

Сучасні стратегії менопаузальної гормональної терапії: вісь естрогени–мікробіота як клінічний критерій вибору трансдермальних форм естрадіолу

А. А. Суханова

Національний університет охорони здоров'я МОЗ України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме

Останні фундаментальні дослідження переконливо демонструють існування двонаправленої та динамічної взаємодії між пулом статевих стероїдних гормонів та архітектонікою кишкового мікробіому. У центрі цієї взаємодії перебуває концепція «естроболому» — специфічного функціонального кластера мікробних генів, продукти яких здатні метаболізувати естрогени та модулювати їхню системну активність. Бактерії естроболому здійснюють декон'югацію гормональних сполук, перетворюючи їх на біологічно активні форми, які можуть повторно абсорбуватися в системний кровотік. Таким чином, мікробіота виконує роль своєрідного «регуляторного реле», здатного як підтримувати фізіологічний рівень гормонів, так і поглиблювати їхній дефіцит. Настання менопаузи супроводжується різким зниженням рівня ендогенних естрогенів, що стає пусковим механізмом для масштабного мікробного переформатування. Дефіцит естрадіолу провокує дисбіотичні зміни, які характеризуються зниженням таксономічного різноманіття та редукцією популяції корисних симбіонтів, відповідальних за підтримання бар'єрної функції кишечника. Змінений мікробіом втрачає здатність до ефективної рециркуляції гормонів, що створює «хибне коло»: низький рівень естрогенів погіршує стан мікробіоти, а дисбіотична мікробіота ще більше знижує ефективність будь-якої пероральної гормональної підтримки через нестабільність процесів активації у шлунково-кишковому тракті. Саме тому розуміння функціонування естроболому стає критичним аргументом на користь вибору методів терапії, що забезпечують стабільну концентрацію естрадіолу незалежно від варіативності кишкової екосистеми.

Ключові слова: менопаузальна гормональна терапія, естроболом, трансдермальний естрадіол, спрей Лензетто, мікробіота кишечника, β-глюкуронідаза, ентерогепатична циркуляція, дисбіоз, *Akkermansia muciniphila*, кардіометаболічна безпека, персоналізована медицина.

CURRENT STRATEGIES IN MENOPAUSAL HORMONE THERAPY: THE ESTROGEN–MICROBIOTA AXIS AS A CLINICAL RATIONALE FOR TRANSDERMAL ESTRADIOL SELECTION

A. A. Sukhanova

National University of Health Care of Ukraine MoH Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv

Resume

Recent fundamental research convincingly demonstrates the existence of a bidirectional and dynamic interplay between the sex steroid hormone pool and the architecture of the gut microbiome. Central to this interaction is the concept of the 'estrobolome'—a specific functional cluster of microbial genes whose products are capable of metabolizing and modulating the systemic activity of estrogens. Estrobolome bacteria facilitate the deconjugation of hormonal compounds, converting them into biologically active forms that undergo reabsorption into the systemic circulation. Thus, the microbiota acts as a 'regulatory relay,' capable of either maintaining physiological hormone levels or exacerbating their deficiency. The onset of menopause is accompanied by a precipitous decline in endogenous estrogen levels, which serves as a primary trigger for large-scale microbial remodeling. Estradiol deficiency induces dysbiotic shifts characterized by reduced taxonomic diversity and a depletion of beneficial symbionts responsible for maintaining the intestinal barrier function. The altered microbiome loses its capacity for effective hormonal recirculation, creating a 'vicious cycle': low estrogen levels impair the state of the microbiota, while a dysbiotic microbiota further diminishes the efficacy of oral hormonal support due to the instability of activation processes within the gastrointestinal tract. Consequently, an understanding of estrobolome function becomes a critical argument in favor of selecting therapeutic modalities that ensure a stable estradiol concentration, independent of the inherent variability of the intestinal ecosystem.

Key words: Menopausal Hormone Therapy, Estrobolome, Transdermal Estradiol spray Lenzetto, Gut Microbiota, Beta-glucuronidase, Enterohepatic circulation, Dysbiosis/Intestinal permeability, Cardiometabolic risk, Personalized medicine.



