

Трансдермальна менопаузальна терапія естрогенами та серцево-судинна безпека: від фармакокінетики до клінічної практики

О. А. Ночвіна

ТОВ «Інномед — пологовий будинок», м. Вінниця

Резюме

Трансдермальна менопаузальна терапія естрогенами (Лензетто) демонструє високу ефективність та безпеку при лікуванні симптомів менопаузи, зокрема вазомоторних розладів. Фармакокінетично спрей створює локальне депо у дермі, забезпечуючи поступове та контрольоване надходження естрадіолу в системний кровотік без ефекту першого проходження крізь печінку, що зменшує утворення неактивних метаболітів та факторів, які впливають на гемостаз.

Клінічні дані свідчать, що трансдермальна терапія модулює структуру та якість ліпопротеїнів (високої та низької щільності), впливаючи на їх кардіометаболічні властивості. Такий ефект відкриває нові перспективи для пом'якшення серцево-судинного ризику у жінок у постменопаузі, особливо тих, хто потребує низьких і контрольованих системних доз естрогену. Трансдермальний спрей гарантує точне дозування, комфорт і мінімальний контакт із активною речовиною, підвищуючи зручність терапії.

Ключові слова: трансдермальна естрогенотерапія, естрадіол, кардіометаболічна безпека, дисліпідемія, постменопауза, фармакокінетика, клінічна практика, лензетто.

TRANSDERMAL MENOPAUSAL ESTROGEN THERAPY AND CARDIOVASCULAR SAFETY: FROM PHARMACOKINETICS TO CLINICAL PRACTICE

О. А. Nochvina

LLC "Innomed — Maternity Hospital", Vinnytsia

Summary

Transdermal menopausal estrogen therapy (Lenzetto) demonstrates high efficacy and safety in managing menopausal symptoms, particularly vasomotor disturbances. Pharmacokinetically, the spray creates a local dermal depot, ensuring gradual and controlled estradiol delivery into the systemic circulation while bypassing first-pass hepatic metabolism, reducing the formation of inactive metabolites and factors that affect hemostasis.

Clinical data indicate that transdermal therapy modulates the structure and functional quality of lipoproteins (LDL and HDL), with potential cardiometabolic benefits. This mechanism provides novel opportunities to mitigate cardiovascular risk in postmenopausal women, particularly those requiring low, precisely controlled systemic estradiol doses. The MDTs spray Lenzetto ensures accurate dosing, comfort, and minimal contact with the active substance, enhancing the convenience of therapy.

Key words: transdermal estrogen therapy, estradiol, cardiometabolic safety, dyslipidemia, postmenopause, pharmacokinetics, clinical practice, Lenzetto.

Вазомоторні симптоми, що супроводжують пери- та постменопаузу, є наслідком естрогенного дефіциту та здатні значно погіршувати якість життя жінок. Гормональна терапія залишається основним методом лікування при цих симптомах і є єдиним підходом, ефективність якого доведена численними клінічними дослідженнями [Kaiser et al., 2001; Samsioe, 2004]. Вибір оптималь-

ної терапевтичної стратегії включає не лише тип препарату — (естроген або комбінацію естроген-прогестоген), — але й шлях введення, що визначає безпеку, ефективність і прихильність пацієнтки до методу терапії.

Дослідження показують, що майже 75 % жінок припиняють прийом препаратів менопаузальної гормональної терапії

(МГТ) протягом двох років після початку терапії, що переважно пов'язано з побічними ефектами, включно з болючістю молочних залоз, вагінальними кровотечами, збільшенням маси тіла та страхом розвитку кардіологічних та онкологічних ускладнень [Mattsson et al., 1999; Sturdee et al., 2008]. Застосування низьких або наднизьких доз гормонів, особливо при трансдермальному вве-



денні, значно зменшує частоту цих явищ, а також побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання та біль у животі [Cano, 1994; Hirvonen, 1997; Archer, 2003; Simon, 2006].

Традиційні пероральні форми естрогенів залишаються найпоширенішим методом введення, однак вони мають низку фізіологічних обмежень. Пероральний прийом супроводжується значним метаболізмом у кишечнику та печінці (ефект першого проходження), що призводить до потреби прийому високих доз для досягнення терапевтичних концентрацій естрадіолу. Це, у свою чергу, підвищує ризик розвитку венозного тромбоемболізму, жовчнокам'яної хвороби, збільшує рівень тироксин-зв'язувального глобуліну та тригліцеридів, а також вимагає обережності застосування при хронічному панкреатиті [Magnusson et al., 2001]. Крім того, пероральний естрадіол метаболізується до естрогену та його кон'югатів, що характеризуються меншою естрогенною активністю і можуть проявляти непередбачувані фармакологічні ефекти [Gleason et al., 2005; Campagnoli et al., 1999].

Трансдермальна гормональна терапія

Трансдермальна гормональна терапія (ТДГТ) дозволяє уникнути метаболізму першого проходження крізь печінку, забезпечуючи безпосереднє потрапляння активного естрадіолу у системний кровотік. Це дає змогу застосовувати нижчі дози, підтримувати фізіологічне співвідношення естрадіолу та естрогену, а також мінімізувати стимуляцію печінкових білків [Balfour & Heel, 1990; Chetkowski et al., 1986]. ТДГТ забезпечує більш стабільні концентрації гормону в крові, зменшуючи коливання, характерні для пероральних препаратів, що особливо важливо для послідовного контролю симптомів [Scott et al., 1991; Мінкін, 2004].

