

Трансдермальна менопаузальна гормональна терапія: вплив на міому матки та інші медичні стани

А. А. Суханова

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, м. Київ

Резюме

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) охоплює широкий спектр медикаментозних засобів (синтетичних і природних), що мають різний склад, шляхи введення та дозування. Ця гетерогенність передбачає різні ефекти препаратів за різних медичних станів. Існують пероральні та трансдермальні форми препаратів, що забезпечують різні шляхи потрапляння гормонів до організму. МГТ використовується для зменшення симптомів клімаксу, таких як припливи, нічне потовиділення, втрата кісткової маси, зміни настрою тощо. Проте її вплив на міому матки викликає значний інтерес, оскільки естрогени та прогестини теоретично можуть впливати на ріст міоматозних вузлів. Трансдермальна МГТ за деяких станів демонструє кращий профіль безпеки завдяки мінімізації системного впливу гормонів, особливо на систему згортання крові та метаболічні параметри, як при нормальній, так і надлишковій вазі та ожирінні. При трансдермальній МГТ утворення активних метаболітів є значно меншим за рахунок відсутності первинного метаболізму естрадіолу в печінці, відповідно меншими є ризики патологічної проліферації та мутацій і впливу на систему згортання крові. Втім, існують дослідження, які продемонстрували можливість трансдермальних форм МГТ сприяти деякому росту міоматозних вузлів, що залежить не стільки від доз естрогенів, а від виду та дози прогестину, тривалості терапії та дизайну досліджень. Різні погляди на одну проблему викладено в даному огляді.

Ключові слова: міома матки, менопаузальна гормональна терапія, лензетто, медроксипрогестерону ацетат, прогестерон, ультразвукова діагностика, трансдермальна менопаузальна гормональна терапія.

TRANSDERMAL MENOPAUSAL HORMONE THERAPY: EFFECTS ON UTERINE FIBROIDS AND OTHER MEDICAL CONDITIONS

A. A. Sukhanova

National University of Health Care of Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Kyiv

Summary

Menopausal hormone therapy (MHT) encompasses a wide range of medications (synthetic and natural) with different compositions, routes of administration, and dosages. This heterogeneity implies different effects of the drugs in different medical conditions. There are oral and transdermal formulations of the drugs, which provide different routes of hormone delivery to the body. MHT is used to reduce symptoms of menopause, such as hot flashes, night sweats, bone loss, mood swings, etc. However, its effect on uterine fibroids is of considerable interest, since estrogens and progestins can theoretically affect the growth of fibroids. Transdermal MHT in some conditions demonstrates a better safety profile due to the minimization of systemic effects of hormones, especially on the blood coagulation system and metabolic parameters, both in normal and overweight and obese patients. With transdermal MHT, the formation of active metabolites is significantly lower due to the absence of primary metabolism of estradiol in the liver, and accordingly, the risks of pathological proliferation and mutations and effects on the blood coagulation system are lower. However, there are studies that have demonstrated the ability of transdermal forms of MHT to promote some growth of myomatous nodes, which depends not so much on estrogen doses, but on the type and dose of progestin, duration of therapy and study design. Different views on one problem are presented in this review.

Key words: uterine fibroids, menopausal hormone therapy, lenzetto, medroxyprogesterone acetate, progesterone, ultrasound diagnostics, transdermal menopausal hormone therapy.

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) використовується для зменшення симптомів клімаксу, таких як припливи, нічне потовиділення, втрата кісткової маси, зміни настрою тощо. Проте її вплив на міому матки викликає значний інтерес, оскільки

теоретично естрогени та прогестини можуть впливати на ріст міоматозних вузлів. А які ефекти насправді мають місце? Чи варто враховувати шлях введення гормонів і склад препаратів при міомі матки?

Фактори росту лейоміом

Лейоміома матки є гормонозалежним утворенням. На ріст міоми впливає стероїдогенез в яєчниках. Підвищення рівня статевих гормонів у репродуктивному віці, під час вагітності може стимулювати



ріст вузлів. Також відомо, що в підшкірно-жировій клітковині та в інших тканинах естрогени можуть вироблятися *in situ*, шляхом перетворення андрогенів (які присутні в кровообігу) в естрогени безпосередньо ароматазами. В міоматозних вузлах так само відбувається локальний синтез естрогенів за рахунок ізольованої активності ароматаз. Чому так відбувається на даний час не зрозуміло. Можливо в майбутньому вдасться розкрити цю таємницю завдяки накопиченню результатів генетичних досліджень [Moravek M. B. et al., 2015]. Добре відомо, що ароматаза експресується ширше за межами тканини яєчників, ніж вважалося раніше [Sumitani H. et al., 2000; Shozu M. et al., 2004]. Ароматаза експресується в певних тканинах (не яєчники) на низьких базальних рівнях і індукується місцевими факторами (цитокінами, простагландинами та стероїдами) в обмеженому часовому періоді. На відміну від тканин гонад, ці тканини не експресують CYP17A1, ключовий фермент, який синтезує стероїдні гормони з холестерину *de novo*, і таким чином, циркулюючий андроген є єдиним джерелом синтезу естрогену *in situ*. Периферичні тканини, що експресують ароматазу, також позитивно впливають на рецептори естрогену, що є мішенню естрогену. Естроген, синтезований у цих тканинах *in situ*, діє безпосередньо на клітини, що виробляють естроген, або на сусідні клітини аутокринним / паракринним способом, тож біологічний ефект *in situ* є сильнішим, ніж очікується від кількості синтезу. Надмірна та / або нерегульована експресія *in situ* ароматази відіграє роль у патогенезі різних захворювань, таких як рак молочної залози, рак ендометрія, ендометріоз і розвиток та прогресування міоми матки [Shozu M. et al., 2002, 2004; Kasai T. et al., 2004; Ishikawa H. et al., 2009]. Якщо мова йде про генетичні варіації, які призводять до синдрому надлишку ароматаз (AEXS: надлишок естрогену внаслідок мутації та посилення функції в гені ароматази CYP19A1), то вони зустрічаються дуже рідко і мають значення для хлопчиків, що проявляється початком гінекомастії в пре- або перипубертатному періоді. У жінок можуть мати місце симптоми ізoseksуального передчасного дозрівання з фенотипово відповідними вторинними статевими ознаками, макромастія, збільшення матки, порушення менструального циклу та, як і у чоловіків, прискорене дозрівання кісток і низький зріст. Цей синдром зустрічається дуже рідко, проте він відкриває можливості вивчення ферментних систем, тож, в май-

бутньому з'являться нові відповіді на складні клінічні запитання. Враховуючи, що рекомбінації CYP19A1 відбуваються як помилка реплікації, соматичні клітини також можуть постраждати (зміни відбуваються не на рівні геному, а локально), що не спричиняє AEXS, а пояснює розвиток інших видів патології, які пов'язані з надмірною дією естрогенів (рак молочної залози, синдром полікістозних яєчників, міома матки, ендометріоз), однак такі мутації поки не ідентифіковані [Fukami M. et al., 2014].

Ароматазна мРНК була виявлена у більш ніж 90 % міом матки, тоді як нормальний міометрій жінок без міом цього ферменту не експресував. Виявлення ароматази в міомах пояснює, чому ці пухлини здатні самостійно підвищувати локальні рівні естрогенів, навіть якщо системний рівень гормонів залишається в межах норми. Наявність ароматазної мРНК лише у вузлах міом, а не в здоровому міометрії, підтверджує, що ці тканини мають різні механізми регуляції гормонів [Shozu M. et al., 2002, 2014; Kasai T. et al., 2004; Ishikawa H. et al., 2009].

