

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.5.012>



Можейко Л.Ф.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Современные стратегии эффективности менопаузальной гормональной терапии при эстрогендефицитных состояниях

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.10.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: lfmozheiko@gmail.com

Резюме

С каждым годом возрастает число женщин, вступающих в период менопаузы. Более трети своей жизни они проводят в состоянии дефицита женских половых гормонов. К 2030 году, по демографическим прогнозам, количество женщин в менопаузе достигнет 1,3 млрд. При этом активная старость становится нормой жизни.

Менопаузальная гормональная терапия является наиболее эффективным методом лечения менопаузальной симптоматики и профилактики долгосрочного дефицита эстрогена. В статье представлены результаты обзоров международных исследований и собственный опыт применения точнодозированного трансдермального спрея 17-β-эстрадиола (Лензетто) на основании метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований и зарубежных статей.

Ключевые слова: менопауза, преждевременная недостаточность яичников, менопаузальная гормональная терапия, эстрадиол, дозированный трансдермальный спрей

Mozheiko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Strategies for the Effectiveness of Menopausal Hormone Therapy in Estrogen-Deficient Conditions

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.10.2025

Accepted: 13.10.2025

Contacts: lfmozheiko@gmail.com

Abstract

The number of women entering menopause increases every year. They spend more than a third of their lives in a state of hormone deficiency. By 2030, according to demographic projections, their number will reach 1.3 billion. Active aging is becoming the norm.

Menopausal hormone therapy is the most efficient treatment for menopausal symptoms

and prevention of long-term estrogen deficiency. This article presents the results of literature review of estradiol metered-dose transdermal spray based on evaluation of meta-analyses, randomized controlled trials and research articles.

Keywords: menopause, premature ovarian insufficiency, menopausal hormone therapy, estradiol, metered-dose transdermal spray

Согласно данным мировой статистики, современная демографическая ситуация характеризуется увеличением продолжительности жизни и общим старением населения. Возрастает актуальность и медико-социальная значимость проблемы эстрогендефицитных состояний у женщин, на фоне которых возрастает общая заболеваемость и смертность. Время наступления естественной менопаузы для населения европеоидной расы составляет в среднем 49–52 года. К 2030 году, по демографическим прогнозам, более 1,2 млрд вступят в период менопаузы. Несмотря на то, что процесс перехода из репродуктивного периода в постменопаузальный является естественным и необратимым, не у всех женщин наблюдается физиологичное течение вследствие эстрогендефицитного состояния, при котором нарушается функционирование эстрогензависимых органов и систем [1].

Согласно определению, менопауза – последний менструальный период спустя 12 месяцев аменореи, однако нейроэндокринные изменения в организме происходят задолго до ее наступления [6]. Установлено, что менопаузе предшествует период менопаузального перехода, начинающийся в среднем в возрасте 45,5–47,5 года, во время которого происходят изменения чувствительности рецепторов к гонадотропным гормонам, вариабельная секреция гонадотропинов с широким диапазоном уровней гормонов [21]. Наряду с увеличением концентрации ФСГ и ЛГ, содержание эстрадиола снижается, а уровень эстрогена увеличивается в связи с усиленной стромальной стимуляцией яичников ФСГ. Наиболее значительные изменения гормонального фона происходят в последние 2 года менопаузального перехода и в первые 2 года постменопаузы, что проявляется резким снижением циркулирующего эстрадиола [12, 29]. Вместе с тем ввиду несовершенной адаптации организма к физиологическому выключению функции яичников именно в период менопаузального перехода происходит манифестация менопаузальной клинической симптоматики, которая может появляться за 5–6 лет до последней менструации и сохраняться на протяжении 10–15 лет постменопаузального периода [12, 21, 29]. В этот период до 85% женщин испытывают характерные проявления вазомоторной симптоматики – приливы жара и ночную потливость. Причем в течение первых 2 лет после менопаузы приливы жара сохраняются у большинства женщин, в дальнейшем варьируя от умеренной до тяжелой степени, оказывая негативное влияние на здоровье и качество жизни [4, 5]. Кроме типичных вазомоторных проявлений, наблюдаются психоэмоциональные нарушения: беспокойство, раздражительность, снижение концентрации внимания, бессонница, депрессия, болезнь Альцгеймера. Также характерны проблемы с кожей и ее придатками (сухость кожи, появление морщин, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос), урогенитальные расстройства (сухость влагалища, диспареуния, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгия, нередко недержание мочи). Кроме того, постменопаузальный период связан с высоким риском развития