Важливо розмежувати хронологічне старіння організму та специфічні ендокринні зміни, асоційовані з менопаузою. Хоча процес старіння сам по собі супроводжується поступовим зниженням фізіологічної пластичності тканин і адаптаційних можливостей організму, менопауза характеризується додатковими вираженими нейроендокринними та метаболічними змінами. Насамперед це пов'язано зі зниженням рівня естрогенів у поєднанні з відносною перевагою андрогенів, зокрема тестостерону, що асоціюється зі змінами функціонального стану шлунково-кишкового тракту та кишкової мікробіоти. Шлунково-кишковий тракт людини є середовищем існування складної та динамічної екосистеми мікроорганізмів, відомої як кишкова мікробіота. Її структурну основу переважно формують два бактеріальні типи (філуми) — *Firmicutes* та *Bacteroidetes*. Співвідношення між ними часто розглядають як один із маркерів метаболічного стану організму та метаболічної адаптації в період менопаузального переходу [Shieh A., et al. 2022]. Менш чисельними, проте функціонально значущими компонентами мікробіоти є представники типів *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* та *Verrucomicrobia*. Сукупно вони формують складну метаболічну та сигнальну мережу, яка забезпечує не лише процеси травлення та ферментації нутрієнтів, а й бере участь у регуляції імунної відповіді, системного запалення, проникності кишкового бар'єра та ендокринних функцій організму господаря [Vetrani C. et al., 2022].

Склад кишкової мікробіоти в період менопаузи

Період менопаузи асоціюється з вираженими змінами складу кишкової мікробіоти, хоча масштаб і спрямованість цих трансформацій залишаються неоднорідними залежно від дизайну дослідження, популяційних характеристик та застосованих методів аналізу. Низка досліджень демонструє, що у жінок у постменопаузі спостерігається зниження альфа-різноманіття кишкового мікробіому порівняно з жінками у пременопаузальному періоді. Такі зміни нерідко супроводжуються збільшенням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, яке в багатьох метаболічних моделях розглядається як один із потенційних маркерів схильності до ожиріння та метаболічної дисрегу-

ляції [Schreurs M. P. H. et al., 2021]. Окрім кількісних змін, у постменопаузальному періоді виявляють суттєві структурні зрушення мікробіоти. Зокрема, у когортах жінок у постменопаузі описано збагачення такими таксонами, як *Bacteroides sp. strain Ga6A1*, *Prevotella marshii* та *Sutterella wadsworthensis*. Водночас у жінок репродуктивного віку частіше домінують *Escherichia coli-Shigella spp.* та *Oscillibacter sp.* [Peters B. A. et al., 2022].

Такі дані підтримують концепцію мікробного ремодельовання, індукованого гормональною перебудовою в період менопаузального переходу. Особливий інтерес у цьому контексті становить функціонування так званого «естробо-лому» — сукупності бактеріальних генів кишкової мікробіоти, залучених до метаболізму естрогенів. Вважається, що зниження рівня естрогенів у менопаузі супроводжується ослабленням взаємодії між організмом господаря та естроген-метаболізуючими бактеріями, що потенційно може посилювати метаболічні та запальні порушення. Водночас термін «дисбіоз» у цьому контексті потребує обережного використання через значну гетерогенність результатів, різні критерії оцінки мікробіоти та відсутність єдиного стандартизованого визначення патологічних змін мікробіому. На особливу увагу заслуговують бактерії, здатні продукувати фермент β-глюкуронідазу, який бере участь у декон'югації естрогенів та їх ентерогепатичній рециркуляції. Припускається, що дефіцит естрогенів може супроводжуватися змінною активністю цих бактеріальних популяцій, що потенційно сприяє подальшому зниженню рівня циркулюючих естрогенів і формуванню самопідтримуваного патофізіологічного циклу. Однак причинно-наслідкові механізми цього процесу наразі остаточно не встановлені та потребують подальших досліджень.

