

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ ДРОСПИРЕНОНА И 17 β -ЭСТРАДИОЛА НА КОРРЕКЦИЮ ПРОЯВЛЕНИЙ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Вазомоторные симптомы являются наиболее распространенными проявлениями менопаузы, требующими коррекции гормональной терапией (ГТ) эстрогенами и/или их комбинацией с прогестагенами. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз ГТ. В качестве ГТ для облегчения симптомов в постменопаузе и профилактики остеопороза используется 17 β -эстрадиол в комбинации с дроспиреноном.

В обзоре представлены данные крупнейших рандомизированных контролируемых исследований, в которых была проведена оценка влияния минимально эффективной дозы комбинации эстрадиол/дроспиренон на эндометрий, особенности фармакокинетики и фармакодинамики в зависимости от разных факторов.

Выявлено, что минимально эффективной дозой для купирования приливов, не оказывающей при этом значительного влияния на состояние эндометрия, является комбинация дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, которая купирует вазомоторные проявления климактерического синдрома, снижает частоту симптомов вульвовагинальной атрофии, повышая качество жизни больных.

Ключевые слова: менопауза, дроспиренон, 17 β -эстрадиол, приливы, гиперплазия эндометрия.

S.A. GASPARYAN, MD, L.D. DROSOVA, A.A. KHRIPUNOVA, Ph.D.,
Stavropol State Medical University

THE EFFECT OF LOW-DOSE DROSPIRENONE AND 17 β -ESTRADIOL FOR CORRECTION OF THE MANIFESTATIONS OF CLIMACTERIC SYNDROME IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Vasomotor symptoms are the most common symptoms of menopause, requiring treatment with estrogen and/or progestogen. Recent international guidelines recognize the need to use the lowest effective dose of hormone replacement therapy. Drospirenone (DR) in combination with 17 β -estradiol (E2) is used as hormone therapy (HT) for relief the symptoms and prevention of postmenopausal osteoporosis.

The review presents data of 2 large randomized controlled studies that evaluated the lowest effective dose combination DRSP/E2, the safety of this dose for endometrium, identified features of its pharmacodynamics and pharmacokinetics, depending on various factors. The minimum effective dose for the relief of hot flushes without causing any significant impact on the endometrium is DRSP of 0,25 mg/E2 of 0,5 mg. According to the results of the pharmacokinetic study a correlation between effectiveness of low dose DRSP/E2 with DRSP and E2 exposure levels was showed, and smoking reduces the effectiveness of hormonal therapy. This drug not only copes with moderate to severe hot flushes, but also reduces the incidence of symptoms of vulvovaginal atrophy, improving quality of life.

Keywords: menopause, drospirenone, 17 β -estradiol, hot flushes, endometrial hyperplasia.

Проявления климактерического синдрома (КС) – комплекса вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма, наблюдаются, по данным литературы, у 30–60% женщин.

В патогенезе КС основная роль принадлежит рассогласованию деятельности гипоталамических структур головного мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций с эмоционально-поведенческими. Наиболее ранние и специфические проявления КС – так называемые приливы, отражающие нарушение в центральных механизмах, контролирующих синтез и пульсирующий выброс нейропептидов гипоталамуса (люлиберина, тиреолиберина, кортиколиберина и др.), которые участвуют в регу-

ляции секреции тропных гормонов гипофиза, деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также в регуляции и формировании эмоционально-поведенческих реакций. При КС проявляются имевшие место ранее нарушения в высших регуляторных центрах, что подтверждается наличием у значительного числа женщин отягощенной наследственности, сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и пароксизмальных вегетативных расстройств [1].

Данные нарушения вместе с изменениями когнитивных функций и переменаами настроения снижают качество жизни как самой пациентки, так и ближайших родственников, делая проблему еще более значимой.

По сей день единственным методом лечения КС, обладающим доказательной базой, остается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), эффективность которой достигает 95%.

Медицинское вмешательство требуется примерно у 1/3 женщин с вазомоторными проявлениями КС [2]. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз гормональной терапии (ГТ) в соответствии с целями лечения для каждой женщины [3–5].