сердечно-сосудистой патологии и остеопороза. Причем потеря костной массы ускоряется во время менопаузального перехода и продолжается после менопаузы [6, 21]. В этот период возможно возникновение серьезных проблем со здоровьем в виде переломов шейки бедра, сахарного диабета и др.

Особого внимания среди эстрогендефицитных состояний заслуживает преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), которая может быть как спонтанной, так и индуцированной [26]. Диагностируется ПНЯ примерно у 10–28% женщин с первичной аменореей и у 4–18% женщин со вторичной аменореей. В отличие от женщин в постменопаузе, у многих пациенток с преждевременной недостаточностью яичников периодически возникает овуляция, в ряде случаев наблюдается возобновление регулярных менструаций, у 5–10% пациентов возможно наступление спонтанной беременности. Однако длительные нарушения менструального цикла так или иначе приводят к необратимому прекращению функции яичников в возрасте до 40 лет, несмотря на то, что современные подходы к лечению, своевременная диагностика и использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) позволяют улучшить качество жизни таких женщин.

Преждевременная недостаточность яичников определяется как гипергонадотропная олигоменорея или аменорея с уровнем ФСГ >40 МЕ/л и эстрадиолом <50 пмоль/л у женщин в возрасте до 40 лет, которые ранее имели нормальный менструальный цикл. Частота спонтанной преждевременной недостаточности яичников среди женщин в возрасте 30 лет составляет 0,1%, тогда как в возрасте 40 лет достигает 1% и более. В свою очередь, увеличение частоты индуцированной ПНЯ обусловлено улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости пациентов с онкологической патологией после лучевой и химиотерапии.

Критериями диагностики ПНЯ является двукратно зарегистрированное повышение ФСГ >40 МЕ/л с интервалом не менее 4–6 недель на фоне аменореи [6]. В большинстве случаев патогенетические механизмы спонтанной ПНЯ неизвестны. Однако наиболее вероятными этиологическими факторами считаются истощение фолликулярного пула яичников и дисфункция фолликулов вследствие вероятной мутации рецепторов к ФСГ, ЛГ, недостаточности ферментов и аутоиммунных процессов [18, 26]. Антимюллеров гормон (АМГ) – биомаркер, который может быть использован с целью мониторинга овариального резерва у женщин, в том числе проходящих химио- или лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований [3, 5]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза считается основным методом диагностического обследования женщин с подозрением на ПНЯ.

Кроме типичной менопаузальной симптоматики, женщины с преждевременной спонтанной менопаузой подвержены повышенному риску раннего развития остеопороза, нарушению функции эндотелия, раннему началу ишемической болезни сердца, что увеличивает риск преждевременной заболеваемости и смертности [31].

Важной проблемой ПНЯ является бесплодие, поскольку у таких женщин спонтанная беременность наступает редко. Согласно проведенным международным исследованиям, восстановление функции яичников отмечают 25% женщин через 48 месяцев после установления диагноза ПНЯ, причем беременность наступает лишь у 3–10% женщин, что указывает на наличие в атрофических яичниках остаточных фолликулов с потенциалом для развития и оплодотворения [7, 9, 32].

Ввиду широкого внедрения в гинекологическую практику лапароскопических технологий обращают на себя внимание ятрогенные причины, в частности при неправильном воздействии хирургических энергий на ткани яичников и маточных труб во время рассечения, сопоставления, фиксации или гемостаза, а также при проведении необоснованных операций на яичниках по поводу функциональных кист, рецидивов эндометриом, не требующих хирургического вмешательства, что в конечном итоге приводит к повреждению яичников и снижению овариального резерва. Дискутабельным остается вопрос профилактического удаления маточных труб или придатков матки во время гистерэктомии, поскольку удаление любого органа должно быть обоснованным и выполняться по показаниям [11].

