

Особливості метаболізму естрогенів при трансдермальній менопаузальній гормональній терапії: значення мікробіома та печінкових шляхів

О. А. Ночвіна

ТОВ «Інномед — пологовий будинок», м. Вінниця

Резюме

Метаболізм естрогенів — це складний фізіологічний процес, який суттєво впливає на ефективність та безпеку менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Трансдермальне введення естрогенів набуває все більшої популярності через здатність уникати першопрохідного печінкового метаболізму, що мінімізує вплив на синтез білків печінки та знижує ризик ускладнень, зокрема венозного тромбоемболізму. На відміну від пероральних форм, трансдермальні препарати забезпечують більш стабільний рівень гормонів у крові та чинять сприятливий вплив на серцево-судинну та метаболічну системи.

Останні дослідження підкреслюють важливу роль мікробіома кишечника у регуляції метаболізму естрогенів. «Естробіом» — сукупність бактеріальних генів, здатних метаболізувати естрогени, — має ключове значення для ентоерогепатичної циркуляції естрогенів через процеси декон'югації. Дисбіоз або зміни мікробіома можуть впливати на рециклінг гормонів, змінюючи їх системні концентрації та, відповідно, ефективність і безпеку МГТ.

Також печінкові ферментні системи, зокрема ізоформи цитохрому P450, кон'югація та сульфатація, відіграють важливу роль у біотрансформації естрогенів і їх метаболітів. Взаємодія між печінковим метаболізмом і активністю мікробіома формує динамічну систему, що впливає на біодоступність й активність гормонів.

Розуміння інтегрованої ролі трансдермальної терапії, мікробіома та печінкового метаболізму може допомогти оптимізувати лікування жінок в менопаузі, адаптуючи його до індивідуальних особливостей пацієнтки і покращуючи довгострокові результати.

Ключові слова: метаболізм естрогенів, трансдермальна гормональна терапія, менопауза, мікробіом кишечника, естробіом, печінковий метаболізм, цитохром P450, першопрохідний ефект.

FEATURES OF ESTROGEN METABOLISM IN TRANSDERMAL MENOPAUSAL HORMONE THERAPY: THE ROLE OF THE MICROBIOME AND HEPATIC PATHWAYS

О. А. Nochvina

LLC "Innomed — Maternity Hospital", Vinnytsia

Summary

Estrogen metabolism is a complex physiological process that significantly influences the outcomes of menopausal hormone therapy (MHT). Transdermal delivery of estrogens has become increasingly favored due to its ability to bypass first-pass hepatic metabolism, thereby minimizing alterations in liver protein synthesis and reducing the risk of adverse events such as venous thromboembolism. Unlike oral estrogen administration, transdermal formulations provide more stable serum hormone levels and have been associated with a more favorable cardiovascular and metabolic profile.

In recent years, the gut microbiome has emerged as an important modulator of estrogen metabolism. The "estrobolome," defined as the collection of enteric bacterial genes involved in estrogen metabolism, plays a crucial role in the enterohepatic circulation of estrogens through processes such as deconjugation. Dysbiosis or changes in the microbial community may alter estrogen recycling, affecting systemic hormone concentrations and potentially influencing the efficacy and safety of MHT.

Furthermore, hepatic enzymatic pathways, including cytochrome P450 isoforms, conjugation, and sulfation mechanisms, remain critical for the biotransformation of estrogens and their metabolites. The interplay between hepatic metabolism and microbiome activity forms a dynamic network that affects estrogen bioavailability and activity.

Understanding the integrated roles of transdermal hormone administration, gut microbiota, and hepatic metabolism may allow for the optimization of menopausal therapy, tailoring treatments to individual patient profiles and improving long-term health outcomes.

Key words: Estrogen metabolism, Transdermal hormone therapy, Menopause, Gut microbiome, Estrobolome, Hepatic metabolism, Cytochrome P450, First-pass effect.



