

Недооцінені переваги трансдермальної менопаузальної терапії: ефекти, що відкривають нові можливості

О. А. Ночвіна

ТОВ «Інномед — пологовий будинок», м. Вінниця

Резюме

Менопауза супроводжується численними симптомами, що знижують якість життя жінок, включаючи припливи, порушення сну, зміни настрою та зниження сексуальної функції. Сучасні підходи до менопаузальної гормональної терапії (МГТ) включають застосування трансдермальних форм естрогену, зокрема спрею Лензетто, який забезпечує прямий доступ естрадіолу до системного кровотоку, минаючи печінковий метаболізм першого проходження.

Мультицентрове спостережне дослідження 2024 року показало, що застосування спрею Лензетто протягом 12 місяців значно полегшує менопаузальні симптоми: 81,4 % пацієнток повідомили про полегшення симптомів, при цьому 73 % жінок та 77 % лікарів відзначили ефективність терапії. Препарат добре переносився, а найпоширеніші побічні ефекти виникали рідко та мали легкий перебіг. Трансдермальна менопаузальна терапія не підвищує кардіоваскулярних ризиків, включаючи ризик венозного тромбоемболізму, понад генетично обумовлений рівень. Трансдермальна МГТ має низку переваг порівняно з пероральними формами: зберігає фізіологічну структуру ліпопротеїнів низької щільності, не підвищує рівень тригліцеридів, підтримує антиатерогенну та протизапальну функцію ліпопротеїнів високої щільності, а також сприяє нейтральному або знижувальному впливу на С-реактивний білок. Трансдермальна терапія забезпечує стабільний естрогеновий профіль, покращення ліпідного спектру та збереження кардіометаболічної безпеки. Зручність використання спрею підвищує комплаєнтність пацієнток і дозволяє персоналізувати клінічну тактику в жінок в періоді менопаузи.

Результати досліджень підтверджують ефективність та безпеку трансдермальної МГТ, включаючи спрей Лензетто, що робить її оптимальним вибором для жінок із підвищеним тромботичним ризиком або потребою у мінімізації печінкових ефектів пероральних естрогенів.

Ключові слова: менопауза, замісна гормональна терапія, трансдермальна терапія, Лензетто, естрадіол, кардіометаболічна безпека, венозний тромбоемболізм, ліпідний профіль, антиатерогенна функція.

UNDervalued BENEFITS OF TRANSDERMAL MENOPAUSAL THERAPY: EFFECTS OPENING NEW OPPORTUNITIES

О. А. Nochvina

LLC "Innomed — Maternity Hospital", Vinnytsia

Summary

Menopause is accompanied by numerous symptoms that negatively affect women's quality of life, including hot flashes, sleep disturbances, mood changes, and decreased sexual function. Current approaches to hormone replacement therapy (HRT) include use of transdermal forms of estrogen, such as Lenzetto spray, which provides direct access of estradiol to the systemic circulation, bypassing first-pass hepatic metabolism.

A multicenter observational study conducted in 2024 demonstrated that the use of Lenzetto spray for 12 months significantly improved menopausal symptoms: 81.4% of patients reported symptom relief, while 73% of women and 77% of physicians were satisfied with the therapy. The treatment was well tolerated, with the most common adverse effects being rare and mild in nature.

Transdermal menopausal therapy does not increase cardiovascular risks, including the risk of venous thromboembolism beyond genetically determined levels. Compared with oral formulations, transdermal HRT offers several advantages: preserves the physiological structure of low-density lipoproteins (LDL), does not elevate triglyceride levels, maintains the anti-atherogenic and anti-inflammatory function of high-density lipoproteins (HDL), and has a neutral or reducing effect on C-reactive protein. Transdermal therapy ensures a stable estrogen profile, improves lipid parameters, and maintains cardiometabolic safety. The convenience of spray administration enhances patient adherence and allows for personalized management of menopause.

Research findings confirm the efficacy and safety of transdermal HRT, including Lenzetto spray, making it an optimal choice for women with increased thrombotic risk or a need to minimize hepatic effects associated with oral estrogens.

Key words: Menopause, hormone replacement therapy, transdermal therapy, Lenzetto, estradiol, cardiometabolic safety, venous thromboembolism, lipid profile, anti-atherogenic function.



Менструальна і репродуктивна функція жінки — складна система, яка зазнає значних змін у перименопаузальному та менопаузальному періодах. Ці стани часто супроводжуються неприємними симптомами, такими як припливи, порушення сну, зміни настрою, дискомфорт у кістково-м'язовій системі або порушення менструального циклу внаслідок гіпоестрогенії. У жінок з передчасною менопаузою або первинною недостатністю яєчників, коли функція яєчників припиняється до 40 років, симптоми можуть бути ще більш вираженими, а гормональна терапія стає основним методом лікування. Вона допомагає полегшити симптоми гіпоестрогенії, підтримує кісткову масу, знижує ризик серцево-судинних захворювань та покращує загальну якість життя.

Особливості гормональної терапії

Тактика ведення пацієнток у цих періодах завжди вимагає індивідуального підходу та обов'язкового врахування абсолютних і відносних протипоказань до призначення менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Навколо МГТ існує багато міфів і упереджень, через що об'єктивні наукові дані часто губляться серед страхів та неточних тверджень. Крім того, не всі препарати МГТ однакові, і тому узагальнені висловлювання про ефект «класу препаратів» не завжди коректні. Кожен препарат має свої фармакологічні особливості, які повинні враховуватися при виборі терапії.