Из всех натуральных эстрогенов эстрадиол является наиболее активным и обладает наибольшей аффинностью по отношению к эстрогеновым рецепторам. Органы-мишени для эстрогенов включают в себя, в частности, матку, гипоталамус, гипофиз, влагалище, молочные железы, кости (остеокласты).

Прочие эффекты эстрогенов включают: снижение концентрации инсулина и глюкозы в крови, опосредованные рецепторами вазоактивные эффекты и независимое от рецепторов воздействие на гладкомышечные клетки стенок сосудов. Рецепторы эстрогенов были идентифицированы в сердце и коронарных артериях.

Пероральный прием натуральных эстрогенов имеет преимущества в случаях гиперхолестеринемии благодаря более благоприятному влиянию на метаболизм липидов в печени.

Монотерапия эстрогенами обладает дозозависимым стимулирующим действием на митозы и пролиферацию эндометрия и, таким образом, повышает частоту развития гиперплазии эндометрия и, следовательно, риск развития рака эндометрия. Во избежание развития гиперплазии эндометрия необходима комбинация с прогестагенами.

Согласно проведенному анализу обществом эндокринологов был сделан вывод: минимально эффективная доза эстрогена, применяемая в постменопаузе, оказывает симптоматическое лечение и поддерживает минеральную плотность костной ткани. Кроме того, стандартные или низкие дозы гормональных препаратов, применяемые у здоровых женщин в постменопаузе, значительно не увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Для облегчения симптомов в постменопаузе и профилактики остеопороза в качестве МГТ эффективно используется комбинация 17β-эстрадиола и дроспиренона [6–8]. Фармакологический профиль дроспиренона сходен с эндогенным прогестероном, кроме того, он обладает антиминокортикоидным и антиандрогенным эффектами, что делает его лидером в программах антивозрастной терапии [9].

Дроспиренон обладает способностью к конкурентному антагонизму с альдостероном. Женщины, которые в рамках клинического исследования получали в дополнение к эстрадиолу дроспиренон, реже отмечали периферические отеки, чем принимавшие только эстрадиол [10].

Следует также подчеркнуть, что дроспиренон не обладает ни глюкокортикоидной, ни антиглюкокортикоидной активностью и не оказывает влияния на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность.

В 2007–2008 гг. в США было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование самых низких эффективных доз дроспиренона/эстрадиола для лечения умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов КС у женщин в постменопаузе. Целью

его стало выявление наименьшей эффективной дозы дроспиренона/эстрадиола для их нивелирования [11].

В исследование были включены женщины в возрасте 40 лет и старше, у которых развилась спонтанная аменорея в течение 12 мес. и более либо спонтанная аменорея с уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови выше 40 мМЕ/мл в течение 6 мес. и более, а также больные после двусторонней овариэктомии с/без гистерэктомии в течение 6 нед. и ранее после проведенного оперативного лечения. Пациентки испытывали 7–8 приливов в день от умеренной до тяжелой степени или 50–60 приливов в неделю от умеренной до тяжелой степени проявлений КС, по крайней мере, в течение 7 дней подряд за время исследования. Результаты маммографии, данные трансвагинального ультразвукового исследования у женщин с сохраненной маткой и биопсия эндометрия соответствовали референсным значениям.

Критерии исключения: использование любых гормональных препаратов (прогестагенов, эстрогенов или их комбинаций в любых формах, стероидных гормонов), антикоагулянтов, антибиотиков, противосудорожных препаратов и СYP3A4-ингибиторов и индукторов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина или моноаминоксидазы, ралоксифена или тамоксифена в течение последних 8–24 нед.

В патогенезе КС основная роль принадлежит рассогласованию деятельности гипоталамических структур головного мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций с эмоционально-поведенческими

На группы распределили 735 женщин в зависимости от получаемого препарата в соотношении 1:1:1:1 – дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, эстрадиол 0,3 мг или плацебо. Женщинам было предложено ежедневно записывать частоту и тяжесть приливов в течение всего периода наблюдения в дневниках самоконтроля. Производилась оценка первичных показателей: еженедельная динамика частоты приливов от исходного уровня до текущего показателя до 4-й и 12-й недели, а также средний недельный показатель частоты приливов до 4-й и 12-й недели наблюдения. Шкала тяжести варьировала в пределах 0 (нет симптомов), 1 (легкие симптомы; ощущение тепла без пота), 2 (умеренные симптомы; ощущение тепла с потом, возможно продолжить текущую деятельность), 3 (тяжелые симптомы; ощущение тепла с потоотделением, вызывающее прекращение текущей деятельности) в соответствии с рекомендациями по приему ГТ [12].

