

Возможности применения клималанина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде

Д.м.н. Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА, к.м.н. Л.К. ДЖИДЖИХИЯ

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир. — акад. РАМН, проф. В.И. Краснопольский)

Possibilities of using klimalanin in menopausal women with vasomotor paroxysms

N.V. ZAROCHENTSEVA, L.K. DZHIDZHICHIA

Moscow Regional Institute of Obstetrics and Gynecology

Ключевые слова: климактерический синдром, лечение, клималанин.

Key words: menopausal syndrome, treatment, klimalanin.

Медико-социальные проблемы, связанные с наступлением менопаузы, приобретают большую актуальность. В последние годы пристальное внимание уделяется здоровью женщин, страдающих климактерическим синдромом (КС). Связано это с увеличением численности данной группы пациенток. Кроме того, большую роль играет увеличение продолжительности жизни и улучшение социально-экономических условий жизни населения в большинстве экономически развитых стран мира. По современным представлениям, в мире средний возраст женщин в климактерическом периоде составляет 49—51 год, а рубеж менопаузы переступают 90% женщин, при этом 55% достигают возраста 75 лет (D. Vaig и соавт., 1988). Известно, что в климактерическом периоде снижается синтез половых гормонов в яичниках. С одной стороны, дефицит эстрогенов представляет собой нормальное явление, с другой — недостаток гормонов играет ведущую роль в патогенезе возникновения и развитии КС.

Климактерический синдром — клинический симптомокомплекс, развивающийся у женщин в период угасания функции репродуктивной системы при общей возрастной перестройке организма. Его наличие осложняет физиологическое течение климактерического периода [4—6], что определяется возможностями высших отделов центральной нервной системы, изменениями гипоталамических структур, генетическими особенностями организма, социальными и другими факторами. Климактерический период охватывает примерно 10-летний отрезок жизни женщины и состоит из следующих фаз:

Пременопауза — период от появления нарушений ритма менструации, сопровождаемого повышением уровня ФСГ, до последней самостоятельной менструации.

Менопауза — последняя менструация, обусловленная гормональной дисфункцией яичников, определяется ретроспективно после 12 мес отсутствия менструации.

Перименопауза — период, охватывающий пременопаузу и 1 год после последней менструации.

Постменопауза — период жизни женщины через 1 год от последней менструации до 65 лет [4].

Наиболее типичными ранними проявлениями КС являются «приливы» жара к лицу, голове и верхней полови-

не туловища, потливость, сердцебиение, головокружение, эмоциональная лабильность, нарушение сна, парестезии, утомляемость и т.д. К проявлениям нейровегетативных симптомов относятся: головная боль, вестибулопатии, приступы сердцебиения в покое, плохая переносимость высокой температуры, зябкость, озноб, чувство онемения и ползания мурашек, сухость кожи, потливость, повышенная возбудимость, сонливость, нарушение сна, «приливы» жара в течение суток, приступы удушья, симпато-адреналовые кризы [5, 6]. Все проявления, включающие нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения, могут значительно ухудшать качество жизни женщины. Тяжесть КС определяется количеством «приливов». Согласно классификации Е.М. Вихляевой, при легкой форме их число достигает 10 в сутки при общем удовлетворительном состоянии и сохранении трудоспособности. При среднетяжелом течении отмечается 10—20 «приливов» в сутки, общее состояние ухудшается, появляются головные боли, нарушения сна, неприятные ощущения в области сердца. Для тяжелой формы типичны 20 «приливов» в сутки и более, они сопровождаются колебаниями артериального давления, обменными нарушениями, головокружением и другими симптомами, что приводит к частичной или полной потере трудоспособности.

«Прилив» — внезапно возникающее ощущение интенсивного тепла и жара, распространяющееся по телу, сопровождается обильным потоотделением, тахикардией и подъемом артериального давления. Приступы могут длиться от нескольких минут до получаса. Ощущение жара начинается с лица, груди, затылка, задней части шеи, распространяется далее по верхней части туловища, и в некоторых случаях доходит до периферических отделов. Поверхность кожи на лице и верхней части груди кратковременно становится более теплой на ощупь [5, 6].