Абсолютні протипоказання до МГТ включають перенесений або підозрюваний рак молочної залози, естрогензалежні злоякісні пухлини (наприклад, рак ендометрія III–IV стадій або низькодиференційований рак ендометрія) та прогестагензалежні новоутворення, такі як менінгіома. Також до абсолютних протипоказань належать нез'ясовані вагінальні кровотечі, нелікована гіперплазія ендометрія, активна або перенесена раніше венозна та артеріальна тромбоемболія, гострі або хронічні захворювання печінки, тяжка гіперчутливість до компонентів препарату, а також порфірія [Shifren J. L. et al., 2010].

В уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в периме-

нопаузальному періоді» № 1039 від 17.06.22 р. підкреслюється, що **відносні протипоказання** вимагають більш обережного підходу та ретельної оцінки співвідношення ризиків і користі. До них належать лейоміома матки, ендометріоз, мігрень, сімейна гіпертригліцеридемія, жовчнокам'яна хвороба, епілепсія, а також підвищений ризик розвитку раку молочної залози або раку ендометрія I–II стадій.

Належна оцінка протипоказань, розуміння індивідуальних особливостей пацієнтки та особливостей окремих препаратів МГТ є критично важливими для безпечного та ефективного лікування. Персоналізований підхід дозволяє зменшити симптоми менопаузи та гіпоестрогенні порушення, підтримати здоров'я кісток, серцево-судинну систему та психоемоційний стан, а також значно покращити якість життя жінки в перименопаузальному та менопаузальному періодах.

Призначення гормональної терапії у період перименопаузи та постменопаузи завжди потребує комплексної оцінки ризику серцево-судинних захворювань. Під час консультації важливо враховувати не лише класичні фактори ризику, а й ті, що більш специфічні для жінок, такі як вік початку менопаузи, тривалість менструальної функції, наявність гіпоестрогенії або передчасної недостатності яєчників, а також індивідуальні кардіометаболічні профілі [Plu-Bureau G. et al., 2021]. Лікування має бути персоналізованим і ґрунтуватися на доказовій базі, з регулярною переоцінкою співвідношення користі та ризиків. Такий підхід дозволяє досягати максимального терапевтичного ефекту, мінімізуючи потенційні ускладнення [Trémollières F. A. et al., 2022].

Переваги трансдермальних форм МГТ

Важливо розуміти, що різні форми, дози та шляхи доставки менопаузальної гормональної терапії по-різному впливають на кардіометаболічні маркери. Пероральні естрогени піддаються метаболізму першого проходження через печінку, що може змінювати рівні тригліцеридів і ліпопротеїнів, збільшувати резистентність до протеїну С і підвищувати ризик згортання крові, тоді як трансдермальний 17 β -естрадіол демонструє мінімальний вплив на ці по-

казники без збільшення ризику тромбозів [Shufelt C. L., 2021].

Екзогенне пероральне введення естрогенів також істотно впливає на рівні та активність ключових факторів згортання крові. Так, антитромбін III, природний інгібітор коагуляції, при дефіциті підвищує **ризик тромбозу** [Bonduki et al., 1998]. Пероральні естрогени знижують концентрацію АТ III, тим самим потенційно збільшуючи ризик венозних тромбоемболічних ускладнень, тоді як трансдермальні форми не змінюють його рівень. У той же час трансдермальні естрогени чинять мінімальний негативний вплив на інші фактори згортання крові — фібриноген, фактор VII, фактор фон Віллебранда та фрагменти протромбіну 1+2 [Scarabin et al., 1997; Oger et al., 2003; Schmidt et al., 2006; Menon et al., 2006]. Дослідження показують, що комбінація перорального естрогену з прогестином може підвищувати ризик венозного тромбоемболізму (ВТЕ) приблизно на 70 %, причому цей ризик модулюється типом прогестину. Натомість трансдермальні естрогени залишаються ефективними для контролю вазомоторних симптомів і не підвищують ризики ВТЕ [Laliberté F. et al., 2018; Hugon-Rodin J. et al., 2021; Sobel T. H. et al., 2022; Morris G. et al., 2023]. Обсерваційні та рандомізовані дослідження підтверджують підвищений ризик венозного тромбоемболізму при пероральній МГТ [Scarabin et al., 2003; Gomes & Deitcher, 2004; Canonico et al., 2007, 2008], тоді як трансдермальна МГТ демонструє значно нижчу схильність до ВТЕ. Наприклад, дослідження ESTHER за участі 881 жінки у постменопаузі показало відношення шансів ВТЕ: 4,2 для перорального засобу терапії і 0,9 для трансдермального, незалежно від таких чинників, як ожиріння, сімейний анамнез ВТЕ, варикозне розширення вен, вік менопаузи, гістеректомія або куріння [Canonico et al., 2007]. У жінок з протромботичними мутаціями, такими як фактор V Лейдена, пероральна МГТ збільшувала ризик ВТЕ у 25 разів, тоді як трансдермальна МГТ не підвищувала ризик понад генетично обумовлений [Straczek et al., 2005]. Крім того, ризик інсульту значно вищий при пероральному застосуванні естрогенів, тоді як трансдермальна форма зберігає більш низький профіль ризику. Професійні організації, зокрема Американська асоціація клінічної ендокринології (American Association of Clinical



Endocrinology, AACE, 2017), рекомендують трансдермальний естроген саме через його нижчий ризик утворення тромбів, інсульту та серцево-судинних захворювань в тому числі для жінок із наявною тромбофілією, історією тромбозів або іншими факторами підвищеного ризику. Сучасні дані, зокрема отримані під час пандемії COVID-19, підтверджують попередні висновки та твердження, а також підкреслюють безпеку й переваги трансдермальної МГТ у контексті підвищеного тромботичного ризику, пов'язаного зі специфічною імунною відповіддю на SARS-CoV-2. Дослідження демонструють, що трансдермальні естрогени можуть чинити імуномодулюючий ефект, знижувати рівень прозапальних цитокінів і покращувати антивірусну резистентність клітин, що критично при тяжкому перебігу COVID-19 [Mwimanz F. et al., 2022]. Підтвердженням цього є шведське національне когортне дослідження, яке показало, що трансдермальний шлях введення естрогенів асоціюється з нижчим ризиком серцево-судинних ускладнень порівняно з пероральними формами, що робить доцільним перехід на трансдермальну МГТ у жінок, які отримують терапію під час або після перенесеного COVID-19 [Johansson T. et al., 2024].