Также осуществлялся мониторинг вторичных показателей: изменение вагинального pH и индекса созревания влагалищного отделяемого; соотношение участниц с вульвовагинальной атрофией и урогенитальными симптомами.

Среднюю ежедневную степень тяжести приливов рассчитывали по формуле: $[(2 \times \text{количество умеренных приливов}) + (3 \times \text{количество тяжелых приливов}) / \text{общее число приливов}]$. Средний недельный показатель частоты приливов рассчитывали путем вычисления средней величины ежедневной тяжести приливов. Помимо расчетных показателей, проводили клинико-лабораторное обследование (общеклинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи), оценку толщины эндометрия (ультразвуковое исследование), иммуногистохимию (биопсию эндометрия), физикальный осмотр, тест по Папаниколау, выявление побочных эффектов лечения, вели запись степени кровопотери (у женщин с сохраненной маткой).

Средний возраст испытуемых составил 53,5 года. Время, прошедшее от момента последней менструации, составило в среднем 9,36 года. Пациентки с гистерэктомией составили 54,4%, овариэктомией – 34,4% (из них 77,1% с двусторонним удалением яичников). Самыми распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (20% участниц), а также дислипидемия (13,5%). Частота встречаемости этих состояний была сопоставима во всех группах.

Полностью завершили исследование (12 нед.) только 635 (86,4%) участниц. Оставшиеся 100 (13,6%) пациенток никогда не принимали или преждевременно прекратили прием назначенного препарата, что было связано с отказом от участия, неблагоприятными эффектами (НЭ) либо потерей контакта с исследуемыми. Средняя недельная частота приливов у пациенток всех 4 групп была сопоставима и варьировала в пределах от 73,25 (группа эстрадиола 0,3 мг) до 74,64 (дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг). Средняя ежедневная степень тяжести приливов была схожей между группами: 2,52 (группа плацебо) – 2,58 (дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг).

В группах пациенток, получавших препараты, зарегистрировано более значимое снижение средней недельной частоты приливов и средней ежедневной степени тяжести приливов по сравнению с группой плацебо на 4-й и 12-й неделе исследования. Частота и тяжесть приливов значимо отличались в группе дроспиренона по сравнению с группой плацебо. Средние показатели частоты и тяжести приливов на 12-й неделе исследования значительно отличались в группе дроспиренона 0,5 мг/эстрадиола 0,5 мг по сравнению с группой дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг, при этом в группе эстрадиола 0,3 мг они были намного меньше. Снижение вагинального pH в конце исследования было более выражено во всех группах лечения по сравнению с плацебо: 0,63 (0,94), 0,63 (0,87), 0,66 (0,97) и 0,06 (0,7) для группы дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг, дроспиренона 0,5 мг/эстрадиола 0,5 мг, эстрадиола 0,3 мг и плацебо соответственно ($p < 0,0001$).

Снижение процента парабазальных клеток и увеличение клеток поверхностного эпителия, подсчитанных с помощью индекса созревания влагалищного отделяемого, были намного значительней во всех группах лечения по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,0028$). Только несколько женщин предъявляли жалобы на симптомы

урогенитальной или вульвовагинальной атрофии, помимо жалоб на приливы (статистический анализ данной группы не был проведен).

Следовательно, комбинация *дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг* является минимально эффективной дозой. Снижение pH влагалища и увеличение индекса созревания влагалищного отделяемого во всех группах исследуемых, получавших лечение, по сравнению с плацебо доказало благоприятный эффект при лечении симптомов вульвовагинальной атрофии, повышая комплаентность у пациенток старшей возрастной группы.