Зниження рівня естрогенів у постменопаузальному періоді асоціюється не лише зі змінами композиції кишкової мікробіоти, але й із перерозподілом жирової тканини з переважним накопиченням вісцерального жиру. Це розглядають як один із ключових патофізіологічних чинників формування інсулінорезистентності. На цьому тлі зміни кишкової мікробіоти можуть супроводжуватися посиленням хронічного низькоінтенсивного системного запалення, порушенням цілісності кишкового бар'єра та зниженням синтезу

коротколанцюгових жирних кислот. Ці сполуки відіграють важливу роль у підтриманні енергетичного гомеостазу, регуляції імунної відповіді та чутливості тканин до інсуліну. Сукупність зазначених процесів розглядають як один із потенційних механізмів зростання ризику цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинних захворювань у жінок у постменопаузі.

Окремий інтерес становить вплив менопаузальної гормональної терапії (МГТ) на стан кишкового мікробіому. Наявні дані свідчать, що мікробіота жінок, які отримують МГТ, за окремими характеристиками більше наближається до профілю жінок репродуктивного віку, ніж до постменопаузальних пацієнток без терапії. Передбачається, що естрогени можуть опосередковано впливати на процеси атерогенезу та ліпідного метаболізму, зокрема через модифікацію мікробного складу кишечника. Водночас взаємозв'язок між МГТ, метаболічними параметрами та мікробіотою залишається складним і залежить від багатьох чинників, зокрема віку початку терапії, її тривалості, типу препаратів та вихідного метаболічного статусу пацієнтки. Сучасні дослідження також підтверджують наявність асоціацій між окремими мікробними таксонами та особливостями вуглеводного й ліпідного обміну [Fu J. et al., 2015]. Однак інтерпретація цих результатів залишається обмеженою через високу міжіндивідуальну варіабельність та значний вплив зовнішніх чинників, насамперед дієти, фізичної активності, медикаментозної терапії та способу життя. Особливу увагу привертає роль харчування як одного з ключових модифікаторів мікробіому. Встановлено, що постпрандіальна метаболічна відповідь організму є значною мірою персоналізованою, а приблизно 20–40 % її варіабельності може визначатися індивідуальними особливостями кишкової мікробіоти [Berry S. E. et al., 2020]. Це пояснюється тим, що мікробіом людини є високодинамічною екосистемою, яка постійно адаптується до генетичних особливостей господаря, середовищних умов та характеру харчування.

Одним із фундаментальних факторів, що визначають трансформацію мікробіоти, є хронологічне старіння організму. У науковій літературі цей процес описується терміном «старіння мікробіому» (microbiome aging). З віком мікробіота



втрачає стабільність та функціональну різноманітність. Водночас у довгожителів нерідко виявляють специфічні мікробні профілі, асоційовані зі збереженням метаболічного здоров'я та довголіттям [Badal V. D. et al., 2020].

Для вікових змін характерне поступове зниження альфа-різноманітності кишкової мікробіоти та редукція популяцій симбіотичних бактерій, зокрема продуцентів коротколанцюгових жирних кислот, таких як *Faecalibacterium prausnitzii* [Wilmanski T. et al., 2021]. Одночасно збільшується частка умовно-патогенних мікроорганізмів, що асоціюється з розвитком хронічного системного запалення низької інтенсивності — так званого інфламейджингу (inflammaging). У цьому контексті старіння мікробіому розглядається не лише як наслідок вікових змін, а й як активний учасник формування метаболічних порушень. Воно може впливати на регуляцію вуглеводного та ліпідного обміну, а також на ризик розвитку вікоасоційованих захворювань. Одним із ключових напрямів такого впливу є регуляція ліпідного метаболізму. Кишкова мікробіота модулює процеси синтезу, накопичення та окиснення ліпідів через декілька взаємопов'язаних механізмів. Центральну роль у цих процесах відіграють коротколанцюгові жирні кислоти, які утворюються внаслідок бактеріальної ферментації харчових волокон та здатні впливати на сигнальні шляхи клітин господаря, експресію генів, енергетичний баланс і метаболізм жирних кислот [Jian Z. et al., 2022]. Крім цього, кишкова мікрофлора бере активну участь у метаболізмі жовчних кислот, які виконують не лише травну, а й сигнальну функцію, регулюючи абсорбцію ліпідів, синтез холестерину та енергетичний гомеостаз. Порушення мікробного балансу може супроводжуватися зміною пулу жовчних кислот, дизрегуляцією рецептор-залежних метаболічних шляхів і, як наслідок, розвитком дисліпідемії. Важливе значення також має вплив бактеріальних компонентів, насамперед ліпополісахаридів (ЛПС), на системне запалення. Підвищення проникності кишкового бар'єра сприяє транслокації ЛПС у системний кровотік, що асоціюється з формуванням метаболічної ендотоксемії та підтриманням хронічного запалення низької інтенсивності. Ці процеси можуть порушувати транспорт і метаболізм ліпідів, сприяючи ендотеліальній дисфункції та атерогенезу [Zwartjes M. S. Z. et al., 2021].