Естроген чинить сприятливий ефект на **ліпідний профіль**: він знижує рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тим самим чинячи кардіозахисну дію. Дефіцит естрогену у перименопаузальний і постменопаузальний періоди асоціюється зі збільшенням рівня ЛПНЩ та тригліцеридів, а також зі зниженням ЛПВЩ, що підвищує кардіометаболічний ризик у жінок [Menon & Vongpatanasin, 2006]. Доведено, що як пероральні, так і трансдермальні естрогени підвищують рівень ЛПВЩ та знижують загальний холестерин і ЛПНЩ [Sacks & Walsh, 1994; Hanggi et al., 1997; Shulman et al., 2003]. Однак вплив на ліпідний спектр значно різниться залежно від шляху введення. Пероральна МГТ формує оманливе зниження ЛПНЩ: одночасно підвищується атерогенність часточок ЛПНЩ, рівень тригліцеридів, синтез сироваткового амілоїду А (САА), С-реактивного білка (СРБ) та тромботичний потенціал. Пероральне введення естрогенів стимулює печінку, підвищуючи синтез тригліцеридів, що змінює фізико-хімічну струк-

туру ЛПНЩ: холестерини ефіри в ядрі частково заміщуються тригліцеридами, утворюючи дрібніші, щільніші та багаті на тригліцериди часточки [McNamara et al., 1992]. Такі дрібні ЛПНЩ швидше проникають у субендотеліальний простір і більш схильні до окислення [Wakatsuki et al., 2002], а окиснені ЛПНЩ стимулюють запальну відповідь у бляшці та підвищують ризик серцево-судинних катастроф [Ehara et al., 2001]. Хоча пероральні естрогени підвищують ЛПВЩ, одночасно збільшується синтез САА, який інтегрується в ЛПВЩ і порушує їхню антиатерогенну, антиоксидантну та протизапальну функцію [Liang et al., 1996; Kisilevsky & Subrahmanyam, 1992]. Крім того, пероральна МГТ підвищує СРБ, маркер судинного запалення та незалежний предиктор інфаркту й інсульту, одночасно знижуючи рівень інсуліноподібного фактора росту-1, що послаблює протизапальну дію [Van Baal et al., 1999; Weissberger et al., 1991; Pasceri et al., 2000].

Трансдермальна доставка естрадіолу забезпечує потрапляння гормону безпосередньо в системний кровотік, минаючи печінку та метаболізм першого проходження. Це забезпечує:

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

У жінок із гіпертригліцеридемією, метаболічним синдромом або метаболічно асоційованою стеатозною хворобою печінки (МАСХП) трансдермальна менопаузальна гормональна терапія є більш обґрунтованою, оскільки сприяє формуванню сприятливішого ліпідного та кардіометаболічного профілю. Так, в одному з досліджень (n = 368) поширеність МАСХП знизилася з 24 % до 17,3 % у трансдермальній групі, тоді як у пероральній групі вона зросла з 25,3 % до 29,4 % [Суханова А. А., 2025; Kim S. E. et al., 2023].

Тип прогестину також модулює ліпідний профіль: натуральний прогестерон та ди-дрогестерон мають сприятливий вплив, тоді як ряд синтетичних прогестинів можуть частково нейтралізувати ефекти естрогенів [Polyzos et al., 2022]. Рекомендації Європейського товариства з менопаузи (European Menopause and Andropause Society, EMAS, 2020) та AACE (2006) підкреслюють, що статини залишаються основою лікування дисліпідемій, а МГТ не повинна застосовуватися як основний метод корекції ліпідного профілю. Водночас трансдермальна МГТ залишається оптимальним вибором для жінок із підвищеними тригліцеридами або з МАСХП [Anagnostis et al., 2020]. Трансдермальна МГТ забезпечує кардіопротекцію не лише через кількісні зміни ліпідів, а й через збереження їхньої якості та антиатерогенної функції. Вона практично не впливає на активність активованого протеїну С (АПС) — природного антикоагулянта, який інгібує тромбін і знижує ризик утворення тромбів. Знижена активність АПС асоціюється з підвищеним ризиком венозних та артеріальних тромбозів [deVisser et al., 1999; Rodeghiero & Tosetto, 1999]. Натомість пероральна МГТ може зменшувати інгібуючу активність АПС, що потенційно сприяє розвитку резистентності до АПС і підвищенню тромботичного ризику [Oger, 2003]. Трансдермальна МГТ мінімально впливає на АПС, забезпечуючи безпечний профіль щодо тромботичних ускладнень [Oger et al., 2003; Post et al., 2003]. Таким чином, трансдермальна МГТ підтримує стабільний ліпідний профіль, зберігає антиатерогенну функцію ЛПНЩ та ЛПВЩ, не підвищує ризик тромбозів і серцево-судинних катастроф, що робить її пріоритетним вибором для жінок із високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень, включно з пацієнтками із протромботичними мутаціями або після перенесеного COVID-19 [Shufelt & Manson, 2021; L'Hermite, 2017; Anagnostis et al., 2022].

На відміну від трансдермальної МГТ, пероральні естрогени крім підвищення ризиків ВТЕ та гіпертригліцеридемії мають тенденцію впливу на підвищення захворюваності на жовчнокам'яну хворобу і можуть впливати на рівень тироксин-зв'язувального глобуліну, що іноді вимагає корекції дози тироксину у пацієнток, що приймають левотироксин. Ці зміни можуть непрямо впливати на ліпідний метаболізм і серцево-судинний ризик через зв'язок щитовидної



функції та ліпідів [McAninch & Bianco, 2016; Duntas & Brenta, 2012].