Сучасні системи трансдермальної доставки ліків включають пластирі, гелі, креми та спреї, що забезпечують контрольоване та тривале вивільнення естрадіолу, підвищують прихильність до лікування та зменшують частоту дозування [Qu et al., 2022; Phatale et al., 2022; Ramadon et al., 2022; Sabbagh & Kim, 2022]. Недоліком трансдермаль-

них гелів може бути відчуття липкості або жирності на шкірі, велика площа нанесення, а також складність проникнення через шкірний бар'єр, що може впливати на швидкість настання терапевтичного ефекту.

Шкіра, як ключовий бар'єр для трансдермальної доставки, складається з епідермісу та дерми. Епідерміс, основний фізичний бар'єр, включає роговий, зернистий та базальний шари, де роговий шар забезпечує високогідрофобний бар'єр завдяки щільно укладеним кератиноцитам у ліпідній матриці [Supe & Takudage, 2021; Honari, 2017; Kitaoka et al., 2016]. Проникнення через шкіру здійснюється трьома шляхами: міжклітинним, трансклітинним та апендикулярним [Mardhiah Adib et al., 2016; Lademann et al., 2013; Prow et al., 2011], а ефективність цього процесу залежить від ліпофільності, розміру та заряду молекул.

Базальна мембрана між епідермісом і дермою складається з ламінінів, колагенів, протеогліканів та гіалуронової кислоти і додатково регулює проникнення великих молекул. Кровоносні судини під мембраною забезпечують системну абсорбцію і контроль концентрації препарату в крові, що критично для ефективності трансдермальної терапії [Yang et al., 2017; Qindeel et al., 2020; Xu et al., 2024].

Таким чином, ТДГТ поєднує науково обґрунтовані фармакокінетичні переваги з високою прихильністю пацієнток, дозволяючи ефективно контролювати вазомоторні симптоми менопаузи при мінімізації побічних ефектів і системного навантаження на печінку.

Хоча як пероральна, так і трансдермальна МГТ довели ефективність у полегшенні симптомів менопаузи, між цими шляхами існують суттєві відмінності, що впливають на безпеку та сприйняття режиму терапії пацієнтками. Пероральне введення естрогену піддається значному метаболізму в кишечнику та печінці, що супроводжується стимуляцією синтезу печінкових білків [Balfour & Heel, 1990]. Для компенсації цього метаболізму пероральні естрогени потребують відносно високих доз для досягнення терапевтичного рівня естрадіолу в крові.

Екстенсивний метаболізм пероральних естрогенів призводить до утворення естрогену та його кон'югатів із нижчою естрогенною активністю, ніж естрадіол, що підвищує співвідношення естрогену до естрадіолу в крові, протилежно фізіологічному стану пременопаузи [Gleason et al., 2005]. Деякі метаболіти кон'югованих естрогенів, що формуються під час метаболізму першого проходження, можуть проявляти антиестрогенну або невизначену фармакологічну активність [Campagnoli et al., 1999].

Трансдермальні препарати доставляють естрадіол безпосередньо в системний кровотік, минаючи кишковий і печінковий метаболізм [Balfour & Heel, 1990], що дозволяє підтримувати більш фізіологічне співвідношення естрадіолу та естрогену [Chetkowski et al., 1986]. Це забезпечує стабільні концентрації гормону в крові, уникаючи денних піків та спадів, характерних для пероральних форм, і сприяє послідовному контролю симптомів [Scott et al., 1991; Мінкін, 2004].

До настання менопаузи ендогенний естроген відіграє ключову роль у підтримці метаболізму ліпідів. Дефіцит естрогену в перименопаузальний і постменопаузальний періоди асоціюється зі збільшенням рівня холестерину (ліпопротеїдів низької щільності — ЛПНЩ) і тригліцеридів та зниженням ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [Menon & Vongpatanasin, 2006]. Екзогенне введення естрогенів покращує ліпідний профіль, проте ліпідний ефект пероральних і трансдермальних форм відрізняється (табл. 1).

Доведено, що як пероральні, так і трансдермальні естрогени підвищують рівень ЛПВЩ та знижують загальний холестерин і ЛПНЩ [Sacks & Walsh, 1994; Hanggi et al., 1997; Shulman et al., 2003]. Однак в деяких дослідженнях продемонстровано, що вплив ТДГТ на ліпідний спектр значно відрізняється та не спостерігається зниження ЛПНЩ.

Клінічні дослідження демонструють, що на фоні пероральної МГТ спостерігається зниження рівня ЛПНЩ та підвищення ЛПВЩ [Sacks & Walsh, 1994; Hanggi et al., 1997; Shulman et al., 2003]. На перший погляд, ці зміни виглядають кардіопротекторними. Проте,



аналіз механізмів показує, що кількісні зміни ліпопротеїдів не завжди відображають їхню функціональну якість та атерогенність, а отже, не забезпечують достовірного прогнозу серцево-судинних наслідків.

