

ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Чл.-корр. РАМН Н.А. ШИМАНОВСКИЙ

*Российский государственный медицинский университет МЗ РФ, Москва,
Российская Федерация*

Рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований в области применения гестагенов, эстрогенов и их комбинаций для купирования симптомов климактерия, профилактики и лечения остеопороза, связанного с эстрогенной недостаточностью.

Прекращение функции яичников у женщин в период менопаузы, как известно, приводит к развитию ряда острых и отсроченных метаболических изменений, для лечения и предотвращения которых разработаны различные стероидсодержащие препараты, применяющиеся в качестве заместительной гормональной терапии (ЗГТ). За 50-летний период ее существования появились и новые препараты, и новые представления в отношении совершенствования и становления ЗГТ как мультидисциплинарной проблемы, решение которой направлено на улучшение здоровья женщины в зрелые годы. Были получены как обнадеживающие (улучшение психического и соматического здоровья), так и неоднозначные данные (увеличение риска отдельных заболеваний у женщин некоторых групп) в отношении использования ЗГТ.

По современным представлениям положительная роль ЗГТ сводится к лечению менопаузальных симптомов, улучшению качества жизни, противодействию атрофии урогенитального тракта, профилактике и лечению остеопороза/переломов костей, к защите в ряде случаев от сердечно-сосудистых заболеваний, предотвращению/лечению деменции, снижению риска рака толстой кишки, риска потери зубов, снижению смертности от рака молочной железы [1, 2]. В то же время ряд авторов отмечает наличие потенциального риска развития таких побочных эффектов, как маточные кровотечения и масталгия, рак эндометрия, рак молочной железы, венозная тромбоэмболия, связанного с применением некоторых препаратов для целей ЗГТ. Несмотря на то что у всех этих препаратов показания к применению одинаковы, они отличаются по химическому строению и спектру фармакологических эффектов, знание которых необходимо для правильного выбора препарата в зависимости от исходного гормонального статуса пациентки, ее генетических особенностей и продолжительности менопаузального периода.

Ранее, рассматривая применение эстрогенных препаратов для целей ЗГТ, мы указывали на отличия эндогенных эстрогенов (препаратов эстрадиола и его быстро гидролизуемых в организме эфиров) от конъюгированных эстрогенов [3], получаемых из конской мочи, и поэтому считаем, что данные о неблагоприятном влиянии конъюгированных эстрогенов в сочетании с медроксипрогестероном ацетатом у старшей возрастной группы женщин в отношении частоты осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и риска

развития рака молочной железы [4, 5] нельзя переносить на все эстрогенные препараты. Более того, эти и новые данные проспективных рандомизированных исследований [6–8] подчеркивают роль гестагенов в развитии сердечно-сосудистых и венозных заболеваний, а также рака молочной железы. Ряд данных последних исследований фармакологических свойств гестагенов, в том числе появление новых препаратов с гестагенной активностью, требует анализа их эффектов в аспекте обоснованности использования того или иного гестагена для целей ЗГТ.

Все гестагены (прогестины) имеют сходство — гестагенный эффект, оцениваемый по способности вызывать трансформацию эндометрия, предварительно подвергнутого воздействию эстрогенов. Для целей ЗГТ применяют производные 17α -гидроксипрогестерона (медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат), ретропрогестерона (дидрогестерон), 19 -нортестостерона (норэтистерон, левоноргестрел, гестоден, диенгест) и спиронолактона (дроспиренон) в комбинации с эстрогенами. Их свойства в обобщенном виде представлены в табл. 1.