Особливості харчової поведінки посідають ключове місце у тактиці ведення пацієнтів для підтримки їх здоров'я та благополуччя. У сучасному світі з його ритмом життя і стресами харчування — основа нашого життя та має, як лікувальні, так і профілактичні властивості. Оскільки дієтичні зміни можуть впливати на окремі системи організму та хронічні захворювання, особливої уваги заслуговує їхній вплив на гормональний статус, зокрема на метаболізм статевих гормонів. На фоні високої фізичної активності і стресу в жінок «фітнес-ентузіасток», прихильниць порад соціальних мереж, має бути особлива вимога до індивідуального раціонального харчування та вживання клітковини, щоб усунути енергетичні та нутрицевтичні дефіцити. Рослинні дієти, серед яких веганські, вегетаріанські набувають популярності як серед пацієнтів, так і серед лікарів, особливо у контексті контролю метаболічних станів та захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу, пременопауза, менопауза, первинна недостатність яєчників, функціональна гіпоталамічна аменорея, гіпо- та гіперестрогенні стани (міома матки, ендометріоз тощо). Встановлено, що рослинні дієти здатні регулювати гормональний фон та покращувати загальний стан здоров'я. Харчування впливає на гормональний статус як безпосередньо, так і опосередковано через взаємодію з мікробіотою кишечника та метаболітами, які активують нервові та ендокринні реакції. Перехід від традиційної білкової дієти до рослинної ініціює каскад гормональних змін, що зачіпають так звані гормони настрою, гормони росту та статеві стероїди. Зокрема, одне із досліджень порівнювало вплив ізоенергетичних дієт з високим вмістом білка та лактовегетаріанської дієти на рівні гормонів. Виявлено, що лактовегетаріанська дієта підвищувала концентрацію дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С) у плазмі та знижувала його екскрецію з сечею, а також впливала на рівні кортизолу та С-пептиду, формуючи метаболічний профіль, подібний до здорового голодування. Лактовегетаріанська дієта

включає молочні продукти, але виключає м'ясо, рибу та яйця. Ізоенергетична дієта має однакову кількість калорій, але різниться за складом макронутрієнтів (білки, жири, вуглеводи). Підвищення плазмового ДГЕА-С свідчить про активацію гормонального профілю, подібного до стану легкого голодування або адаптивного стресу, а зниження екскреції кортизолу та С-пептиду вказує на зменшення надниркових реакцій та інсулінової секреції, це описано як своєрідний метаболічний «відпочинок». Слід зазначити, що незважаючи на те, що дослідження було низької якості, продемонстровано вплив саме короткострокових змін в раціоні на гормональний баланс (наднирники та інсулін). При довготривалій дії результати можуть відрізнятися і це пов'язано з відмінними гормональними реакціями організму на гострий та хронічний стрес. Дослідження показують, що при голодуванні або зниженні калорійності дієти адаптивні зміни в печінці стимулюють вироблення попередників статевих гормонів, включно з ДГЕА. Тобто, ті ж шляхи метаболіч-

ного стресу, що активуються при голодуванні, можуть спрацювати і при переході на вегетаріанську дієту з обмеженою кількістю білка [Remer T. et al., 1998].

Для розуміння безпечного та раціонального застосування замісної гормональної терапії необхідно враховувати метаболізм естрогенів в організмі за рахунок процесу гідроксилювання ферментами CYP450: CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4 — 2-гідроксилювання та утворюється 2-ОН метаболіт (захисний), CYP3A4 і частково CYP1A1 — 16α-гідроксилювання з утворенням більш активного 16α-ОН метаболіту (табл. 1). Спосіб харчування може індукувати/інгібувати CYP-ферменти через активацію ядерних рецепторів (PXR, CAR), що змінює шляхи метаболізму естрогенів. Відмінності у ферментах (CYP) забезпечують гнучкість у розподілі патогенних метаболітів. Поліморфізми сприяють еволюційній перевазі — різна чутливість до рослинних токсинів і гормонів. Харчові компоненти активують PXR/CAR, а індукція CYP змінює метаболічні шляхи

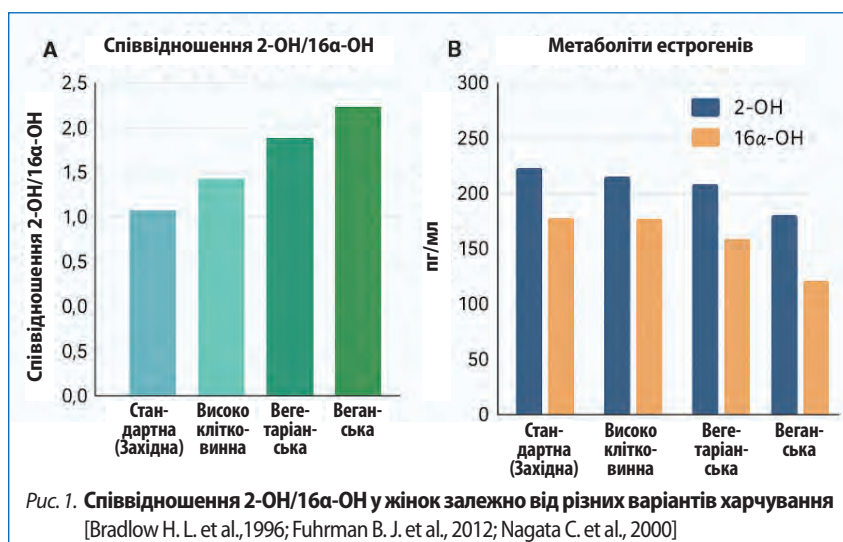
Таблиця 1. Характеристики метаболітів естрогенів 2-ОН та 16-ОН