Структурні та функціональні зміни ЛПНЩ при пероральній МГТ

Пероральне введення естрогенів призводить до стимуляції ферментів печінки та підвищеного синтезу тригліцеридів (ТГ). Зростання ТГ впливає на фізико-хімічну структуру ЛПНЩ: холестеринові ефіри в їхньому ядрі частково заміщуються тригліцеридами, утворюючи дрібніші, щільніші та багаті на ТГ часточки [McNamara et al., 1992]. Дрібні ЛПНЩ швидше проникають у субендотеліальний простір і більш схильні до окислення [Wakatsuki et al., 2002]. Окиснені ЛПНЩ є потужними атерогенними агентами: вони стимулюють запальну відповідь у бляшці, сприяють її нестабільності та підвищують ризик серцево-судинних катастроф [Ehara et al., 2001]. Таким чином, зниження загального рівня ЛПНЩ не відображає реальну атерогенність частинок. Це демонструє, що лише кількісні зміни ліпопротеїнів не є достатнім предиктором серцево-судинного ризику.

Пероральні естрогени підвищують рівень ЛПВЩ, однак одночасно збільшують синтез сироваткового амілоїду А (САА), який інтегрується в ЛПВЩ і порушує їхню антиатерогенну, антиоксидантну та протизапальну функцію [Liang et al., 1996; Kisilevsky & Subrahmanyam, 1992]. Підвищення САА пояснює, чому навіть при високому рівні ЛПВЩ функціональна здатність цих часточок може бути знижена, а кардіопротективний ефект — частково втрачений.

Пероральні естрогени також підвищують С-реактивний білок (СРБ), маркер судинного запалення і предиктор інфаркту та інсульту, одночасно знижуючи рівень інсуліноподібного фактора росту-1, що додатково послаблює протизапальну дію [Van Baal et al., 1999; Weissberger et al., 1991; Pasceri et al., 2000].

Таблиця 1. Різний вплив пероральних та трансдермальних естрогенів на ліпіди та фактори згортання крові [Kopper N. W. et al., 2008]

Показник	Пероральні естрогени	Трансдермальні естрогени
Загальний холестерин	↓	↓
ЛПВЩ	↑	↑
ЛПНЩ-Х	↓	↓
Тригліцериди	↑	Нейтральний або ↓
Активність АПК	↓	Нейтральний
С реактивний білок	↑	Нейтральний
Антитромбін III	↓	Нейтральний
Фібриноген	↓	↓
Активність фактора згортання VII	Нейтральний	↓
Фактор фон Віллебранда	↑	Нейтральний або ↓
Фрагменти протромбіну 1 та 2	↑	Нейтральний або ↓

Трансдермальна МГТ та дисліпідемії

На відміну від пероральної, трансдермальна МГТ доставляє естрадіол безпосередньо в системний кровоток, минаючи печінку і метаболізм першого проходження. Це забезпечує:

- збереження фізіологічної структури ЛПНЩ — більша частка холестеринових ефірів, менше ТГ; частки більші, менш щільні, менш схильні до окислення [Wakatsuki et al., 2002];
- нейтральний вплив на ТГ [Menon & Vongpatanasin, 2006];
- збереження функції ЛПВЩ — САА не підвищується, ЛПВЩ залишаються антиатерогенними [Abbas et al., 2004];
- нейтральний або знижувальний вплив на С реактивний білок (СРБ), що підтримує протизапальні та судиннопротекторні ефекти [Sattar et al., 1999; Decensi et al., 2002].

Клінічні наслідки застосування різних видів МГТ

Пероральна МГТ формує оманливе зниження ЛПНЩ, за рахунок одночасного підвищення атерогенності частинок ЛПНЩ, ТГ, САА, СРБ та тромботичного потенціалу. Трансдермальна МГТ підтримує фізіологічну структуру та функцію ліпопротеїнів, що зберігає кардіопротективний ефект. Для жінок із гіпертригліцеридемією або метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП) трансдермальна МГТ більш обґрунтована: у дослідженні (n = 368) поширеність МАСХП знизилася з 24 % до 17,3 % у трансдермальній групі, а у пероральній групі зросла з 25,3 %

до 29,4 % [Суханова А. А., 2025; Kim S. E. et al., 2023]. Тип прогестину також впливає на ліпідний профіль: натуральний прогестерон та дидрогестерон мають сприятливий профіль, синтетичні прогестини можуть нейтралізувати ефект естрогенів [Polyzos et al., 2022]. Рекомендації Європейського товариства з мено- та андропаузи (EMAS, 2020) та Американського товариства клінічної ендокринології (AAACE, 2006) підкреслюють, що статини залишаються основою лікування дисліпідемій, МГТ не повинна використовуватися як основний метод корекції ліпідного профілю, а трансдермальна МГТ є оптимальним вибором у жінок із МАСХП або підвищеними ТГ [Anagnostis et al., 2020]. Зниження ЛПНЩ на фоні пероральної МГТ не відображає реального кардіопротекторного ефекту, оскільки структурні та функціональні зміни ЛПНЩ та ЛПВЩ, підвищення ТГ, САА і СРБ формують підвищений атерогенний та запальний потенціал. Трансдермальна МГТ забезпечує більш фізіологічний ліпідний профіль і є більш безпечною з точки зору серцево-судинних ризиків. Пероральні естрогени підвищують ризик венозного тромбоемболізму, жовчокам'яної хвороби, а також рівень тироксин-зв'язувального глобуліну (можлива корекція дози тироксину) та тригліцеридів при гіпертригліцеридемії. Трансдермальна МГТ дозволяє застосовувати нижчі дози гормонів, мінімізуючи системні побічні ефекти, включаючи болючість молочних залоз і вагінальні кровотечі [Hirvonen, 1997].