Таким чином, кишкову мікробіоту дедалі частіше розглядають як один із ключових посередників між харчуванням, метаболічними процесами та системним запаленням. Водночас значна частина запропонованих механізмів ґрунтується переважно на експериментальних і доклінічних моделях. Попри накопичення перспективних даних, їхня клінічна верифікація потребує масштабних проспективних досліджень і стандартизованих підходів до оцінки мікробіому та його функціональної активності [Mohamed E. L. et al., 2023].

Роль дефіциту естрогенів

Менопауза, зміни кишкової мікробіоти, інсулінорезистентність та порушення ліпідного обміну формують тісно взаємопов'язаний патофізіологічний комплекс, центральною ланкою якого є дефіцит естрогенів. Зниження рівня естрадіолу супроводжується змінами метаболічного профілю, накопиченням вісцеральної жирової тканини, порушенням чутливості до інсуліну та ремоделюванням кишкового мікробіому. У цьому контексті МГТ розглядається як один із потенційних інструментів корекції частини цих метаболічних та мікробіом-асоційованих змін. Водночас сучасні дані свідчать, що взаємодія між статевими гормонами та кишковою мікробіотою має двонаправлений характер. Естрогени здатні модулювати склад, різноманітність і функціональну активність мікробів, тоді як сама мікробіота активно бере участь у метаболізмі статевих гормонів, впливаючи на їх біодоступність, ентерогепатичну циркуляцію та системні концентрації. Це стало підґрунтям для формування концепції «естроболому» — сукупності бактеріальних генів кишкової мікробіоти, продукти яких залучені до метаболізму естрогенів. Ключову роль у функціонуванні естроболому відіграє фермент β-глюкуронідаза [Baker J. M. et al., 2017]. У фізіологічних умовах естрогени після печінкової кон'югації з глюкуроноювою кислотою виводяться з жовчю до кишечника переважно в неактивній формі. Однак низка представників кишкової мікробіоти, зокрема бактерій родів *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* та *Lactobacillus*, продукують β-глюкуронідазу, яка здійснює декон'югацію естрогенів. У результаті цього процесу естрогени повторно переходять в активну форму, реабсорбуються через слизову оболонку кишеч-

ника та повертаються до системного кровотоку в межах ентерогепатичної циркуляції. Таким чином, функціональний стан кишкової мікробіоти може безпосередньо впливати на рівень циркулюючих естрогенів. При порушенні мікробного балансу та зміні ферментативної активності естроболому потенційно можливе зниження декон'югації естрогенів, що супроводжується їх підвищеним виведенням із калом та посиленням системного естрогенного дефіциту. Однак ступінь клінічного впливу цього механізму у жінок у постменопаузі наразі остаточно не визначений і залишається предметом активних досліджень.