«Приливы», или вазомоторные пароксизмы, — одна из наиболее часто встречающихся жалоб при КС. Распространенность «приливов» в различных популяциях варьирует, например, среди населения Европы и США «приливы» встречаются у 70% женщин в менопаузе, а в Юго-Восточной Азии — у 5—18%. Это может быть обусловлено

спектром причин, включая образ жизни и психологическое отношение к наступлению окончания репродуктивного периода жизни [11]. Патогенез «приливов» изучен недостаточно. Считается, что гипоестрогения в климактерическом периоде влияет на центр терморегуляции в головном мозге [1, 7, 12, 20]. Возрастное падение уровней эстрогенов в организме женщины приводит к снижению концентрации эстрогенов, достигающей гипоталамуса. В итоге расположенный в гипоталамусе центр терморегуляции лишается привычной эстрогенной стимуляции. При этом нарушается функционирование данного центра, и возникают «приливы» как следствие избыточной активации теплоотдачи за счет вазодилатации и потоотделения [1, 7, 12, 20]. Кроме того, «приливы» могут быть следствием повышенной секреции гистамина при выраженном дисбалансе нейротрансмиттеров: γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), серотонина, ацетилхолина, дофамина, норадреналина [1, 7]. Приливы могут наблюдаться от нескольких раз в месяц до нескольких раз в сутки. Они ухудшают настроение, препятствуют концентрации внимания и снижают работоспособность. Особо частые и интенсивные «приливы» в ночное время могут вызвать бессонницу [5, 6].

В настоящее время вопросы наблюдения и лечения женщин в климактерическом периоде широко обсуждаются. При патологическом течении КС применяется ряд различных по эффективности методов лечения. К ним относятся: традиционная гормональная терапия, альтернативные виды медикаментозного лечения (антидепрессанты, транквилизаторы, сердечно-сосудистые средства, препараты кальция, магния, антиоксиданты, витамины), фитопрепараты и фитогормоны, плазмаферез, лечебная физкультура, гомеопатия и др. [2, 5, 6, 17]. Очень часто применяют сочетание диеты и изменения образа жизни наряду с альтернативной фармакотерапией [2, 3, 5, 16]. Из группы альтернативных фармакологических препаратов используют избирательные ингибиторы серотонина или норадреналина [21], габапентин (аналог ГАМК, используемый для лечения неврологических расстройств), вераприл (антидофаминергическое средство) и клонидин (центральный α_2 -адреностимулятор). Такие антиоксиданты и биологически активные добавки, как токоферол [8], ω -3-жирные кислоты [9], соевые изофлавоны (генистеин) [13, 23] также уменьшают симптоматику приливов. Однако опубликованные результаты исследований различных групп препаратов свидетельствуют о возникновении ряда серьезных побочных эффектов при назначении тех или иных методов лечения. По данным разных авторов [17–19], у 10–20% пациенток, получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), не наблюдается положительной динамики, а у 20–30% пероральные гормональные препараты противопоказаны из-за увеличения риска возникновения онкологических, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Некоторые пациентки не решаются на использование гормональной терапии в силу наличия тяжелой сопутствующей патологии. Например, женщинам, страдающим раком молочной железы, яичников, матки, венозной тромбоэмболией или имеющим отягощенную наследственность по раку молочной железы, рекомендовано избегать применения эстрогеновых препаратов [10, 14, 19]. Следует учитывать негативные последствия ЗГТ, такие как головная боль, избыточная задержка жидкости, болезненность молочных желез, маточные кровотечения [18, 22]. В последние годы выяв-

лена тенденция отказа от ЗГТ при умеренной симптоматике «приливов», так как коррекция данного состояния посредством гормональных препаратов не всегда оправдана [15]. Повышенный риск осложнений и серьезные побочные эффекты ЗГТ вынуждают заниматься разработкой альтернативных методов терапии «приливов» [16]. Узкий перечень показаний к назначению гормональной терапии расширяет возможности применения нетрадиционной терапии. Учитывая реалии нашего времени, основной целью остается поиск негормональных, но высокоэффективных фармакологических средств для патогенетического лечения «приливов». Именно таким требованиям отвечает клималанин («Бушара Рекордати», Франция). В состав препарата входит аминокислота β -аланин. Клималанин реализует быстрые и медленные эффекты купирования «приливов» [1, 7].