Трансдермальна МГТ забезпечує кардіопротективний ефект не лише через кількісні зміни ліпідів, а й через збереження їхньої якості та антиатерогенної функції. Вона практично не впливає на

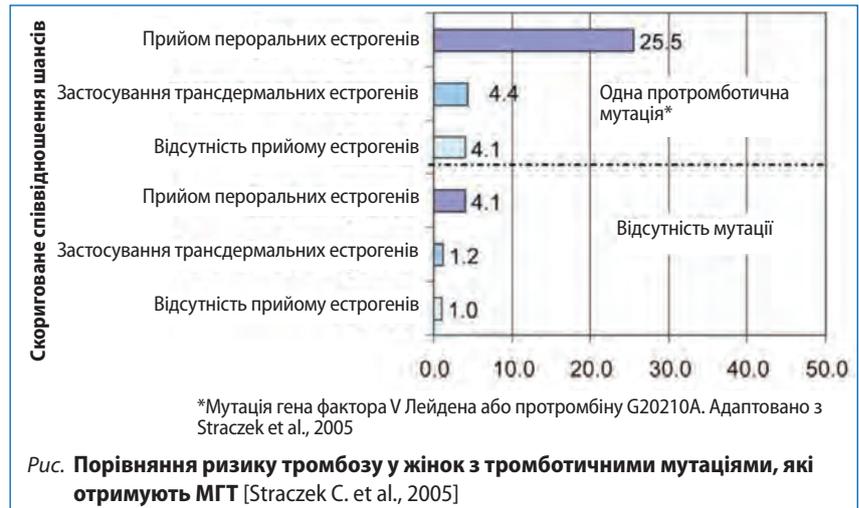


активність активованого протеїну С (АПС) — потужного природного антикоагулянта, який інгібує тромбін і знижує схильність до утворення тромбів. Знижена активність АПС асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних катастроф, включно з венозними та артеріальними тромбозами [deVisser et al., 1999; Rodeghiero & Tosetto, 1999]. Пероральна МГТ може зменшувати інгібуючу активність АПС, потенційно сприяючи розвитку резистентності до АПС та підвищенню тромботичного ризику [Oger, 2003], тоді як трансдермальна МГТ мінімально впливає на АПС, що робить її більш безпечною щодо тромботичних ускладнень [Oger et al., 2003; Post et al., 2003].

Сучасні дані, зокрема отримані під час пандемії COVID-19, підкреслюють переваги трансдермальної МГТ у контексті підвищеного тромботичного ризику, пов'язаного зі специфічною імунною відповіддю на SARS-CoV-2. Дослідження демонструють, що трансдермальні естрогени можуть чинити імуномодуючий ефект — знижувати рівень прозапальних цитокінів і покращувати антивірусну резистентність клітин, що є критичним у тяжкому перебігу COVID-19 [Mwimanzi F. et al., 2022]. Шведське національне когортне дослідження підтверджує, що трансдермальний шлях введення естрогенів асоціюється з нижчим ризиком серцево-судинних ускладнень порівняно з пероральними формами, що робить доцільним перехід на трансдермальну МГТ у жінок, які отримують терапію під час або після перенесеного COVID-19 [Johansson T. et al., 2024].

Екзогенне введення естрогенів також впливає на рівні та активність ключових факторів згортання крові. Антитромбін III (АТ III) — природний інгібітор згортання, дефіцит якого підвищує ризик тромбозу [Bonduki et al., 1998]. Пероральні естрогени знижують рівень АТ III, тоді як трансдермальні естрогени не змінюють його концентрацію. Крім того, трансдермальні форми чинять мінімальний негативний вплив на інші фактори згортання — фібриноген, фактор VII, фактор фон Віллебранда та фрагменти протромбіну 1+2 [Scarabin et al., 1997; Oger et al., 2003; Schmidt et al., 2006; Menon et al., 2006].

Обсерваційні та рандомізовані дослідження демонструють підвищений ри-



зик венозного тромбоемболізму (ВТЕ) при пероральній МГТ [Scarabin et al., 2003; Gomes & Deitcher, 2004; Canonic et al., 2007, 2008], тоді як дані щодо трансдермальної МГТ свідчать про значно нижчу схильність до ВТЕ. Дослідження ESTHER («Risque d'estrogènes et thromboembolie») за участі 881 жінки у постменопаузі виявило відношення шансів ВТЕ 4,2 для перорального терапевтичного засобу (ТЗ) і 0,9 для трансдермального ТЗ, незалежно від таких факторів, як ожиріння, сімейний анамнез ВТЕ, варикозне розширення вен, вік менопаузи, гістеректомія чи куріння [Canonic et al., 2007]. У жінок з протромботичними мутаціями (фактор V Лейдена та інші) пероральний ТЗ збільшував ризик ВТЕ у 25 разів, тоді як трансдермальний ТЗ не впливав на ризик понад генетично обумовлений [Straczek et al., 2005] (рис.).