Метаболіт	Утворюється з...	Фермент	Біологічна роль	Подальша доля	Що впливає на концентрацію
2-ОН естрон	з E1 або E2	CYP1A1 / CYP1A2	Слабкий, швидко виводиться, антипроліферативний	Метилується COMT → 2 MeO E1 → виводиться	Індолі з капустяних овочів, лігнани льону, рутин/катехіни з чаю та кави — впливають на експресію CYP1A2 і CYP3A4. Це збільшує активність 2-гідроксилювання (через CYP1A2/CYP3A4), сприяючи вищому співвідношенню 2-ОН/16-ОН * Генетичні варіанти COMT CYP1B1 змінюють реакцію на харчування: в дослідженнях із льоном зміни 2-ОН/16-ОН були залежні від генотипу А для CYP1B1 і COMT SNPs у CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4 теж пояснюють індивідуальні варіації співвідношень **
16α-ОН естрон	з E1	CYP3A4 / CYP3A5	Потужний, тривалий, імунний, проліферативний	Частково зв'язується з EP, повільно виводиться	Наявність поліморфізмів у CYP1A1/1B1/3A4 забезпечує індивідуальну відповідь на дієту. Еволюційно: такий механізм дозволяє пристосуватися до умов, де раціон містить гормонально активні речовини, зменшуючи захворюваність на гормон-залежні пухлини.

E1 – естрон; E2 – естрадіол; COMT (Catechol O Methyltransferase) — фермент, що метаболізує катехольні естрогени, зокрема 2-ОН естрон, 4-ОН естрон і естрадіол, шляхом метилювання (тобто нейтралізації їх реактивності); EP – естрогеновий рецептор

* Tsuchiya Y. et al., 2005; ** McCann S. E. et al., 2007





Таблиця 2. Типи дієт: «високо клітковинна», «вегетаріанська» та «веганська»

Компонент	Стандартна (західна)	Високо клітковинна	Вегетаріанська	Веганська
Оброблені продукти	Високий рівень оброблених продуктів, цукру, транс-жирів	Мінімізовано, із фокусом на цільні зерна, овочі, бобові та горіхи	Подібно до високо клітковинної — за рахунок виключення м'яса	Залишається низьким; видаляються усі продукти тваринного походження
Клітковина (г/день)	~10–15 г/день (значно нижче рекомендованих 25 г)	≥ 25 г/день (продукти: цільнозернові, овочі, бобові, горіхи)	~28 г/день; 33 % більше, ніж у м'ясоїдів	~ 44 г/день – найвищий рівень клітковини в дослідженнях
Тваринні продукти	Присутні — м'ясо, молочні продукти, яйця	По потребі включають, але не обов'язкові	Є молочні та яйця; відсутнє м'ясо	Відсутні повністю (м'ясо, молоко, яйця)
Фіто-естрогени (рівень)	Низький (зрідка – соя чи бобові)	Помірний (залежить від включення бобових)	Середній — часто присутні через споживання сої, бобових	Високий — через активне вживання сої (соеві продукти, тофу), льон
Масло та жири	Насичені жири – високі	Знижені за рахунок рослинних олій	Помірні — низькі насичені жири	Дуже низькі насичені жири, олеїнова + поліненасичена домінує
Калорійність	Висока (> 2 500 ккал/день), з дефіцитом клітковини	Помірна та збалансована	Помірна, достатня при грамотному підборі	Часто знижена

Примітка: представлені види дієт широко використовуються в епідеміологічних та клінічних дослідженнях. Основні відмінності: вміст клітковини, білків тваринного походження, фітоестрогенів, жирів та оброблених продуктів. Ці дієти прямо впливають на естрогеновий профіль, у т. ч. метаболіти (2-ОН та 16α-ОН). Фітохімічні компоненти їжі (наприклад, індоли, ізофлавоїди, поліфеноли) активують ядерні рецептори (зокрема PXR — pregnane X receptor та CAR — constitutive androstane receptor), які, в свою чергу, регулюють експресію ферментів цитохрому P450 (такі як CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4), що змінює шляхи гідроксилювання естрогенів — зокрема співвідношення 2-ОН/16α-ОН метаболітів. Овочі (особливо хрестоцвітні), соя, чай, льон містять речовини, які включають «перемікачі» в клітинах печінки. Ці перемікачі активують ферменти, які змінюють метаболізм естрогенів у більш безпечному напрямі — з утворенням 2-ОН метаболітів, які менш активні і потенційно знижують ризик раку молочної залози.

Наукові джерела: Fraser G. E. et al., 2003; Craig W. J., 2009; Slavin J. L., 2005; Turner-McGrievy G. M. et al., 2020; Trock B. J. et al., 2006; Davis B. C. et al., 2003.