С целью коррекции эстрогендефицитных состояний патогенетически обоснованным считается назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ), которая является наиболее эффективной в лечении вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии [15], а также способствует облегчению других менопаузальных симптомов (эмоциональная лабильность, суставные и мышечные боли, нарушение сна и др.). Кроме того, применение МГТ способствует профилактике остеопороза, колоректального рака, сахарного диабета 2-го типа [10]. Также отмечено уменьшение риска развития ишемической болезни сердца и болезни Альцгеймера при своевременном назначении МГТ во время «окна терапевтических возможностей», которое включает менопаузальный переход и период не позже 10 лет после наступления менопаузы [6, 15, 17, 24]. Своевременный прием МГТ остается основным способом устранения симптомов дефицита эстрогенов и приводит к улучшению уровня биохимических и функциональных маркеров эндотелиальной дисфункции. Это свидетельствует о том, что МГТ является терапией 1-й линии при ПНЯ, способствующей нормализации липидного профиля и функционального состояния эндотелия, а также подтверждает необходимость ее обязательного проведения в качестве первичной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ПНЯ. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов и Международного общества по менопаузе по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии всем женщинам с ПНЯ показана МГТ после исключения противопоказаний. Основным принципом такого лечения является достижение оптимальной концентрации гормонов, поэтому необходимо его раннее начало с продолжением до возраста естественной менопаузы для профилактики рисков развития патологии сердечно-сосудистой системы, остеопороза, снижения когнитивных функций, деменции, паркинсонизма, а также преждевременной смертности ввиду недостаточности эстрогенов. Указывается на адекватное возмещение эстрадиола, прогестерона, тестостерона (особенно при искусственной ПНЯ), дегидроэпиандростерона и других гормонов. Женщины с ПНЯ нуждаются в более высоких дозах эстрогенов в сравнении с женщинами зрелого возраста. Целевым значением эстрадиола является средний уровень концентрации в сыворотке, типичный для женщин с регулярной менструацией, приблизительно равный 100 пг/мл (400 пмоль/л). Применение эстрогенов у женщин с ПНЯ оказывает благоприятный эффект в отношении восстановления овуляции и фертильности, что возможно только в случаях подавления ФСГ ниже уровня 15 МЕ/л. При этом терапия хорионическим гонадотропином неэффективна в отношении стимуляции овуляции, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона также не увеличивают вероятность восстановления овуляции [6, 7, 9, 17, 32].

Эффективность МГТ, несомненно, обусловлена эстрогеновым компонентом, причем необходимо достичь таких оптимальных концентраций гормонов в крови, которые бы улучшили общее состояние, обеспечили профилактику поздних обменных нарушений и не вызвали побочных эффектов. Тем не менее вероятность возникновения побочных эффектов при МГТ обуславливает необходимость использования минимально возможной дозы гормонов [6]. Женщинам с интактной маткой необходима эстроген-прогестагенная гормональная терапия, поскольку как стандартные, так и низкие дозы эстрогенов способствуют гиперплазии эндометрия. Прогестины назначаются циклически или непрерывно. При циклическом применении прогестагена курс должен составлять 12–14 дней за цикл, чтобы обеспечить достаточную защиту эндометрия [24]. Среди пероральных форм наиболее благоприятным профилем безопасности обладает микронизированный прогестерон (суспен в дозе 100–200 мг). Женщинам с удаленной маткой назначается монотерапия эстрогенами [6, 15].