Не тільки естрогени, а й прогестерон є ключовим фактором у патогенезі лейоміом матки. Він сприяє росту клітин міом шляхом активації генетичних й епігенетичних механізмів, які збільшують проліферацію клітин і синтез позаклітинного матриксу. Крім того, прогестерон модулює експресію факторів росту, таких як VEGF, TGF- β , і EGF, що впливають на ангіогенез і ремоделювання тканин міом. Це пояснює, чому міоми часто прогресують під час фаз високого рівня прогестерону, наприклад, під час вагітності. Окреме місце в патогенезі, розвитку та прогресуванні росту міом займає питання резистентності до прогестинів, яка при лікуванні ендометріозу та міом пояснюється змінами в сигнальних шляхах прогестеронових рецепторів [Huang et al., 2023]. Наприклад, у тканинах міом часто спостерігається дисбаланс між типами прогестеронових рецепторів (PR-A і PR-B), де знижена експресія PR-B та переважання PR-A може знижувати відповідь на терапію.

Таким чином, прогресування та ріст міоматозних вузлів залежить не лише від гіперестрогенії, а також може спостерігатись при фізіологічному рівні естрогенів в крові на фоні:

- відносної гіперестрогенії (значно знижений рівень прогестерону);

- відносної гіперпрогестеронемії;
- підвищення кількості метаболітів естрадіолу (4-OH, 16-OH), які утворюються в печінці та мають проліферативні та мутагенні властивості (здатні впливати на геном і таким чином змінювати активність ферментних систем);
- підвищення паракринних та аутокринних механізмів регуляції за рахунок механізмів ініціації, які вивчаються;
- відносної або абсолютної гіперандрогенії (джерелом надлишку естрогену є циркулюючі андрогени з надниркових залоз).

Під час менопаузи, коли рівень естрогенів та прогестерону знижується, зазвичай, спостерігається стабілізація росту або зменшення розміру вузлів. Проте, використання МГТ може впливати на цей процес, оскільки вона змінює рівень гормонів та їхніх метаболітів.

Пероральна та трансдермальна МГТ

МГТ охоплює широкий спектр препаратів (синтетичних і природних), що мають різний склад, шляхи введення та дозування. Ця гетерогенність передбачає різні ефекти при застосуванні за різних медичних станів. Існують пероральні та трансдермальні форми препаратів, що забезпечують різні шляхи потрапляння гормонів до організму. В Україні пероральна МГТ є традиційним стандартним методом, який широко використовується. Трансдермальна менопаузальна гормональна терапія популярна за кордоном, тому що ці препарати мають інші фармакологічні характеристики та забезпечують повільне потрапляння естрогенів в кровообіг. В даному випадку відмічається стабільність концентрації гормонів в крові без суттєвих перепадів.

За деяких станів трансдермальна МГТ демонструє кращий профіль безпеки завдяки мінімізації системного впливу гормонів, особливо на систему згортання крові та метаболічні параметри, як при нормальній так і при надлишковій вазі та ожирінні. За рахунок відсутності первинного метаболізму естрадіолу в печінці, трансдермальна МГТ демонструє менший рівень утворень активних метаболітів та, відповідно, менші ризики патологічної проліферації та мутацій і впливу на систему згортання крові. Для жінок у пері- та постменопаузі, які мають підвищений ризик розвитку венозного тромбоемболізму (ВТЕ), у тому



Таблиця 1. Вік пацієнтки, тривалість та критерії прийнятності застосування МГТ

Вік	Тривалість	Комбінована МГТ		Лише естрогенова МГТ		Тиболон	Місцева МГТ ¹	Коментар
		Перорально	Трансдерм.	Перорально	Трансдерм.			
< 40 ^{2,*}	< 5 років	1С	1	1С	1С	Н/З	1	*Для тиболону наявні докази безпеки стосовно ризику ВТ/ЛЕ та раку молочної залози (> 50 років). Доказові дані стосовно серцево-судинних ризиків відсутні.
	≥ 5 років	1С	1С	1С	1С	Н/З	1	
40–44 ^{3,*}	< 5 років	2С	1С	2С	1С	2С**	1	
	≥ 5 років	2С	2С	2С	2С	2С**	1	
45–49 ^{3,*}	< 5 років	2С	2С	2С	1С	2С**	1	**Наявні докази низької якості через обмежену кількість включених до досліджень випадків. Слід враховувати явну перевагу застосування МГТ жінкам до 50 років.
	≥ 5 років	2С	2С	2С	2С	2С**	1	
50–59	< 5 років	2В	2В	2В	2В	2С (< 55)	1	
	≥ 5 років	2В	2В	2В	2В	1С (> 55) 2С (< 55)	1	
60–69	< 5 років	2/3В***	2/3В***	2/3В***	2/3В***	2С	1	***Продовження МГТ (категорія 2) / початок МГТ > 10 років після менопаузи (категорія 3)
	≥ 5 років	2/3***	2/3***	2/3***	2/3***	2С	1	
>70	< 5 років	3D	3D	3D	3D	2С	1	
	≥ 5 років	3D	3D	3D	3D	3С	1	

МГТ — менопаузальна гормональна терапія; Н/З — не застосовується через відсутність наявних доказів; Трансдерм. — трансдермально; ВТ/ЛЕ — венозний тромбоз / легеневий емболізм.

1 Для простоти розуміння, стосовно місцевого введення естрогенів та аналізованих супутніх захворювань жодні якісні дослідження не проводились. Таким чином, у експертному висновку ці ситуації оцінюються на основі біологічної правдоподібності та клінічного досвіду.

2 Група пацієнток з менопаузою до 40 років зараз визначається терміном передчасна недостатність яєчників. Настанови передбачають, що МГТ слід продовжувати до настання середнього віку менопаузи (50–51 рік) для профілактики передчасної втрати кісткової маси, ішемічної хвороби серця, інсульту та підвищеного ризику деменції. На цьому етапі при припиненні МГТ і помірних та тяжких симптомах менопаузи має відбутися повторне обговорення потенційних ризиків та переваг МГТ.

3 За потреби у гормональній контрацепції, рекомендується застосовувати її до 50 років.

числі з індексом маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м², рекомендують застосування трансдермальної (в комбінації з мікронізованим прогестероном), а не пероральної МГТ. Трансдермальний естрадіол не збільшує ризик розвитку інсульту вище вихідного ризику для жінки. Тому слід розглянути можливість трансдермального введення естрадіолу жінкам із факторами ризику або особам старше 60 років, за умови застосування естрадіолу у лікарській формі для трансдермального застосування дозою ≤ 50 мкг. Тип прогестагену, що застосовується при МГТ, може впливати на ризик розвитку інсульту та ВТЕ. Слід розглянути можливість застосування прогестерону у мікронізованій формі або дидрогестерону у комбінації з трансдермальним естрадіолом у жінок із підвищеним ризиком інсульту та ВТЕ. У жінок з частими мігрєнями слід проводити аналіз на наявність інших факторів кардіоваскулярного ризику та, за необхідності, застосовувати стратегії зменшення ризику: мігрєнь з ауурою не є протипоказанням для призначення МГТ. Перевага надається менш тромбогенним гормональним засобам — естрогенам у трансдермальних лікарських формах (пластир, спрей або гель), за необхідності може бути призначена МГТ жінкам з мігрєнню та ауурою у постменопаузі. У жінок з цукровим діабетом 2 типу та супутніми факторами ризику, такими як ожиріння, рекомендоване самостійне застосування трансдермальних естрогенів або в

комбінації з метаболічно нейтральними прогестинами (за наявності матки, ендометріозу). Жінок у пери- та постменопаузі з високим ризиком розвитку ВТЕ (наприклад, тих, хто має у сімейному анамнезі ВТЕ або спадкову тромбофілію високого ризику) необхідно направляти для обстеження до лікаря-гематолога перед призначенням МГТ (згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді», 2022).