естрогенів, це дозволяє організму адаптуватися до зовнішніх факторів (раціон, екологія) та мати захист від «гормонального стресу». В еволюційній перспективі такі біохімічні стратегії зменшують ризик гормон-залежних захворювань (рис. 1, табл. 2) [Tsuchiya Y. et al., 2005; Hossam Abdelmonem B. et al., 2024; McCann S. E. et al., 2007]. У жінок, що споживають багато рослинної їжі, переважає процес 2-гідроксилювання (менш активний метаболіт та швидко виводиться). Ризик естрогензалежних захворювань залежить саме від співвідношення метаболітів 2-ОН та 16-ОН, 4-ОН (2-ОН має антипроліферативний ефект, 4-ОН — «генетично-активний», 16α-ОН має сильну естрогенну активність, яка пов'язана з підвищеним ризиком естроген-залежних захворювань) (табл. 1).

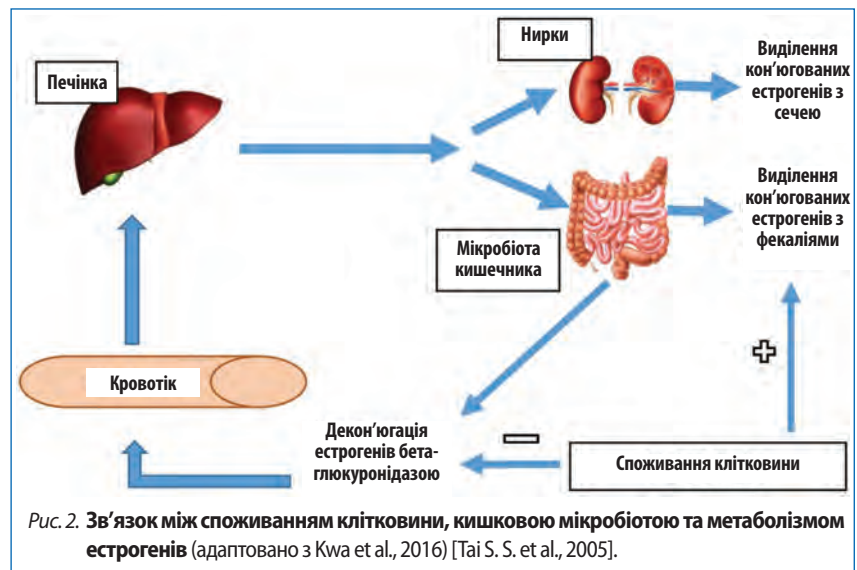
Співвідношення 2-ОН/16α-ОН є індикатором балансу між безпечним і потенційно шкідливим метаболізмом естрогенів. Відомо, що високотітковинна дієта та вегетаріанство сприяють збільшенню шляху 2-гідроксилювання, тоді як раціон із переважанням жирів та низькою кількістю клітковини збільшує 16α-гідроксилювання (рис. 1, табл. 2).

Мікробіота кишечника та гормони кишкового тракту також безпосередньо залежать від харчового раціону. Біоактивні компоненти рослинної їжі формують гормональну сигналізацію в кишечнику та системному кровотоці, що впливає на секрецію інсуліну та регуляцію апетиту. Рослинні дієти демонструють значний потенціал у контролі інсулінорезистентності, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та естрогензалежними та андрогензалежними станами. У рандомізованому клінічному дослідженні пацієнти, які дотримувалися вегетаріанської дієти протягом 24 тижнів, показали суттєве покращення глікемічного контролю та значніше зниження потреби у медикаментозному лікуванні порівняно з контрольною групою. Рослинна їжа стимулює вироблення гормонів ситості. Зокрема, у дослідженні, присвяченому чоловікам з ожирін-



ням і діабетом, веганські страви на основі соєвих продуктів викликали більший ефект насичення порівняно з обробленим м'ясом і сиром, що може сприяти зниженню апетиту та покращенню метаболічного контролю [Kahleova H. et al., 2011]. Соя є важливим компонентом багатьох рослинних дієт, що забезпечує значне споживання ізофлавонів-фітоестрогенів, здатних зв'язуватися з естрогеновими рецепторами та модулювати їх активність. Щоденне споживання соєвого білка у веганів може сягати 10–12 г, що частково пояснює вплив рослинних дієт на статеву гормональну систему. Соєві продукти застосовувалися як природний замінник гормональної терапії, зокрема у менопаузі, а також для зменшення ознак старіння шкіри. Окрім регуляції гормонального балансу, рослинна їжа є джерелом каротиноїдів, фенольних сполук і флавоноїдів, які мають виражену протизапальну та антиоксидантну активність. Ці властивості можуть мати профілактичний ефект при онкологічних захворюваннях, ішемічній хворобі серця, гіпертонії та метаболічних розладах. Рослинні дієти асоціюються зі зниженням ризику інсультів та покращенням контролю ваги. Систематичні огляди підтверджують їх ефективність у зниженні маси тіла та покращенні метаболізму у пацієнтів із діабетом 2 типу. Враховуючи індивідуальні потреби пацієнтів, важливо контролювати рівень ключових поживних речовин (вітаміну B12, заліза, незамінних жирних кислот) під час тривалого дотримання рослинних дієт. Регулярний моніторинг і персоналізовані дієтичні рекомендації є необхідними. Інструментом для оцінки гормонального статусу можуть бути спеціалізовані лабораторні панелі, які дозволяють отримати розгорнуту інформацію про гормональний профіль пацієнта у динаміці, що особливо корисно під час дієтичної терапії.

