

Ренессанс тиболона. Значение доказательной медицины в оценке эффективности, безопасности и приемлемости заместительной гормональной терапии

Д.м.н., проф. Н.М. Подзолкова, А.В. Подзолков

Кафедра акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва; кафедра эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, доказательная медицина, тиболон.

Официальное представление тиболона 2,5 мг как нового класса терапии климактерических расстройств состоялось в мае 2003 г. на VI Европейском конгрессе по менопаузе, но еще в конце 80-х годов XX века он был зарегистрирован в 91 стране мира, как препарат для лечения климактерического синдрома, а в 90-х годах XX века — для профилактики остеопороза. Согласно реестру Center for Drug Statistic Methodology, опубликованному в 2009 г., тиболон 2,5 мг отнесен к новой группе «Другие эстрогены» (G03CX).

Исследования, посвященные изучению активности тиболона, показали, что он имеет три первичных метаболита: 3 α - и 3 β -гидрокситиболон и Д⁴-изомер [15] (см. рис. 1 и далее на цв. вклейке).

Исходная молекула тиболона и его метаболиты были исследованы на степень сродства к эстрогенным, гестагенным или андрогенным рецепторам, расположенным в ядре клеток культуры MCF-7. Установлено, что гидроксиметаболиты тиболона связываются только с эстрогенными рецепторами, в то время как Д⁴-изомер обладает преимущественным сродством к рецепторам прогестерона и андрогенов [10, 22]. Описанная особенность тиболона и объясняет селективное действие препарата на органы-мишени [16] (рис. 2).

Клинические эффекты тиболона 2,5 мг. Последние 15 лет тиболон успешно применяется во всем мире как один из наиболее эффективных препаратов для устранения симптомов, свойственных климактерическому периоду, таких как приливы жара, потливость, головная боль, нервозность, бессонница. Клинический эффект препарата в отношении купирования вегетативных симптомов и урогенитальной атрофии обусловлен его селективным эстрогенным влиянием. Улучшение настроения и сексуального влечения на фоне терапии определяется как избирательной андрогенной, так и эстрогенной активностью [27]. Многочисленные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (более 17 500 больных) показали, что тиболон обладает высокой эффективностью в отношении купирования приливов жара, потливости и других вазомоторных симптомов, характерных для климактерического периода. Впервые это доказано в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, основной задачей которого был выбор оптимальной дозы тиболона, позволяющей облегчить основные вазомоторные жалобы [19].

В исследование включены 775 здоровых женщин, находящихся в постменопаузе. Всем пациенткам на протяжении 12 нед назначали тиболон в различных дозах:

0,625, 1,25, 2,5 или 5,0 мг/сут или плацебо. Эпизоды приливов, потливости, влагалищных кровотечений и прочих неблагоприятных состояний фиксировали в начале исследования, после 4, 8 и 12 нед терапии.

Доказано, что тиболон 2,5 мг значительно более эффективен в устранении ночных потов и приливов, нежели плацебо, уже после 4 нед применения и до конца исследования ($p < 0,0001$), в то время как эффекты тиболона в дозе 0,625 мг не отличались от таковых в группе плацебо вне зависимости от длительности приема (рис. 3). Значимого уменьшения частоты возникновения приливов на фоне приема тиболона 1,25 мг по сравнению с эффектом плацебо удалось достичь только на 8-й неделе исследования. Частота исключения из группы ввиду недостаточного терапевтического эффекта была выше в группе, принимавшей тиболон 1,25 мг (9,5%), чем в группах, получавших 2,5 мг (1,9%) и 5,0 мг (1,3%). Частота возникновения влагалищных кровотечений была в 2 раза выше в группе, получавшей тиболон 5,0 мг [19].

Этими же авторами 3 годами позже было проведено похожее по дизайну исследование, целью которого являлось определение оптимальной дозы тиболона для лечения тяжелых форм вазомоторных симптомов климактерия. Повторно было показано, что доза тиболона 2,5 мг является наиболее эффективной и безопасной [20].

Сравнительная оценка эффективности тиболона и монотерапии эстрогенами у женщин с хирургической менопаузой показала, что оба препарата купируют клинические симптомы, обусловленные дефицитом эстрогенов [28].