Вторым немаловажным аспектом данного исследования было изучение фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) дроспиренона и эстрадиола, а также влияние таких факторов, как масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и курение. Также продемонстрирована взаимосвязь между воздействием эстрадиола и дроспиренона и эффективностью, измеренной на основании уменьшения числа приливов.

Равновесные концентрации эстрадиола были описаны с помощью однокамерной модели с элиминацией первого порядка и абсорбцией нулевого порядка, показавшей, что элиминация эстрадиола зависит от концентрации, в то время как абсорбция не зависит. Начальная концентрация эстрадиола увеличивалась с повышением ИМТ ($p < 0,001$), что подтверждается данными других исследователей [13]. Клиренс (CL/F) эстрадиола в равновесном состоянии составил 39%, что значительно выше у курильщиков, чем у некурящих (1,559 л/ч против 1,120 л/ч; $p < 0,001$). Влияние курения на CL/F эстрадиола можно объяснить сложным комплексом метаболических эффектов, среди которых индукция CYP1A1, который участвует в метаболизме эстрадиола [14, 15]. Другие показатели, такие как возраст, рост, масса тела, мышечная масса, площадь поверхности тела, жировая масса тела, раса, доза, лечение и употребление алкоголя, не оказывали значимого влияния, в дополнение к ИМТ и курению, на концентрацию эстрадиола.

ФК дроспиренона описывается линейной открытой двухкамерной моделью с элиминацией первого порядка из центральной камеры и замедленным поглощением первого порядка перорально назначаемой дозы. Индивидуальная вариабельность описана для CL/F дроспиренона. CL/F линейно растет с увеличением массы тела ($p < 0,001$), но это соотношение не сохранилось, когда были исключены 5% женщин с массой тела 110 кг или более. При этом не было найдено других показателей, оказывающих существенное влияние на ФК дроспиренона.

Обобщенная линейная модель с отрицательным биномиальным распределением была использована для моделирования изменений частоты приливов от исходного уровня до 12-й нед. согласно площади под кривой зависимости концентрации от времени для эстрадиола и других факторов. Помимо ожидаемой сильной связи ($p = 0,02$) между экспозицией эстрадиола и относительным снижением частоты приливов умеренной и тяжелой степени, был отмечен дополнительный фармакодинамический эффект курения на эффективность терапии ($p < 0,01$).

Согласно представленным данным, курение снижает эффективность ГТ через эстрадиолнезависимый механизм, который приводит к более низкому уровню эстрадиола в крови, что дополняет ранее сделанные выводы о влиянии курения на метаболизм эстрадиола [10].

Следовательно, данное исследование продемонстрировало, что эффективность низких доз дроспиренона/эстрадиола для уменьшения вазомоторных симптомов коррелирует с экспозицией эстрадиола и дроспиренона в сыворотке, в то время как курение отрицательно влияет на эффективность лечения.

Еще одно крупное исследование посвящено оценке рисков гиперплазии эндометрия и особенностям кровотечения на фоне приема дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг в течение 12 мес. Целью работы было охарактеризовать изменения эндометрия и картину кровотечения во время непрерывной, длительной терапии дроспиреноном 0,25 мг/эстрадиолом 0,5 мг в сравнении с терапией норэтистерона ацетатом (НЭТА) 0,5 мг/эстрадиолом 1,0 мг (препаратом, содержащим двойную дозу эстрадиола, в отличие от дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг) [16].

Критерии включения: женщины с интактной маткой в возрасте от 40 до 65 лет, у которых развилась спонтанная аменорея в течение 12 мес. и более либо спонтанная аменорея с уровнем ФСГ в крови выше 40 мМЕ/мл в течение 6 мес. и более, или пациентки после двусторонней овариоэктомии без гистерэктомии (6 нед. после операции). Женщины должны были иметь показания для индукции МГТ, подтвержденные исследователями, без признаков гиперплазии эндометрия или рака по данным скрининговой биопсии эндометрия.