Отже, трансдермальні естрогени у складі МГТ є оптимальним вибором, оскільки не підвищують рівень тригліцеридів, не впливають на активність системи згортання крові та не пов'язані з підвищенням ризиком венозних тромбоемболій, забезпечуючи більш сприятливий кардіо- та цереброваскулярний профіль безпеки [Anagnostis P. et al., 2022; Paschou S. A. et al., 2019; Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society, 2022; L'Hermite M., 2017].

Під час менопаузи гормональні зміни разом зі змінами складу тіла сприяють розвитку вісцерального ожиріння, що додатково підвищує ризик серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, метаболічного синдрому та деяких злоякісних новоутворень. У цьому контексті трансдермальна МГТ демонструє особливу клінічну цінність. По-перше, у жінок із ожирінням трансдермальна МГТ (як моноестрогенова, так й комбінована) не підвищує ризик ВТЕ, що робить її безпечною навіть у пацієнток із індексом маси тіла понад 30 кг/м² [Palacios S. et al., 2024; NICE, 2024]. Це важливо, адже ожиріння саме по собі є незалежним фактором ризику венозної та артеріальної тромбоемболії, і будь-яке підвищення доз гормонів при пероральній МГТ значно збільшує цей ризик. По-друге, трансдермальна доставка дозволяє застосовувати нижчі дози гормонів, оскільки естрадіол потрапляє безпосередньо у системний кровотік, мінімально залучаючи печінку до метаболізму. Це означає, що не потрібне збільшення доз для досягнення терапевтичного ефекту, а первинна печінкова деградація естрогенів не знижує ефективність терапії. У результаті зменшуються системні побічні ефекти, такі як болючість молочних залоз і аномальні вагінальні кровотечі [Hirvonen, 1997].

Вибір шляху введення естрогенів визначає не лише кардіометаболічну безпеку та ризик тромбозів, а й вплив на **гормональний баланс та сексуальну функцію** жінок у перименопаузі та постменопаузі. Пероральне введення естрогенів підвищує рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), а це зменшує концентрацію вільного тестостерону — біологічно активної форми гормону. Це може проявлятися зниженням сексуального потягу, диском-

фортом у статевій сфері та розвитком сексуальної дисфункції [Campagnoli et al., 1993; Vehkavaara et al., 2000; Samisoe, 2001]. Трансдермальна МГТ практично не підвищує ГЗСГ і дозволяє зберігати фізіологічний рівень вільного тестостерону, що підтримує нормальну сексуальну функцію та покращує якість життя жінок у постменопаузі. Клінічна вигода полягає в тому, що трансдермальна МГТ дозволяє поєднувати кардіопротекцію та метаболічні переваги естрогенів зі збереженням сексуальної функції, що особливо важливо у жінок з низьким базовим рівнем тестостерону або клінічно значущою сексуальною дисфункцією.

Крім кардіометаболічної та сексуальної користі, трансдермальна МГТ чинить важливий вплив на **склад тіла та скелетно-м'язову систему**. Пероральний прийом естрогенів асоціюється зі збільшенням жирової маси та зниженням м'язової, тоді як трансдермальний естрадіол не впливає на м'язову та жирову масу, зберігаючи більш сприятливий метаболічний профіль [O'Sullivan A. J. et al., 1998; Ho K. K. et al., 2003; dos Reis C. M. et al., 2003]. Недавні дослідження показали, що 12-тижневий період силових тренувань сприяв більшому приросту м'язової маси та сили рук у жінок у постменопаузі, які отримували трансдермальний естрадіол, порівняно з групою плацебо. Крім того, трансдермальна терапія підвищувала кількість сателітних клітин та експресію молекулярних маркерів м'язової гіпертрофії, що свідчить про її здатність підтримувати м'язову регенерацію та адаптацію до фізичного навантаження [Dam T. V. et al., 2021; 2023]. Скелетно-м'язові симптоми, такі як слабкість та зниження м'язової маси, хоча й не входять до основних показань МГТ, часто вперше виникають у період перименопаузи. Втрата кісткової маси у жінок починається приблизно в 35–40 років зі швидкістю 0,7–1,3 % на рік, а з початком менопаузи прискорюється до 3–7 % на рік у перші 5–10 років постменопаузи, що може призвести до 9–35 % загальної втрати кісткової маси [Zahorodnia O. et al., 2024; Nappi R. E. et al., 2021]. Конкретно, для поперекових хребців втрата становить 7,4 %, а для шийки стегнової кістки — 5,6 % за період від 1 року до та 2 років після останньої менструації. Доведено, що жінки зі скелетно-м'язовими симптомами отримують значну користь від МГТ, що проявляється у зменшенні слабкості, покращенні сили та маси

м'язів, а також у профілактиці пізніх ускладнень дефіциту естрогенів, таких як остеопороз та серцево-судинні захворювання [Zahorodnia O. et al., 2024; Nappi R. E. et al., 2021; Білодід О. О., 2024].

Артеріальна гіпертензія є найпоширенішим модифікованим фактором ризику серцево-судинних захворювань, і цей контингент жінок часто уникає МГТ через побоювання щодо негативного впливу на артеріальний тиск. Проте дослідження показують, що трансдермальний естроген позитивно впливає на артеріальний тиск у жінок із нормальним тиском та має нейтральний ефект у пацієнток із гіпертонією [Karoore E. et al., 2021; Sumino H. et al., 2006; Mills K. T. et al., 2020]. МГТ також знижує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) та покращує контроль глікемії у жінок із вже наявним діабетом [Karoore E. et al., 2021; Paschou S. A. et al., 2019a; 2019b]. Для пацієнток із ожирінням і ЦД-2 трансдермальний 17β-естрадіол є оптимальним вибором, оскільки він поєднує ефективність у компенсації естрогенового дефіциту з безпечним кардіометаболічним профілем [Paschou S. A. et al., 2019; Gray K. E. et al., 2018]. При призначенні МГТ жінкам із ЦД-2 важливо враховувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, тому рекомендується трансдермальний 17β-естрадіол у комбінації з гестагеном, який не чинить негативного впливу на метаболізм глюкози [Slopien R. et al., 2018].