Окремої уваги заслуговує і той факт, що кишкова мікробіота може впливати не лише на метаболізм ендогенних гормонів, а й на фармакокінетику пероральних лікарських засобів, включаючи препарати МГТ, а також нутрицевтики. Мікробні ферменти здатні модифікувати активність, абсорбцію, біодоступність та ентерогепатичну циркуляцію окремих сполук, що потенційно може впливати на ефективність і міжіндивідуальну варіабельність відповіді на терапію. Саме тому вісь «мікробіота–естроболом–естрогени» сьогодні розглядається як перспективний напрям персоналізованої медицини у веденні жінок у період менопаузального переходу та постменопаузи. Розуміння ролі естроболому суттєво розширює сучасні уявлення про фармакокінетику та клінічну ефективність МГТ [Ervin S. M. et al., 2019]. У цьому контексті особливого значення набуває шлях введення естрогенів, оскільки саме він визначає ступінь взаємодії препарату з печінковим та кишковим метаболізмом, включаючи механізми, пов'язані з активністю естроболому.

Ефективність трансдермальних форм естрогенів

Трансдермальні форми естрогенів мають низку фармакологічних і клінічних переваг порівняно з пероральними препаратами, значна частина яких пов'язана з обходом шлунково-кишкового тракту та ефекту «першого проходження» через печінку [Kuhl H., 2005].

По-перше, пероральні естрогени після абсорбції потрапляють у портальний кровотік і проходять первинний метаболізм у печінці, після чого частково



екскретуються з жовчю до кишечника. Саме на цьому етапі вони піддаються впливу бактеріальних ферментів естроболу, насамперед β -глюкуронідази, яка забезпечує декон'югацію естрогенів та їх повторну реабсорбцію. Відповідно, варіабельність складу мікробіоти, наявність дисбіозу, антибіотикотерапія, особливості харчування або функціональний стан кишечника потенційно можуть впливати на ентерогепатичну циркуляцію естрогенів та міжіндивідуальну варіабельність відповіді на терапію. Трансдермальний шлях введення дозволяє доставляти естрадіол безпосередньо в системний кровотік, мінімізуючи залежність від кишкового метаболізму та активності естроболу.

По-друге, трансдермальні форми забезпечують більш стабільні концентрації естрадіолу в плазмі крові без значних пікових коливань, характерних для перорального введення. Це потенційно зменшує вплив зовнішніх факторів, зокрема змін мікробіоти, дієти або супутньої медикаментозної терапії, на фармакокінетику препарату.

По-третє, відсутність вираженого ефекту першого проходження через печінку зумовлює менший вплив трансдермальної терапії на синтез печінкових білків. На відміну від пероральних естрогенів, трансдермальні форми меншою мірою стимулюють продукцію глобуліну, що зв'язує статеві гормони, тригліцеридів та окремих факторів коагуляції, що асоціюється з потенційно нижчим ризиком венозних тромбоемболічних ускладнень у відповідних групах пацієток [Kuhl H., 2005].

Таким чином, здатність кишкової мікробіоти модулювати метаболізм естрогенів через ферментативну активність β -глюкуронідази підтверджує важливу роль осі «кишечник–естроболом–естрогени» у підтриманні гормонального гомеостазу [Baker J. M. et al., 2017]. Водночас слід зазначити, що клінічне значення індивідуальних варіацій естроболу для ефективності МГТ досі остаточно не визначено, а більшість механістичних даних базується на експериментальних і асоціативних дослідженнях. Попри це, сучасні фармакологічні та клінічні дані свідчать, що трансдермальний шлях введення естрогенів забезпечує більш прогнозований фармакокінетичний профіль і меншу залежність від варіабельності кишкового мікробіому, що

робить його важливим терапевтичним варіантом у жінок із метаболічними порушеннями, захворюваннями шлунково-кишкового тракту або потенційними ризиками тромботичних ускладнень [Ervin S. M. et al., 2019; Kuhl H., 2005].

Сучасна концепція МГТ виходить за межі виключно симптоматичного контролю вазомоторних проявів і дедалі більше розглядає МГТ як інструмент підтримання метаболічного та ендокринного гомеостазу, зокрема через вплив на вісь «естрогени–мікробіота кишечника». У цьому контексті особливого значення набувають трансдермальні форми естрадіолу, здатні забезпечувати стабільну систему експозицію гормону без залучення кишкового метаболізму та ентерогепатичної циркуляції.