Эстрогены можно применять перорально, трансдермально, внутримышечно, интраназально, подкожно или местно (вагинально) в дозах и режимах, адаптированных к каждому пациенту индивидуально. В свою очередь, имеются отличия во влиянии на организм экзогенных эстрогенов в зависимости от пути введения. Предпочтительным считается использование трансдермальных форм эстрогенов, когда активное вещество попадает непосредственно в большой круг кровообращения [2, 3]. Преимущества заключаются в отсутствии эффекта первичного прохождения через печень, что предотвращает ее повреждение, способствует большей биодоступности лекарственного средства, долгосрочному балансу эстрогенов и сохранению физиологического соотношения эстрадиола и эстрона, когда при пероральном приеме происходит повышенное образование эстрона [20]. Установлено, что прием пероральных эстрогенов сопряжен с небольшим увеличением массы тела и уменьшением мышечной массы, в то время как применение трансдермальных форм не влияет на мышечную массу и жировую ткань. Трансдермальные формы эстрогенов подходят в том числе и пациенткам с непереносимостью пероральных препаратов, патологией печени, гипертриглицеридемией, сахарным диабетом. Трансдермальные эстрогены практически не влияют на факторы свертывания крови, липопротеины, глобулин, связывающий половые гормоны, печеночные ферменты и С-реактивный белок [20]. Ряд исследований свидетельствует о снижении или даже отсутствии риска тромбозмболических осложнений при применении трансдермального эстрадиола в сравнении с использованием пероральных форм [8, 13].

Трансдермальные системы обеспечивают терапевтические уровни циркулирующего эстрадиола и демонстрируют клиническую эффективность в более низких, чем при пероральном приеме, дозах эстрогенов, что может быть связано с меньшим количеством взаимопревращений в пулы эстрона и эстрона сульфата. Таким образом, трансдермальный эстрадиол в настоящее время является лучшим в стратегии достижения стандарта «минимально возможная доза» при лечении менопаузальной симптоматики [11, 27, 28].

Собственный опыт убеждает, что среди всего спектра трансдермальных эстрогенов наиболее эффективным является дозированный трансдермальный спрей Лензетто, в котором действующее вещество – эстрадиола гемигидрат 1,53 мг (1,7%) (соответствует 17-β-эстрадиолу), также в состав лекарственного средства входит октисалат (8,5%) и этанол. Рекомендуются применять от одной (1,53 мг) до трех (4,59 мг)

доз в сутки. Терапия дозированным трансдермальным спреем Лензетто начинается с одной дозы, в случае необходимости возможно ее увеличение до двух или трех доз в сутки. Противопоказания к назначению Лензетто аналогичны другим эстрогенным лекарственным средствам, в соответствии с инструкцией.

Дозированный трансдермальный спрей Лензетто представляет собой прозрачный спрей, который распыляется на кожу внутренней поверхности предплечья и высыхает в течение 60 с. Поступление эстрадиола в системный кровоток происходит постепенно прогредиентно в течение 24 часов, способствуя поддержанию постоянной и предсказуемой концентрации активного вещества в кровотоке без выраженных пиков. Этому способствует входящий в состав спрея октисалат, который облегчает поступление эстрадиола в нижние слои дермы, где сохраняется в депо [22].

Следует отметить, что проведен ряд международных плацебо-контролируемых исследований по оценке местной кожной реакции при применении трансдермального точнодозированного спрея, содержащего эстрадиол. В исследованиях имеются указания на то, что спрей не вызывает местной реакции (эритема, отек, зуд, сыпь), возможна лишь незначительная эритема в месте применения (1,3% случаев), сопоставимая с плацебо-контролем (1,8%) [11, 19]. Преимущество применения спрея перед другими трансдермальными формами введения эстрогенов (гель, пластырь) заключается в простоте применения – отсутствует контакт лекарственного средства с руками для его распределения, хорошая местная переносимость, точное дозирование, эстетичность (пластыри загрязняются после нескольких дней использования, цепляют одежду, гели могут оставлять пятна на одежде). Кроме того, фармакокинетические параметры действующего вещества не зависят от намочения руки в течение 1 часа после нанесения спрея, незначительно зависят от нанесения солнцезащитного крема: некоторые авторы отмечают небольшое снижение системного воздействия эстрадиола при нанесении солнцезащитного крема в течение 1 часа после применения спрея, при этом отсутствует влияние при применении крема до распыления спрея [25, 30].