Збереження оптимального гормонального балансу естрогенів у постменопаузі впливає не лише на метаболічні та серцево-судинні ризики, але й на настрій, сон та когнітивні функції, які часто погіршуються в перименопаузі та ранній постменопаузі. Перехід до менопаузи та ранній постменопаузальний період асоціюються з 2–4-кратним підвищенням ризику клінічно значущих **симптомів депресії**. Дослідження показують, що трансдермальний естрадіол у комбінації з мікронізованим прогестероном знижує ризик депресивного настрою та може використовуватися як профілактичний засіб у жінок у перименопаузі та ранній постменопаузі [Gordon J. L. et al., 2018]. Дані дослідження KEEPS (2018) демонструють, що трансдермальний естрадіол позитивно впливає на когнітивні функції та якість сну у жінок віком 42–58 років протягом 36 місяців після останньої менструації. Жінки, які отримували трансдермальний естрадіол,



показали кращі результати суб'єктивних тестів на пам'ять, меншу кортикальну атрофію та у них рідше виявляли амілоїдні відкладення порівняно з пацієнтками, які приймали пероральний естроген або плацебо. Поліпшення когнітивних показників корелювало з покращенням якості сну.

Трансдермальна МГТ у перименопаузі та ранній постменопаузі забезпечує багатопрофільну клінічну користь. Її застосування дозволяє одночасно підтримувати кардіометаболічну безпеку, контролювати глікемію, зберігати сексуальну функцію та покращувати стан скелетно-м'язової системи. Переваги трансдермальної МГТ особливо очевидні у жінок із підвищеним кардіометаболічним ризиком, ожирінням або клінічно значущою сексуальною дисфункцією. Перехід до менопаузи та ранній постменопаузальний період асоціюються зі зростанням ризику тромбозів та порушень серцево-судинного стану, однак трансдермальна форма естрадіолу не підвищує ризик ВТЕ, на відміну від перорального шляху введення. Додатково, включення прогестерону забезпечує контроль менструального циклу та знижує системний тромботичний ризик, не погіршуючи метаболізм глюкози [Trémollières F. A. et al., 2022; Hugon-Rodin J. et al., 2021; Paschou S. A. et al., 2019]. Трансдермальна МГТ підтримує сексуальне здоров'я за рахунок збереження фізіологічного рівня вільного тестостерону, що сприяє нормальному лібідо та зменшенню дискомфорту в статевій сфері [Campagnoli et al., 1993; Vehkavaara et al., 2000; Samisoe, 2001]. Одночасно вона підтримує скелетно-м'язову систему, зменшуючи втрату м'язової маси та сили, що особливо помітно при поєднанні з фізичними навантаженнями [O'Sullivan A. J. et al., 1998; Dam T. V. et al., 2021, 2023]. Крім того, трансдермальна МГТ сприяє підтримці психоемоційного та когнітивного здоров'я. Застосування естрадіолу у комбінації з мікронізованим прогестероном знижує ризик розвитку депресивних симптомів, покращує якість сну та когнітивні функції, що було підтверджено в дослідженнях KEEPS та рандомізованих клінічних випробуваннях [Gordon J. L. et al., 2018; KEEPS, 2018]. Нарешті, довгострокова трансдермальна МГТ, розпочата до настання менопаузи, підтримує ліпідний профіль та артеріальний тиск, сприяє кардіометаболічній стабільності та знижує ризик цукрового

діабету 2 типу. Вона демонструє безпечний вплив на серцево-судинну систему та метаболізм, забезпечуючи можливість продовження терапії зі зниженими дозами естрогену навіть після 60 років [Lorite M. I. et al., 2023; Kapoor E. et al., 2021; Sumino H. et al., 2006]. Таким чином, трансдермальна МГТ є оптимальним інструментом персоналізованої гормональної терапії, дозволяючи гінекологу інтегрувати гормональну компенсацію з контролем кардіометаболічного, психоемоційного та сексуального здоров'я, підтримкою кістково-м'язової системи та мінімізацією тромботичного ризику у кожної пацієнтки (табл. 1).

Ефекти застосування спрею Лензетто

Лензетто — єдиний в Україні трансдермальний спрей з естрадіолом для лікування помірних та тяжких вазомоторних симптомів у пері- та постменопаузі

Найновіша технологія — це трансдермальний спрей з естрадіолом, який Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) схвалило для лікування помірних та тяжких вазомоторних симптомів. В Україні єдина форма естрогену у вигляді спрею з унікальною трансдермальною системою доставки — Лензетто (одна доза спрею 90 мкл) містить естрадіол 1,53 мг (у вигляді естрадіолу гемідрату 1,58 мг), хімічно та біологічно ідентичний до ендogenous естрадіолу [Panay N., Fenton A., 2010]; октисалат та етанол 96 %, які покращують проникнення естрадіолу через шкіру [Thomas B. J., Finnin B. C., 2004]. Спрей Лензетто має технологію дозованого трансдермального розпилення, яка забезпечує точність дозування, мінімальне використання активної речовини, комфорт при застосуванні та ефективне всмоктування. Після локального нанесення на внутрішню поверхню передпліччя спирт розчиняє роговий шар епідермісу, дозволяючи естрадіолу та октисалату проникнути в шкіру. Спирт швидко випаровується, залишаючи депо діючих речовин у дермі, з якого естрадіол поступово переміщується в капіляри та надходить у системний кровотік [Buster et al., 2008]. Октисалат сприяє контрольованому переміщенню естрадіолу через дерму, підвищуючи стабільність всмоктування та біодоступ-

