

Три можливості вдосконалення життя: від контрацепції до замісної або МГТ, три естрогени (ЕЕ, Е2, Е4) — три ефекти, нові відкриття трансдермального застосування MDTs

С. І. Жук

Кафедра акушерства гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме

У статті розглядаються сучасні підходи до вибору типу естрогену залежно від віку жінки, клінічного стану та терапевтичної мети. Описано фармакологічні властивості, тканинну селективність, метаболічний профіль і клінічні ефекти трьох основних типів естрогенів — етинілестрадіолу, естрадіолу та естетролу. Порівняно їхній вплив на печінковий метаболізм, систему гемостазу, молочну залозу, серцево-судинну та центральну нервову систему, а також урогенітальний тракт. Особливо увага приділена трансдермальній формі естрадіолу у вигляді спрею та системній дії естетролу на слизову піхви, що має клінічне значення у лікуванні урогенітальних симптомів. Розглядаються переваги використання комбінованих естроген-гестагенних контрацептивів з естетролом у жінок після 40 років, зокрема як стратегії, що забезпечує гормональну стабільність, знижує ризики, пов'язані з естрогенодефіцитом, і потенційно полегшує перехід до менопаузальної гормональної терапії в майбутньому.

Ключові слова: естрогени, етинілестрадіол, естрадіол, естетрол, трансдермальний спрей, контрацепція після 40, менопаузальна гормональна терапія, NEST, тканинна селективність, урогенітальні симптоми.

THREE OPPORTUNITIES FOR ENHANCING LIFE: FROM CONTRACEPTION TO REPLACEMENT OR MENOPAUSAL HORMONE THERAPY, THREE ESTROGENS (EE, E2, E4) — THREE EFFECTS, NEW DISCOVERIES IN TRANSDERMAL APPLICATION WITH MDTs

S. I. Zhuk

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

Summary

This article reviews current approaches to selecting estrogen types based on a woman's age, clinical context, and therapeutic goals. The pharmacological characteristics, tissue selectivity, metabolic profiles, and clinical effects of the three major estrogens — ethinylestradiol, estradiol, and estetrol — are discussed. Their impacts on hepatic metabolism, hemostasis, breast tissue, cardiovascular and central nervous systems, as well as the urogenital tract, are compared. Special attention is given to the transdermal spray form of estradiol and the systemic effect of estetrol on the vaginal mucosa, which is clinically relevant for treating genitourinary syndrome of menopause. The article highlights the advantages of using combined estrogen-progestin contraceptives containing estetrol in women over 40 as a strategy to maintain hormonal stability, reduce estrogen-deficiency-related risks, and facilitate a smoother transition to menopausal hormone therapy in the future.

Key words: estrogens; ethinylestradiol; estradiol; estetrol; transdermal spray; contraception after 40; menopausal hormone therapy; NEST; tissue selectivity; genitourinary symptoms.

У різні періоди життя жінки потреба в естрогенах змінюється. Від 40 років, а часто і раніше, можуть виникати симптоми, що пов'язані з поступовим зниженням рівня естрогенів, зокрема вазомоторні прояви (припливи, нічна пітливість), емоційна лабільність, порушення сну, набряки, збільшення маси тіла, дисліпідемія, урогенітальні симптоми. Ці прояви значно знижують якість життя. Період гормональної перебудови, гіпоестрогенії, гіпопрогестеронемії (абсолютної чи відносної)

часто супроводжується необхідністю ефективної замісної (менопаузальної) гормональної терапії або контрацепції, оскільки фертильність ще зберігається, а вагітність у цьому віці може бути небажаною, погіршуючи гормональний фон і прискорюючи процес старіння.