«Быстрый» эффект происходит за счет блокады H_3 -гистаминового рецептора в терморегуляторном ядре гипоталамуса. Обогащенная β -аланином кровь поступает в мозг и оказывает воздействие на терморегуляторное ядро гипоталамуса путем связывания с H_3 -рецепторами к гистамину и с глициновыми рецепторами, обеспечивая «быстрый эффект» клималанина. Обладая более продолжительным эффектом воздействия на глициновые рецепторы, чем сам глицин, β -аланин оказывает нормализующее действие на терморегуляцию, вазомоторику, улучшение памяти, концентрации внимания [7]. «Медленный» эффект связан с метаболизацией β -аланина в ЖКТ и с последующим накоплением карнозина и пантотеновой кислоты в организме, что стабилизирует энергетический метаболизм, снижая вероятность приливов и оказывая долговременный защитный эффект [1, 7].

Клималанин может быть назначен при следующих ситуациях: необходимость терапии «приливов», необходимость терапии «приливов» до принятия решения о проведении ЗГТ, отказ женщины от приема гормональных препаратов (из-за боязни онкологических заболеваний), абсолютные и относительные противопоказания к назначению ЗГТ, непереносимость гормональных препаратов, побочные эффекты ЗГТ.

В научно-поликлиническом отделении МОНИИАГ для лечения женщин с вазомоторными и эмоционально-вегетативными проявлениями КС был применен клималанин, содержащий 400 мг β -аланина, с целью оценки эффективности и приемлемости препарата при лечении ранних проявлений КС и его влияния на когнитивные функции.

Цель исследования — оценка эффективности, переносимости и безопасности клималанина при лечении вазомоторных и эмоционально-вегетативных проявлений КС, а также изучение влияния данного препарата на когнитивные функции и скорость купирования «приливов» в зависимости от способа применения (сублингвально или перорально).

Материал и методы

Проведено открытое несравнительное проспективное исследование. Под наблюдением находились 36 пациенток с КС, обратившихся в научно-поликлиническое отделение МОНИИАГ. Возраст включенных в исследование женщин колебался от 40 до 57 лет, средний возраст составил $44,8 \pm 1,3$ года, длительность менопаузы — $3,7 \pm 0,4$ года.

5 (13,9%) пациенток из 36 находились в постменопаузе и имели интактную матку; у 5 (13,9%) выявлена миома матки; 3 (8,3%) пациентки находились в состоянии хирургической менопаузы с различной степенью проявлений КС; 3 (8,3%) женщины жаловались на очень выраженные «приливы» — до 20 раз в сутки; у 12 (33,3%) женщин наблюдались выраженные «приливы» — до 10 раз в сутки. У 21 (58,3%) женщины была легкая степень КС — «приливы» менее 10 раз в сутки.

Пациентки находились под наблюдением в течение 3 мес, ежедневно заполняли дневники. Визиты к врачу осуществлялись непосредственно перед началом лечения, через 4, 8 и 12 нед после начала лечения. Все изменения состояния за время наблюдения фиксировались в дневниках и медицинских документах, все неблагоприятные явления расценивались как побочные эффекты и также отмечались в дневнике. Контроль за пациентками осуществлялся путем телефонных контактов и во время заключительного визита после окончания лечения.

В период набора материала с целью определения соответствия статуса пациенток критериям включения/исключения все женщины прошли обследование, которое включало тщательный сбор анамнеза для оценки общего состояния здоровья и перенесенных заболеваний, общий осмотр, измерение артериального давления и пульса, гинекологическое, цитологическое, гормональное, клиническое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез. Клинически значимые отклонения от возрастных нормативных показателей не выявлены.

Всех женщин беспокоили плохой сон, усталость, повышенная потливость, утомляемость, плохое настроение, нервозность, периодические боли в области сердца, головная боль.

В исследование были включены пациентки, которые соответствовали следующим критериям:

- возраст 40 лет и старше;
- более 10 «приливов» в день и наличие признаков КС при отсутствии серьезной соматической патологии;
- получившие полную информацию о целях исследования и используемом препарате;
- длительность менопаузы более 12 мес;
- наличие нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС;
- наличие миомы матки, не требующей оперативного лечения;
- отсутствие признаков злокачественных новообразований молочных желез;
- наличие результатов маммографии, выполненной не более чем за 3 мес перед началом исследования;
- отсутствие атипичных клеток в мазке с поверхности шейки матки и цервикального канала.

Критерии исключения из исследования:

- прием в течение предыдущих 6 мес гормональных препаратов, нейролептиков и антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина;
- лечение у психиатра по любому поводу;
- наличие эндокринных (сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, опухоль гипофиза) или тяжелых хронических заболеваний;
- любое лечение КС в период набора материала, индивидуальная непереносимость препарата;
- гинекологическая патология, требующая оперативного лечения;
- наличие гиперплазии эндометрия;

- онкологические заболевания;
- тромбоемболические заболевания в анамнезе.