Таким чином, трансдермальна МГТ не лише забезпечує більш стабільний ліпідний профіль, а й зберігає антиатерогенну функцію ЛПНЩ та ЛПВЩ без підвищення ризиків випадків тромбозу через вплив на АПС та інші фактори згортання. Це підкреслює, що зниження ЛПНЩ на фоні пероральної МГТ не є адекватним маркером зниження атерогенного ризику, оскільки зміни структури ЛПНЩ і підвищення тригліцеридів впливають на кардіоваскулярний ризик. На відміну від цього, трансдермальна МГТ дозволяє зберегти якість ліпопротеїнів і кардіопротективний ефект, що підтверджує її пріоритетне застосування у жінок із високим ризиком серцево-судинних ускладнень, включно з тими, хто має протромботичні мутації або після перенесеного COVID-19 (табл. 2).

Отже, як видно з таблиці 2:

1. Пероральна МГТ:

- знижує ЛПНЩ і підвищує ЛПВЩ кількісно, але **структурні зміни ЛПНЩ і включення САА у ЛПВЩ роблять частинки більш атерогенними**;
- підвищує ТГ, СРБ і знижує активність АПС та АТ III → підвищений ризик ВТЕ і кардіоваскулярних катастроф;
- кількісні зміни ліпідів не корелюють із зниженням атерогенного ризику.

2. Трансдермальна МГТ:

- зберігає якість ЛПНЩ та ЛПВЩ, не стимулює синтез ТГ і САА;
- не знижує активність АПС і АТ III, мінімально впливає на інші фактори згортання;
- пов'язана з нижчим ризиком ВТЕ та серцево-судинних ускладнень, включно з жінками з протромботичними мутаціями або після COVID-19;
- кількісні зміни ліпідів при трансдермальній МГТ відображають реальний кардіопротективний ефект.

Крім того, пероральне введення естрогенів, через інтенсивний печінковий метаболізм першого проходження та триваліший вплив естрогенів і їх метаболітів на печінку, значно стимулює синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), який є ключовим регулятором біодоступності вільного тестостерону в крові. Підвищення ГЗСГ зменшує концентрацію вільного тестостерону, що клінічно може проявлятися зниженням сексуального потягу та потенційним розвитком сексуальної дисфункції у жінок у перименопаузі та постменопаузі. Навпаки, трансдермальний шлях введення естрогенів мінімально впливає на рівень ГЗСГ і не знижує вільний тестостерон у цирку-



люючій крові [Vehkavaara et al., 2000; Samisoe, 2001]. Це означає, що трансдермальна МГТ може зберігати фізіологічні рівні вільного тестостерону, підтримуючи нормальну сексуальну функцію, а також зменшуючи ризик небажаного ефекту пероральної терапії, пов'язаного з надмірним підвищенням ГЗСГ. Таким чином, у жінок із низьким базовим рівнем тестостерону або з клінічно значущою сексуальною дисфункцією трансдермальний естроген є пріоритетним вибором, оскільки дозволяє оптимізувати гормональний профіль без додаткового печінкового навантаження і небажаного зниження біологічно активного тестостерону [Campagnoli et al., 1993; Vehkavaara et al., 2000; Samisoe, 2001]. Цей ефект має особливе значення у комплексному підході до гормональної терапії постменопаузальних жінок, де необхідно поєднувати кардіопротекторні та метаболічні переваги естрогенів з підтримкою сексуальної та репродуктивної функції, що підкреслює перевагу трансдермальної МГТ над пероральною у виборі персоналізованої терапевтичної стратегії.

Переваги трансдермальної доставки естрогенів

Клінічні переваги трансдермальної доставки естрадіолу поширюються на всі форми трансдермальної гормональної терапії. Сучасні технології включають шкірні пластири різних поколінь, гелі, вагінальні кільця та трансдермальні спреї [Simon & Ravnikar, 2007]. Принципова фармакокінетична перевага трансдермального шляху полягає в уникненні метаболізму першого проходження через печінку, що дає змогу застосовувати нижчі дози та досягати стабільніших концентрацій естрадіолу в плазмі порівняно з пероральними формами. Хоча еквівалентні дози забезпечують подібну ефективність в усуненні вазомоторних симптомів, спосіб введення та фармацевтична форма істотно впливають на прихильність до терапії та спектр побічних ефектів.

Перші трансдермальні системи (резервуарні пластири) дозволяли підтримувати стабільний рівень гормону, проте супроводжувалися високою частотою шкірних реакцій (до 46 %) через наявність алкогольного розчинника

Таблиця 2. Різний вплив пероральних та трансдермальних естрогенів на ліпіди та фактори згортання крові [Kopper N. W. et al., 2008]