Таким чином, клітковина здатна знижувати рівень естрогену в крові та його активного проліферативного метаболіту 16-OH, змінюючи кишкову мікробіоту та зменшуючи декон'югацію та реабсорбцію естрогену. Прискорюючи



кишковий транзит та зв'язуючись з естрогеном у кишечнику, клітковина знижує концентрацію естрогену в сироватці крові та запобігає реабсорбції вільних гормонів, таких як 17β – естрадіол. Харчові волокна можуть змінювати кишкову мікробіоту та впливати на метаболізм естрадіолу через специфічну ферментативну активність, таку як β -глюкуронідаза [Suzuki R. et al., 2008]. Зазвичай естрогени циркулюють у всьому організмі, а досягаючи печінки інактивуються шляхом кон'югації. Інактивовані естрогени транспортуються до кишечника і виводяться. Однак, певні бактеріальні роди кодують β -глюкуронідазу, яка реактивує кон'юговані естрогени в кишечнику. Декон'юговані естрогени реабсорбуються та впливають на метаболізм естрогенів, підвищуючи їх рівень в крові (але не завжди і це залежить від багатьох факторів). Вплив клітковини на метаболізм естрогену може суттєво відрізнятися у різних людей, що визначається як індивідуальна варіабельність (рис. 2). Є дослідження, які показують, що додаткове вживання клітковини все ж таки знижує рівень естрогенів в крові. У рандомізованому контрольованому дослідженні у 62 жінок в періоді пременопаузи при збільшенні споживання клітковини від ~ 15 до 30 г/день знижувало рівні естрогену ($p < 0,002$) та естрадіолу ($p < 0,02$) [Rose D. P. et al., 1991], що спостерігалось і в іншому дослідженні [Kristine R. et

al., 2004]. Необхідні подальші дослідження, що допоможуть встановити комплексні взаємозв'язки між клітковиною, гормонами та загальним станом здоров'я.

У перименопаузі, ранній менопаузі, при первинній недостатності яєчників нестабільність рівнів естрогену може викликати припливи, порушення сну, зміну настрою, втрату кісткової маси. Клітковина допомагає стабілізувати гормональні рівні, утримуючи нижчий базальний рівень естрогенів та обмежуючи пікові коливання, що може зменшити ендो-/параменопаузальні симптоми. У постменопаузі, коли основне джерело естрогену — периферична ароматизація, високоволокняна дієта може зменшити циркуляцію гормонів і потенційно підвищити рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), — ще один шлях зняття гормонального навантаження. Слід враховувати, що в певному віці або внаслідок сучасних модних тенденцій жінки внаслідок їх стилю поведінки та харчування мають нижчі рівні естрогенів через менше споживання жирів і білку. Необхідно вибачено обирати замісну гормональну терапію на фоні такого дефіциту враховуючи вплив клітковини й вегетаріанської дієти на метаболізм естрогенів:

- зниження біодоступності ендогенних естрогенів на ~ 40 % у групі з підвищеним вмістом клітковини;



- зменшення активності β -глюкуронідази у кишечнику, що знижує де-глюкуронізацію естрогенів і їх реабсорбцію (потрапляння в системний кровообіг) [Sepkovic D. W. et al., 2009; Warshowsky A., 2018; Gorbach S. L. et al., 1987; Low Dog T. et al., 2005];
- здатність клітковини зменшувати ентерогепатичну циркуляцію, що призводить до зниження рівня циркулюючих естрогенів через підвищене виділення з калом [Rose D. et al., 1991].

Естрогени препаратів менопаузальної гормональної терапії (МГТ) пероральної форми застосування, мають перший шлях проходження крізь печінку, де $\sim 95\%$ дози метаболізується до естрогену та кон'югатів. За перорального шляху введення має місце високий рівень естрадіолу та подальший естрогенний вплив на печінку, що стимулює синтез ГЗСГ, білків гострофазового запалення та факторів згортання, а це своєю чергою збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень, у т. ч. й тромбоемболії легеневої артерії [Kuh H., 2005].