Эффективность и безопасность точнодозированного трансдермального спрея эстрадиола оценена в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы (454 женщин в постменопаузальном периоде с вазомоторной симптоматикой средней и тяжелой степеней тяжести). Методом случайной выборки женщинам назначались 1, 2, 3 дозы спрея эстрадиола и 1, 2, 3 дозы распыления спрея плацебо. В международном исследовании Buster с соавт. сравнивалась эффективность применения 1, 2, 3 доз эстрадиола и плацебо соответственно. Средняя концентрация эстрадиола в сыворотке крови до начала терапии была 29,36 пмоль/л. Суточная доза эстрадиола составляла 0,021 мг при применении одной дозы, 0,029 мг – при использовании двух доз и 0,040 мг – при применении трех доз. При ежедневном применении концентрация эстрадиола в сыворотке крови через 12 недель находилась в пределах 71,6–4,0 пмоль/л; 88,0–117,8 пмоль/л и 112,7–147,2 пмоль/л соответственно. В зависимости от применяемой дозы наступление значимого уменьшения количества приливов происходило на 3-й, 4-й и 5-й неделях терапии при использовании 3, 2 и 1 дозы соответственно, в сравнении с плацебо ($p < 0,01$). Значимая разница сохранялась на протяжении всей последующей продолжительности лечения. Использование двух и трех доз также приводило к снижению интенсивности приливов к 4-й неделе в сравнении с плацебо, при

применении одной дозы к 4-й неделе терапии наблюдалась тенденция к уменьшению интенсивности приливов, а к 12-й неделе интенсивность уменьшилась статистически значимо. Наиболее частыми побочными эффектами отмечены головная боль и болезненность молочных желез, что сопоставимо с побочными эффектами при применении других форм трансдермальных эстрогенов (гели, пластыри). Местная реакция проявлялась в виде незначительной эритемы в 1,3% случаев (сопоставимо с плацебо-контролем). Случаев летального исхода, венозной тромбоэмболии, легочной эмболии или инфаркта миокарда не было. Клинически значимые различия в отношении изменений в свертывающей системе крови, липопротеинов, глобулинов, связывающих половые гормоны, печеночных ферментов не были получены, как и в исследованиях с другими формами трансдермальных эстрогенов. В целом трансдермальный спрей эстрадиола оказался безопасным и эффективным при лечении вазомоторной симптоматики у женщин в постменопаузальном периоде [11].

В исследованиях Carroll N. изучена эффективность применения трансдермальных эстрогенов – эстрогеновый гель, эстрогеновый гель 0,06%, эстрогеновый гель 0,1%, эмульсия, спрей и плацебо – в отношении облегчения вазомоторной симптоматики. Установлено, что в сравнении с плацебо все трансдермальные эстрогены значительно уменьшают частоту и выраженность вазомоторной симптоматики. Отсутствует прямая дозозависимость в уменьшении вазомоторных симптомов при применении трансдермального спрея эстрадиола. Ограничение исследования связано с отсутствием сравнительной оценки эффективности различных форм трансдермальных эстрогенов между собой [14].

Morton T. с соавт. проведено исследование, касающееся анализа устойчивой концентрации эстрадиола и его метаболитов в сыворотке крови при использовании 1, 2 и 3 распыляемых доз эстрадиола в течение 14 суток. Отмечено, что концентрация эстрадиола и эстрона в сыворотке крови возрастает с увеличением дозы. Максимальные уровни находились в пределах 36 пг/мл эстрадиола и 50 пг/мл эстрона после одной дозы, 57 пг/мл эстрадиола и 60 пг/мл эстрона после двух доз и 54 пг/мл эстрадиола и 71 пг/мл эстрона после трех доз. Причем максимальная концентрация эстрадиола достигалась через 18–20 ч. после применения, а наступление устойчивой концентрации эстрадиола – на 7–8-й день применения спрея [23].