Лензетто є єдиним в Україні трансдермальним спреєм естрадіолу, зареєстрованим для лікування вазомоторних симптомів різного ступеня тяжкості у пері- та постменопаузальному періоді. Одна доза спрею (90 мкл) містить 1,53 мг естрадіолу гемігідрату — молекули, хімічно та біологічно ідентичної ендогенному естрадіолу [Panay N. et al., 2010].

Фармакокінетичні особливості препарату Лензетто пов'язані з технологією MDTs (Metered-Dose Transdermal Spray), яка забезпечує дозовану трансдермальну доставку естрадіолу. Допоміжні компоненти, зокрема октисалат та 96 % етанол, покращують перкутанне проникнення діючої речовини та сприяють формуванню локального депо естрадіолу в дермі [Thomas B. J. et al., 2004]. Надалі естрадіол поступово дифундує у системний кровотік, минаючи шлунково-кишковий тракт та ефект першого проходження через печінку, що забезпечує більш прогнозований фармакокінетичний профіль [Buster et al., 2008]. З огляду на сучасні уявлення про роль естроболу, така фармакологічна стратегія набуває додаткового клінічного значення. На відміну від пероральних форм естрогенів, трансдермальний спрей практично не залежить від стану кишкової мікробіоти, активності β -глюкуронідази чи індивідуальних особливостей ентерогепатичної циркуляції естрогенів. Це потенційно зменшує міжіндивідуальну варіабельність відповіді на терапію, пов'язану зі станом кишечника, антибіотикотерапією, харчуванням або мікробіом-асоційованими змінами метаболізму гормонів.

Попри відсутність прямих масштабних порівняльних досліджень між спреєм естрадіолу та всіма доступними трансдермальними або пероральними формами МГТ, наявні клінічні дані демонструють здатність препарату забезпечувати стабільні терапевтичні концентрації естрадіолу в сироватці крові. Використання 1–3 розпилень асоціюється з досягненням рівнів естрадіолу в межах 36–57 пг/мл, що відповідає концентраціям ранньої фолікулярної фази та супроводжується ефективним контролем вазомоторних симптомів без ознак надмірної естрогенної експозиції [Buster et al., 2008; Morton et al., 2009].

Клінічна ефективність і переносимість препарату були додатково оцінені у проспективному неінтервенційному дослідженні Hadji et al. (2024), проведеному у 52 гінекологічних центрах Німеччини. У дослідження було включено 451 жінку із середнім віком 54,3 року. Уже через 3 місяці терапії відзначалося статистично значуще покращення ($p < 0,0001$) за всіма 11 доменами шкали Menopause Rating Scale II, яке зберігалось та посилювалось протягом 12 місяців спостереження. Наприкінці дослідження 81,4 % пацієток повідомляли про суттєве зменшення або регрес вазомоторних симптомів, включаючи «гарячі припливи» та гіпергідроз. Побічні реакції, зокрема цефалгія, нудота чи локальний свербіж, реєструвалися рідко ($< 1,5$ %), мали переважно транзиторий характер і не потребували відміни терапії. Високий рівень прихильності до лікування та позитивна оцінка ефективності як лікарями (77 %), так і пацієтками (73 %) свідчать про сприятливий баланс між ефективністю та переносимістю препарату.

Таким чином, фармакологічний профіль трансдермального спрею естрадіолу дозволяє реалізувати персоналізований підхід до МГТ із можливістю індивідуального титрування дози залежно від клінічної відповіді пацієтки. Стабільне трансдермальне надходження естрадіолу мінімізує коливання концентрацій гормону, знижує вплив кишкового метаболізму та потенційно сприяє більш передбачуваному контролю симптомів менопаузи. Водночас твердження щодо прямого протективного впливу на мікробіом кишечника або кардіометаболічні наслідки наразі залишаються переважно патофізіологічно обґрунтованими гіпотезами та потребують по-



дальшого підтвердження у спеціалізованих клінічних дослідженнях [Buster et al., 2008; Morton et al., 2009; Hadji et al., 2024].