Ще одну вагому главу переваг трансдермальної МГТ над пероральною «написав» COVID-19, коли мало місце більш широке її застосування і була продемонстрована прихильність до цього виду терапії в прогресивних лікарських спільнотах за кордоном. Дослідження та рекомендації щодо застосування трансдермальної МГТ у контексті COVID-19 свідчать про її потенційні переваги в зменшенні запальних реакцій, викликаних цитокіновим штормом, який часто асоціюється з тяжким перебігом COVID-19. Естрогени, зокрема, демонструють здатність регулювати імунну відповідь, зменшувати прозапальне цитокінове навантаження та підтримувати антивірусну резистентність клітин (Estrogen treatment associated with reduced COVID deaths, 2022, Oxford University Press USA).

Існує низка досліджень, які свідчать про те, що жінкам, які отримують МГТ, слід

перейти з пероральних препаратів на трансдермальні під час або після встановлення діагнозу COVID-19. Це насамперед пов'язано з потенційно вищим ризиком тромбозу при застосуванні пероральних препаратів МГТ (Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease, BMJ, 2024). За трансдермального шляху введення гормонів не відбувається первинного метаболізму в печінці, що знижує ймовірність утворення тромбів, а це особливо важливо під час COVID-19, коли ризики тромбозу можуть суттєво зростати [Dambha-Miller H. et al., 2022]. У документі CIDRAP (Center for Infectious Disease Research and Policy, Центр дослідження та політики інфекційних захворювань, США) підкреслюється важливість продовження терапії естрогенами у жінок, але також наголошується на потенційній перевазі використання трансдермальних форм для мінімізації ризику ускладнень, таких як тромбоз. В одному з оглядів було зазначено, що пацієнтам, які госпіталізовані через COVID-19, слід припинити пероральну МГТ і перейти на трансдермальну МГТ навіть у випадку, якщо ризик тромбозу невисокий [Kim J. et al., 2022]. Навіть у пацієнтів, які не потребують госпіталізації, рекомендовано замінити системну МГТ на трансдермальну терапію, за винятком тиболону, пероральний прийом якого може бути продовжено. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists, Американський коледж акушерів-гінекологів) також наголошує на безпеці трансдермальних форм МГТ,



Таблиця 2. Захворювання та критерії прийнятності застосування МГТ

Показники	Комбінована МГТ		Лише естрогенова МГТ		Тиболон	Місцева МГТ ¹	Коментар
	Перор.	Трансдерм.	Перор.	Трансдерм.			
Тромботичний ризик	ВТ/ЛЕ без антикоагулянтів	4B	3C	4B	3C	H/3	1
	ВТ/ЛЕ з антикоагулянтами	—	3D*	—	3D*	H/3	1
	Безсимптомна тромбофілія	4B	2B	3B	2B	H/3	1
Неврологічні розлади	Мігрень без аури	2C*	2	2	2	H/3	1
	Мігрень з аурую	3D*	2C(П) / 3C*(Т)	3D*	2C(П) / 3C*(Т)	2C(П) / 3C*(Т)	1
	Головний біль напруги	1B	1B	H/3	H/3	1	1
Серцево-судинні захворювання	Інсульт	3A	3A/2D*	3A	3A/2D*	H/3	1
	Нелетальний ГІМ	3A/2D*	3A/2D*	3A/2C**	3A/2C***	H/3	1
	Стенокардія	2A/3D*	2A/3D*	2A/3D*	2A/3D*	H/3	1
	Високий АТ	2B/1A***	2B	2B/1B****	2B	2B	1
	Тютюнопаління	3C	2C	3C	2C	H/3	1
Метаболічні розлади, пов'язані з метаболічним синдромом	Цукровий діабет	1B	1D	2C	1D	H/3	1
	Гіперхолестеринемія	1D	1D	1D	1D	H/3	1
	Гіперхолестеринемія та діабет	1C	1C	1C	1C	H/3	1
	ІМТ 25–30 кг/м ²	2B	1B	2B	1B	H/3	1
	ІМТ > 30 кг/м ² *	3B	2B	3B	2B	H/3	1
Захворювання органів травлення	Запальне захворювання кишечника*	2D	1D	2D	1D	H/3	1
	Гепатит С у анамнезі	2C	2C	2C	2C	H/3	1
	Гострий гепатит	4/3D**	4/3D**	4/2D**	4/2D**	H/3	1
	Цироз	H/3*	H/3*	H/3*	H/3*	H/3*	1

ГІМ — гострий інфаркт міокарда; ІМТ — індекс маси тіла; АТ — артеріальний тиск; ГК — гормональні контрацептиви МГТ — менопаузальна гормональна терапія; H/3 — не застосовується через відсутність наявних доказів; Перор. — перорально; Трансдерм. — трансдермально; ФР — фактор ризику; ВТ/ЛЕ — венозний тромбоз/легеневий емболізм.

1 Для простоти розуміння, стосовно місцевого введення естрогенів та аналізованих супутніх захворювань жодні якісні дослідження не проводились. Таким чином, у експертному висновку ці ситуації оцінюються на основі біологічної правдоподібності та клінічного досвіду.

що пов'язана з низькими ризиками тромбозів (Postmenopausal Estrogen Therapy: Route of Administration and Risk of Venous Thromboembolism, 2019).

Критерії прийнятності застосування МГТ [Mendoza Nicolás et al., 2022] (табл. 1–3) вперше були проаналізовані та сформульовані в 2022 році (вони не ввійшли до протоколу МОЗ України від 2022 року). Група експертів інтегрувала результати огля-

дів, враховуючи значення ефектів МГТ для кожного результату та популяції, рейтинги достовірності доказів, а також дані з інших джерел доказів. Для уніфікації висновків були встановлені наступні критерії прийнятності, які були визначені відповідно до міжнародної номенклатури ВООЗ:

- Категорія 1: немає обмежень щодо застосування МГТ;
- Категорія 2: переваги застосування МГТ переважають ризики;

- Категорія 3: в цілому ризики застосування МГТ переважають переваги;
- Категорія 4: МГТ не слід застосовувати.