В прямом сравнении тиболона с пероральным 17 β -эстрадиолом (2 мг/сут) /норэтистерона ацетатом (1 мг/сут E₂/NETA) — продемонстрирована идентичность в эффективности устранения приливов и потливости. Статистически недостоверное различие клинической эффективности препаратов объясняется тем, что препарат традиционной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) содержит 2 мг эстрадиола, в то время как эстрогенная активность тиболона сопоставима лишь с 1,5 мг 17 β -эстрадиола [12] (рис. 4).

Представленные данные были впоследствии подтверждены и в ходе рандомизированного исследования TOTAL [13] (рис. 5).

Тиболон и костная ткань. У взрослых мужчин и женщин моложе 50 лет минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и ее минеральный состав являются относительно постоянными величинами. Потеря костной массы обычно встречается после преодоления этой возрастной границы. Доля пациентов с остеопорозом (т.е. с МПКТ менее чем на 2,5 стандартных отклонения ниже среднего значения для взрослых лиц) с возрастом увеличивается по экспоненте. Особое внимание следует уделять тому, что риск возникновения перелома увеличивается приблизительно в 2 раза на каждое уменьшение стандартного отклонения по Т-критерию в МПКТ. Средний риск возникновения наиболее типичных остеопоротических переломов костей (перелом лучевой кости в типичном месте (перелом Коллиса), тело позвонка и верхняя треть бедренной кости) в течение жизни для мужчин и женщин белой расы в возрасте 50 лет составляет около 13 и 40% соответственно. Таким образом, у женщин с клинически подтвержденным остеопорозом риск возникновения переломов трубчатых костей и позвоночника в постменопаузе увеличивается более чем в 4 раза [5, 6, 14] (рис. 6).

Одним из основных показаний для назначения ЗГТ является ее долговременное благоприятное действие на МПКТ. Этот процесс обуславливается участием многих факторов, конечным результатом которых является ингибирование резорбции костной ткани. Действие, оказываемое тиболоном на кость, связано с его влиянием на эстрогеновые рецепторы. Доказано, что тиболон ингибирует маркеры резорбции и предотвращает потерю индекса МПКТ.

Проведены исследования, в которых МПКТ измерялась в нескольких точках: поясничном отделе позвоночника, зоне Варда на головке бедренной кости и дистальном участке лучевой кости, — с помощью стандартных методов, включая фотонную абсорбциометрию, рентгеновскую абсорбциометрию и количественную компьютерную томографию. Объединенные данные двух 24-месячных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием 770 женщин показали, что тиболон в дозах 0,625, 1,25 и 2,5 мг/сут вызывал постепенное увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника и всей бедренной кости. Установлено, что разницы средних процентных изменений МПКТ в сопоставлении с исходным уровнем в позвоночнике и всей бедренной кости были статистически значимы ($p < 0,05$) для всех доз тиболона по сравнению с плацебо. Достоверное увеличение МПКТ шейки бедра отмечено начиная с дозы 1,25 мг/сут [9].

Долговременное открытое нерандомизированное исследование женщин в постменопаузе, получавших тиболон — основная группа и плацебо — группа контроля, показало, что спустя 8 лет с момента начала терапии в основной группе отмечалось значительное увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (4,1%) и головке бедренной кости (4,6%). В группе женщин, получавших плацебо, установлено снижение МПКТ в соответствующих отделах костной системы [25] (рис. 7).

Авторы данного исследования продолжили наблюдение за пациентками еще в течение 2 лет и подтвердили стабильное улучшение показателей МПКТ [26].

В 2008 г. завершилось масштабное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone), целью которого стало изучение влияния тиболона на риск возникновения переломов у женщин в постменопаузе. В исследование были включены 4538 женщин в постменопаузе (средний возраст 68,3 года), МПКТ оценена в поясничном отделе позвоночника и в бедренной кости, Т-критерий $\leq 2,5$ или $\leq 2,0$ с переломом позвоночника. Полученные результаты позволили сделать вывод: тиболон в дозе 1,25 мг/сут снижает риск как первичных, так и повторных переломов поясничного отдела позвоночника (табл. 1) [7].