Одно из производных 19 -нортестостерона — гестаген тиболон, отличающийся от норэтистерона только одним радикалом — метильной группой, присоединенной к В-кольцу в 7-м положении [9], ряд авторов рекомендует использовать самостоятельно без эстрогена для целей ЗГТ [10–13]. По их мнению, основанием для этого служит то, что тиболон является пролекарством и его метаболиты 3α - и 3β -гидрокситиболон могут связываться с эстрогенными рецепторами, а сам тиболон и его другой метаболит Δ^4 -тиболон, образующийся в эндометрии, кишечнике и печени, связываются с гестагенными и андрогенными рецепторами [14–16]. Полагают, что метаболиты с эстрогенной активностью помогают предотвратить возникновение климактерических осложнений, а тиболон и Δ^4 -тиболон угнетают пролиферативные процессы в эндометрии, уменьшая маточные кровотечения. Поэтому тиболон эти авторы рекомендуют для целей ЗГТ как альтернативу эстроген-гестагенным комбинированным препаратам [17]. Однако такие рекомендации нельзя признать обоснованными в первую очередь по той причине, что специфические фармакологические эффекты тиболон опосредованы его метаболитами, величина образования которых весьма вариабельна. В отношении женских половых гормонов (например,

Биологическая активность синтетических гестагенов, применяемых для целей ЗГТ, и природного прогестерона

Прогестерон	Гестагенный	Антигона-дотропный	Антиэстрогенный	Эстрогенный	Андрогенный	Антиандрогенный	Глюкокортикоидный	Антиминералокортикоидный
Прогестерон	+	+	+	-	-	+	+	+
Медрокси-прогестерона ацетат	+	+	+	-	±	-	+	-
Ципротерона ацетат	+	+	+	-	-	++	+	-
Дидрогестерон	+	-	+	-	-	±	-	±
Дроспиренон	+	+	+	-	-	+	-	+
Норэтистерон	+	+	+	+	+	-	-	-
Левоноргестрел	+	+	+	-	+	-	-	-
Гестоден	+	+	+	-	+	-	+	+
Диеногест	+	+	±	±	-	+	-	-
Тиболон	+	+	-	±	+	-	-	-

дезогестрел) известно, что, когда эффект какого-либо стероида определяется его метаболитом, изменяется частота как желательных, так нежелательных эффектов, которые могут быть выше или ниже нужной величины в зависимости от индивидуальных различий в ферментативной активности ферментов, принимающих участие в метаболизме стероидов.

Действительно, согласно данным R. Vos et al. [15] превращение тиболона в его 3 α -гидроксильный метаболит находится у женщин в постменопаузе в пределах от 2,32 до 6,66% от введенной терапевтической дозы (2,5 мг), его 3 β -гидроксильного метаболита и Δ^4 -метаболита — от 1,16 до 10,69% и от 3,83 до 15,31% соответственно. Поэтому можно ожидать и значительной вариабельности в фармакологических эффектах тиболона. Кроме того, на активность тиболона влияют тканевые сульфатазы, которые могут превращать неактивные сульфатированные метаболиты в активные метаболиты. Однако данные о тканевой специфичности в активности указанной сульфатазы отсутствуют, хотя можно отметить, что содержание сульфатных метаболитов тиболона в моче также характеризуется значительными индивидуальными различиями (2–10 раз). I. Wiegratz et al. [16] считают, что возможность локального превращения тиболона в метаболиты с эстрогенной активностью представляет опасность для женщин с риском развития рака молочной железы.

В обзоре [17] приведен анализ данных 10 рандомизированных исследований клинических эффектов тиболона, свидетельствующий о том, что можно считать доказанным его способность лишь увеличивать минеральную плотность кости, особенно у женщин с остеопорозом, снижать приливы жара и пота у женщин в постменопаузе. Поскольку клетки костной ткани содержат не только эстрогенные, но и гестагенные и андрогенные рецепторы, все эти рецепторы могут принимать участие в положительном влиянии тиболона на

костную ткань (увеличение плотности костной ткани). Однако надо отметить, что до сих пор нет данных, подтверждающих способность тиболона уменьшать частоту костных переломов (эти данные имеются в отношении эстрогенной заместительной терапии [18]). Хотя есть мнение, что тиболон может положительно влиять на сексуальную функцию женщин (повышать либидо), нет данных плацебоконтролируемых исследований этого эффекта в зависимости от исходного уровня тестостерона. Отсутствуют такие точные данные о влиянии тиболона в постменопаузальном периоде на метаболизм липидов, гемостаз, рак молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания при его длительном приеме. Поэтому можно считать оправданным отсутствие разрешения FDA (США) на клиническое применение тиболона. В то же время такое разрешение давно получено для эстрогенсодержащих препаратов, применяемых для целей ЗГТ.