Согласно проведенному анализу обществом эндокринологов был сделан вывод: минимально эффективная доза эстрогена, применяемая в постменопаузе, оказывает симптоматическое лечение и поддерживает минеральную плотность костной ткани

Критерии исключения: использование вагинальных гормональных препаратов или эстрадиола в виде назальных спреев в течение 1 нед., трансдермальных форм эстрогенов или эстроген-гестагенных препаратов в течение 4 нед., оральных эстрогенов и/или прогестагенов или внутриматочной формы прогестагена в течение 8 нед. до предоставления информированного согласия. Прогестагеновые имплантаты и инъекционные формы эстрогенов в течение 3 мес., таблетированные эстрогены или инъекционные формы прогестагенов в течение 6 мес. также были запрещены. Наличие клинически значимого заболевания (в том числе противопоказания к ГТ) или отклонения лабораторных показателей были дополнительными критериями исключения. Был исключен дополнительный прием следующих препаратов: стероидные гормоны, антикоагулянты, противоэпилептические препараты, антибиотики, СYP3A4-ингибиторы и индукторы, селектив-

ные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен или тамоксифен).

Первичным показателем эффективности терапии была доля женщин с гистологическим заключением биопсии эндометрия «гиперплазия или переход типической формы в атипическую» («гиперплазия или атипия») в любое время во время исследования или после 13 циклов лечения, которая оценивалась тремя независимыми патоморфологами [17, 18].

Вторичным показателем эффективности была частота аменореи (определяемая как отсутствие кровотечения или кровяных выделений) в течение 1–3 и 10–12 мес. лечения согласно дневникам самоконтроля, заполняемым пациентками. Также оценивалась частота урогенитальных симптомов, симптомов вульвовагинальной атрофии, эмоциональных и физических симптомов с помощью анкеты женского здоровья [19].

По результатам исследования ни у одной пациентки в группе *дроспиренон/эстрадиол* не было зарегистрировано гистологического заключения «гиперплазия или атипия». Соотношение женщин с урогенитальными симптомами было схожим в обеих группах лечения на начальном этапе. Общие урогенитальные симптомы в начале исследования включали частое мочеиспускание (36,6% в группе *дроспиренон/эстрадиол*; 35,7% в группе *НЭТА/эстрадиол*) и непроизвольное мочеиспускание (30,3 и 33,3% соответственно). Среди женщин, которые жаловались на частое мочеиспускание в начале исследования, около 56% отметили купирование этого симптома в обеих группах к концу исследования. Аналогично среди женщин, жаловавшихся на непроизвольное мочеиспускание в начале исследования, более 50% перестали отмечать данное явление в обеих группах к концу исследования.

Доля участниц, которые имели сухость влагалища, сократилась с 64% в начале исследования до 37% в конце исследования в обеих группах, а доля женщин с вульвовагинальной атрофией – с 27 до 13%. Частота диспареунии снизилась с 40,3 до 18,2% в группе *дроспиренон/эстрадиол* и с 36,8 до 16,0% в группе *НЭТА/эстрадиол*. НЭ были зарегистрированы у 386 (58,4%) женщин во время исследования, в том числе 279 (57,1%) – группы *дроспиренон/эстрадиол* и 107 (62,2%) – группы *НЭТА/эстрадиол*. НЭ, расцененные как побочные эффекты лечения, были зарегистрированы у 90 (18,4%) и 44 (25,6%) женщин групп *дроспиренон/эстрадиол* и *НЭТА/эстрадиол* соответственно. Серьезные побочные явления были зарегистрированы у 1 пациентки, получавшей *дроспиренон/эстрадиол* (острый панкреатит), и 1 – в группе *НЭТА/эстрадиол* (тромбоз сосудов сетчатки).

Следовательно, данное 12-месячное двойное слепое рандомизированное с использованием активного препарата в качестве контроля исследование впервые дало возможность оценить и подтвердить безопасность для эндометрия, а также позволило охарактеризовать профиль кровотечения на фоне приема комбинации низких доз дроспиренона (0,25 мг) и эстрадиола (0,5 мг) у женщин с интактной маткой в постменопаузе.