Параметр	Пероральна МГТ	Трансдермальна МГТ	Клінічне значення
ЛПНЩ (структура)	↓ загальний рівень, але можуть бути дрібні, щільні, багаті на ТГ	↓ або не впливає, стабільний рівень, великі, менш щільні, багаті на холестеринові ефіри	Пероральне зниження ЛПНЩ оманливе: дрібні частинки більш атерогенні
ЛПВЩ	↑ кількісно, але з включенням САА → ↓ антиатерогенна функція	↑ або стабільний рівень, зберігається антиатерогенна та антиоксидантна активність	Трансдермальна МГТ підтримує кардіопротекцію
Тригліцериди	↑ через стимуляцію печінки	Зберігаються на базовому рівні	Підвищення ТГ при пероральній МГТ сприяє утворенню дрібних ЛПНЩ і атерогенезу
Сироватковий амілоїд А	↑ інтегрується в ЛПВЩ → знижує антиатерогенну функцію	Не змінюється	САА при пероральній МГТ може нейтралізувати позитивний ефект ЛПВЩ
С-реактивний білок	↑ печінкою → підвищує запальний потенціал	↓ або стабільний	Трансдермальна МГТ знижує судинне запалення
Активовані протеїни С	↓ активність → ризик резистентності до АПС ↑	Без змін → низький ризик ВТЕ	Ключовий фактор тромботичного ризику
Антитромбін III	↓	Без змін	Пероральні естрогени потенційно підвищують ризик тромбозу
Фактори згортання (VII, фон Віллебранда, фібриноген)	↑	Мінімальний вплив	Підвищення факторів при пероральній МГТ → більший тромботичний ризик
Ризик ВТЕ	↑ значно (OR ~4,2)	Незначно або без змін (OR ~0,9)	Підтверджено дослідженням ESTHER, особливо у жінок з протромботичними мутаціями

[Nachtigall, 1995; Samsioe, 2004; Musel & Warshaw, 2006]. Матричні пластири зменшили частоту місцевих реакцій, а сучасні dot matrix-системи поєднують клей і діючу речовину в одному шарі, знижуючи як розмір пристрою, так і ризик подразнення [Reginster et al., 2000]. Попри це, навіть сучасні пластири можуть відклеюватися передчасно (до 10 % випадків), забруднювати шкіру та мати косметичні недоліки [Eriane & Winter, 1997].

Естрадіолові гелі були розроблені як альтернатива для пацієнок з підвищеною чутливістю шкіри. Вони дозволяють гнучке титрування дози, але потребують нанесення на велику площу, часу на висихання та уникнення фізичного контакту з іншими людьми протягом 1–2 годин після аплікації. Ці фармакологічні відмінності мають прямий зв'язок із метаболічними ефектами.

Найновіша технологія — це трансдермальний спрей з естрадіолом, який Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів

та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) схвалило для лікування помірних та тяжких вазомоторних симптомів. В Україні єдина форма естрогену у вигляді спрею з унікальною трансдермальною системою доставки — Лензетто. Одна доза спрею (90 мкл) містить естрадіол 1,53 мг (у вигляді естрадіолу гемігідрату 1,58 мг), що є хімічно та біологічно ідентичним до ендogenous естрадіолу [Panay N., Fenton A., 2010]; октисалат та етанол 96 %, які покращують проникнення естрадіолу через шкіру [Thomas B. J., Finin B. C., 2004]. Спрей Лензетто має унікальну технологію дозованого трансдермального розпилення (MDTS), яка забезпечує точність та мінімальне дозування, комфорт у використанні та ефективне всмоктування.

Після локального нанесення Лензетто на внутрішню поверхню передпліччя спирт розчиняє роговий шар епідермісу, дозволяючи естрадіолу та октисалату проникнути в шкіру. Спирт швидко випаровується, залишаючи депо діючих



речовин у шкірі. Октісалат сприяє поступовому переміщенню естрадіолу в дерму та подальшому всмоктуванню у кров через капіляри. Як і гелі, спрей забезпечує 24-годинну стабільну доставку естрадіолу при одноразовому нанесенні [Buster et al., 2008]. Трансдермальний спрей Лензетто з естрадіолом забезпечує переваги неперорального способу доставки естрадіолу, водночас усуваючи деякі потенційні недоліки місцевих гелів. Спрей Лензетто повністю та непомітно висихає в середньому за 67 секунд, наноситься на невелику ділянку шкіри дозатором спрею, без відчуття липкості, і не залишає залишків на шкірі, що дозволяє жінкам одягатися протягом 2 хвилин після нанесення [Buster et al., 2008]. Крім того, миття місця нанесення дозволено через 30 хвилин після дозування. Аплікатор також усуває необхідність прямого контакту з активною лікарською речовиною, мінімізуючи ризик потрапляння на одяг або інших людей порівняно з місцевими гелями. Щоб ще більше зменшити ризик потрапляння на інших людей, має пройти 30 хвилин, перш ніж дозволити контакт із ділянкою нанесення. Трансдермальний спрей естрадіолу Лензетто упакований у дозований насос, поміщений у пластиковий корпус з конічним розтрубом. При натисканні на внутрішній бік передпліччя аплікатор контролює відстань, кут та площу нанесення, тим самим зменшуючи ризик неправильного нанесення або варіабельності техніки нанесення. Кожен дозований насос призначений для доставки 56 розпилень по 90 мкл, що містить 1,53 мг естрадіолу. Як і у випадку з багатьма видами трансдермальної естрогенної терапії, введення вищих доз естрадіолу на поверхню шкіри не збільшує пропорційно кількість естрадіолу, що абсорбується в системний кровотік. Таким чином, кількість естрадіолу, що потрапляє в системний кровотік, становить приблизно 0,021, 0,029 та 0,04 мг на день для доз 1, 2 та 3 розпилень відповідно [Buster et al., 2008]. Доза 0,021–0,040 мг/добу — фактична кількість речовини, яку організм «отримує в кров» (це системна доза, а не кількість, нанесена на шкіру). 1,53 мг естрадіолу (у вигляді 1,58 мг гемігідрату) — це кількість діючої речовини, яка фізично наноситься на шкіру, деяка частина естрадіолу залишається у верхніх шарах шкіри, випаровується зі спиртом, а деяка накопичується в депо на місці нанесення. Завдяки утворенню