Одно из последних рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований у женщин в возрасте < 65 лет, имевших последнюю менструацию > 12 мес назад, в котором оценивали биохимические и психофизиологические эффекты тиболона (2,5 мг/день в течение 3 мес), еще раз показало отсутствие заметной эстрогенной активности этого препарата, но и, наоборот, — наличие у него выраженной андрогенной активности [19]. Об этом свидетельствует повышение индекса свободного тестостерона вследствие большого (в 2 раза) увеличения уровня глобулина, связывающего половые стероидные гормоны (ГСПСГ), отсутствие влияния на соматические и психологические симптомы климактерия, тяжесть ночного потоотделения и качество сна (табл. 2). В отличие от эстроген-гестагенной ЗГТ тиболон не снижает повышенного уровня гомоцистеина в крови при менопаузе (этот параметр отражает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний) [20]. По срав-

Таблица 2

Биохимические и психофизиологические эффекты тиболона (2,5 мг/день в течение 3 мес) в сравнении с плацебо

Определяемый параметр	Тиболон	Плацебо	р
Общая концентрация тестостерона, нмоль/л	1,32	1,44	< 0,05
Индекс свободных андрогенов	6,35	2,81	< 0,0001
Концентрация свободного 17β-эстрадиола, нмоль/л	0,05	0,05	Нет различий
Концентрация ГСПСГ, нмоль/л	30,16	60,16	< 0,0001
ЛГ, ЕД/л	32,16	40,8	< 0,0001
ФСГ, ЕД/л	44,42	50,0	< 0,0001
Прогестерон, нмоль/л	1,12	8,24	< 0,05
Пролактин, мкг/л	9,68	8,74	0,05
Психологические осложнения	6,94	7,78	Нет различий
Вазомоторные симптомы	0,97	1,89	< 0,0002
Количество приливов жара в неделю	2,86	13,59	< 0,0005
Соматические осложнения	3,11	3,47	Нет различий
Урогенитальные “	16,16	15,45	“ “
Степень тяжести ночных потоотделений	1,57	1,76	“ “
Качество сна	3,68	3,51	“ “
Число женщин с повышенной массой тела, %	18	5	

Примечание. Представлены результаты рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований у 38 женщин в возрасте < 65 лет, у которых последняя менструация была > 12 мес назад [19].

нению с плацебо тиболон вызывает повышение массы тела. Еще один характерный для андрогенов эффект, присущий тиболону, — это снижение уровня липопротеинов высокой плотности (обладают антиатерогенным действием) вследствие повышения активности печеночной липазы [21].

Об отсутствии у тиболона заметной эстрогенной активности свидетельствует неизменность тяжести психологических, соматических и урогенитальных осложнений, величина ночных потоотделений и качества сна у женщин после приема тиболона (см. табл. 2). Способность тиболона снижать вазомоторные симптомы и количество приливов жара в неделю можно объяснить его центральным гестагенным действием, приводящим к угнетению секреции ЛГ и ФСГ. В то же время выраженной эстрогенной активностью обладают препараты эстрогенов (климара, климонорм, климен, фемостон, циклопрогинова, климортиен, прогинова, дивина и др.), применяемые для трансдермальной и пероральной терапии [8, 22, 23].