ність. Завдяки утворенню локального депо, трансдермальний спрей Лензетто забезпечує поступове вивільнення естрадіолу і підтримку стабільних плазматичних концентрацій з мінімальними коливаннями. Частота місцевих реакцій у клінічних дослідженнях становила лише 1,3 % [Buster et al., 2008]. Після нанесення спрею висихає в середньому за 67 секунд, не залишає залишків на шкірі і дозволяє одягатися протягом 2 хвилин. Миття місця нанесення дозволено через 30 хвилин, а аплікатор зменшує ризик контакту активної речовини з одягом або іншими людьми. Кожен дозований насос Лензетто призначений для доставки 56 розпилень по 90 мкл, що містить 1,53 мг естрадіолу. Як і у випадку багатьох інших трансдермальних естрогенних препаратів, нанесення вищих доз на шкіру не збільшує пропорційно кількість естрадіолу, що абсорбується в системний кровотік. Таким чином, системна доза естрадіолу становить приблизно 0,021, 0,029 та 0,040 мг/добу для 1, 2 та 3 розпилень відповідно [Buster J. E. et al., 2008]. Ці цифри відображають фактичну кількість гормону, що потрапляє у кров, а не фізично нанесену на шкіру дозу. При нанесенні 1,53 мг естрадіолу частина залишається у верхніх шарах шкіри, частина випаровується зі спиртом, а частина накопичується в депо на місці нанесення. Фармакокінетичні дослідження показали, що після однієї дози середній рівень естрадіолу в плазмі становив 36 пг/мл, після двох доз — 57 пг/мл, після трьох доз — 54 пг/мл [Morton T. L. et al., 2009]. Це забезпечує ефективну терапевтичну концентрацію при низьких, безпечних системних дозах [Buster J. E. et al., 2008]. Лензетто демонструє нелінійну фармакокінетику, оскільки збільшення кількості розпилень не призводить до пропорційного підвищення плазматичних концентрацій естрадіолу, що пояснюється обмеженням абсорбції через шкіру та ефектом депо. Така характеристика дозволяє підтримувати стабільні терапевтичні рівні з мінімальними коливаннями, що є перевагою трансдермальних препаратів порівняно з пероральними формами. Естрадіол метаболізується в печінці до естроу та інших метаболітів, які кон'югуються з сульфатами та глюкуронідами і мають меншу біологічну активність. Трансдермальне введення Лензетто оминає перше проходження крізь печінку, зменшуючи утворення неактивних метаболітів та зберігаючи активність естрадіолу [Buster J. E. et al., 2008].



Таблиця 1. Трансдермальна менопаузальна гормональна терапія

Точки впливу	Проблема гіпоестрогенного стану, менопаузи, пременопаузи	Ефект трансдермальної МГТ	Практичні рекомендації	Джерела
Кардіометаболічна безпека	Ожиріння, підвищений кардіометаболічний ризик, АГ	Мінімальний ризик ВТЕ, позитивно впливає на артеріальний тиск, ліпідний профіль та не змінює коагуляційні фактори	Трансдермальний естрадіол + прогестерон з нейтральним метаболічним профілем	Trémollières F. A. et al., 2022; Hugon-Rodin J. et al., 2021; Kapoor E. et al., 2021
Сексуальна функція	Зниження лібідо, сексуальна дисфункція	Збереження фізіологічного рівня вільного тестостерону, покращення сексуальної функції	Пацієнтки з низьким тестостероном або клінічно значущою сексуальною дисфункцією	Campagnoli et al., 1993; Vehkavaara et al., 2000; Samiso, 2001
Скелетно-м'язова система	Втрата м'язової маси, саркопенія, остеопороз	Підтримує м'язову масу та силу, запобігає швидкій втраті кісткової тканини, потребує подальших досліджень	Пацієнтки з ризиком саркопенії або низької щільності кісток; поєднання з фізичними тренуваннями	O'Sullivan A. J. et al., 1998; Dam T. V. et al., 2021, 2023
Психоемоційне здоров'я	Депресивний настрій, тривожність	Знижує ризик депресивних симптомів, покращує сон та когнітивні функції, потребує подальших досліджень	Пацієнтки у перименопаузі та ранній постменопаузі, особливо при емоційних або когнітивних проблемах	Gordon J. L. et al., 2018; KEEPS, 2018
Метаболізм глюкози	Цукровий діабет 2 типу	Не погіршує контроль глюкози; підтримує кардіометаболічний профіль	Пацієнтки із ЦД-2 або метаболічним синдромом, застосування трансдермального естрадіолу з нейтральним щодо глюкози гестагеном	Paschou S. A. et al., 2019; Slopian R. et al., 2018
Ліпідний профіль та жировий обмін	Підвищений рівень ліпідів, небажана зміна маси тіла	Покращує ліпідний профіль, не сприяє збільшенню жирової маси; підтримує м'язову масу	Рекомендується при метаболічних ускладненнях, коли немає абсолютних протипоказань	O'Sullivan A. J. et al., 1998; dos Reis C. M. et al., 2003
Ризик гепатобіліарних ускладнень	Жовчнокам'яна хвороба	Трансдермальний шлях знижує ризик утворення жовчних каменів	Пацієнтки з підвищеним ризиком жовчнокам'яної хвороби	NAMS, 2022

Трансдермальний спрей Лензетто забезпечує контрольоване надходження естрадіолу, стабільну плазмову концентрацію, зменшення утворення метаболітів, зручність застосування та мінімізацію системних ризиків, що робить його перспективним для клінічного застосування у жінок у перименопаузі та постменопаузі.