Таблица 1.

Влияние тиболона 1,25 мг/сут на риск возникновения переломов позвоночника

	Частота (число случаев/1000 женщин-лет)		Относительный риск	95% доверительный интервал	Достоверность(p)
	тиболон (n=2059)	плацебо (n=2087)			
Переломы позвоночника	70 (10,9)	126 (19,6)	0,55	[0,41; 0,74]	<0,001

Другие переломы	122 (19,5)	166 (26,3)	0,74	[0,58; 0,93]	0,011
-----------------	---------------	---------------	------	--------------	-------

Тиболон и молочные железы. В постменопаузе в кровотоке женщины преобладают неактивные эстрогены, которые в молочной железе могут трансформироваться в более активные. Этот процесс регулируется тканевыми ферментами.

Под влиянием ферментов неактивный эстрона сульфат преобразуется в более активный эстрон. Последний в свою очередь под действием другого фермента трансформируется в наиболее активный эстроген — эстрадиол, данный процесс является обратимым. Воздействуя на систему тканевых ферментов (в первую очередь сульфатазу), тиболон изменяет метаболизм эстрогенов в ткани молочной железы.

Действие тиболона на систему тканевых ферментов осуществляется в двух направлениях. Во-первых, ускоряются процессы образования неактивных форм эстрогенов. Во-вторых, блокируются процессы образования активных форм эстрогенов (рис. 8).

У 166 женщин, находящихся в постменопаузе, в рамках двойного плацебо-контролируемого исследования изучено влияние тиболона и препарата, содержащего эстрадиол 2 мг/норэтистерона ацетат 1 мг (E_2 /NETA), на молочные железы [21]. Все пациентки были рандомизированы по трем группам: в первой — назначали тиболон, во второй — E_2 /NETA, в третьей — плацебо. Маммограммы были сделаны на начальном этапе исследования и после 6 мес непрерывного применения препаратов. Маммографическую плотность оценивали согласно классификации Wolfe, а также по изменению (в процентном соотношении) плотностей различных квадрантов молочных желез.

Более выраженное увеличение маммографической плотности отмечено в группе женщин, принимавших E_2 /NETA, по сравнению с теми, кто получал тиболон или плацебо (рис. 9).

Боли в молочных железах как один из побочных эффектов терапии значительно реже отмечены в группе женщин, получающих тиболон, по сравнению с пациентками, принимающими классическую ЗГТ. В группе плацебо масталгии зафиксировано не было. Выраженные боли в молочных железах, вызванные приемом E_2 /NETA, способствовали тому, что 3 пациентки прекратили прием ЗГТ.

Проведенное в Великобритании масштабное популяционное исследование United Kingdom's General Practice Research Database (GPRD) показало, что использование тиболона в качестве монотерапии климактерических расстройств в постменопаузе не увеличивает риск рака молочной железы [24]. Аналогичные данные были получены и при анализе итоговых результатов LIFT (табл. 2) [7, 24].

Таблица 2.

Частота первичного рака молочной железы на фоне терапии тиболоном (исследование LIFT)

	Тиболон 1,25 мг (n=2249)	Плацебо (n=2257)	Достоверность	Относительный риск	95% доверительный интервал
Первичный рак	6 (0,3%) (0,91/1000)	19 (0,8%) (2,85/1000)	p=0,015	0,32	[0,13; 0,80]

молочной железой
женщин-лет)
женщин-лет)

Всего несколько лет назад было завершено исследование Liberate (Livial Intervention following Breast cancer; Efficacy, Recurrence, And Tolerability Endpoints), в котором проведена оценка риска рецидивов рака молочной железы у женщин в постменопаузе. В разработку изначально были включены 3098 женщин, имевших в анамнезе гистологически подтвержденное онкологическое заболевание молочной железы. Как показало исследование, тиболон действительно увеличивает риск развития рецидива рака молочной железы (как и любая иная ЗГТ), но не риск возникновения онкологического заболевания de novo (табл. 3).

Таблица 3.