локального депо у дермі при застосуванні спрею Лензетто, це дозволяє поступово вивільняти естрадіол і підтримувати стабільні плазмові концентрації при мінімальних його коливаннях, на відміну від таблеток, які мають ефект первинного проходження крізь печінку, а також забезпечувати контрольоване надходження гормону в системний кровотік [Buster J. E. et al., 2008]. Депо естрадіолу в шкірі забезпечує достатню фізіологічну плазмову концентрацію для клінічного ефекту: після однієї дози середній рівень естрадіолу в плазмі становив 36 пг/мл, після двох — 57 пг/мл, після трьох — 54 пг/мл [Morton T. L. et al., 2009].

Такий механізм дозволяє мінімізувати утворення неактивних метаболітів, характерних для оральних форм, оскільки трансдермальне введення оминає перше проходження крізь печінку і забезпечує ефективну терапевтичну концентрацію естрадіолу при низьких, безпечних системних дозах [Buster J. E. et al., 2008]. Лензетто демонструє нелінійну фармакокінетику, що означає, що збільшення дози не призводить до пропорційного підвищення плазмових концентрацій. Це пов'язано з обмеженнями в абсорбції через шкіру (тобто без виникнення стану гіперестрогенії) та ефектом депо, який забезпечує поступове вивільнення естрадіолу в кровотік. Такі характеристики фармакокінетики дозволяють досягти стабільних фізіологічних та терапевтичних рівнів естрадіолу з мінімальними коливаннями, що є перевагою трансдермального застосування порівняно з оральними формами. Естрадіол метаболізується в печінці, де він перетворюється на естрон та інші метаболіти, які потім кон'югуються з сульфатами та глюкуронідами. Ці метаболіти мають меншу біологічну активність порівняно з естрадіолом. Однак трансдермальне застосування естрадіолу оминає перше проходження крізь печінку, кишковий метаболізм та всмоктування естрогенів, яке залежить від мікробіому та ферментних систем і стану кишківника, що дозволяє зменшити утворення метаболітів і зберегти активність естрадіолу в організмі.

Клінічний ефект спрею Лензетто залежить не тільки від абсолютної нанесеної дози, а й від стабільної концентрації естрадіолу у плазмі, яку забезпечує депо.

Наразі відсутнє пряме порівняння доз та фармакокінетичних характеристик таблетованих форм МГТ, трансдермальних гелів та спрею Лензетто. У зв'язку з цим недоцільно порівнювати дози різних лікарських форм поміж собою. Рекомендовано орієнтуватися на дані, які ґрунтуються на концентраціях естрадіолу в сироватці крові та ефективності щодо контролю вазомоторних симптомів (це пов'язано з різними можливостями проникнення, формування депо естрадіолу та інших факторів). Тому дози слід інтерпретувати з обережністю, оскільки їх повна еквівалентність між різними формами естрогенвмісних препаратів МГТ відсутня.

У клінічних дослідженнях вивчали безпеку застосування спрею Лензетто дозою від 1 до 3 натискань жінками в постменопаузі. Ці дози були обґрунтовані з урахуванням досягнення терапевтичних рівнів естрадіолу без розвитку ознак гіперестрогенії.

Так, у нещодавньому неінтервенційному дослідженні, опублікованому в Climacteric у жовтні 2024 року, було проведено оцінку ефективності, переносимості та безпечності трансдермального спрею естрадіолу Лензетто у жінок з менопаузальними симптомами, включаючи припливи, нічне потовиділення та порушення сну [Hadji P. et al., 2024]. Дослідження мало реалістичний клінічний дизайн, що відображає щоденну практику ведення пацієнток у постменопаузі. Основним висновком стало те, що клінічний ефект препарату не корелює з абсолютною кількістю нанесеного естрадіолу, а обумовлений здатністю шкіри утримувати гормон у вигляді депо. Це депо забезпечує поступове та стабільне вивільнення естрадіолу у системний кровотік протягом 24 годин, що дозволяє досягти терапевтичних рівнів у плазмі при мініальному системному навантаженні та низькій дозі всмоктування [Buster et al., 2008]. Клінічні результати дослідження показали, що на 12-му місяці застосування 81,4 % пацієнток відзначали значне покращення частоти та інтенсивності припливів і нічного потовиділення, що підтверджує високу ефективність трансдермального спрею у корекції основних симптомів менопаузи. Крім того, 73 % жінок та 77 % лікарів висловили задоволеність або високу задоволеність використанням спрею