Трансдермальні естрогени мають зовсім інший метаболізм, а саме [Kuh H., 2005; Janice L. et al., 2025]:

- відсутній ефект першого проходження крізь печінку, тому ефект на печінкове перетворення естрогенів та їх вплив на систему цитохрому та синтез білків, які беруть активну участь у запаленні та згортанні крові, мінімальний; через це спостерігаються нижчі ризики венозного тромбоемболізму порівняно з пероральними формами;
- в печінці відсутня активація ГЗСГ, відсутнє пригнічення анаболізму (естрадіол стимулює анаболізм, якщо концентрація ГЗСГ занадто висока, він зв'язує естрогени, тому анаболізм знижується);
- відсутнє пригнічення інсуліно-подібного фактора росту 1 (IGF-1) — гормону, який стимулює ріст тканин, регенерацію, анаболізм, особливо у м'язах, кістках та шкірі. Його дія перехреснується з дією статевих гормонів (естрогенів, тестостерону). ГЗСГ напряму не зв'язує IGF-1, але впливає

на нього опосередковано через гормональний баланс. За високого рівня ГЗСГ менше вільного тестостерону, естрадіолу, тому менше стимуляції ростових процесів та зменшується активність IGF-1 або знижується його рівень (через зниження загального анаболічного фону). Трансдермальні естрогени — це спосіб надати організму естрогенну підтримку, зберігаючи фізіологічний рівень IGF-1;

- зберігаються постійні фізіологічні рівні естрадіолу в крові без різких підвищень та провалів;
- у механізмі дії відсутня залежність від мікробіому кишечника та його фізіологічного стану;
- відсутній вплив на активність β -глюкуронідази у кишечнику і на де-глюкуронізацію естрогенів та їх реабсорбцію;
- існують переваги для печінкового, жирового й ліпідного профілю;
- відсутній вплив на метаболізм інших препаратів та алкоголю;
- відсутня активація тромбоутворення. Пероральні естрогени метаболізуються печінці, спричиняючи підвищення факторів згортання та С-реактивного білка (зокрема, їх застосування асоціюється з підвищеним ризиком венозного тромбоемболізму — ВТЕ). У той же час трансдермальні форми естрадіолу не підвищують ризик ВТЕ, а вплив на гемостаз/печінковий білковий синтез є мінімальним або відсутнім [Scarabin P. Y., 2018; Canonico M. et al., 2008; Rovinski D. et al., 2018; Mohammed K. et al., 2015].

У жінок зі зниженими базовими рівнями естрогенів (через вік, стрес, гінекологічну патологію, дієту, спорт або вегетаріанство) трансдермальні форми МГТ забезпечують ефективну підтримку гормонального балансу з меншими ризиками.

Лензетто — єдина трансдермальна форма естрадіолу у виді спрею в Україні.

Препарат Лензетто є інноваційним засобом гормональної замісної терапії, який застосовує технологію дозованого трансдермального розпилення (MDTS) для доставки

17 β -естрадіолу. Одна доза спрею (90 мкл) містить естрадіол 1,53 мг (у вигляді гемігідрату 1,58 мг) (табл. 3). Вказана форма естрадіолу є біоідентичною до ендогенного 17 β -естрадіолу, що забезпечує природний зв'язок з естрогеновими рецепторами [Panay N. et al., 2010].

До складу Лензетто також входять:

- октисалат (2-етилгексилсаліцилат) — покращує проникнення естрадіолу через роговий шар шкіри шляхом підвищення плинності міжклітинних ліпідів та затримки діючої речовини на поверхні шкіри. Він збільшує трансдермальне проникнення естрадіолу приблизно на 30 %, що дозволяє зменшити дозу при досягненні терапевтичного ефекту [Thomas B. J. et al., 2004];
- 96 % етанол — діє як розчинник та проникність-індуктор, знижуючи бар'єрні властивості рогового шару шкіри та забезпечуючи швидке всмоктування препарату [Williams A. C. et al., 2007].

Особливості застосування Лензетто

Середній час висихання після нанесення спрею становить близько 90 секунд, що забезпечує комфортність використання без липкості або подразнення [Pendlington R. U. et al., 2001]. Завдяки MDTS-системі Лензетто:

- забезпечується рівномірний розподіл дози на шкірі;
- можливий індивідуальний підбір дозування;
- досягається висока комплаєнтність;
- не потрібен частий контроль або зміни, як у випадку з пластирами.

Клінічна ефективність і безпека препарату підтверджена сучасними фармакологічними підходами до трансдермальної доставки ліків [Parhi R. et al., 2018].

Наразі не існує прямих порівняльних досліджень фармакокінетичних характеристик між таблетованими препаратами МГТ, трансдермальними гелями та спреєм Лензетто. У зв'язку з цим не рекомендується порівнювати дози



між цими формами препаратів, на-
томість слід орієнтуватися на дані
клінічних досліджень, наведені в
таблиці 3.