Важно отметить, что эстрогенсодержащие препараты увеличивают на 30–40% уровень ГСПСГ, снижая свободную концентрацию тестостерона на такую же величину, по сравнению с тиболоном в 2 раза сильнее снижают уровень ФСГ. Иными словами, терапия тиболоном никак не может заменить эстрогенсодержащую заместительную терапию и считаться ее альтернативой. Однако нужно и важно обсуждать как тип самой эстрогенной терапии (пероральное или трансдермальное введение), так и тип используемого гестагена (они все обладают защитным действием на эндометрий, но отличаются по своему действию на

обмен липидов, гемостаз и пр.). Отсутствие влияния трансдермальных эстрогенов (пластырь Климара) на уровень ГСПС, глобулинов, связывающих глюкокортикоиды и тироксин, белки рениновой системы, факторы свертывания крови, обмен углеводов, триглицеридов, делает предпочтительным их использование у женщин с сахарным диабетом и болезнями печени, нарушением всасывания, высоким уровнем триглицеридов, гипертензией, повышенной чувствительностью к колебаниям эстрогенов в крови. Для постоянной непрерывной терапии в постменопаузе в качестве гестагенного компонента лучше использовать диеногест, который обладает антиандрогенной активностью и благоприятно влияет на обмен липидов [24]. В отличие от тиболона климодиен (эстрадиола валерат + диеногест) не вызывает повышения массы тела, улучшает состояние кожи и волос, эффективно купирует климактерические симптомы, способствует распределению жира по женскому типу и снижению уровня атерогенного индекса, улучшает настроение и качество сна.

Специального рассмотрения требует вопрос о риске развития гормонозависимых опухолей при использовании ЗГТ. При этом мы считаем, что данные экспериментов о влиянии различных гестагенов, включая тиболон, или эстрогенов на пролиферацию различных клеточных линий, в том числе опухолевых, нельзя экстраполировать на человека, тем более что они противоречивы [20, 25, 26]. Это связано с тем, что в условиях *in vivo* могут образовываться метаболиты гормонов, не образующиеся *in vitro*, и, кроме того, влияя на печень *in vivo*, гормоны могут

изменять образование факторов роста. В последнем случае преимуществом обладают гестагены с антиандрогенной активностью, поскольку гестагены с андрогенной активностью повышают синтез в печени инсулиноподобного фактора роста, который стимулирует пролиферацию клеток молочной железы [27]. Сравнительное исследование у женщин влияния тиболона и комбинации трансдермального эстрадиола и норэтистерона на размер миомы показало, что оба режима терапии в равной степени увеличивают размер этой доброкачественной опухоли, чувствительной как к эстрогенам, так и к гестагенам [28]. Данные о некотором увеличении риска развития рака молочной железы при длительном (более 10 лет) использовании эстроген-гестагенных препаратов, с нашей точки зрения, не должны быть препятствием к их использованию по следующим причинам:

1. Эстрогены и гестагены не являются индукторами канцерогенеза, а могут лишь ускорять рост уже возникшей по тем или иным причинам гормонозависимой опухоли.

2. Увеличение частоты развития опухолей при лечении эстрогенами и гестагенами весьма невелико и сравнимо (или меньше) с другими факторами (курение, употребление алкоголя, ранний возраст наступления менопаузы, позднее менархе).

3. Опухоли молочной железы, возникшие при лечении эстроген-гестагенными препаратами, лучше поддаются лечению, и смертность от них меньше, чем у женщин, не подвергавшихся указанному лечению. Это связано с тем, что при лечении эстроген-гестагенными препаратами количество эстрогенных и гестагенных рецепторов в опухолевых клетках повышается, а такие опухоли более чувствительны к химиотерапии, их злокачественность выражена в меньшей степени.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что применение тиболона может быть целесообразно только у одной группы женщин в период постменопаузы, у которых имеется достаточное количество эндогенных эстрогенов и недостаток андрогенов. Для большинства женщин в пре- и перименопаузе, для которых желателен регулярный менструальный цикл, лучше использовать климонорм, содержащий оптимальные дозы эстрогена и гестагена (9 x 2 мг эстрадиола валерата и 12 x 2 мг и эстрадиола валерата + 0,150 мг левоноргестрела). Климонорм не только

