

Трансдермальна замісна гормональна терапія: еволюція поглядів

Ю. М. Мельник

Відділення пренатальної діагностики Комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини»

Резюме

Сучасна стратегія менопаузальної гормональної терапії — це безпечність тривалого застосування та індивідуальний підхід, особливо у жінок, які мали ендометріоз. Застосування інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з технологією контрольованого вивільнення біоідентичного естрадіолу (Лензетто) у поєднанні з Савісом (дієногест 2 мг) забезпечує переваги в дозуванні, безпечності і прихильності пацієнтів до лікування. В статті описані підходи до індивідуалізованих стратегій тактики ведення клімактеричного синдрому.

Ключові слова: трансдермальні терапевтичні системи, контрольоване вивільнення лікарської речовини, трансдермальний спрей, Лензетто, дієногест, Савіс.

TRANSDERMAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY: THE EVOLUTION OF VIEWS

Y. M. Melnyk

Department of Prenatal Diagnostics of the Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine"

Resume

Transdermal hormone replacement therapy: the evolution of views. The current strategy of menopausal hormone therapy is the safety of long-term use and individual approach, especially in women who have had endometriosis. The use of an innovative transdermal therapeutic system with the technology of controlled release of bioidentical estradiol (Lenzetto) with Savis (dienogest 2 mg) provides benefits in dosage regimen, safety and patient compliance to treatment. The article describes the current approaches of individual management of menopausal syndrome.

Key words: transdermal therapeutic systems, controlled drug release, transdermal spray, Lenzetto, Savis, dienogest.

Протягом останніх 20 років відбулася маса дискусій з питань застосування замісної гормональної терапії. Зміна поглядів відбулася після публікації перших висновків дослідження «Ініціатива заради здоров'я жінки» (Women's Health Initiative — WHI) у 2002 році. Перші висновки цього випробування були зроблені упереджено без урахування багатьох факторів: менопаузальну гормональну терапію (МГТ) призначали без урахування віку пацієнток; тривалості постменопаузи; віку, в якому вперше були призначені препарати; видів естрогенів і прогестинів у складі препаратів. На жаль, на фоні негативних результатів неналежного застосування МГТ не були помічені позитивні впливи, а саме, у дослідженні WHI не було підкреслено, що монотерапія естрогенами, що

призначається пацієнткам після гістеректомії, насправді знижує ризик раку молочної залози. Побічні наслідки, пов'язані з МГТ залежить від таких факторів, як вік або час з моменту початку менопаузи, тип МГТ, доза, тривалість застосування, шлях введення та вид прогестину.

Преваги трансдермальних естрогенів

Трансдермальні естрогени і мікронізований прогестерон асоціюються з найменшим ризиком побічних ефектів в порівнянні з таблетованими препаратами. Трансдермальний естрадіол — є найбільш практичним і прийнятним варіантом, тому що його зручно дозувати на відміну від таблетованих препаратів, коли ви-

никає складність через поділ таблеток для досягнення низької дози. Трансдермальний естрадіол також має більш сприятливий профіль безпеки, ніж пероральний з точки зору ризиків ускладнень з боку серцево-судинної системи, судин мозку, захворювань печінки, особливо у літніх жінок.

Жінкам, які мають потребу в комбінованій МГТ, краще за фіксовані таблетовані форми підходить комбінація трансдермальний естроген + прогестерон, яка забезпечує ліпший контроль дози і переносимість (можливість корегування дози, як естрогенів так і прогестину, змінити прогестин в разі появи кров'янистих виділень або для усунення вегетативних симптомів, які можуть відрізнятися у різних жінок за тривалістю і силою).



Отже, трансдермальний естроген у складі МГТ пов'язаний з меншим ризиком негативних наслідків, насамперед за рахунок уникнення метаболізму першого проходження в печінці, та призводить до меншого впливу на маркери серцево-судинних ризиків, ніж естроген у складі таблетованих форм випуску. МГТ з вільним поєднанням компонентів: трансдермальна форма випуску естрогенів з різними індивідуально підібраними прогестинами (наприклад, дієногест при ендометріозі або інший гестаген) мають великі переваги у питанні

індивідуалізації гормональної терапії (табл.).

Принципи застосування МГТ

Згідно даних Stuenkel C. A. et al. (2015) трансдермальний естроген у складі МГТ слід вважати першою лінією у призначенні для жінок з:

- підвищеними серцево-судинними ризиками;
- підвищеними ризиками венозної тромбоемболії;
- гіпертонією;
- цукровим діабетом 2 типу;

- ожирінням;
- гіпертригліцеридемією;
- мігренню.

Немає конкретної рекомендованої тривалості застосування МГТ. Рішення про продовження лікування слід переглядати щорічно, беручи до уваги будь-які зміни факторів ризику у жінки, побічних ефектів та ступеня користі і доцільності застосування [Anna Fenton, 2019].