Дози препарату Лензетто були ви-
значені на основі досягнення те-
рапевтичних рівнів естрадіолу в
крові, а також клінічного ефекту у
вигляді редукції клімактеричних
симптомів. Водночас варто зазна-
чити, що еквівалентність доз між
різними формами МГТ (таблетки,
гелі, спреї) не є повною і повинна
інтерпретуватися з обережністю.

Було досліджено безпечність щоденного застосування 1–3 доз спрею Лензетто, які рекомендовані як ефективні та безпечні для жінок у постменопаузальному періоді — стані, який характеризується мінімальними рівнями ендogenous естрадіолу без використання замісної терапії (табл. 4).

Естрадіол, що міститься у спреї Лензетто, проникає безпосередньо в системний кровотік, обминаючи кишковий і печінковий метаболізм першого проходження. Це знижує залежність дії препарату від мікробіому кишечника, функціонального стану епітелію шлунково-кишкового тракту та активності ферментних систем печінки, що мають відношення до коагуляції, ліпідного обміну та детоксикації [Sietsema W. K. et al., 2011]. Така фармакокінетика дозволяє, при оцінці співвідношення користі та ризику, призначати трансдермальні форми естрогенів жінкам з гіпертригліцеридемією або іншими метаболічними порушеннями, які не є абсолютними протипоказаннями до МГТ [Castelo-Branco C. et al., 2014].

Режими комбінованої терапії Лензетто

У перименопаузі та ранній постменопаузі рекомендується циклічний режим застосування Лензетто з додаванням прогестину, що дозволяє зберігати менструальноподібні кровотечі за згодою жінки. Такий підхід є фізіологічним у цей період та психологічно прийнятним для частини пацієнток. З впровадженням 28-денного циклу прийому без перерв менопаузальна гормональ-

Таблиця 3. Дози препаратів для менопаузальної гормональної терапії [Davis S. R. et al., 2023]

Препарат	Низька доза	Середня доза	Найвища доза
Кон'юговані естрогени	0,3–0,45 мг	0,625 мг	1,25 мг
17β-естрадіол	0,5 мг	1,0 мг	1,5–2,0 мг
Естрадіолу валерат	0,5 мг	1,0 мг	2,0 мг
Естріол	1,0–2,0 мг	—	—
Естрадіоловий пластир	25–37,5 мкг	50 мкг	75–100 мкг
Естрадіоловий гель	0,5 мг	1,0 мг	1,5 мг
Гель естрадіолу гемігідрату	0,75 мг (1 натискання)	1,5 мг (2 натискання)	2,75–3,0 мг (3–4 натискання)
Трансдермальний спрей естрадіолу гемігідрату	1,53 мг (1 натискання)	3,06 мг (2 натискання)	4,50 мг (3 натискання)

Таблиця 4. Дози прогестинів при менопаузальній гормональній терапії з естрогенами [Mueck A. O. et al., 2018]

Послідовне призначення прогестерону — щоденне введення протягом 12–14 днів для захисту ендометрію

Препарат	У комбінації з низькими дозами естрогенів	У комбінації з середніми / високими дозами естрогенів
Дидрогестерон (перорально)	5 мг	10 мг
Мікронізований прогестерон (перорально)	200 мг (ефективність нижчої дози не встановлена)	200 мг
Медроксипрогестерону ацетат (перорально)	5 мг	5–10 мг
Норетистерону ацетат (перорально)	1,25–2,5 мг	2,5–5 мг
Пластир з норетистерону ацетатом і естрадіолом	—	Вивільнення 0,140–0,250 мг/добу

Тривале призначення прогестерону — щоденне введення для захисту ендометрію

Препарат	У комбінації з низькими дозами естрогенів	У комбінації з середніми / високими дозами естрогенів
Дидрогестерон (перорально)	2,5–5 мг	5–10 мг
Дроспіренон (перорально)	2,0 мг	—
Мікронізований прогестерон (перорально)	100 мг	100 мг для середньої дози естрогенів (однак, ця доза не забезпечує достатнього захисту ендометрію з високими дозами естрогенів)
Медроксипрогестерону ацетат (перорально)	2,5 мг	2,5–5 мг
Норетистерону ацетат (перорально)	0,1 мг для дози естрадіолу 0,5 мг 0,5 мг для дози естрадіолу 1,0 мг	1,0–2,5 мг
Пластир з норетистерону ацетатом і естрадіолом	—	Вивільнення 0,140–0,250 мг/добу
Пластир з левоноргестрелом і естрадіолом	—	Вивільнення 0,015 мг/добу
Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом	Пристрій вивільняє 20 мкг/добу	

Інші варіанти

Тиболон	1,25–2,5 мг/добу
Кон'юговані естрогени + базедоксифен	0,25 + 20 мг/добу



на терапія стає безперервною, що позитивно впливає на комплаєнс та стабільність дії. У монофазному режимі (щоденне застосування Лензетто разом з прогестином) досягається переведення ендометрію в атрофічний або неактивний стан, що виключає менструальноподібні кровотечі. Однак у перші місяці або навіть роки лікування можливі мажучі, проривні або точкові кров'яністі виділення. Тому монофазну схему доцільно розпочинати через 1–2 роки після остаточного припинення менструацій, коли ендометрій уже зазнав інволютивних змін і ймовірність кровотеч є мінімальною (табл. 4).