Ідеальні естрогени і прогестини повинні забезпечувати не лише ефективність, а й мінімальні ризики для здоров'я при тривалому застосуванні. У сучасній гінекологічній практиці

зростає потреба в індивідуалізованому підході до вибору естрогену для гормональної контрацепції, особливо у жінок молодого та старшого віку, або для менопаузальної гормональної терапії, оскільки в ці періоди відбуваються значні перебудови у всіх органах та системах. Часто в ці періоди життя можуть спостерігатися збої між процесами проліферації та апоптозу, підвищені ризики мутацій та висока чутливість гормональної й імунної систем до зовнішніх і внутрішніх факторів, зокрема в умовах хронічного стресу.



Останніми роками термін «замісна гормональна терапія» (ЗГТ) був замінений на «менопаузальну гормональну терапію» (МГТ) через те, що в деяких випадках цю терапію рекомендують не лише при дефіциті гормонів, а й як метод «продовження молодості» — anti-age. Застосування без урахування протипоказань, фармакокінетики гормонів та їх особливостей, наприклад, використання кон'югованих естрогенів та медроксипрогестерону ацетату з метаболічними наслідками, призвело до росту ускладнень з боку серцево-судинної та інших систем. Тому термін «замісна» виведений з ужитку і був замінений терміном «менопаузальна», чітко визначивши показання до її застосування (перименопауза, менопауза). Однак термін «замісна» необхідно зберегти з психологічних причин, оскільки дефіцит естрогенів може спостерігатися не лише в період менопаузи, а й у підлітковому, репродуктивному віці, при первинній недостатності яєчників чи в ранній менопаузі (40–45 років). Призначення «менопаузальної гормональної терапії» в такому випадку може бути психологічно складним для пацієнток. Подібна ситуація виникає і при призначенні антидепресантів, де назва класу препаратів може негативно впливати на очікувані результати.

Еволюція естрогенів

Фармакологічна еволюція естрогенів досягла нового етапу з появою естрадіолу та естетролу.

Етинілестрадіол (ЕЕ) є синтетичним естрогеном, потужним, але таким, що надмірно стимулює печінку (збільшує рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і факторів коагуляції), має високий тромбоутворювальний ризик і неприродний профіль (аналог якого не синтезується в організмі). Раніше ЕЕ використовувався в складі МГТ, наразі застосовується у складі комбінованих пероральних контрацептивів.

Естрадіол (Е2) є природним естрогеном, але має варіабельну біодоступність у складі таблеток через первинний «first-pass» метаболізм у

печінці. Трансдермальна форма дозволяє уникнути цього ефекту, що важливо особливо в період пре- та менопаузи. Тому трансдермальні форми естрогенів є досить популярними у світі через їх безпеку, ефективність й можливість довготривалого застосування при екстрагенітальній патології.

Трансдермальні естрогени мають нижчий ризик впливу 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, при трансдермальній МГТ утворюється менше активних метаболітів (4-ОН, 16-ОН), що, відповідно, знижує ризики патологічної проліферації та мутацій у клітинах молочної залози та ендометрія. Трансдермальний естрадіол не збільшує ризик розвитку інсульту вище вихідного індивідуального ризику. Тому слід розглядати можливість трансдермального введення естрадіолу жінкам групи ризику або особам старше 60 років, за умов застосування естрадіолу у лікарській формі для трансдермального застосування у мінімальних дозах. Трансдермальні естрогени, на відміну від таблетованих, можна застосовувати у жінок з частими мігрєнями при відсутності високого кардіоваскулярного ризику, при мігрєні з ауруо, коли користь перевищує ризики. Згідно до уніфікованого клінічного протоколу «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» (2022), у жінок з цукровим діабетом 2 типу та супутніми факторами ризику серцево-судинних захворювань, такими як ожиріння, рекомендовано застосовувати трансдермальні естрогени (моно) або в комбінації з метаболічно нейтральними прогестинами (при наявності матки, ендометріозу). Жінок у пери- та постменопаузі з високим ризиком розвитку венозного тромбоемболізму (ВТЕ), наприклад, тих, хто має в сімейному анамнезі ВТЕ або спадкову тромбофілію високого ризику, необхідно направляти для обстеження до лікаря-гематолога перед призначенням МГТ і віддавати перевагу трансдермальним фор-

мам та мікронізованому прогестерону в адекватних дозах.