Данная терапия позволяет успешно купировать вазомоторные симптомы, не оказывая при этом значительно влияния на состояние эндометрия. По данным рандомизированного контролируемого исследования на фоне терапии дроспиреноном 0,25 мг/эстрадиолом 0,5 мг фиксированы чрезвычайно низкие риски развития гиперплазии или атипии эндометрия, в то время как количество эпизодов кровотечения или кровяных выделений уменьшается по мере продолжающегося приема препарата. При назначении ГТ следует учитывать такие сопутствующие состояния, как ожирение и курение. По результатам изучения ФК и ФД было выявлено, что эффективность низких доз дроспиренона/эстрадиола коррелирует с экспозицией эстрадиола и дроспиренона в сыворотке крови, а такой серьезный фактор, как курение, снижает эффективность ГТ через эстрадиолнезависимый механизм, который приводит к более низкому уровню эстрадиола в крови.

Комбинация дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг эффективно купирует умеренные и тяжелые вазомоторные проявления КС, позволяет снизить частоту симптомов вульвовагинальной атрофии, значимо повышая комплаентность и качество жизни пациенток.

В 2015 г. на российском рынке был зарегистрирован первый ультранизкодозированный препарат для МГТ Анжелик® Микро (17β-эстрадиол 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг).

Анжелик® Микро полностью соответствует современным стратегиям применения МГТ в минимальной эффективной дозе и расширяет возможности ГТ у женщин в постменопаузе. Наиболее обоснованным представляется назначение Анжелик® в ранней постменопаузе, а затем переход на Анжелик® Микро при сохранении показаний для лечения средней и тяжелой степени КС. Это обусловлено тем, что в ранней постменопаузе требуется доза 1 мг эстрадиола для быстрого и более эффективного купирования КС, а затем пациентка может перейти на ультранизкую дозу эстрадиола.

Следует учитывать, что у более чем одной трети женщин вазомоторные симптомы сохраняются свыше 10 лет постменопаузы и при попытке прекратить МГТ возобновляются. Непрерывный комбинированный режим МГТ в ультранизкой дозе способен расширить возможности индивидуализации лечения пациенток в постменопаузе с вазомоторными симптомами, т. к. эффективность МГТ в отношении этих симптомов в полной мере сохраняется, при этом минимизируются побочные эффекты.

Теперь на российском рынке представлены два препарата с одинаковым составом гормональных компонентов, но в разных дозах: хорошо зарекомендовавший себя низкодозированный Анжелик® (17β-эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг) и Анжелик® Микро (17β-эстрадиол 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг).



ЛИТЕРАТУРА

1. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF et al. Hot flushes. *Lancet*, 2002, 360: 1851-61.
2. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD002978.
3. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, 19: 109-150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
4. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2015, 11: 257-71.
5. Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, Anne Gompel, Mary Ann Lumsden, M. Hassan Murad, JoAnn V. Pinkerton, Richard J. Santen. Treatment of Symptoms of the Menopause. *An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, 2015, 100 (11): 3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
6. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, 2005, 12: 716-27.
7. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric*, 2004, 7: 189-96.
8. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17A-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*, 2004, 7: 103-11.
9. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*, 2005, 8: 4-12.
10. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2005, 3: 45-54.
11. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*, 2014, 21(3): 227-35. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1431.
12. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms – recommendations for clinical evaluation. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM135338.pdf>
13. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, 2010, 66: 33-8.
14. Anttila S, Hakkola J, Tuominen P et al. Methylation of cytochrome P4501A1 promoter in the lung is associated with tobacco smoking. *Cancer Res*, 2003, 63: 8623-8.
15. Kisselev P, Schunck WH, Roots I, Schwarz D. Association of CYP1A1 polymorphisms with differential metabolic activation of 17A-estradiol and estrone. *Cancer Res*, 2005, 65: 2972-8.
16. Genazzani AR, Schmelter T, Schaeffers M et al. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0,25 mg drospirenone/0,5 mg 17b-estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*, 2013, 16: 490-8.
17. Gerlinger C, Gude K, Alincic-Kunz S, Schaeffers M. Recommendation for the collection and analysis of endometrial biopsies for hormone therapies. *Climacteric*, 2012, 15: 52-8.
18. Kurman RJ, Ellenson HL, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th edn. New York: Springer, 2011.
19. Hunter MS. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol Health*, 1992, 7: 45-54.