Кишечник і мікробіом: критичні чинники для пероральних форм, але не для Лензетто

Лензетто має принципові переваги, а саме ефекти не залежать від кишечника, мікробіому та печінкового метаболізму. На відміну від пероральних форм МГТ, спрей Лензетто (17β-естрадіол) діє через трансдермальний механізм доставки, що дозволяє препарату потрапляти безпосередньо в системний кровообіг, обминаючи шлунково-кишковий тракт і печінку. Це є ключовою відмінністю, що визначає вищу біодоступність, передбачуваність дії та безпечність у довгостроковій перспективі.

Пероральні естрогени піддаються інтенсивному метаболізму в печінці та кишечнику, що зумовлює високу інтеріндивідуальну варіабельність ефекту. Цей процес залежить від:

- стану мікробіоти кишечника;
- рівня кишкових ентероглукуронідаз, що впливають на реактивацію кон'югованих естрогенів;
- дієти, яка модулює активність ферментних систем та швидкість транзиту;
- супутніх гастроентерологічних порушень.

Таким чином, ефект таблетованої МГТ може варіювати залежно від харчування, складу мікробіому та функції печінки.

На відміну від цього, ефективність Лензетто не залежить від вищезазначених чинників. Препарат не взаємодіє з ензимними системами кишечника та не активує шляхів, пов'язаних з кишковим обміном естрогенів, зокрема не стимулює утворення метаболітів 16α-гідроксіестрону (16-ОН) — відомого проліферативного метаболіту, що асоціюється зі стимуляцією ендометрію та росту міоми.

Відсутність у Лензетто ефекту «першого проходження» крізь печінку — запорука метаболічної безпеки

Усі пероральні естрогени проходять крізь печінку до моменту потрапляння в системну циркуляцію, що супроводжується:

- стимуляцією синтезу тригліцеридів;
- підвищенням коагуляційного потенціалу;
- змінами в синтезі білків печінки, таких як ГЗСГ, С-реактивний білок, фактори згортання.

Натомість трансдермальний естрадіол (Лензетто) уникає цих ефектів, що клінічно реалізується у:

- мінімальному впливі на коагуляцію;
- відсутності підвищення тригліцеридів;
- нейтральності до функції щитоподібної залози (не змінює рівень тиреотропного гормону);
- відсутності системного впливу на мікробіом кишечника.

Таким чином, ефективність і безпека Лензетто є стабільними незалежно від дієти, метаболічного статусу, активності мікрофлори кишечника або ферментних систем печінки.

Клінічні особливості Лензетто — вибір в наступних ситуаціях:

- гіпертригліцеридемія;
- захворювання печінки (не гострі стани, відповідно до інструкції);
- синдромом подразненого кишечника або інші захворювання шлунково-кишкового тракту;
- варіабельна мікробіота після антибіотикотерапії;
- вживання клітковини в підвищеній кількості (вегани, вегетаріанці);
- при функціональній гіпоталамічній аменореї (стабільна постійна концентрація в крові, без значних коливань, тромботична та метаболічна безпека);
- низькі тромборизики.

Лензетто може бути кращим вибором, ніж пероральні форми МГТ, оскільки його фармакокінетика залишається стабільною і передбачуваною, не залежить від стану травного тракту і зменшує утворення агресивних метаболітів, таких як 16-ОН.

Отже, з огляду на вплив харчування, мікробіоти кишечника та функції печінки на метаболізм естрогенів при застосуванні пероральних форм МГТ, трансдермальна форма естрадіолу Лензетто демонструє низку клінічно значущих переваг. Її дія не залежить від стану шлунково-кишкового тракту, дієтичних впливів або кишкової мікрофлори, не стимулює утворення агресивних метаболітів 16-ОН та 4-ОН, а також не спричиняє небажаних змін у коагуляційній, ліпідній та запальній системах. Це забезпечує Лензетто провідне місце серед сучасних трансдермальних форм МГТ з високим профілем безпеки, особливо у пацієнок з метаболічними порушеннями, гастроентерологічними захворюваннями, гіпертригліцеридемією або у прихильниць рослинних дієт з високим вмістом клітковини.

Надійшла: 18.06.2025

Відомості про автора

Олена Анатоліївна Ночвіна, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Адреса: ТОВ «Інномед — пологовий будинок», вул. Стрілецька, 7, м. Вінниця