Соотношение риска рецидивов рака молочной железы при использовании тиболона и плацебо (исследование Liberate)

	Тиболон (n=1556) абс. (%)	Плацебо (n=1542) абс. (%)	HR [95% CI]	p
Всего	237 (15,2)	165 (10,7)	1,40 [1,14; 1,70]	0,001
Локализация:				
местные	48 (3,1)	33 (2,1)	1,42 [0,91; 2,21]	нд
контралатеральные	25 (1,6)	17 (1,1)	1,39 [0,74; 2,59]	нд
отдаленные	171 (11,0)	121 (7,8)	1,38 [1,09; 1,74]	0,007

Примечание. нд — недостоверно.

Тиболон и его влияние на эндометрий. Физиологически в постменопаузе эндометрий должен находиться в состоянии атрофии. Механизм действия тиболона отличен от действия традиционных препаратов ЗГТ, поскольку в его состав не входит натуральный эстроген. Однако благодаря уникальному механизму действия — ферментной регуляции в эндометрии, как и в молочных железах, не происходит стимуляции эстрогенных рецепторов. Более того, Δ^4 -изомер обладает прогестагенной активностью, которая обеспечивает защиту эндометрия от гиперплазии. Поскольку тиболон и его Δ^4 -изомер оказывают блокирующее действие на сульфатазу эндометрия и молочной железы, то в данных органах эстрогенные метаболиты не оказывают стимулирующего влияния на эстрогенные рецепторы. Это закономерно приводит к тому, что на фоне приема тиболона у 90-95% женщин эндометрий находится в состоянии атрофии. Соответственно для тиболона характерна низкая частота вагинальных кровотечений. Для подтверждения благоприятного воздействия тиболона на эндометрий в мире было проведено несколько крупных трайлов [13, 16, 29]. Открытое мультицентровое исследование, в которое включили 150 женщин в периоде постменопаузы, оценивало влияние тиболона на эндометрий. Биопсия эндометрия производилась до, через 12 мес (n=112) и 24 мес (n=62) от начала терапии. Для гистологического исследования эндометрия использован метод световой микроскопии. Авторами не отмечено стимулирующего влияния на истонченный (атрофичный) эндометрий в 98,2 и 91,9% наблюдений соответственно (рис. 10) [13]. Изменение структуры эндометрия с атрофичного до слабопролиферативного выявлено у 1,8% (95% ДИ 0,22—6,45) и 6,5% (95% ДИ 1,20—7,51) женщин после 12 и 24 мес лечения соответственно [29].

В 2007 г. завершено исследование TOTAL, в ходе которого сравнивалось влияние традиционной ЗГТ и тиболона на частоту кровотечений и эпизодов кровомазания у женщин в постменопаузе, а также влияние двух схем лечения на классические вазомоторные симптомы. Результатом 2-годичной работы стали выводы, которые подтвердили более высокую эффективность тиболона в отношении протективного воздействия его на эндометрий [13]. Аналогичные данные опубликованы и по завершении исследования THEBES [2, 3].

Влияние тиболона на сексуальную функцию. Сексуальное желание и возбуждение закономерно снижаются с возрастом, а сексуальная дисфункция наиболее часто наблюдается у женщин в постменопаузе, обращающихся в специализированные клиники. Снижение либидо отчасти может быть результатом негативных изменений в настроении, плохого самочувствия и низкой самооценки у женщин. Бесспорно, жалобы на нарушения в сексуальной сфере могут быть обусловлены дефицитом андрогенов. Несмотря на благоприятные эффекты терапии эстрогенами в отношении климактерических симптомов, у некоторых женщин сохраняются проблемы со сниженным половым влечением. С этим заключением согласуется тот факт, что тестостерон у женщин в постменопаузе повышает сексуальное желание и другие параметры сексуальной функции в большей степени, чем плацебо или монотерапия эстрогенами. В 1987 г. А. Genazzani и соавт. опубликовали результаты, давшие основание для проведения дальнейшего изучения влияния тиболона на сексуальную функцию женщин в постменопаузе. В этом исследовании оценивался уровень р-эндорфинов у 30 женщин в постменопаузе. Исходный уровень р-эндорфинов составлял около 5 ммоль/мл. Результаты исследования показали, что положительная динамика в виде нарастания уровня р-эндорфинов отмечалась уже в 1-й месяц лечения. Достоверное увеличение уровня р-эндорфинов наблюдалось уже со 2-го месяца терапии (10 ммоль/мл). В группе плацебо существенной динамики концентрации р-эндорфина отмечено не было [11].