Були сформульовані чіткі судження щодо достовірності доказів для кожного результату, відповідно до критеріїв GRADE (включаючи ризик упередженості, неточності, непослідовності, відсутності спрямованості та упередженості публікації). Якість була класифікована як: висока (A),



Таблиця 3. Рак і критерії прийнятності застосування МГТ

Показники	Комбінована МГТ		Лише естрогенова МГТ		Тиболон	Місцева МГТ ¹	Коментар
	Перор.	Трансдерм.	Перор.	Трансдерм.			
Рак молочної залози	ВРМЗ (HR-)	2B	2B	2B	2B	2D*	*Рекомендація на основі висновку регуляторних органів.
	ВРМЗ (HR+)	3C	3C	3C	3C	4A	*Рекомендація на основі висновку регуляторних органів.
	Носійство BRCA 1	2C	2C	2C	2C	H/3	—
	Носійство BRCA 2*	2D*	2D*	2D*	2D*	H/3	*Екстраполяція з BRCA1 (висновок експерта).
Гінекологічні ракові захворювання	Рак яєчників	1B*	1B*	1B*	1B*	1D	*Більша виживаність та менше число рецидивів, особливо у віці до 55 років. Здається, не залежить від типу МГТ або шляху введення. Відсутні джерела на підтвердження або виключення МГТ при неепітеліальних пухлинах.
	Рак ендометрію	2C*	2C*	2C*	2C*	1D	*Немає відмінностей у БРВ (менше рецидивів при комбінованій МГТ, ніж при лише естрогеновій МГТ).
	Рак шийки матки	2C*	2C*	2C*	2C*	1D	*Немає відмінностей у показнику загальної виживаності або БРВ. Недостатньо доказів.
Інші види раку	Рак товстої кишки	1C*	1C*	1C*	1C*	H/3	*Відмінності між різними формами МГТ не оцінювались. **Здається, демонструються кращі результати при застосуванні МГТ лише з естрогенами.
	Рак легенів	2C*	2C*	2C*	2C*	1D	*Відмінності між різними формами МГТ не оцінювались. Тютюнопаління підвищує ризик.
	Меланома	2C*	2C*	2C*	2C*	1D	*Тільки одне когортне дослідження з 10-річним спостереженням.

HR — гормональні рецептори; ВРМЗ — пацієнтки, що вижили після лікування раку молочної залози; БРВ — безрецидивна виживаність; МГТ — менопаузальна гормональна терапія; H/3 — не застосовується через відсутність наявних доказів; Перор. — перорально; Трансдерм. — трансдермально; ФР — фактор ризику.

помірна (B), низька (C), дуже низька (D), експертна думка (група експертів приймала рішення на основі консенсусу: в систематичних оглядах не було виявлено прямих доказів, але існувала вірогідність або клінічний досвід чи публікації з непрямими доказами, клінічний досвід або публікації з непрямими доказами).

Слід зазначити, що наявність цих критеріїв не дає абсолютно всіх відповідей на питання застосування МГТ при різних станах (майже за всіма критеріями GRADE значення «C» та «D» і в більшості випадків «2» і «3» за критеріями прийнятності), тому при призначенні препаратів МГТ слід застосовувати індивідуальний підхід з урахуванням симптомів, особистого, сімейного анамнезу, результатів досліджень, побажань та очікувань жінок. Не слід рекомендувати МГТ без чітких показань до застосування, тобто значимих симптомів або фізичних ознак дефіциту естрогенів.

Враховуючи, що при застосуванні трансдермальних форм МГТ відсутній первинний метаболізм в печінці і, відповідно, немає надлишку мутагенних та проліферативних метаболітів естрадіолу (4-OH, 16-OH), що зумовлює прогнозовані низькі ризики проліферації та тромбозів, тож питання вибору цих форм МГТ для жінок з міомою матки має вирішальне зна-

чення. При цьому головним завданням є необхідність уникнення росту вузлів лейоміоми та усунення симптомів, які, ймовірно, з цим пов'язані. Наявні дані застосування пероральної та трансдермальної МГТ, як виявилось, в деяких випадках є суперечливими, незважаючи на визнані переваги трансдермальної МГТ.

Трансдермальна МГТ і стан міоматозних вузлів

МГТ може бути застосована при наявності міоми матки і не є абсолютним протипоказанням. Проте при цьому рекомендований ретельний моніторинг стану жінки, оскільки в деяких випадках було зафіксовано зростання міоматозних вузлів на фоні прийому будь-яких варіантів МГТ. Використання низьких доз певних прогестинів і трансдермальної форми МГТ може бути безпечнішим вибором для зменшення потенційного впливу на міому. Трансдермальна МГТ у жінок із міомою мінімально впливає на ріст міом за умови використання низьких доз. Трансдермальна доставка естрогену знижує ризик системних ускладнень, характерних для пероральної терапії [Di Nezza L. A. et al., 2021].

Періодичний ультразвуковий моніторинг стану міом у жінок, які отримують

МГТ, підбір мінімально ефективної дози гормонів, а у разі значного збільшення розмірів міоми припинення терапії дозволяє застосовувати індивідуалізований підхід у кожному окремому випадку [Lethaby A. et al., 2017; Tanos V. et al., 2020; Rein M. S. et al., 2023].

Традиційно трансдермальну МГТ вважають безпечною для жінок із міомою матки завдяки мінімальному системному впливу гормонів за рахунок відсутності печінкового метаболізму та надлишку утворення «активних» метаболітів 4-OH й 16-OH, без надмірного синтезу естрогенів та фізіологічного стабільного рівня циркулюючих естрогенів і з меншою стимуляцією міометрія. Таким чином, постійний транспорт гормонів з підшкірної клітковини (депо при трансдермальному введенні) зменшує гормональні «піки», які можуть сприяти росту вузлів [Lethaby A. et al., 2017; Tanos V. et al., 2020; Di Nezza L. A. et al., 2021; Rein M. S. et al., 2023].

Проте, існують дослідження, що демонструють спроможність трансдермальних форм МГТ викликати незначний ріст міоматозних вузлів і це залежить не стільки від доз естрогенів, а від виду та дози прогестину, розміру вузлів та об'єму матки, тривалості захворювання і терміну призначення МГТ, тривалості терапії та ди-



зайну досліджень (мала кількість жінок, нетривалий термін призначення, різний вік призначення, не завжди враховується супутня патологія, вага, паління тощо). Слід пам'ятати, що відповідь на будь-яку гормональну терапію варіює залежно від щільності рецепторів до естрогену та прогестерону у вузлах та інших особливостей (вік, тривалість захворювання, вага, варіації генів, раса, супутня патологія, паління тощо). Тож, проаналізуємо результати найбільш цікавих контроверсійних досліджень, на які посилаються експерти.

У проспективному нерандомізованому дослідженні Palomba et al. на фоні однорічного спостереження застосування трансдермальної МГТ (пластир естрадіолу, 50 мкг/день) + пероральний медроксипрогестерону ацетат (МПА 2,5 мг/день) у жінок з міомою та без неї, спостерігали, що у групі I (не більше 2 інтрамурально-субсерозних вузлів < 20 мм), у групі II (не більше 2 інтрамурально-субсерозних вузлів > 20 мм) порівняно з контрольною (без міоми матки і без МГТ) було незначне зростання вузлів протягом тривалого часу (141,7 ± 37,8 мм проти 147,5 ± 53,3 мм та 150,3 ± 58,7 мм проти 156,0 ± 72,5 мм відповідно) [Palomba S. et al., 2001]. Крім того, більшість міом в обох групах залишалися незмінними протягом усього періоду дослідження (17/31 — 54,8 % і 19/31 — 61,3 %). Аналізуючи структуру кровотечі через 3 місяці, результати показали, що жінки в обох групах мали нижчу частоту аменореї (56,5 % і 51,4 %) порівняно з групою плацебо (87,1 %) і частіше скаржилися на аномальні маткові кровотечі (АМК) в першій групі. Однак на шостому, дев'ятому та 12-му циклах лікування характер кровотечі був незначним між всіма трьома групами.

