключением снижения либидо. Кроме того, через 6 циклов отмечено дальнейшее достоверное уменьшение выраженности приливов. Таким образом, в обеих группах наблюдалось снижение интенсивности симптомов в ответ на лечение. Применение препаратов дивина и дивисек эффективно приводило к снижению выраженности приливов, бессонницы, раздражительности, учащенного сердцебиения, улучшало работоспособность. В то же время на фоне применения препарата дивисек отмечены более быстрое купирование некоторых симптомов

(потливость) и положительный эффект лечения в отношении более широкого спектра проявлений климактерического синдрома. Жалобы на снижение либидо были самыми стойкими и сохранились без изменения у 3 больных из 1-й и 2 из 2-й группы. У 4 больных 1-й группы и 3 женщин 2-й группы полностью не купировались повышенная тревожность и подавленность.

Через 3 цикла терапии препаратом дивина возобновление вазомоторных симптомов в дни перерыва между приемом таблеток отметили 4 пациентки из 1-й группы ($25,0 \pm 9,7\%$) через 6 циклов такие жалобы сохранились у 2 женщин ($10,0 \pm 6,7\%$). Во 2-й группе на фоне непрерывной ЗГТ, которую обеспечивает препарат дивисек, не отмечено усиления вазомоторных симптомов.

Таким образом, при средней и тяжелой степени выраженности климактерического синдрома, отсутствии достаточного эффекта при применении двухфазного режима ЗГТ, в том числе при

висек наблюдается положительный терапевтический эффект в отношении более широкого спектра проявлений климактерического синдрома, по сравнению с двухфазным препаратом дивина. Во время недельного перерыва в приеме препарата дивина у некоторых женщин наблюдалось возобновление вазомоторных симптомов. Подобные проявления не отмечены при трехфазном режиме ЗГТ.

Таким образом, при средней и тяжелой степени выраженности климактерического синдрома, отсутствии достаточного эффекта при применении двухфазного режима ЗГТ, в том числе при усилении жалоб в дни перерыва приема препарата, повышения эффективности ЗГТ в лечении климактерического синдрома можно достичь, используя трехфазный препарат дивисек.

Таблица 7

Возобновление вазомоторных симптомов во время перерыва ЗГТ (1-я группа, препарат дивина) и 22–28-го дня приема (2-я группа, препарат дивисек)

Цикл лечения	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 15)
3-й цикл	5 ($25,0 \pm 9,7\%$)	0*
6-й цикл	2 ($10,0 \pm 6,7\%$)	0

* — $p < 0,05$ по сравнению с 1 группой

Заключение

Применение двух- и трехфазных препаратов для заместительной гормональной терапии в перименопаузе эффективно устраняет дисфункциональные нарушения менструального цикла и доброкачественную гиперплазию эндометрия. ЗГТ в двух- и трехфазном режиме сопровождается быстрым уменьшением выраженности таких проявлений климактерического синдрома как приливы и учащенное сердцебиение. Более длительный срок необходим для нормализации сна, улучшения настроения, повышения работоспособности. При применении препарата ди-

Литература

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Вихляева Е.М., Железнов Б.И., и др.; Ред. Е.М. Вихляева. — М.: МИА, 1997. — 766 с.
2. Репина М.А. Возможности климонорма в устранении нарушений, связанных с выпадением функции яичников // Российские медицинские вести. — 1997. — № 2. — С. 39–47
3. Роузвиль С.К. Гинекология: Справочник практического врача: Пер. с англ. / Ред. Э.К. Айламазян. — М.: МедПресс-информ, 2004. — 520 с.
4. Руководство по климактерию: Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств / Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. — М.: МИА, 2001. — 685 с.
5. Hulley S. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen / progestin Replacement Study (HERS) Research Group / Hulley S., Grady D., Bush T., Furberg C., Herrington D., Rigg B., Vittinghoff E. // JAMA. — 1998. — Vol. 280, N 7. — P. 605–613.

Shapovalova K.A., Tarasova M.A.

■ **Summary:** Climacteric syndrom is one of the most frequent complains among females in perimenopausal period that leads to significant deterioration of health. Complex of symptoms-vegetovascular, neuro-psychick, trophic disorders and menstrual disorders is caused by age process of steroidogenesis. The use of combined estrogen-hestagen medicine in perimenopausal period is proved pathogenetically, however every fifth woman has climacteric disorders during the breakes of taking two-phase replacable medicine. In this case, it is reasonable to take three-phase replacable medicine, that contain changeable dosage of estrogens throughout the whole period of treatment.