В процессе наблюдения все пациентки заполняли дневники для оценки степени тяжести КС и эффективности препарата через 4, 8 и 12 нед лечения в сравнении с соответствующими исходными показателями, отмечали возникшие побочные реакции и проводили оценку эффективности препарата по субъективным ощущениям. Особое внимание уделялось первому дню приема препарата: проводилась оценка эффективности терапии через 10 мин, 30 мин и 2 ч от начала лечения и способа приема.

Эффективность лечения определялась по изменению частоты «приливов» и улучшению самочувствия больных, положительному влиянию на когнитивные функции. Для определения тяжести КС суммировалась балльная оценка симптомов, указанных в дневнике за 1-й день лечения, показатели 4, 8 и 12-й недели лечения. Средний суммарный показатель, рассчитанный в первый день лечения и на 12-й неделе приема препарата, был взят для сравнения и оценки результатов лечения. Кроме того, проводился анализ субъективной оценки эффективности, приемлемости препарата и его безопасности.

Всем пациенткам, включенным в исследование, был назначен клималанин перорально в разных дозировках: при легкой форме КС («приливы» менее 10 раз в сутки) по 1 таблетке, при средней степени тяжести — по 2 таблетки, при тяжелой форме КС («приливы» до 20 раз в сутки) — по 3 таблетки в сутки. При улучшении состояния и стабилизации процесса все пациентки были переведены на поддерживающие дозы: 1 таблетка в день при средней степени тяжести КС и 2 таблетки при тяжелой форме. Длительность лечения составила 3 мес. Параллельно проводилось наблюдение: какой вид приема препарата (пероральный или сублингвальный) быстрее купирует «прилив».

Результаты и обсуждение

При анализе жалоб наиболее частыми проявлениями КС были вазомоторные («приливы», потливость, головная боль и др.) и эмоционально-вегетативные (раздражительность, повышенная утомляемость, снижение работоспособности). Эти проявления КС наблюдались у всех 36 женщин. Обменно-эндокринные нарушения (повышение массы тела) выявлены у 13 (36,1%) женщин, при этом индекс массы тела (ИМТ) составил $24,9 \pm 1,7$ кг/м². На расстройстве функции кишечника (запоры) и дизурические явления жаловались 5 (13,8%) пациенток (см. таблицу). При цитологическом исследовании мазков с шейки матки, окрашенных по Папаниколау, они соответствовали I, II типу, без атипических изменений.

Эффективность клималанина оценивалась по следующим критериям: исчезновению или значительному уменьшению интенсивности симптомов КС, улучшению самочувствия на основе субъективной оценки пациенток. Безопасность оценивалась по наличию неблагоприятных и побочных эффектов. Для анализа использовалось определение в динамике степени выраженности нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств.

Оценка приемлемости препарата показала метаболическую нейтральность клималанина, поэтому применение препарата оправдано у женщин с нарушениями углеводного обмена.

При обращении пациентки жаловались в основном на «приливы» различной степени выраженности, наруше-

Частота различных проявлений КС у пациенток, включенных в исследование

Проявление КС	Число пациенток	
	абс.	%
Вазомоторные («приливы», потливость, головная боль и др.)	36	100
Эмоционально-вегетативные (раздражительность, повышенная утомляемость, снижение работоспособности)	36	100
Обменно-эндокринные нарушения (увеличение массы тела)	13	36,1
Расстройства функции кишечника (запоры) и дизурические явления	5	13,8

ние сна, раздражительность, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, гипергидроз и гиперемия лица. Перед началом лечения у 3 (8,6%) женщин «приливы» возникали более 15 раз в сутки, у 12 (34,2%) — 10–15 раз в сутки, у 20 (57,2%) — 7–10 раз в сутки (рис. 1).

При легкой форме КС через 10 мин после приема препарата у 10 (47,6%) женщин исчезли жалобы на наличие «приливов» или «приливы» были слабыми, не нарушающими общего самочувствия. Через 30 мин после использования клималанина, по результатам анализа дневников, 8 (38%) пациенток отметили значительное улучшение самочувствия, указав на уменьшение интенсивности «приливов», особенно, по ночам, и в связи с этим на улучшение сна; 2 (9,5%) пациентки в этой группе отметили купирование симптомов «приливов» через 2 ч (рис. 2).