В іншому дослідженні, коли вивчали вплив трансдермального шляху введення препаратів МГТ на міоматозні вузли у жінок у постменопаузі, які безперервно приймали трансдермальну МГТ (17-бета-естрадіол 50 мкг/день) та пероральну (номегестролу ацетат 5 мг/день) протягом 12 місяців, було встановлено, що у жінок, які входили до групи можливого зростання міоми під час лікування та групи сповільненого росту, через рік середній об'єм міоми дещо збільшився в двох групах, але без статистичної значущості порівняно з початковими значеннями (28,8 ± 30,0 проти 24,1 ± 20,0). Також було встановлено, що дуже низьке значення індексу пульса-

ції (ІП) маткових артерій може бути предиктором ризику росту лейоміоми на фоні прийому МГТ. Ці зміни були дещо більшими в групах з великими розмірами вузлів але цікаво, що всі відповідні зміни щодо ІП відбулися протягом перших 3 місяців лікування та були стабільними протягом наступних 9 місяців [Colacurci N. et al., 2000]. З одного боку, низький індекс резистентності, виявлений у маткових артеріях при міомі, корелював із вищим ризиком зростання міоми під час МГТ, з іншого боку, не було відмічено жодної відповідної кореляції між початковими значеннями ІП та ризиком зростання міоми, тому на ІП не можна покладатися в прогнозуванні [Gregoriou O. et al., 1997].

Слід зазначити, що МПА має залишкову глюкокортикоїдну, а номегестрол естрогенну активність, що може впливати на активність рецепторів та інші фактори росту. Ylostalo et al. провели дослідження за участі 159 жінок, які були розділені на три групи: група 1 — жінки в періоді менопаузи < 3 років, що отримували 1 мг трансдермального естрадіолу + МПА 10 мг/день протягом 12 днів щомісяця; група 2 — жінки у постменопаузі ≥ 3 років, які отримували лікування, як жінки першої групи; група 3 — жінки у постменопаузі ≥ 3 роки, які отримували таку саму дозу естрадіолу, але МПА 10 мг/день отримували протягом 12 днів кожні 3 місяці [Ylostalo P. et al., 1996]. У 80 пацієток зі 159 при трансагінальному ультразвуковому дослідженні діагностовано міому матки діаметром > 8 мм. Згідно з даними дослідження, діаметр міоми збільшився на 26 % протягом перших 6 місяців МГТ порівняно з початковими значеннями, але подальшого збільшення протягом останніх 6 місяців виявлено не було.

У дослідженні Simsek et al. порівнювали ефекти тиболону 2,5 мг/день і послідовного трансдермального введення естрадіолу (50 мкг/день) й норетистерону ацетату 0,25 мг/день (застосовування протягом 4 і 2 тижнів/місяць відповідно) [Simsek T. et al., 2002]. У групі тиболону середній об'єм міом збільшився з 18,6 до 20,1 см³, тоді як у групі трансдермального естрадіолу він збільшився з 23,1 до 27,3 см³ без будь-якої статистичної значущості ani всередині груп, ani поміж ними. Крім того, не було статистичної різниці щодо частоти росту міоми, хоча вона була дещо вищою в групі трансдермального лікування (21,4 % проти 12,5 %). Крім того, три жінки в групі тиболону і дві в групі трансдермального введення повідоми-

ли про аномальну маткову кровотечу; біопсія ендометрію не показала жодних значущих змін у чотирьох жінок, тоді як поліп ендометрію був діагностований у пацієнтки, яка отримувала тиболон.

В іншому рандомізованому контрольному дослідженні за участю 38 жінок в менопаузі з міомою матки учасниці були випадковим чином розподілені на дві різні групи: 20 жінок застосовували трансдермальну систему вивільнення естрадіолу (50 мкг/день) + пероральний медроксипрогестерону ацетат 10 мг/день, а 18 жінок отримували тиболон 2,5 мг/день [Fedele L. et al., 2000]. Пацієнтів оцінювали кожні 3 місяці протягом 12 місяців. Їхні дані продемонстрували збільшення розміру та кількості вузлів порівняно з початковим рівнем у жінок, які отримували трансдермальний естрадіол і МПА протягом перших 6 місяців лікування, зі стабілізацією протягом наступних 6 місяців. І навпаки, ці результати не спостерігалися в групі тиболону. За результатами двох досліджень можна зробити висновки, що була велика група жінок, у яких ріст міом залежав від часу призначення МГТ — чим пізніше призначали терапію, тим вищим був ризик росту вузлів.

Тиболон належить до особливих препаратів МГТ, це — синтетичний стероїд, який після перетворення в активні метаболіти виявляє естрогенні, андрогенні та прогестагенні ефекти і відноситься до іншого АТС-класу, ніж інші пероральні препарати МГТ. L. B. Schwartz et al. опублікували ретроспективний аналіз серії 23-х випадків міоми матки, коли жінки отримували різні схеми МГТ: 0,625 мг кон'югованих естрогенів щодня, 1 мг мікронізованого естрадіолу щодня або 50 мкг трансдермального естрадіолу щодня [Schwartz L. B. et al., 1996]. Що стосується прогестинів, то пацієнтки отримували або МПА 10 мг на день протягом 12 днів кожного місяця, або МПА 2,5 мг на день безперервно. Середній термін спостереження становив 19,7 ± 6,3 місяця в групі МГТ і 9,7 ± 1,7 в контрольній групі. Дані цього дослідження не продемонстрували жодних суттєвих змін середнього об'єму міоми порівняно з початковим рівнем у кожній групі, незалежно від режиму МГТ. З іншого боку, 17 із 23 міом (73,9 %) у пацієток, які отримували гормональне лікування, дещо зросли протягом періоду дослідження, на відміну від зростання лише двох міом у контрольній групі (25 %). Цікаво, що автори виявили в одній пацієнтки одну міому,



яка зросла, а інша зменшилася протягом періоду дослідження, що свідчить про відповідні біологічні відмінності міом навів в однієї жінки.

Chang et al. вивчали вплив різних видів МГТ на 32 пацієнок з безсимптомною міомою матки, на відміну від 6 жінок, які не отримували гормональної терапії [Chang I. J. et al., 2013]. Жінки в групі дослідження отримували або 0,625 мг кон'югованих естрогенів щодня, або естрадіол-17-валерат, або трансдермальний естроген (обидва через трансдермальний пластир — 50 мкг 17-β-естрадіолу щодня або гель — 1,5 мг 17-β-естрадіолу щодня). Що стосується прогестинів, МПА 5 мг або мікронізований прогестерон 200 мг застосовували безперервним комбінованим методом, або послідовним циклічним методом протягом 12 днів на місяць. Об'єм міоми оцінювали кожні 6 місяців протягом одного року. Через 6 місяців міоми в обох групах збільшилися в розмірі, але ця зміна не була статистично значущою порівняно з початковими значеннями. Знову ж таки, не було виявлено відмінностей на основі методу призначення естрогену або протоколу прогестагену. Збільшення (> 30 % зміни об'єму) діагностовано у 28,1 % пацієнок. Єдина значна відмінність, виявлена в цьому дослідженні, була помічена між пероральним прийомом естрогену та трансдермальним введенням естрогену: фактично міоми в групі перорального естрогену не показали змін у 45,5 % пацієнок, на відміну від лише 10 % жінок у групі трансдермального естрогену (до 50 % випадків показали збільшення міоми протягом перших 6 місяців). Але статистичними недоліками цього дослідження є невелика група жінок, неврахована етнічна приналежність та використання суттєво різних прогестинів за механізмом дії — МПА, мікронізований прогестерон та різні естрогени, які порівнювались: еквінні (не виробляються в організмі жінок) та естрадіол.