Первое клиническое исследование точнодозированного трансдермального спрея Лензетто с момента регистрации на фармацевтическом рынке проведено T. Fait с соавт. в 2018 году. Оценивалась эффективность трансдермального спрея Лензетто у 132 женщин на протяжении 24 недель лечения, ограничение исследования связано с отсутствием группы контроля (плацебо). Для стандартизации симптомов тяжести климактерического синдрома использовалась шкала оценки симптомов менопаузы (Menopause Rating Scale – MRS). Женщины принимали по 1 дозе спрея, оценивалась степень облегчения клинической симптоматики по шкале MRS, а также сравнивалась эффективность в группах женщин с различной выраженностью симптомов (легкая, средняя, тяжелая степень). Следует отметить, что к 24-й неделе терапии среди всех исследуемых женщин без градации по степени выраженности клинической симптоматики наблюдалось улучшение – облегчение менопаузальных симптомов на 66,2% по шкале MRS. Кроме того, полученные результаты демонстрируют высокую эффективность редукции симптомов средней степени тяжести (улучшение на 70,9%). Лучшие показатели в отношении уменьшения выраженности отдельных

симптомов наблюдались для приливов жара и потливости (75,4%), сексуальных проблем (73,2%), дискомфорта в области сердца (70,4%). В несколько меньшем проценте случаев отмечено улучшение выраженности симптомов, в соответствии с данными шкалы MRS, при урогенитальных расстройствах (51,8%), депрессии (58,4%) и тревоге (59,4%) [16]. Отсутствует отдельная информация об опыте лечения трансдермальным дозированным спреем женщин с преждевременной менопаузой, однако во всех исследованиях по использованию трансдермального спрея был включен определенный процент женщин с ПНЯ.

Таким образом, согласно собственному опыту, данным метаанализов, рандомизированных контролируемых отечественных и зарубежных исследований трансдермальный спрей Лензетто является эффективным средством менопаузальной гормональной терапии, может широко применяться для лечения различной степени выраженности климактерических симптомов как у пациенток после гистерэктомии, так и при наличии интактной матки. Высокая эффективность терапии дозированным спреем Лензетто, хорошая его переносимость, удобство и благоприятный профиль использования являются определяющими факторами согласия пациентов на длительное лечение. Принимая во внимание то, что активная старость на сегодняшний день становится нормой жизни, МГТ должна подбираться с учетом выраженности симптомов менопаузы, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости и других персонализированных особенностей пациентки. Правильный алгоритм действий врача во многом будет обеспечивать эффективность проводимого лечения, безопасность, а также приверженность женщины назначаемой терапии. Собственные исследования в этом направлении продолжаются.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smetnik V. *Estrogens: from synthesis to clinical use*. M.: Practical Medicine. 2012:176 p.
2. Algin-Yapar E., Inal Ö. Transdermal Spray in Hormone Delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;13(3):469–474. doi: 10.4314/tjpr.v13i3.23
3. Archer D. Menopausal hot flashes are treated effectively by a transdermal, low-dose estradiol spray. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:18–19. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet1024>
4. Avis N.E., Crawford S.L., Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):629–640. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.005. Epub 2018 Oct 25.
5. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(4):531–539. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
6. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166. Epub 2016 Feb 12.
7. Bachelot A., Nicolas C., Bidet M., Dulon J., Leban M., Gormard J.L., Polak M., Touraine P. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):223–228. doi: 10.1111/cen.13105. Epub 2016 Jun 14.
8. Bachmann G.A., Schaefer M., Uddin A., Utian W.H. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):771–9. doi: 10.1097/01.AOG.0000284450.51264.31
9. Bidet M., Bachelot A., Bissauge E., Gormard J.L., Gricourt S., Dulon J., Coussieu C., Badachi Y., Touraine P. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3864–72. doi: 10.1210/jc.2011-1038. Epub 2011 Oct 12.
10. Brunner R.L., Aragaki A., Barnabei V., Cochrane B.B., Gass M., Hendrix S., Lane D., Ockene J., Woods N.F., Yasmeeen S., Stefanick M. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2010;17(5):946–54. doi: 10.1097/gme.0b013e3181d76953
11. Buster J.E., Koltun W.D., Pascual M.L., Day W.W., Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1343–51. doi: 10.1097/AOG.0b013e318175d162
12. Butler L., Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids*. 2011;76(7):627–35. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.026. Epub 2011 Mar 16.
13. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G., Conard J., Meyer G., Lévesque H., Trillot N., Barrellier M.T., Wahl D., Emmerich J., Scarabin P.Y.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280