на фінальному візиті, що демонструє зручність і прийнятність препарату для пацієток у повсякденному житті. Щодо безпеки, дослідження показало, що побічні ефекти були мінімальними та рідко зустрічалися. Всі реакції були легкими, не потребували припинення терапії та не мали системного характеру. З огляду на отримані дані, трансдермальний спрей естрадіолу Лензетто являє ефективний і безпечний метод замісної гормональної терапії у постменопаузі, який жінки добре переносять. Стабільне підтримання естрадіолу в плазмі завдяки депо у шкірі дозволяє досягти терапевтичного ефекту при мінімальному системному впливі та низькій добовій дозі всмоктування, що підвищує клінічну безпеку та зручність використання препарату. Ці результати підтверджують доцільність включення Лензетто до персоналізованої стратегії лікування менопаузальних симптомів, особливо у пацієток, яким важлива мінімізація системного навантаження естрогенами та підтримання стабільних плазматичних концентрацій гормону для ефективної симптоматичної терапії. Було продемонстровано значне зниження частоти та тяжкості помірних та сильних припливів при всіх трьох рівнях дозування порівняно з плацебо. Зазначена початкова доза Лензетто становить 1 розпилення на день з можливістю титрування вгору залежно від індивідуальної реакції пацієнтки. Можливість титрувати дозу дозволяє жінкам використовувати найнижчу ефективну дозу, що відповідає чинним рекомендаціям FDA, Американського коледжу акушерів-гінекологів (ACOG) та Північноамериканського товариства менопаузи (NAMS). Крім того, оскільки побічні ефекти, пов'язані з естрогеном, зазвичай залежать від дози, застосування нижчих доз може зменшити ризик побічних ефектів, таких як проривна кровотеча та чутливість молочних залоз [Lobo, 2004].

Лензетто може застосовуватися у монотерапії або в комбінованому режимі з прогестероном:

- монотерапія — у жінок після тотальної гістеректомії (за відсутності ендометріозу в анамнезі);
- комбінована терапія — у жінок із збереженою маткою або після субтотальної гістеректомії (через можливе збереження частини ендометрію).

У перименопаузі та ранній постменопаузі може застосовуватися циклічний режим комбінованої терапії (за згодою пацієнтки на збереження менструальноподібних кровотеч). Ризики гормональної терапії мінімізуються при виборі трансдермального шляху введення, мікронізованого прогестерону або дидрогестерону та оптимальної дози.

Таким чином, до переваг трансдермальних естрогенів МГТ належать:

- уникнення ефекту першого проходження через печінку — жодного впливу на тиреотропний гормон та білки згортання крові;
- низький ризик ВТЕ, який наближений до рівня популяційного;
- зручність застосування;
- нейтральний вплив на ліпідний профіль, що особливо важливо при метаболічних порушеннях;
- не збільшують рівень тригліцеридів, що особливо важливо на доклінічних стадіях МАСХП та атеросклерозу і серцево-судинних захворюваннях, артеріальної гіпертензії.

Трансдермальні форми естрогенів є оптимальним вибором для пацієток із непереносимістю перорального застосування, порушеннями функції печінки, гіпертригліцеридемією та цукровим діабетом. Вони практично не впливають на фактори згортання крові, ліпопротеїни, глобулін, зв'язуючий статеві гормони, печінкові ферменти та С-реактивний білок, тригліцериди [Kuhl H., 2005].

Ряд досліджень підтверджує відсутність або значне зниження ризику тромбоемболічних ускладнень при застосуванні трансдермальних естрогенів порівняно з пероральними формами [Bachmann G. A. et al., 2007; Canonico M. et al., 2007]. Транс-

дермальне введення естрогенів забезпечує оптимальний рівень циркулюючого естрадіолу при нижчих дозах, ніж при пероральному прийомі, що робить його найбільш доцільним у стратегії «мінімально можливої дози» при тривалому застосуванні [Buster J. E. et al., 2008; Canonico M. et al., 2007; Santoro N. F. et al., 2004].

Висновки

Трансдермальна менопаузальна естрогенотерапія з використанням спрею Лензетто є сучасним підходом до лікування симптомів менопаузи, особливо вазомоторних розладів, і забезпечує високу ефективність при мінімальних системних дозах естрадіолу. Спрей Лензетто має унікальну трансдермальну систему доставки (MDTS), яка гарантує точне дозування, контрольоване нанесення та мінімальну варіабельність введення. Локальне депо у дермі дозволяє поступово вивільняти естрадіол, підтримуючи стабільні плазмові концентрації без піків і падінь, характерних для оральних форм. Біологічна та хімічна ідентичність з ендогенним естрадіолом забезпечує ефективність при низьких системних дозах, а обхід першого печінкового проходження мінімізує утворення неактивних метаболітів і знижує потенційні печінкові та метаболічні ризики. Система MDTS спрею Лензетто зменшує ризик контакту з активною речовиною, а швидке висихання (середній час 67 секунд) та можливість одягатися через 2 хвилини підвищують комфорт застосування; миття ділянки нанесення можливе через 30 хвилин. Клінічні дані свідчать, що трансдермальні естрогени можуть модифікувати якість ЛПНЩ та ЛПВЩ, що потенційно пом'якшує серцево-судинний ризик у постменопаузі. При цьому частота місцевих реакцій відсутня, а нелінійна фармакокінетика спрею Лензетто сприяє безпечному титруванню дози для тривалого застосування. Трансдермальна терапія Лензетто поєднує ефективно полегшення симптомів менопаузи з потенційними кардіометаболічними перевагами, відкриваючи нові перспективи для персоналізованого підходу до лікування жінок при клімактеричному синдромі та при гіпоестрогенних станах.

Надійшла: 15.08.2025

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