У проспективному дослідженні 40 жінок у менопаузі з принаймні однією міомою були рандомізовані для отримання двох різних протоколів МГТ: 22 пацієнтки I групи отримували трансдермальний естрадіол 50 мкг/добу + МПА 5 мг щодня безперервно, тоді як 18 пацієнок II групи отримували пероральні кон'юговані естрогени 0,625 мг на добу + МПА 2,5 мг на добу постійно [Sener A. B. et al., 1996]. Розмір міоми оцінювали до початку лікування та після 12 місяців МГТ. Фіброми у жінок I групи показали незнач-

не збільшення порівняно з вихідним рівнем через 1 рік ($14,3 \pm 5,9$ мм проти $19,7 \pm 12,4$ мм), тоді як їх діаметр залишався постійним у II групі ($15,8 \pm 6,3$ мм проти $15,7 \pm 6,7$ мм). Незважаючи на це, пацієнтки I групи все ще залишалися безсимптомними, між двома групами не було різниці щодо частоти та тяжкості кров'янистих виділень. Крім того, середні рівні естрадіолу в сироватці крові були значно вищими в обох групах, без істотних відмінностей між двома методами лікування.

При дослідженні різних доз прогестинів у великій когорті з 224 жінок у постменопаузі були виділені наступні групи: A і B (без лейоміом), C і D (діагностована принаймні одна міома розміром від 2 до 4 см). Чотири групи були далі рандомізовані у дві групи лікування: групами A і C вводили комбінацію однофазного циклічного перорального естрадіолу валерату 2 мг на день плюс ципротерону ацетату 1 мг на день протягом 21 дня, тоді як жінки в групах B і D отримували циклічну схему трансдермального естрадіолу 50 мкг/добу протягом 21 дня та МПА 10 мг/добу з 10 до 21 дня циклу. Період дослідження становив 24 місяці з трансвагінальним ультразвуковим дослідженням на початку та кожні 12 місяців. Комбінація естрадіолу валерату та ципротерону ацетату не спричинила утворення нової міоми (група A), тоді як у 4 пацієнтів, які отримували трансдермальний естрадіол та МПА, через 12 місяців було вперше діагностовано лейоміому із середнім розміром $25,4 \pm 1,2$ см³. Крім того, у той час як збільшення об'єму міоми через 12 місяців було відзначено в групі C ($18,6 \pm 1,4$ проти $19,2 \pm 1,1$ см³), міоми у жінок, які отримували трансдермальний естрадіол і МПА, зросли після першого року лікування ($19,3 \pm 1,3$ проти $23,8 \pm 0,9$ см³). Міома матки продемонструвала середнє збільшення об'єму як на фоні пероральної так і трансдермальної МГТ на 4,8 % у групі C і на 25,5 % у групі D [Polatti F. et al., 2000].

Рандомізоване контрольоване дослідження, в якому вивчали саме різні дози МПА, взяла участь 27 жінок з однією або двома лейоміомами із середнім діаметром > 20 мм (у групі A отримували пероральний мікронізований естрадіол 2 мг/день плюс МПА 2,5 мг/день, тоді як жінки в групі B отримували ту саму дозу естрогену, але подвоєну дозу 5 мг МПА). Розміри міоми (мм), частота аменореї та характер кровотечі (кількість і тяжкість АМК) реєструвалися кожні три місяці

протягом одного року. Міоми пацієнтів, які отримували вищу дозу МПА, показали збільшення через 12 місяців (від $169,7 \pm 85,1$ до $201,3 \pm 93,8$ мм), тоді як у пацієнтів групи A статистично значущих змін не було. Крім того, частота аменореї, а також кількість і тяжкість аменореї значно відрізнялися в обох групах протягом перших 3 місяців порівняно з показниками, зареєстрованими під час оцінювання через 6, 9 і 12 місяців, а характер кровотечі в обох групах був загалом подібним [Palomba S. et al., 2002].

Дослідження, результати якого були опубліковані в журналі *Gynecological Endocrinology* (2019), також оцінювало вплив трансдермальних і пероральних форм МГТ на міоми матки в жінок постменопаузального віку: у 88 % відмічалась незначні зміни або їх відсутність, у 12 % пацієнок збільшення об'єму міом (на понад 30 %) через 6 місяців лікування трансдермальними формами, у групі пероральної МГТ об'єм міоматозних вузлів залишався стабільним у 45,5 % випадків. Пацієнтки рідше демонстрували прогресію зростання вузлів порівняно з трансдермальною МГТ і в обох групах значного зменшення розміру міом не було зафіксовано. В даному дослідженні використовували певні комбінації, а саме: при трансдермальній МГТ застосовували естроген у формі пластиру (50 мкг 17β-естрадіолу щодня) або гелю (1,5 мг щодня) та з додаванням медроксипрогестерону ацетату 5 мг щодня; при пероральній МГТ використовували кон'юговані еквінні естрогени 0,625 мг/день з МПА 2,5 мг щодня.

Слід зазначити, що в цьому та в деяких інших дослідженнях, які згадувались вище, порівнювались не тільки 2 форми введення МГТ, а різні естрогени: кон'юговані (еквінні) та естрадіол. Еквінні естрогени — це суміш природних естрогенів, які отримуються із сечі жеребних кобил. До складу еквінних естрогенів входить кілька різновидів естрогенів, включно з естроном, естрадіолом, естроном-сульфатом. Еквінні естрогени є ненатуральними, тому що не мають аналогу в жіночому організмі на відміну від естрадіолу, який є натуральним і синтезується в організмі жінок. Дія еквінних естрогенів схожа на жіночі, але включає також специфічні метаболіти, які можуть чинити додаткові ефекти на тканини (певні фракції естрогенів відсутні в організмі жінок, тому відсутні і механізми повного метаболізму). Збільшений ри-



зик тромбозів, інсульту та раку молочної залози при тривалому застосуванні були відмічені в дослідженнях саме на еквінних естрогенах [Pickar J. H., 2009; Sowers, M. F. et al., 2017]. Тому результати досліджень, де порівнюється МГТ з еквінним та натуральними естрогенами необхідно трактувати з обережністю до категоричних висновків (саме в даному випадку не працює «характеристика класу»).

Сучасні дослідження (Menopause Journal, 2021) вже показують, що у жінок, які отримували трансдермальну МГТ, навіть у високих дозах, ризик росту вузлів був аналогічним до пероральних форм терапії, якщо терапія тривала більше року.

Обговорення

Недоліки та особливості більшості тверджень, полягають в тому, що висновки спираються не на дослідження різного дизайну, на узагальнену інформацію про вивчені АТС-класи препаратів (анатомо-терапевтично-хімічна класифікація ВООЗ, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC), а на порівняння за формою введення (пероральні з трансдермальними). Проте такі висновки не є об'єктивними, особливо для гормональних препаратів, які можуть мати індивідуальні властивості, що залежать від хімічної формули, а якщо мова йде про трансдермальну терапію, то існує поєднання двох, а не одного АТС-класу (з одного боку АТС-клас естрогенів, з іншого АТС-клас прогестерону, а для пероральних форм застосовується узагальнений АТС клас).