14. Carroll N. A review of transdermal nonpatch estrogen therapy for the management of menopausal symptoms. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(1):47–55. doi: 10.1089/jwh.2008.1206
15. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551
16. Fait T., Fialova A., Pastor Z. The use of estradiol metered-dose transdermal spray in clinical practice. *Climacteric*. 2018;21(6):549–553. doi: 10.1080/13697137.2018.1504916. Epub 2018 Oct 8.
17. Conway G.S. Premature Ovarian Insufficiency, Menopause, and Hormone Replacement Therapy. *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. 2019;803–815. doi: 10.1007/978-3-319-99817-6_41
18. Hewlett M., Mahalingaiah S. Update on primary ovarian insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):483–9. doi: 10.1097/MED.000000000000206
19. Kovács G., Zelei T., Vokó Z. Comparison of efficacy and local tolerability of estradiol metered-dose transdermal spray to estradiol patch in a network meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(5):488–95. doi: 10.1080/13697137.2016.1221919. Epub 2016 Sep 3.
20. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3–63. doi: 10.1080/13697130500148875
21. McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The normal menopause transition. *Maturitas*. 1992;14(2):103–15. doi: 10.1016/0378-5122(92)90003-m
22. Monika B., Roy A., Bahadur S., Alisha B., Mihir P., Dhanushram T. Transdermal drug delivery system with formulation and evaluation aspects: Overview. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2012;5:1168–1176.
23. Morton T.L., Gattermeir D.J., Petersen C.A., Day W.W., Schumacher R.J. Steady-state pharmacokinetics following application of a novel transdermal estradiol spray in healthy postmenopausal women. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(9):1037–46. doi: 10.1177/0091270009339187. Epub 2009 Jul 23.
24. Mueck A.O., Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2018;37(2). doi: 10.1515/hmbci-2018-0033
25. Murphy M., Carmichael A.J. Transdermal drug delivery systems and skin sensitivity reactions. Incidence and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(6):361–8. doi: 10.2165/00128071-200001060-00004
26. Pellegrini V.A., Calis K.A. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/271046-overview> (accessed November 17, 2019). Updated: Dec 04, 2024.
27. Samsioe G., Boschitsch E., Concin H., De Geyter C., Ehrenborg A., Heikkinen J., Hobson R., Arguinzoniz M., Ibarra de Palacios P., Scheurer C., Schmidt G.; Estalis 50/140 Study Group. Endometrial safety, overall safety and tolerability of transdermal continuous combined hormone replacement therapy over 96 weeks: a randomized open-label study. *Climacteric*. 2006;9(5):368–79. doi: 10.1080/13697130600953661
28. Santoro N.F., Clarkson Th.B., Freedman R.R. et al. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2004;11(1):11–33. doi: 10.1097/01.gme.0000108177.85442.71
29. Santoro N., Randolph J.F. Jr. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):455–66. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.004
30. Schumacher R.J., Gattermeir D.J., Peterson C.A., Wisdom C., Day W.W. The effects of skin-to-skin contact, application site washing, and sunscreen use on the pharmacokinetics of estradiol from a metered-dose transdermal spray. *Menopause*. 2009;16(1):177–83. doi: 10.1097/gme.0b013e31817e2c77
31. Shuster L.T., Rhodes D.J., Gostout B.S., Grossardt B.R., Rocca W.A. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65(2):161–6. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.08.003. Epub 2009 Sep 5.
32. Zhang X., Han T., Yan L., Jiao X., Qin Y., Chen Z.J. Resumption of Ovarian Function After Ovarian Biopsy/Scratch in Patients With Premature Ovarian Insufficiency. *Reprod Sci*. 2019;26(2):207–213. doi: 10.1177/1933719118818906. Epub 2018 Dec 12.