купирует все климактерические симптомы (нарушения сна, настроения, приливы жара, потоотделения, раздражительность), но и эффективно защищает от остеопороза (левоноргестрел благодаря дополнительной андрогенной активности усиливает остеопротективное действие эстрадиола) [22]. У женщин в постменопаузе, когда менструальные кровотечения не желательны, лучше использовать комбинацию эстрадиола валерата с диеногестом [24]. У таких женщин, как правило, резко падает синтез эстрогенов и гестагенов вследствие инволюции яичников, но сохраняется на прежнем уровне синтез андрогенов в надпочечниках, т.е. мужские половые гормоны преобладают над женскими, что ведет к перераспределению жировой ткани по мужскому типу и ускорению развития атеросклероза. Благодаря антиандрогенной активности диеногест благоприятно влияет на обмен липидов, увеличивая, в отличие от тиболона, уровень липопротеинов высокой плотности, и снижает атерогенный индекс, а также благоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему (рост содержания цГМФ и серотонина в крови, что свидетельствует о сосудорасширяющем эффекте). При этом сохраняется выраженный остеопротективный эффект эстрадиола валерата.

Таким образом, при решении вопроса о выборе средств, помогающих женщинам после менопаузы преодолеть климактерические осложнения, а также обеспечить профилактику остеопороза, лучше всего использовать препараты, восполняющие дефицит природных эстрогенов и гестагенов после инволюции яичников. С нашей точки зрения, результаты, полученные в эпидемиологическом исследовании с конъюгированными эстрогенами и медроксипрогестероном ацетатом [8], нельзя переносить на все эстроген-гестагенные препараты, особенно содержащие природные эстрогены и гестагены, максимально соответствующие эндогенному прогестерону (диеногест, дроспиренон). Данные о том, что после прекращения синтеза эндогенных эстрогенов и гестагенов у женщин исчезает их преимущество по сравнению с мужчинами в отношении более низкой частоты заболеваний коронарных сосудов и резко возрастает частота остеопороза и переломов костей, неоспоримо свидетельствуют о целесообразности назначения большинству женщин для целей ЗГТ именно эстрогенсодержащих препаратов, таких как климара, климонорм и климодиен.

Литература

1. В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. Неоперативная гинекология: Руковод. для врачей.— М.: Мед. информ. агентство, 2003.— 560с.
2. Davison S., Davis S.R. Hormone replacement therapy: current controversies // Clin. Endocrinol.— 2003.— Vol. 58.— P. 249–261.
3. Шимановский Н.Л. Заместительная гормональная терапия при менопаузе у женщин // Междунар. мед. журн.— 1999.— Т. 56, № 1.— С. 93–97.
4. Effect of hormone replacement therapy and tibolone on serum total homocysteine levels in postmenopausal women / G.E. Christodoulakos, C.P. Panoulis, I.V. Lambrinouadaki et al. // Obstet. & Gynecol.— 2004.— Vol. 112.— P. 74–79.
5. Hersh A.L., Stefanick M.L., Stafford R.S. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence // JAMA.— 2004.— Vol. 291.— P. 47–53.
6. Progesterone involvement in breast development and tumorigenesis — as revealed by progesterone receptor «knockout» and «knockin» mouse models / M.I. Preeti, P. Amato, S.M. Soyak et al. // Steroids.— 2003.— Vol. 686.— P. 779–787.
7. Classification and pharmacology of progestins / A.E. Scnidler, C. Campagnoli, R. Druckmann et al. // Maturitas.— 2003.— Vol. 46S1.— P. S7–S16.

8. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial / S. Wassertheil-Smoller, S.L. Hendrix, M. Limacher et al. // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289.— P. 2673–2684.
9. *Pasqualini J.R.* Progestins: present and future // *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.*— 1996.— Vol. 59.— P. 357–363.
10. *Dören M., Ruebig A., Holzgreve W.* Defferential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy // *Fertil. Steril.*— 2001.— Vol. 75.— P. 554–558.
11. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms / M. Hammar, J. Christau, T. Rud, K. Garre // *Br. J. Obstet. Gynaecol.*— 1998.— Vol. 105.— P. 904–911.
12. *Gallagher J., Baylink D.J., McClung M.* Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 86.— P. 4717–4726.
13. *Kloosterboer H.J., Ederveen A.G.* Pros and cons of existing treatment modalities in osteoporosis: a comparison between tibolone, SERMs and estrogen (\pm progestagen) treatments // *J. Ster. Biochem. Mol. Biol.*— 2003.— Vol. 83.— P. 157–165.
14. *Timmer C.J., Verheul H.A.* Pharmacokinetics of tibolone in early and late postmenopausal women // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2002.— Vol. 54.— P. 101–106.
15. The in vivo human metabolism of tibolone / R.M. Vos, S.F. Krebbers, C.H. Verhoeven, L.P. Delbressine // *Drug. Metab. Dispos.*— 2002.— Vol. 30.— P. 106–112.
16. *Wiegratz I., Sanger N., Kuhl Y.* Formation of 7α -methyl-ethinyl estradiol during treatment with tibolone // *Menopause.*— 2002.— Vol. 9.— P. 293–295.
17. *Modelska K., Cummings S.* Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*— 2002.— Vol. 87.— P. 16–23.
18. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study / E. Barrett-Connor, L.E. Wehren, E.S. Siris et al. // *Menopause.*— 2003.— Vol. 10.— P. 412–419.
19. *Laan E., van Lansen R. Y., Everaerd W.* The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women // *Climacteric.*— 2001.— Vol. 4.— P. 28–41.
20. Tibolone actions on normal and breast cancer cells / A. Gompel, A. Siromachkova, H.J. Kloosterboer, W. Rost ne // *Eur. J. Cancer.*— 2000.— Vol. 36.— P. S76–S77.
21. *Von Eckardstein A., Crook D., Elbers J.* Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux // *Clin. Endocrinol.*— 2003.— Vol. 58.— P. 49–58.
22. *Зайдиева Я.З.* Лечение Климонормом климактерических расстройств у женщин в перименопаузе // *Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии.*— М., 2001.— С. 17–24.
23. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial / J.A. Cauley, J. Robbins, Z. Chen et al. // *JAMA*.— 2003.— Vol. 290.— P. 1729–1738.
24. *Oettel M., Graser T., Hoffman H.* Why dienogest as a progestogenic component of postmenopausal nonandrogenic hormone replacement therapy? // *Drugs of Today.*— 2001.— Vol. 37 (suppl G).— P. 3–15.
25. *Chetrite G., Kloosterboer J.C., Pasqualini J.R.* Effects of Org OD14 (Livial) and its metabolites on 17 -hydroxysteroid dehydrogenase activity in hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cells // *Anticancer Res.*— 1999.— Vol. 19.— P. 261–267.
26. Effects of tibolone on human breast cancer cells and human vascular cocranary cells / A.J. Mueck, C. Lippert, H. Seeger, D. Wallwiener // *Arch. Gynecol. Obstet.*— 2003.— V. 267.— P. 139–144.
27. Differential effects of progestins on the circulating IGF-1 System / C. Campagnoli, C. Abba, S. Ambroggio, C. Peris. // *Maturitas.*— 2003.— Vol. 46S1.— P. S39–S44.
28. *Simsek T., Karakus C., Trak B.* Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period. Tibolone versus transdermal hormonal replacement system // *Ibid.*— 2002.— Vol. 42.— P. 243–246.

Поступила 06.02.2004

THE CHOICE OF DRUGS FOR CLIMACTERIC COMPLICATIONS TREATMENT AND OSTEOPOROSIS PREVENTION

N.L. Shimanovsky

Summary

The findings of experimental and clinical studies of application of gestagens, estrogens and their combinations to control the signs of climacteric as well as to prevention and treatment of osteoporosis caused by estrogen deficiency are reported.