Трансдермальний спрей Лензетто забезпечує стабільне надходження естрадіолу до системного кровотоку, що потенційно може мати значення для підтримання метаболічного гомеостазу та функціональної стабільності кишкового мікробіому. Враховуючи сучасні уявлення про вісь «естрогени–мікробіота–метаболізм», стабільний рівень естрогенів теоретично може сприяти зменшенню метаболічних і запальних змін, асоційованих із дефіцитом естрадіолу у постменопаузальному періоді [Plottel & Blaser, 2011; Baker J. M. et al., 2017].

Водночас твердження щодо прямого впливу трансдермального естрадіолу на стабілізацію мікробіоти, пригнічення утворення прозапальних бактеріальних метаболітів або «патологічної активації ентеромікробіому» наразі залишаються переважно патофізіологічними гіпотезами. Наявні дані свідчать про потенційний взаємозв'язок між естрогенним статусом, проникністю кишкового бар'єра, системним запаленням та інсуліновою чутливістю, однак прямі причинно-наслідкові механізми у людей ще недостатньо вивчені. На теоретичному рівні, переважно на основі експериментальних і доклінічних моделей, обговорюється можливий вплив естрадіолу на підтримання популяції *Akkermansia muciniphila* — бактерії, асоційованої зі збереженням слизового шару кишечника, бар'єрної функції та метаболічного здоров'я [Cross et al., 2017]. Однак клінічні дослідження, які б безпосередньо оцінювали вплив трансдермального естрадіолу або препарату Лензетто на склад і функціональну активність мікробіоти людини, наразі обмежені. Водночас стабільний фармакокінетичний профіль трансдермального спрею естрадіолу, описаний у клінічних дослідженнях [Morton et al., 2009], дозволяє мінімізувати значні коливання концентрацій гормону, які можуть асоціюватися з погіршенням вазомоторних, метаболічних та психоемоційних проявів менопаузального переходу. У цьому контексті трансдермальний естрадіол може розглядатися як патогенетично обґрунтований компонент комплексної профілактики кардіометаболічних порушень у жінок у пери- та постменопаузі, хоча точні механізми його взаємодії з мікробіомом потребують подальшого вивчення.

Клінічна ефективність трансдермального спрею Лензетто реалізується як у форматі монотерапії, так і в межах комбінованих схем МГТ. Використання естрадіолу у режимі монотерапії є доцільним лише у жінок після тотальної гістеректомії, тоді як у пацієнок зі збереженою маткою обов'язковим є додавання прогестагену для профілактики естроген-індукованої гіперплазії ендометрія (табл. 1–3).

Комбіновані режими терапії забезпечують можливість індивідуалізованого підходу із вибором циклічного або безперервного режиму застосування залежно від клінічної ситуації, віку пацієнтки, часу від менопаузи та профілю ризиків. Важливою особливістю препарату є можливість гнучкого титрування дози відповідно до клінічної відповіді. За необхідності, зокрема при посиленні вазомоторних симптомів, психоемоційних навантажень або переході між різними формами МГТ, допускається тимчасова корекція дози до 2–3 розпилення для досягнення адекватного контролю симптомів та

стабілізації рівня естрадіолу в плазмі крові (табл. 4).

Наукове обґрунтування режиму титрування спрею Лензетто

1. Принцип ступінчастої терапії: відповідно до рекомендацій з МГТ, лікування розпочинається з найнижчої ефективної дози (1 розпилення). Титрування в бік збільшення проводиться лише за умови збереження симптомів протягом мінімум 4 тижнів [Buster et al., 2008].

2. Гнучкість при стрес-індукованих симптомах: враховуючи, що катехоламіни під час стресу можуть посилювати вазомоторну нестабільність, тимчасовий перехід на 2 чи 3 розпилення дозволяє стабілізувати стан без зміни препарату.