В группе пациенток со среднетяжелой формой КС в первые мин после применения клималанина отмечалось улучшение состояния у 6 (50%) пациенток, через 30 мин — у 5 (41,7%), и только у 1 (8,3%) улучшение наблюдалось лишь через 2 ч (см. рис. 2).

Среди женщин с тяжелой формой КС у 1 (33,3%) пациентки отмечено улучшение на 10-й минуте, а у 2 (66,7%) — на 30-й минуте после применения клималанина (см. рис. 2). 1 (2,8%) пациентка, принимавшая клималанин, прекратила лечение в 1-е сутки, так как у нее была отмечена аллергическая реакция в виде высыпаний на кистях рук, сопровождавшаяся выраженным зудом. От дальнейшего лечения она отказалась. При этом остальные 35 (97,2%) женщин отметили хорошую переносимость препарата.

При обследовании, проведенном через 1 мес от начала лечения, женщины отметили значительное улучшение общего состояния, повышение работоспособности, улуч-

шение сна и настроения, уменьшение головных болей. К окончанию курса лечения 30 (83,3%) пациенток перестали предъявлять жалобы на «приливы», у 4 (14%) женщин оставались слабо выраженные «приливы», которые возникали до 5–7 раз в сутки, у 1 (2,7%) женщины наблюдались «приливы» до 10 раз в день. Ее продолжали беспокоить не только частые «приливы», но и плохой сон, раздражительность, которые значительно нарушали общее состояние (рис. 3).

До лечения значительное нарушение сна различной степени выраженности отмечалось у 36 женщин, что, как правило, было связано с возникающими по ночам «приливами», повышенной потливостью. При этом 3 (8,3%)

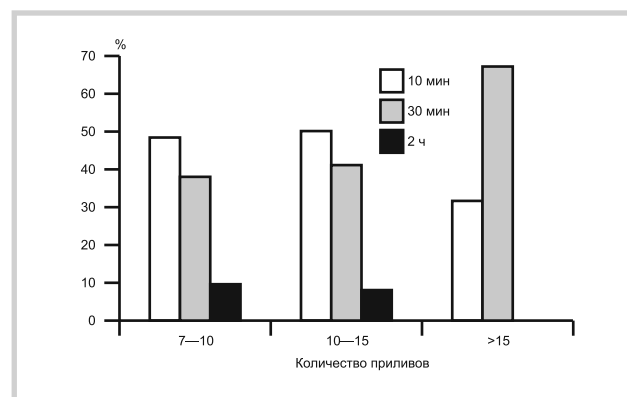


Рис. 2. Доля пациенток с различным числом «приливов» в сутки, отметивших улучшение состояния в зависимости от времени после приема клималанина.

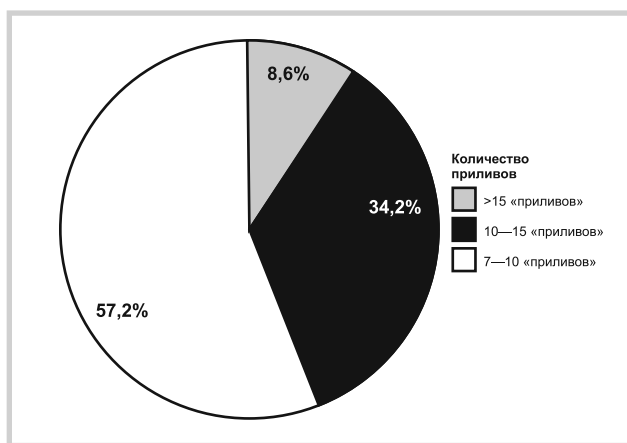


Рис. 1. Частота «приливов» перед началом лечения.

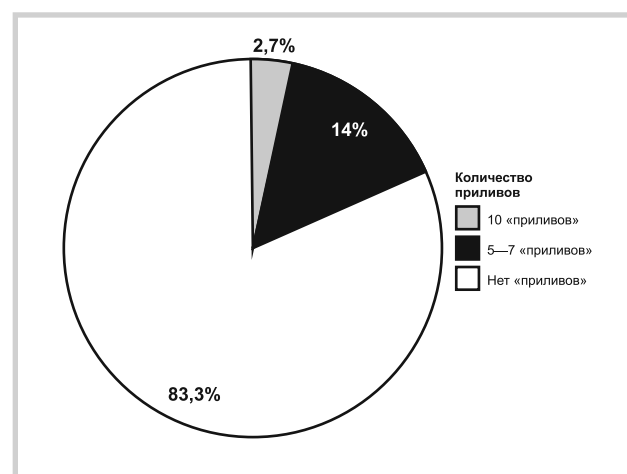


Рис. 3. Частота «приливов» после окончания курса лечения клималанином.