Клінічний ефект трансдермального спрею Лензетто залежить не від абсолютної нанесеної дози, а від стабільної концентрації естрадіолу у плазмі, яку забезпечує депо у дермі. Наразі відсутнє пряме порівняння фармакокінетичних характеристик таблетованих форм МГТ, трансдермальних гелів та спрею Лензетто. У зв'язку з цим недоцільно порівнювати дози різних лікарських форм поміж собою, і орієнтуватися слід на дані концентрацій естрадіолу в сироватці

крові та ефективності щодо контролю вазомоторних симптомів. Водночас ці дані слід інтерпретувати обережно, оскільки повна еквівалентність доз між різними формами естрогенвмісних препаратів не завжди може бути досягнута через відмінності шляху застосування, метаболізму та біодоступності. У клінічних дослідженнях вивчали безпеку застосування спрею Лензетто дозою від 1 до 3 розпилен у жінок у постменопаузі. Ці дози були обґрунтовані з метою досягнення терапевтичних рівнів естрадіолу без розвитку ознак гіперестрогенії [Buster et al., 2008].

Так, у нещодавньому неінтервенційному дослідженні, опублікованому в Climacteric у жовтні 2024 року, було оцінено ефективність, переносимість та безпечність трансдермального спрею естрадіолу Лензетто у жінок із мено-

паузальними симптомами, включно з припливами, нічним потовиділенням та порушеннями сну [Hadji P. et al., 2024]. Дослідження відзначалося реалістичним клінічним дизайном, який відображає щоденну практику ведення пацієнток у постменопаузі. У проспективному обсерваційному дослідженні взяла участь 451 жінка у постменопаузі (середній вік — $54,3 \pm 7,4$ роки) у 52 гінекологічних практиках Німеччини. З них 59,5 % пацієнток отримували лише EMDTS, (estradiol metered-dose transdermal spray, Лензетто) а 40,5 % — EMDTS у комбінації з прогестогенами. Через 3, 6 та 12 місяців лікування спостерігалось статистично значуще покращення за всіма 11 пунктами шкали Menopause Rating Scale II ($p < 0,0001$), включно з припливами та нічним потовиділенням. На 12-му місяці 81,4 % пацієнток повідомили про зменшення симптомів «гарячих приливів» та пітливості. Задоволеність терапією була високою: 73 % пацієнток та 77 % лікарів були «задоволені / дуже задоволені». Побічні ефекти траплялися рідко і були легкими: головний біль ($n = 6$), нудота ($n = 4$), запаморочення ($n = 4$), свербіж у місці нанесення ($n = 3$) [Hadji et al., 2024]. Основним механізмом ефективності препарату є утворення депо естрадіолу у шкірі, що забезпечує поступове та стабільне вивільнення гормону у системний кровотік протягом 24 годин, досягаючи терапевтичних рівнів у плазмі при мінімальному системному навантаженні та низькій дозі всмоктування [Buster et al., 2008]. Клінічні результати підтвердили, що на 12-му місяці застосування 81,4 % пацієнток відзначали значне зниження частоти та інтенсивності приливів і нічного потовиділення, що підтверджує ефективність трансдермального спрею у корекції основних симптомів менопаузи [Hadji et al., 2024]. Крім того, висока задоволеність як пацієнток (73 %), так і лікарів (77 %) демонструє зручність застосування і прийнятність препарату у повсякденному житті. Мінімальні побічні ефекти не потребували припинення терапії і не мали системного характеру. Терапевтична перевага трансдермальної форми полягає у підтриманні стабільних плазматичних концентрацій естрадіолу, що знижує ризик побічних ефектів та дозволяє персоналізувати стратегію лікування менопаузальних симптомів, особливо у пацієнток, яким важлива мінімізація системного навантаження естрогенами [Hadji et al., 2024; Buster et al., 2008].



Було продемонстровано значне зниження частоти та тяжкості помірних і сильних припливів при всіх трьох рівнях дозування порівняно з плацебо. Початкова рекомендована доза становить одне розпилення на день з можливістю титрування вгору залежно від індивідуальної реакції пацієнтки, що дозволяє використовувати найнижчу ефективну дозу [Buster et al., 2008]. Застосування нижчих доз може зменшити ризик таких побічних ефектів, як кровотеча прориву та чутливість молочних залоз [Lobo, 2004]. Трансдермальна гормональна терапія з естрадіолом у вигляді дозового спрею Лензетто в сучасній практиці показує очевидні переваги, які часто залишаються поза увагою лікарів. Багато хто продовжує вважати пероральні форми «класикою», не звертаючи увагу на специфічні ефекти трансдермальних інноваційних і доведених формул.

Трансдермальний спрей Лензетто у моно- та комбінованій МГТ

Моноterapia:

- показана для жінок після тотальної гістеректомії, коли ендометрій відсутній і ризик розвитку гіперплазії виключений;
- відсутність прогестерону у схемі мінімізує системне гормональне навантаження та потенційні побічні ефекти;
- Важливо!** Застосування монотерапії у жінок зі збереженою маткою не рекомендується через підвищений ризик проліферації ендометрію та ендометріальної гіперплазії.

Комбінована терапія з прогестероном (табл. 2):

- рекомендована жінкам зі збереженою маткою або після субтотальної гістеректомії;
- прогестерон захищає ендометрій, індукуючи секреторні зміни та знижуючи ризик гіперплазії;
- вибір режиму прогестерону:
 - циклічний режим дозволяє відтворювати менструальноподібні кровотечі, що може бути психологічно прийнятним у перименопаузі або ранній постменопаузі;
 - постійний режим (неперервний естроген + прогестерон) застосовується для тривалого контролю симптомів, коли менструальноподібні кровотечі небажані.