3. Безпека депо-ефекту: формування дермального депо гарантує, що навіть при титруванні дози не відбувається різких «піків» концентрації естрадіолу в крові, що характерно для пероральних форм [Morton et al., 2009]. Це забезпечує плавний перехід між дозуваннями.

Таблиця 1. 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 2. 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



Таблиця 3. 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	

Таблиця 4. Алгоритм персоналізованого дозування спрею Лензетто

Ступінь тяжкості вазомоторних симптомів	Рекомендована доза	Плазматична концентрація естрадіолу (середня)	Клінічна мета та тактика
Помірні: поодинокі припливи, легка пітливість	1 розпилення	~ 14–16 пг/мл (базовий рівень)	Стартова доза Оцінка ефективності через 4 тижні Мінімізація ризику мастодинії
Тяжкі: часті припливи, порушення сну, серцебиття	2 розпилення	~ 36–40 пг/мл	Терапевтичне вікно Досягнення рівня ранньої фолікулярної фази для стабільного контролю симптомів
Резистентні або період гострого стресу	3 розпилення	~ 54–57 пг/мл	Максимальна доза Використовується при недостатній відповіді на 2 дози або при переході з високодозованих пероральних форм

4. Метаболічний нейтралітет: оскільки Лензетто не залежить від активності бактеріальної β-глюкуронідази (естроболому), тому збільшення кількості розпилень призведе до прогнозованого зростання рівня естрадіолу без ознак гіперестрогенемії в плазмі, незалежно від стану кишечника пацієнтки.

Важливою фармакокінетичною особливістю Лензетто є поступове вивільнення естрадіолу зі сформованого дермального депо, що забезпечує підтримання стабільних концентрацій гормону у системному кровотоці навіть після пропуску окремих аплікацій. Такий механізм сприяє зменшенню виражених коливань рівня естрадіолу

та потенційно може знижувати ризик швидкого рецидиву вазомоторних симптомів, характерного для різкого припинення терапії.

Відповідно до сучасної концепції використання мінімально ефективної дози, терапію доцільно ініціювати з одного розпилення на добу з подальшим індивідуальним титруванням залежно від клінічної відповіді пацієнтки. Такий підхід дозволяє досягти оптимального терапевтичного вікна при мінімізації ризику дозозалежних побічних ефектів, зокрема масталгії, мастодинії або проливних маткових кровотеч [Buster et al., 2008; Lobo, 2004].

Узагальнюючи наявні дані, трансдермальний спрей естрадіолу забезпечує контрольовану та відносно стабільну доставку гормону без залучення кишкового етапу метаболізму. Саме мінімізація залежності від ентоерогепатичної циркуляції та активності естроболому розглядається як одна з важливих фармакологічних переваг трансдермального шляху введення. На відміну від пероральних форм, фармакокінетика трансдермального естрадіолу меншою мірою залежить від індивідуальних особливостей кишкової мікробіоти, стану шлунково-кишкового тракту, супутньої антибіотикотерапії чи дієтологічних факторів.

Водночас твердження щодо повної «метаболічної автономності» або абсолютної незалежності ефективності препарату від мікробіому потребують обережної інтерпретації, оскільки прямі клінічні дослідження взаємодії трансдермального естрадіолу з естроболомом наразі залишаються обмеженими. Незважаючи на це, сучасні фармакологічні дані свідчать, що трансдермальні форми естрадіолу забезпечують більш прогнозований фармакокінетичний профіль та нижчу міжіндивідуальну варіабельність відповіді на терапію, що робить їх важливим компонентом персоналізованої менопаузальної гормональної терапії.

Надійшла: 11.05.2026

Відомості про автора

Аурика Альбертівна Суханова — д. мед. н., професор, Заслужений лікар України; автор 132 наукових робіт, 7 патентів на винахід. Член правління ГО «Асоціація кольпоскопії та цервікальної патології». Член ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України». Член Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE). Член міжнародного товариства інфекційних хвороб в акушерстві та гінекології (ISIDOG). Член Товариства ендометріозу та захворювань матки (SEUD).