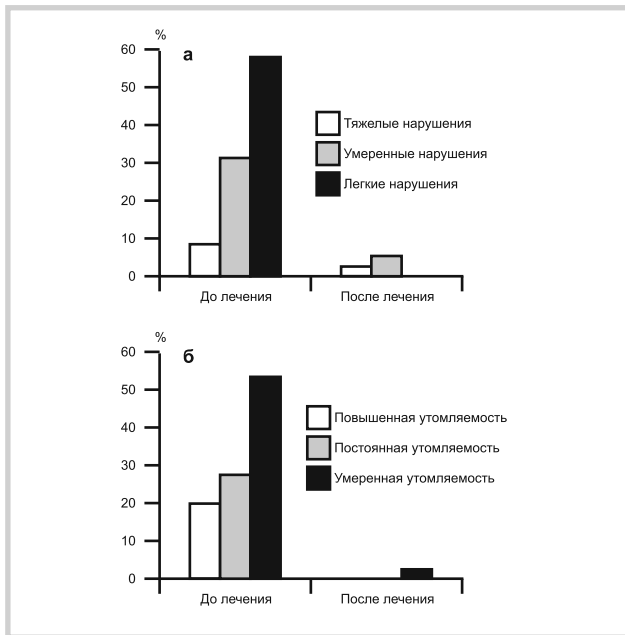


Рис. 4. Частота и тяжесть нарушений сна (а), утомляемости (б) до лечения клималанином и после него.

пациентки жаловались на очень плохой, поверхностный сон с частыми пробуждениями; у 12 (33,3%) женщин было умеренное нарушение сна, а у 21 (58,3%) женщины — легкой степени тяжести. К концу курса лечения только 2 (5,5%) пациентки жаловались на нарушение сна умеренной тяжести, а также у 1 (2,7%) женщины оставались значительные проблемы со сном (рис. 4, а).

Плохой сон, недосыпание, частые «приливы» были причиной повышенной утомляемости, слабости, снижения работоспособности у 36 женщин еще в начале терапии, при этом 7 (19,4%) женщин характеризовали это состояние как повышенную утомляемость, приводящую к значительному снижению работоспособности, 10 (27,8%) — как постоянную и 19 (52,8%) — как умеренную. По окончании курса лечения 1 (2,7%) женщина указывала на наличие умеренной утомляемости, 34 (94,4%) женщины чувствовали себя удовлетворительно (рис. 4, б).

При оценке действия клималанина через 3 мес 34 (94,4%) женщины дали ему положительной отзыв, отметили значительное уменьшение частоты и выраженности «приливов», улучшение самочувствия, снижение количества нарушений сна, что привело к повышению работо-

способности почти у 95% наблюдаемых. Причем действие клималанина в большинстве случаев стало проявляться с 1-го дня лечения. В ходе исследования пациентки с тяжелым и среднетяжелым течением КС, зная о возможности сублингвального использования клималанина, применяли его именно таким образом. Практически всеми было отмечено уменьшение выраженности «приливов» уже на 7—10-й минуте использования клималанина.

Безопасность препарата оценивалась по отсутствию его отрицательного воздействия на эндометрий, молочные железы. По результатам ультразвукового исследования до начала лечения толщина эндометрия составила в среднем $0,34 \pm 0,08$ см (от 0,1 до 0,5 см). При повторном ультразвуковом исследовании, проведенном сразу после окончания лечения, не установлено изменения данного показателя, толщина эндометрия составила $0,32 \pm 0,03$ см. Также по данным ультразвукового исследования в динамике не выявлено изменений структуры молочных желез.

Таким образом, благодаря фармакодинамическим свойствам клималанин можно использовать в качестве достойной альтернативы гормональной терапии «приливов» с учетом всех показаний и противопоказаний. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных и российских ученых, изучавших влияние клималанина на течение КС (G. Vagge, 1964; P. Delacroix, 1978, J. Rouech, 1991). Клималанин является идеальным средством для длительного эффективного применения с целью профилактики и терапии ранних проявлений КС. По нашему мнению, целесообразно продолжить дальнейшее изучение применения данного препарата при ранних проявлениях КС.