Слід зазначити, що більшість придатних досліджень, на які посилаються у висновках, є проспективними, а менша кількість — рандомізованими контрольованими дослідженнями та ретроспективними. З іншого боку, ці дослідження здебільшого проводилися наприкінці 90-х років, мали невелику популяцію та не мали ретельного статистичного аналізу, не мали аналізу потужності, чітких критеріїв рандомізації та іноді досліджували різні типи МГТ одночасно з різними прогестинами та різними естрогенами. Крім того, багато з цих випробувань мали короткострокове спостереження, зазвичай лише 12 місяців. Таким чином, докази певних досліджень слід сприймати з обережністю, оскільки складно зробити загальні висновки та застосувати результати до великої популяції. Дуже часто у

висновки з порівнянням таблетованих та трансдермальних форм МГТ потрапляє тиболон, еквінні естрогени, прогестини зі залишковою глюкокортикоїдною, естрогенною активністю. Тиболон — це таблетований синтетичний стероїд, який демонструє андрогенну, естрогенну та прогестагенну дію, яка є інакшою, ніж при застосуванні трансдермальних та пероральних форм МГТ. Так як діючі речовини мають різне походження, то й сама взаємодія з рецепторами та її наслідки можуть бути різними.

В деяких дослідженнях, які виявили збільшення розмірів міоми, використовувалися різні прогестини (МПА, норетистерон, які чинять глюкокортикоїдний та естрогеноподібні залишкові ефекти [Sener A. B. et al., 1996; Polatti F. et al., 2000; Palomba S. et al., 2002]) у різних дозах [Sener A. B. et al., 1996; Palomba S. et al., 2002]. Прогестерон, як і естрогени, відіграють ключову роль у прогресуванні лейоміом. Не дивлячись на те, що Sener et al. (1996) призначали різні дози МПА та різні естрогени (одна група отримувала пероральний естроген, інша — трансдермальний), а група Palomba S. et al. (2002) призначала МГТ, яка відрізнялася лише дозами МПА, обидві групи дослідників дійшли висновку, що розмір міоми більш імовірно пов'язаний саме з різними дозами прогестагену, а не з різними естрогенами. Додатково ці висновки підтверджуються тим фактом, що Sener et al. виявили однакові рівні естрадіолу в сироватці крові в двох досліджуваних групах. Крім того, Fedele L. et al. (2000) повідомили не лише про значне збільшення міоми в групі пацієнтів, які отримували високу дозу МПА (10 мг), а й про збільшення середньої кількості міом через 12 місяців.

Таким чином, ефекти МГТ залежать від типу прогестину, естрогену та шляхів введення. Препарати, що містять синтетичні прогестини, такі як медроксипрогестерону ацетат, пов'язані з підвищенням ризиком росту міом навіть при трансдермальному введенні. Вплив різних доз і різних шляхів введення МГТ потребує рандомізованих досліджень, щоб зробити остаточні висновки. На даний час різні препарати МГТ можуть призначатись за показаннями жінкам з міомами матки.

При виборі терапії необхідно пам'ятати, що існують відмінності між пероральними та трансдермальними формами

естрогенів [Davis S. R. et al., 2023]. Переваги пероральних естрогенів: вони достатньо вивчені, зручні і дешеві для жінок. Серед недоліків застосування пероральних естрогенів вирізняються:

- підвищення ризику ВТЕ та жовчнокам'яної хвороби;
- підвищення рівня тироксинв'язуючого глобуліну, що може призвести до необхідності коригування дози тироксину;
- їх не можна призначати при підвищенні тригліцеридів, бо може значно підвищитись рівень тригліцеридів у крові;
- необхідно з обережністю призначати при хронічному панкреатиті, особливо, коли нещодавно мало місце загострення або загострення часто повторюються.

Переваги трансдермальних препаратів естрадіолу:

- відсутній метаболізм в кишечнику і печінці при першому проходженні: нульовий вплив на білки згортання крові, особливо ті, що виробляються в печінці;
- низькі ризики ВТЕ, які прирівнюються до популяційних;
- зручність застосування;
- нейтральний вплив на ліпідів крові;
- можна призначати пацієнткам з непереносимістю перорального застосування, порушеннями функціонування печінки, гіпертригліцеридемією, цукровим діабетом.

Трансдермальні естрогени практично не впливають на фактори згортання крові, ліпопротеїни, глобулін, що зв'язує статеві гормони, печінкові ферменти та С-реактивний білок [Kuhl H., 2005]. Ряд досліджень свідчить про зниження або навіть відсутність ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень при застосуванні трансдермального естрадіолу порівняно з використанням пероральних форм [Bachmann G. A. et al., 2007; Canonico M. et al., 2007].

Недоліки трансдермальних препаратів естрадіолу:

- пластирі можуть спричиняти подразнення шкіри, дуже рідко — загальну алергічну реакцію; подразнення шкіри менш імовірне при використанні гелів та спрею;
- іноді спостерігається погана абсорбція;
- жінки можуть забувати змінювати пластрин двічі на тиждень.



Таблиця 4. Дози препаратів для МГТ [Davis S. R. et al., 2023]

Препарат	Низька доза	Середня доза	Найвища доза
Кон'юговані естрогени (КЕ)	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 пластр	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)

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
Медоксипрогестерону ацетат (перорально)	5 мг	5–10 мг
Норетистерону ацетат (перорально)	1,25–2,5 мг	2,5–5 мг
Пластр 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)
Медоксипрогестерону 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
Пластр з норетистерону ацетатом і естрадіолом	—	Вивільнення 0,140–0,250 мг/добу
Пластр 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

Доступний в Україні трансдермальний естроген

В Україні зареєстрована єдина форма естрогену у виді спрею з унікальною трансдермальною системою введення — Лензетто. Одна доза спрею Лензетто (90 мкл) містить естрадіол

1,53 мг (естрадіолу гемігідрат 1,58 мг). 17β-естрадіол є хімічно та біологічно ідентичним до ендогенного естрадіолу (за хімічною і просторовою формулою, характером зв'язків з рецепторами) [Panay N. et al., 2010]. До складу спрею Лензетто входить напівгідрат естрадіолу, який є активною формою 17β-естрадіолу, що виробляється природним шляхом і

секретується яєчниками в менопаузі. Також до складу спрею Лензетто входить октисалат (2-етилгексилсаліцилат) та етанол 96 %. Октисалат та спирт покращують проникнення естрадіолу через шкіру [Thomas B. J. et al., 2004].

Протягом багатьох років октисалат широко використовується у виробництві дерматологічних продуктів, включаючи сонцезахисні креми, з метою покращення проникнення через шкіру. Октисалат запобігає втраті речовин зі шкіри. Він розчиняється у верхньому шарі шкіри і збільшує плинність (рідкий стан ліпідів) й проникність міжклітинних ліпідів, забезпечуючи тим самим швидкий транспорт естрадіолу в роговий шар. При використанні октисалату проникнення естрадіолу в шкіру збільшується приблизно на 30 %, що знижує кількість лікарського засобу, необхідного в препараті для досягнення системної терапевтичної дози порівняно з препаратом без октисалату. Наявність октисалату в складі спрею відрізняє його від гелів і пояснює зовсім інші фармакологічні властивості та комплаєнс [Thomas B. J. et al., 2004]. Спирт також посилює трансдермальне проникнення естрадіолу за рахунок зміни проникності через ліпідний бар'єр у роговому шарі шкіри [Williams A. C. et al., 2007; Lachenmeier D. W., 2008].