Тривалість застосування МГТ не впливає на ризик інсульту та венозного тромбоемболізму, на них

Таблиця. Практичні рекомендації щодо застосування прогестагенів при трансдермальній естрогеновій замісній терапії, зокрема, при використанні новітнього спрею на основі естрадіолу [Römer T., Mueck A. O., 2019]

Прогестаген	Схема лікування	Добова доза, мг (кількість трансдермальних розпилень Е2 на день)			Фармакологія
		одне	два	три	
Прогестерон (пероральний/краще вагінальний)	Послідовно	200	200 – 300	300 – 400	Пероральний прогестерон піддається інтенсивному метаболізму у шлунково-кишковому тракті і печінці, що призводить до низької біодоступності (< 10%), а період напіввиведення складає < 1–18 год. У системі кровообігу він зв'язується з альбуміном і кортикостероїд-зв'язуючим глобуліном. Вагінальне застосування прогестерону характеризується більшою біодоступністю, менш лабільним рівнем сироватки і більш повільною елімінацією порівняно з пероральним. На додаток до його прогестагенного ефекту прогестерон має антиандрогенну активність і чинить антимінералокортикоїдний ефект, хоча це має значення лише при високих дозах.
	Безперервно	100	200	300	
Медроксіпрогестерону ацетат	Послідовно Безперервно	5–10 5	10–20 5–10	20 10	Похідні прогестерону включають медроксіпрогестерону ацетат (МПА), хлормадиноацетат (ХМА) і ципротеронацетат (ЦПА). Мають високу біологічну доступність (> 90%), зв'язуються з альбуміном в крові і, особливо ХМА і ЦПА, накопичуються у жировій тканині. З цієї причини ХМА і ЦПА характеризуються більш тривалим періодом напіввиведення (38–80 год. і 54–79 год.), ніж ЦПА (24–33 год.). ЦПА і меншою мірою ХМА проявляють антиандрогенну активність, тоді як МПА має слабо виражені андрогенні властивості. МПА і ЦПА чинять деяку глюкокортикоїдну дію. Жоден з представлених трьох прогестинів не проявляє антимінералокортикоїдної активності.
Ацетат хлормадинону	Послідовно Безперервно	2–4 (1)-2	4 2–4	4–6 4	
Ацетат ципротерону	Послідовно Безперервно	1 1	2 1–2	3–5 2	
Дидрогестерон	Послідовно Безперервно	10 5(-10)	10–20 10	20 20	Дидрогестерон являє стереоізомер прогестерону. Він має біологічну доступність близько 28%, а період напіввиведення складає 14–24 год. На додаток до прогестагенного ефекту він має слабо виражений антимінералокортикоїдний ефект, але незначну глюкокортикоїдну активність і не чинить андрогенних/антиандрогенних ефектів.
Ацетат норетистерону	Послідовно Безперервно	1 0,5	1–2 1	2 2	Після перорального введення ацетат норетистерону (АНЕ) швидко гідролізується до норетистерону (НЕТ), потужного прогестину зі слабкими андрогенними властивостями і не чинить антимінералокортикоїдної або глюкокортикоїдної дії. Біологічна доступність АНЕ/НЕТ складає 40–80%, а період напіввиведення — 8–9,5 год.
Дієногест	Послідовно	2	2–4	4	Пероральний дієногест (ДГ) має високу біологічну доступність (приблизно 95%), а період його напіввиведення складає 9–12 год. На відміну від інших похідних норестостерону ДГ чинить антиандрогенну дію. Він не проявляє антимінералокортикоїдної чи глюкокортикоїдної активності.
	Безперервно	2	2–4	4	
Левоноргестрел (внутрішньоматковий)	Послідовно Безперервно	20 мкг	20 мкг	20 мкг	Після перорального введення біологічна доступність левоноргестрелу (ЛНГ) складає 90–99%. Період його напіввиведення сягає 10–24 год. ЛНГ є потужним прогестином, котрий проявляє деяку андрогенну активність, втім не має глюкокортикоїдної або антимінералокортикоїдної активності. ЛНГ часто застосовується внутрішньоматково для проведення гормональної терапії. Стандартна внутрішньоматкова система (ВМС) з ЛНГ вивільняє 20 мкг ЛНГ на добу. ЛНГ, що вивільняється з ВМС накопичується в ендометрії та міометрії.