В 2008 г. завершилось крупное исследование LISA (Livial International Study in sexual Arousal disorders), целью которого стало изучение влияния тиболона на настроение, либидо и сексуальную активность женщин в постменопаузе. В исследование были включены 403 женщины с нарушением сексуальной функции. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от типа ЗГТ (тиболон или E_2 50 мкг/ NETA 140 мкг непрерывно в течение 24 нед) (рис. 11) [23].

В настоящее время накоплены данные о том, что заместительная терапия эстрогенами улучшает различные виды памяти у женщин в постменопаузе. В малом рандомизированном исследовании сравнивались эффекты тиболона и E_2 /NETA. Терапия назначалась женщинам в возрасте 51—57 лет сроком на 6 мес. В исследовании принимали участие психологи, которые оценивали с помощью компьютерных тестов различные параметры когнитивной функции до и после курса терапии.

Установлено, что оба вида гормональной терапии приводят к улучшению памяти, уменьшению времени реакции и повышению точности выполнения задач, предусмотренных психологическими тестами [1].

Сердечно-сосудистая система. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности у женщин в постменопаузальном периоде. Поэтому значительные усилия были направлены на оценку влияния различных режимов менопаузальной гормональной терапии на частоту и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

Действие препарата тиболон на уровень липидов и липопротеидов в сыворотке крови было изучено во многих клинических исследованиях. В мета-анализе 16 исследований было выявлено значительное уменьшение уровня общего холестерина, триглицеридов. В целом не обнаружено значимых изменений липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности. В 18-месячном исследовании с участием 97 женщин в постменопаузальном периоде прием тиболона приводил к существенному снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПОНП. Авторы считают, что возможное нежелательное снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности при приеме препарата тиболон может быть компенсировано значительным улучшением других показателей липидного обмена. Вместе с тем в исследовании LIFT показано увеличение частоты инсульта при применении тиболона (табл. 4). Однако следует отметить, что средний возраст обследованных превышал 68 лет, что по современным принципам является неприемлемым для начала ЗГТ.

Таблица 4.

Общий индекс безопасности (А) и частота онкологических заболеваний органов репродуктивной системы (Б) по данным исследования LIFT

	Тиболон 1,25 мг (n=2249)	Плацебо (n=2257)
А		
Всего	95 (4,2)	98 (4,3)
Заболевания сосудов сердца	27 (1,2)	20 (0,9)
Инсульт	28 (1,2)	13 (0,6)
Эмболия легочной артерии	0	2 (0,1)
Рак эндометрия	4 (0,2)	0
Рак молочной железы	6 (0,3)	19 (0,8)
Рак толстой кишки	4 (0,2)	13 (0,6)
Рак прямой кишки	3 (0,1)	2 (0,1)
Перелом бедренной кости	10 (0,4)	14 (0,8)
Смерть	26 (1,2)	28 (1,2)
Б		
Рак органов репродуктивной системы	1 (0)	4 (0,2)
Рак тела матки	0	1

Рак шейки матки	0	1
Рак яичников	1	2

Вместе с тем следует обратить внимание на тот факт, что тиболон оказывает положительное действие на фибринолиз. В 6-месячном двойном слепом исследовании оценивались эффекты тиболона и комбинированной ЗГТ (Е₂/НЕТА) в отношении изменений каскада свертывания крови на протяжении 12 и 24 нед. В исследование были включены 60 здоровых женщин, находящихся в периоде постменопаузы. Констатируется значительное уменьшение активности фактора VII, менее выраженное уменьшение активности антитромбина III, протеина С и протеина S, значительное увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение уровня плазминогена и комплекса плазминоген- антиплазминоген, менее выраженное по сравнению с традиционной ЗГТ увеличение уровня D-димера (рис. 12) [30].