Індивідуалізація терапії:

- режим та дози підбираються з урахуванням тяжкості вазомоторних симптомів, супутніх захворювань, ризику тромбозів та переваг пацієнтки щодо збереження менструальноподібних циклів;
- використання трансдермального спрею Лензетто забезпечує **точне дозування естрадіолу**, поступове вивільнення з депо у дермі та стабільні плазмові концентрації, що дозволяє ефективно контролювати симптоми при мінімальному системному навантаженні [Buster et al., 2008];
- початкова доза зазвичай складає **одне розпилення на день**, з можливістю титрування до двох-трьох розпилень залежно від клінічної відповіді та переносимості [Hadji et al., 2024].

Практичні аспекти для лікаря:

- інформована згода пацієнтки обов'язкова, особливо при виборі циклічного режиму;
- контроль симптомів, переносимості та побічних ефектів у перші місяці застосування;
- при комбінованій терапії — моніторинг ендометрію за допомогою УЗД або гістероскопії у разі кровотеч між циклами.

Особливості застосування Лензетто в умовах стресу та при переході з інших форм МГТ

Трансдермальний спрей Лензетто має **унікальний механізм дії**, відмінний від гелів та патчів. Після нанесення спиртова основа швидко випаровується, формуючи **локальне депо естрадіолу у дермі** [Buster et al., 2008; Morton et al., 2009]. Депо забезпечує поступове вивільнення гормону, стабільні плазмові концентрації протягом 24 годин та мінімальні коливання рівня естрадіолу.

Необхідність застосування більшої дози на старті (2–3 розпилення) з'являється:

- в умовах **гострого стресу або високого психоемоційного навантаження**, коли вазомоторні симптоми посилюються через активацію симпатико-адреналової системи та термо-регуляторних центрів гіпоталамуса;

- при **поверненні симптомів на фоні попередньої МГТ** або переході з перорального естрогену.

Стратегія титрування: рекомендується починати з **одного розпилення на день**, оцінювати ефективність через 3–4 тижні та коригувати дозу залежно від клінічного ефекту. У разі раптового повернення симптомів на фоні стресу тимчасове збільшення дози до 2–3 розпилень дозволяє швидко відновити стабільний рівень естрадіолу у плазмі та контролювати симптоми [Buster et al., 2008; Morton et al., 2009].

Після припинення застосування спрею можливі **тривалі ефекти відміни (2–4 тижні)** через поступове вивільнення гормону з дермального депо.

Переваги механізму Лензетто порівняно з гелями та патчами:

- контрольована доставка естрадіолу у кровотік;
- мінімальні коливання та стабільні плазмові концентрації;
- можливість адаптації дози залежно від інтенсивності симптомів і психоемоційного стану;
- поступовий вихід із терапії з мінімізацією раптового повернення симптомів [Buster et al., 2008; Morton et al., 2009].

Гормонозамісна терапія у постменопаузі залишається одним із найефективніших методів контролю вазомоторних симптомів, порушень сну та психологічних проявів дефіциту естрогенів. Ключовим фактором безпеки та клінічної ефективності є вибір оптимального шляху введення гормону та дозування. Трансдермальні форми естрадіолу, включно зі спреєм Лензетто, забезпечують формування локального депо естрадіолу у дермі, що дозволяє підтримувати стабільні плазмові концентрації протягом доби з мінімальними коливаннями та знижує ризик системних побічних ефектів, характерних для пероральних форм. Цей механізм особливо важливий у жінок із факторами ризику венозних тромбоемболій або серцево-судинних захворювань, для яких трансдермальна МГТ є найбільш доцільним варіантом лікування [Šprem Goldštajn et al., 2022; Buster et al., 2008].

МГТ слід призначати після ретельної оцінки симптомів та клінічних показників, орієнтуючись на тяжкість вазо-



Таблиця 2. Дози препаратів для МГТ [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 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

моторних порушень і психоемоційний стан пацієнтки. Початково рекомендується мінімальна доза — одне розпилення спрею Лензетто на день, з оцінкою ефективності через 3–4 тижні. У разі виражених симптомів або під впливом стресових факторів може виникнути потреба у тимчасовому збільшенні дози до 2–3 розпилень, що дозволяє швидко відновити стабільний рівень естрадіолу в плазмі та уникнути повторного погіршення симптомів. Такий підхід відображає фізіологічну реакцію організму на стрес, який підвищує активність симпато-адреналової системи та чутливість терморегуляторних центрів гіпоталамуса.

Тривалість МГТ не повинна визначатися жорсткими віковими обмеженнями. Доказова база свідчить, що терапія, розпочата до 60 років або протягом перших 10 років після менопаузи, асоціюється зі зниженням ризику ішемічної хвороби серця, серцево-судинної смертності та загальної смертності, тоді як терапія після 60 років потребує більш обережного підходу, з використанням нижчих доз та трансдермального шляху введення. Переривання терапії супроводжується поступовим зниженням плазмових рівнів естрадіолу протягом 2–4 тижнів, що мінімізує раптове повернення симптомів і відрізняє спрей Лензетто від гелів і патчів.

Таким чином, трансдермальна МГТ, зокрема спрей Лензетто, забезпечує високий рівень клінічної ефективності, безпеку та можливість індивідуальної адаптації терапії. Її застосування слід розглядати як перший вибір у пацієнок із підвищеним ризиком тромбоемболії або серцево-судинних ускладнень, а також у тих, хто потребує стабільного контролю симптомів при мінімальному системному навантаженні. Інтеграція клінічних показників, психоемоційного стану та фармакологічних особливостей форми введення дозволяє максимально персоналізувати МГТ, підвищуючи її ефективність і прийнятність для пацієнтки [Hadjj et al., 2024].

Надійшла: 23.09.2025

Відомості про автора

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

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