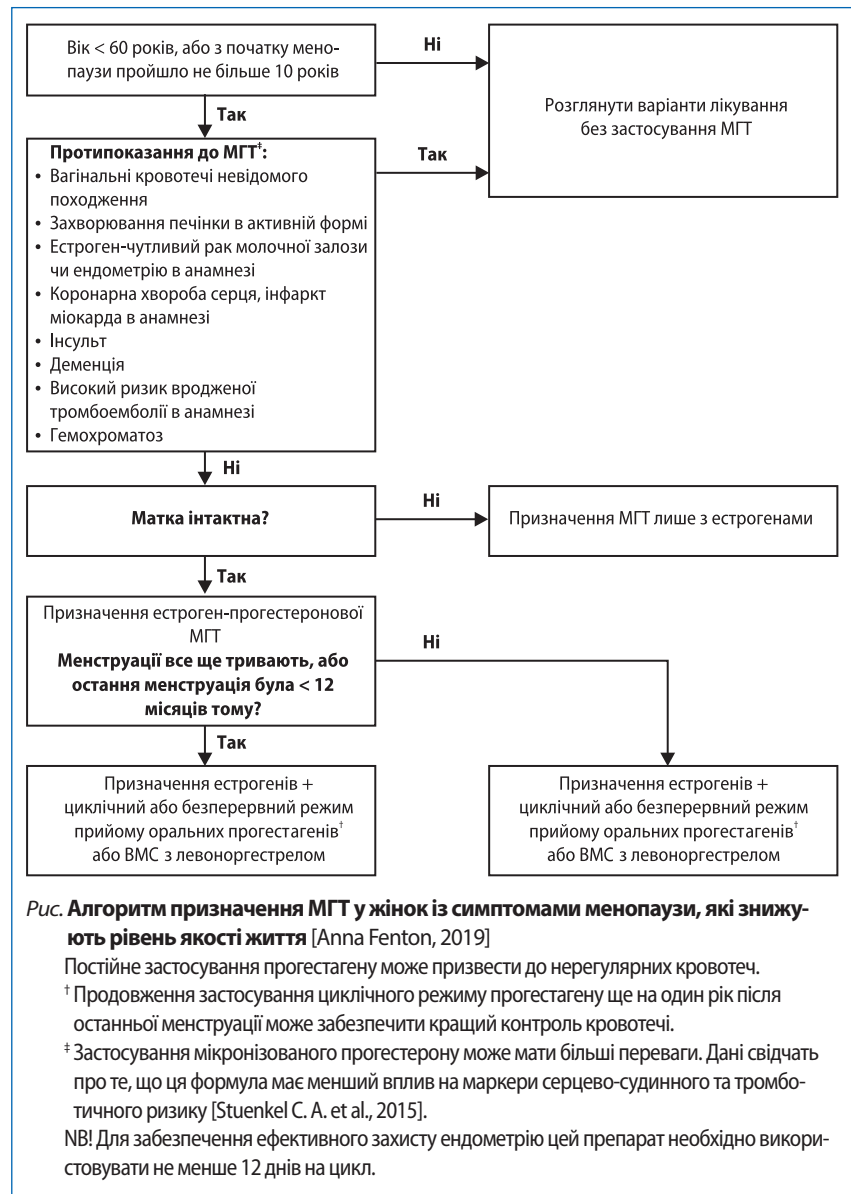
впливає вік жінки, пероральні форми випуску МГТ і вид прогестину, а також ожиріння, малорухомий спосіб життя, тютюнопаління [North American Menopause Society, 2017, 2019; Baber R. J. et al., 2016].

Розпочинають МГТ у жінок, які відчувають різні симптоми, що суттєво впливають на якість їхнього життя. Основною причиною початку МГТ має бути лікування симптомів менопаузи або заміщення дефіциту гормонів, наприклад, через первинну недостатність яєчників. Дійсно, на фоні застосування МГТ жінки отримують додаткові переваги, такі як зниження ризику переломів, розвитку цукрового діабету 2 типу або серцево-судинних захворювань, однак, це не повинно бути основною причиною для початку прийому МГТ [North American Menopause Society, 2017, 2019; Baber R. J. et al., 2016]. На рисунку представлено алгоритм призначення МГТ у жінок із симптомами менопаузи, які знижують рівень якості життя [Anna Fenton, 2019].

Ефекти спрею Лензетто

Спрей Лензетто — нова трансдермальна форма випуску естрогенів, яка відрізняється від гелів та пластирів. На відміну від гелів, спрей Лензетто має інноваційну технологію трансдермальної доставки естрогенів (MDTS). MDTS забезпечує оптимальне поглинання та розподіл естрадіолу, а відтак: гнучкість дози (можливість підібрати індивідуально залежно від потреб), косметичні переваги за рахунок покращеної пасивної трансдермальної доставки ліків з рівномірним розподіленням без подразнення шкіри.