Влияние тиболона на массу тела. В настоящее время активно ведутся работы, посвященные изучению уровня лептина и массы тела у женщин в постменопаузе. В 2009 г. закончилось исследование, целью которого было сравнение изменения массы тела и составляющих массы тела, а также уровня лептина у женщин в постменопаузе, получающих ЗГТ и тиболон.

Авторы работы сделали вывод, что у женщин в постменопаузе отмечается тенденция увеличения массы тела в сочетании со снижением уровня лептина в крови. ЗГТ повышает уровень лептина, однако и увеличивает массу тела и количество жировой ткани. Вместе с тем тиболон, снижая уровень лептина, параллельно уменьшает показатель, характеризующий отношение жировой массы к общей массе тела. Данная проблема актуальна и требует дальнейшего детального изучения [8].

Общая безопасность и онкологические риски наиболее полно изучены в исследовании LIFT (см. табл. 4). В итоговом документе по результатам данного исследования отмечено, что общий индекс безопасности и онкологические риски для старшей возрастной группы (68 лет и старше) соответствуют таковым в группе плацебо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Albertazzi P., Natale V., Barbolini C. et al. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2000;36:3:223—229.
2. Archer D.F, Hendrix S., Ferenczy A. et al. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007;88:4:866—878.
3. Archer D.F, Hendrix S., Gallagher J.C. et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92:3:911 —918.
4. Chetrite G., Kloosterboer H.J., Pasqualini J.R. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997;17:1A:135—140.
5. Cooper C., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985—1989. *J Bone Min Res* 1992;7:2:221—227.
6. Cooper C, Campion G., Melton L.J. 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:6:285—289.
7. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D. et al. The effects of tibolone in older

postmenopausal women. *New Engl J Med* 2008;359:7:697—708.

8. Dedeoglu E.N., Erenus M, Yoruk P. Effects of hormone therapy and tibolone on body composition and serum leptin levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;91:2:425—431.
9. Gallagher J.C., Baylink D.J., Freeman R, 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 Metabol* 2001;86:10:4717—4726.
10. Genazzani A.R., Benedek-Jaszmann L.J., Hart D.M. et al. Org OD 14 and the endometrium. *Maturitas* 1991;13:3:243—251.
11. Genazzani A.R., Petraglia F, Facchinetti F. et al. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and post-menopausal women. *Maturitas* 1987;Suppl 1:35—48.
12. 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;105:8:904—911.
13. Hammar M.L., van de Weijer P., Franke H.R. et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *Bjog* 2007;114:12:1522— 1529.
14. Kanis J.A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:6:368—381.
15. Kloosterboer H.J. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of tumors. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:63.
16. Kloosterboer H.J. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:1—5:231 —238.
17. Kloosterboer H.J. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004;48:Suppl 1: S30—S40.
18. Kloosterboer H.J. Tissue-selective effects of tibolone on the breast. *Maturitas* 2004;49:1:S5—S15.
19. Landgren M.B., Bennink H.J., Helmond F.A., Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *Bjog* 2002;109:10:1109—1114.
20. Landgren M.B., Helmond F.A., Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas* 2005;50:3:222— 230.
21. 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;186:4:717—722.
22. Markiewicz L, Gorpide E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD-14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990;35:5:535—541.
23. Nijland E.A., Weijmar Schultz W.C., 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 Sexual Med* 2008;5:3:646— 656.
24. Opatrny L., Dell'Aniello S., Assouline S., Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *Bjog* 2008;115:2:169—175; discussion 175.
25. Rymer J., Robinson J., Fogelman I. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2001;12:6:478—483.
26. Rymer J., Robinson J., Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5:4:390—398.

27. Rymer J.M. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:3:213—220.
28. Somunkiran A., Erel C.T., Demirci F., Senturk M.L. The effect of tibolone versus 17beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study. *Maturitas* 2007;56:1:61—68.
29. Volker W, Coelingh Bennink H.J., Helmond F.A. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:3:203—208.
30. Winkler U.H., Altkemper R., Kwee B. et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:1:10—19.
31. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Глазкова О.Л. Клиническая гинекология. Учебное пособие. М: МИА 2009;616.

23 мая 2016 г.