Выводы

1. Проведенное исследование по оценке эффективности и безопасности клималанина при лечении ранних проявлений КС показало, что на фоне лечения улучшается общее состояние пациенток, значительно снижается выраженность психоэмоциональных и вегетососудистых расстройств.

2. При изучении безопасности препарата установлено, что его прием практически не сопровождается неблагоприятными и побочными явлениями.

3. При сублингвальном приеме клималанин способен купировать приступы вегетососудистых пароксизмов на 7—10 минуте.

4. По окончании терапии все пациентки отметили улучшение памяти, повышение концентрации внимания и работоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия β-аланина. Новая клиничко-фармакологическая концепция. Гинекология 2010; 2: 29—36.
2. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Биоактивные компоненты растений и лечение климактерического синдрома. Акуш и гин 2011; 7: 101—108.
3. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Малышева О.И., Дрожжина К.А. Постменопаузальный остеопороз, контрацепция и заместительная гормонотерапия. Consilium Medicum 2000; 2: 6: 257—260.
4. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. М: МИА 1998; 385.
5. Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М: МИА 2001; 685.

6. *Сметник В.П., Тумлович Л.Г.* Неоперативная гинекология. СПб: СОТИС 1995; 543.
7. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А.* «Быстрый эффект» клималанина (β-аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействий бета-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами. Гинекология 2012; 2: 25—29.
8. *Barton D.L., Loprinzi C.L., Quella S.K., Sloan J.A., Veeder M.H., Egner J.R., Fidler P., Stella P.J., Swan D.K., Vaught N.L., Novotny P.* Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. J Clin Oncol 1998; 16: 2: 495—500.
9. *Bourre J.M.* Dietary omega-3 fatty acids for women. Biomed Pharmacother 2007; 61: 2—3: 105—112.
10. *Coughlin S.S., Giustozzi A., Smith S.J., Lee N.C.* A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. J Clin Epidemiol 2000; 53: 4: 367—375.
11. *Freeman E.W., Sherif K.* Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. Climacteric 2007; 10: 3: 197—214.
12. *Freedman R., Krell W.* Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 1: 66—70.
13. *Kurzer M.S.* Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. Inflammopharmacology 2008; 16: 5: 227—229.
14. *Lacey J.V.Jr., Mink P.J., Lubin J.H., Sherman M.E., Troisi R., Hartge P., Schatzkin A., Schairer C.* Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA 2002; 288: 3: 334—341.
15. *Nachtigall L.E., Baber R.J., Barentsen R., Durand N., Panay N., Pitkin J., van de Weijer P.H., Wysocki S.* Complementary and hormonal therapy for vasomotor symptom relief: a conservative clinical approach. J Obstet Gyn Can 2006; 28: 4: 279—289.
16. *Nelson H.D., Vesco K.K., Haney E., Fu R., Nedrow A., Miller J., Nicolaidis C., Walker M., Humphrey L.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 17: 2057—2071.
17. *Rabin D.S., Cipparrone N., Linn E.S., Moen M.* Why menopausal women do not want to take hormone replacement therapy. Menopause 1999; 6: 1: 61—67.
18. *Reynolds R.F., Obermeyer C.M., Walker A.M., Guilbert D.* Side effects and sociobehavioral factors associated with the discontinuation of hormone therapy in a Massachusetts health maintenance organization. Menopause 2001; 8: 3: 189—199.
19. *Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., WHI Investigators.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 3: 321—333.
20. *Shanafelt T.D., Barton D.L., Adjei A.A., Loprinzi C.L.* Pathophysiology and treatment of hot flashes. Mayo Clin Proc 2002; 77: 11: 1207—1218.
21. *Shen W., Stearns V.* Treatment strategies for hot flushes. Expert Opin Pharmacother 2009; 10: 7: 1133—1144.
22. *Tanis B.C., van den Bosch M.A., Kemmeren J.M., Cats V.M., Helmerhorst F.M., Algra A., van der Graaf Y., Rosendaal F.R.* Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345: 25: 1787—1793.
23. *Williamson-Hughes P.S., Flickinger B.D., Messina M.J., Empie M.W.* Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. Menopause 2006; 13: 5: 831—839.