Спрей Лензетто має інноваційну технологію трансдермального розпилення (ТТДР, англ., MDTs) естрогенів, завдяки якій забезпечується оптимальне поглинання та розподіл естрадіолу. Після нанесення спрею Лензетто на шкіру, середній час висихання не перевищує 90 секунд [Pendlington R. U. et al., 2001]. ТТДР спрею Лензетто забезпечує не тільки комфорт при застосуванні (простота у використанні, швидко всмоктується без відчуття липкості, подразнення, невеликий за розмірами дозатор), а також покращене пасивне трансдермальне проникнення естрогена з рівномірним розподілом в шкірі і можливістю підбирати індивідуальну дозу [Parhi R. et al., 2018].

Не проводилися порівняльні дослідження доз таблетованих препаратів МГТ, гелів та спрею Лензетто за фармакокінетичними характеристиками. Тому не рекомендовано порівнювати дози, краще користуватися даними таблиці 4. Дози Лензетто визначали в дослідженнях на основі рівнів естрогенів у крові і блокування симптомів клімаксу. Важливо відмітити, що ці дані (табл. 4) слід інтерпретувати з обережністю, тому що не завжди



може бути досягнута еквівалентність доз між різними продуктами МГТ. Дослідження безпечності доз спрею Лензетто 1–3, що рекомендована для застосування без гіперестрогенії у жінок в періоді постменопаузи, коли спостерігається мінімальна кількість естрогенів в крові без використання препаратів МГТ (табл. 5).

Естрадіол при застосуванні спрею Лензетто потрапляє в систему загального кровообігу без ефекту первинного проходження крізь печінку, без залежності від особливостей мікробіому кишечника, що мінімізує вплив на певні ферментні системи, які беруть участь в мінімізації ризиків тромбоутворення, і без підвищення рівня тригліцеридів [Sietsema W. K., 2011]. Це дозволяє, у разі виваженого співвідношення користь / ризики, призначати трансдермальні форми при гіпертригліцеридемії і при інших ризиках, які не належать до абсолютних протипоказань застосування МГТ [Castelo-Branco C. et al., 2014].

Циклічний режим комбінованої терапії Лензетто з прогестинами використовують у перименопаузі та ранній постменопаузі (за згодою жінки на збереження менструальноподібних кровотеч). Перехід на 28-денний прийом гормональних препаратів виключив 7-денні перерви у призначенні менопаузальної гормональної терапії, зробивши її безперервною. Монофазний комбінований режим (спрей Лензетто та прогестин щоденно) передбачає припинення менструальноподібних кровотеч із переведенням ендометрію в неактивну фазу або стан атрофії (табл. 6). Безперервний прийом прогестинів може супроводжуватись проривними або мажучими / точковими кров'янистими виділеннями, особливо в перші місяці або навіть роки прийому. Тому, рекомендується розпочинати монофазну комбіновану терапію (спрей Лензетто і прогестин) через 1–2 роки після настання менопаузи, тобто вже на тлі виражених інволютивних змін ендометрію, що зменшує ймовірність виникнення кровотеч.

Висновки

Враховуючи різноманітність даних багатьох досліджень, на даний час існує думка, що пероральні та трансдермальні форми

Таблиця 5. Добова доза естрадіолу та відповідні середні рівні естрадіолу в крові протягом 12 тижнів застосування Лензетто

Показник	Доза спрею, натискання		
	Одне	Два	Три
Рівень естрадіолу, мг/день	21	29	40
Діапазон середнього рівня естрадіолу в сироватці крові після лікування, пг/мл	19,5 (15,3–25,0) до 29,9 (17,9–29,3)	24,0 (18,6–31,0) до 32,1 (24,7–41,8)	30,7 (24,1–39,1) до 40,1 (32,6–49,4)

Таблиця 6. Дозування і вид прогестинів залежно від дози спрею Лензетто і режиму застосування МГТ [Mueck A. O. et al., 2018]

Показник	Режим прийому	Щоденна доза естрогену, натискання		
		Одне	Два	Три
Прогестерон (перорально/краще вагінально), мг	Послідовний	200	200–300	300–400
	Безперервний	100	200	300
Дидрогестерон, мг	Послідовний	10	10–20	20
	Безперервний	5 (–10)	10	20
Дієногест, мг	Послідовний	2	2–4	4
	Безперервний	2	2–4	4
Левоноргестрел (внутрішньоматково)	Безперервний	20	20	20

МГТ можуть впливати на розвиток міоми матки, але не є абсолютним протипоказанням до призначення з метою корекції менопаузальних порушень. Пацієнтки з міомою матки незалежно від форми МГТ повинні проходити регулярне ретельне обстеження, включаючи трансвагінальне ультразвукове дослідження для моніторингу розміру міоми, а МГТ слід припинити, якщо документально підтверджено збільшення розмірів та об'єму вузлів. Обґрунтованим при призначенні МГТ, коли це відбувається вперше (мова не йде про первинну недостатність яєчників), є обрання трансдермальних естрогенів, починаючи з мінімально ефективних доз, та сучасних прогестинів без залишкових негестагенних ефектів, щоб мінімізувати ризик росту міоми. Естрогени, а саме їх метаболіти (4-ОН, 16-ОН), або їх локальний синтез за рахунок підвищеної активності ароматаз може стимулює ріст міоми. З іншого боку, прогестерон також може мати більш складний зв'язок з міомою за рахунок різних типів рецепторів і стимулювати її ріст. Тому, вибір типу прогестерону або прогестероноподібних речовин у складі МГТ може протидіяти ефектам естрогену. Цей баланс є вирішальним у призначенні трансдермальної МГТ і може бути індивідуалізованим на відміну від фіксованих таблетованих комбінованих форм. Розу-

міння цього є ключовим для контролю потенційних ризиків та отримання переваг застосування МГТ у жінок з міомою під час менопаузи. Мета лікування полягає в тому, щоб полегшити симптоми менопаузи без загострення проблем, пов'язаних з міомою. Цей крихкий баланс вимагає ретельного моніторингу та застосування індивідуальних схем МГТ, що має переваги саме при трансдермальному введенні естрогенів, коли утворюється менше «активних» метаболітів (4-ОН, 16-ОН) на фоні низьких тромборизиків та системного впливу на обмін речовин. Низькі дози трансдермальної терапії естрогеном мають менший вплив на ріст міоми порівняно з пероральними естрогенами у високих дозах. У жінок, які розпочали МГТ відразу після настання менопаузи, ризик росту вузлів нижчий, ніж у тих, хто починає терапію через кілька років. Пацієнткам із міомою слід обережно підходити до вибору форми МГТ, обов'язково регулярно консультуватися і проводити обстеження.

Застосування спрею Лензетто з індивідуально підібраним видом прогестерону / прогестинів (мікронізований, гібридний, левоноргестрел), дозою та шляхом введення прогестину (пероральний, сублінгвальний, внутрішньоматковий) дозволяє оптимізувати стратегію довготривалої МГТ.

Надійшла: 13.12.2024

Відомості про автора

Аурика Альбертівна Суханова, доктор медичних наук, професор, 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).