Крім естрадіолу у своєму складі Лензетто має підсилювач — октисалат, який допомагає створити «депо» естрадіолу всередині рогового шару шкіри. З депо естрадіол безпосередньо потрапляє до крові в активному стані. Протягом багатьох років октисалат довів безпечність і широко використовується у виробництві різних високоякісних дерматологічних продуктів. Октисалат запобігає



втраті естрадіолу зі шкіри при його потрапленні на неї. Розчиняючись у верхньому шарі шкіри, октисалат збільшує плинність (рідкий стан ліпідів) і проникність міжклітинних просторів, забезпечуючи швидкий транспорт естрадіолу з поверхні шкіри. При використанні октисалату проникнення естрадіолу в шкіру збільшується приблизно на 30 %, що знижує кількість лікарського засобу, необхідного для досягнення системної терапевтичної дози порівняно з препаратами, що не містять октисалату [Thomas V. J. et al., 2004]. Також для збільшення розчинності естрадіолу і посилення його трансдермального проникнення за рахунок зміни частини ліпідного бар'єра у роговому шарі шкіри у складі Лен-

зетто використовується помірна кількість етанолу [Williams A. C., et al., 2007; Lachenmeier D. W., 2008]. Коли Лензетто наноситься на шкіру, середній час висихання не перевищує 90 секунд. MDTS, октисалат як «речовина-підсилювач» вдосконалюють трансдермальне введення естрадіолу і впливають на його біодоступність.

Призначення Лензетто розпочинається з мінімальної дози (1 натискування). Збільшення дози має ґрунтуватися на ступені симптомів менопаузи жінки і відбувається після принаймні 4 тижнів безперервного лікування Лензетто. Максимальна добова доза становить 3 натискування (4,59 мг/добу). Спрей



Лензетто забезпечує постійний рівень естрадіолу без перепадів концентрацій.

Потенційна перевага Лензетто порівняно з гелевими формами ґрунтується на особливостях його введення і швидким всмоктуванням без залишків на шкірі на маленьку площу нанесення, особливо, коли потрібні високі дози, які розподіляються на великій площині шкіри, що дозволяє точно дозувати препарат. Спрей повністю висихає, в середньому, за 67 секунд, що дозволяє жінкам одягатись протягом кількох хвилин після нанесення.

На жаль, ендометріоз є розповсюдженим захворюванням, яке часто діагностується із запізненням і яке зараз розглядають фактором ризику розвитку онкологічних процесів. Враховуючи поширеність цього захворювання, його прогресування з віком, суттєві наслідки цієї хвороби у жінок в перименопаузі, вибір прогестину

є актуальним. Наразі гормональне лікування ендометріозу вважається емпіричним, але вибір прогестину для МГТ є свідомим і можливим. Дієногест (препарат Савіс виробництва фармацевтичної компанії «Гедеон Ріхтер») — це лікарський засіб, спеціально розроблений для лікування ендометріозу. Дієногест (Савіс) є похідним 19-нортестостерону, який має антипроліферативну дію на вогнища ендометріозу. Препарат має протизапальну дію, контролює рівень простагландинів, інгібує неоангіогенез, зменшує ендогенну продукцію естрадіолу, викликає атрофію ендометріюїдних уражень [Foster R. H., Wilde M. I., 2011]. Додаткові переваги дієногесту — антиандрогенна активність, яка становить приблизно третину активності ципротерону ацетату.

Вивчення біоеквівалентності препарату Савіс (дієногесту 2 мг) порівняно з еталонним препаратом проводили в одноцентровому рандомізованому відкритому двобіч-

ному перехресному дослідженні. Порівнювали швидкість і ступінь всмоктування таблетки дієногесту 2 мг (Савісу) та еталонного препарату після одноразового застосування. Критерії біоеквівалентності були дотримані, усі 90 % геометричних довірчих інтервалів перебували в межах допустимого діапазону для дієногесту [Final Integrated Clinical and Statistical Report, 2015]. Також дієногест показав свою порівнянну ефективність у цілій серії інших досліджень, а саме довготривале безпечне використання [Adachi K. et al., 2016; Chandra A. et al., 2018].

Таким чином, застосування сучасного інноваційного препарату Лензетто в поєднанні з Савісом (дієногестом) дозволяє покращити стан здоров'я жінок в період постменопаузи: уникнути проявів клімактеричного синдрому, гіперплазії ендометрію на фоні трансдермальної терапії естрогенами, а також профілакувати розвиток загострення ендометріозу.

Надійшла: 04.02.22

Відомості про автора

Юрій Миколайович Мельник, к. мед. н., завідувач відділення пренатальної діагностики КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», головний позаштатний спеціаліст з пренатальної діагностики Департаменту охорони здоров'я міста Києва

Адреса: проспект Героїв Сталінграда, 16-д, Київ, 04210

IMS

18 світовий конгрес 3 МЕНОПАУЗИ

26 – 29 жовтня 2022 Лісабон, Португалія

www.imslisbon2022.com