Сучасні дані, зокрема отримані в період пандемії COVID-19, започаткували новий етап у переосмисленні переваг трансдермальної МГТ порівняно з пероральною. В умовах підвищеного ризику тромботичних ускладнень, зумовлених як вірусом SARS-CoV-2, так і специфічною імунною відповіддю організму, трансдермальний шлях введення естрогенів здобув особливу увагу серед прогресивних медичних кіл. Ряд досліджень демонструє, що трансдермальна МГТ може чинити імуномодуючий ефект — зменшувати рівень прозапальних цитокінів та сприяти антивірусній резистентності клітин. Ці ефекти особливо важливі в контексті тяжкого перебігу COVID-19 [Mwimanzi F. et al., 2022]. Більше того, згідно з даними Швецького національного когортного дослідження, трансдермальний шлях введення естрогенів асоціюється з нижчим ризиком серцево-судинних ускладнень порівняно з пероральними формами. З огляду на це, жінкам, які вже отримують МГТ, під час або після перенесеного COVID-19 доцільно розглядати перехід з пероральних форм на трансдермальні для зниження ризику тромбозу [Johansson T. et al., 2024].

Ретроспективний аналіз у Великій Британії показав знижену смертність серед жінок, які отримували МГТ, особливо в групі трансдермальних форм. Це підтверджує не лише доцільність продовження естрогенозамісної терапії в умовах пандемії, а й **переваги трансдермального шляху як безпечнішого варіанту в період підвищеного тромботичного ризику** [Dambha-Miller H. et al., 2022].

Зрештою, у ряді експертних документів, включаючи аналітичні огляди Центру дослідження інфекційних захворювань (США), наголошується на необхідності продовження МГТ у жінок під час пандемії та підкреслюється доцільність використання трансдермального шляху для мінімізації тромботичних ускладнень.



Критерії прийнятності МГТ

Лише у 2022 році на міжнародному рівні було сформульовано чіткі критерії прийнятності МГТ [Mendoza N. et al., 2022]. (Попри значимість цього документу, він не був включений до національного протоколу МОЗ України 2022 року). Розроблена система критеріїв ґрунтується на детальному аналізі доказів: враховувалися як систематичні огляди з оцінкою ефектів МГТ у різних групах жінок, так і дані клінічного досвіду. Для уніфікації висновків використали міжнародну номенклатуру ВООЗ.

Визначено чотири категорії прийнятності:

- Категорія 1: жодних обмежень — МГТ дозволена;
- Категорія 2: користь переважає ризику — можлива терапія за наявності показань;
- Категорія 3: ризику переважають користь — застосування не рекомендується, але допускається в індивідуальних винятках;
- Категорія 4: МГТ протипоказана.

Ці висновки було сформовано за системою GRADE, яка дозволяє критично оцінити якість наукових доказів — від високої (A) до дуже низької (D). Там, де прямих доказів не було, експерти вдавалися до консенсусу — це категорія «експертна думка». Однак наявність критеріїв не означає, що вони дають просту відповідь на запитання «призначати МГТ чи ні?». Більшість станів оцінено як низький рівень доказовості (C або D), і, відповідно, категорії 2 або 3 за прийнятністю. Це підкреслює важливість індивідуального підходу: рішення про застосування гормональної терапії має ґрунтуватися на симптомах, анамнезі (особисто-му та сімейному), результатах обстежень і, що не менш важливо, на побажаннях та очікуваннях жінки. Гормональну терапію не слід призначати «про всяк випадок» — вона повинна використовуватись лише за наявності чітких показань, тобто виражених симптомів або фізичних проявів естрогенного дефіциту.

Таблиця 1. Особливості використання трансдермального та перорального естрадіолу

Стратегія	Трансдермальні естрогени	Пероральні естрогени	Джерело
Первинний метаболізм у печінці	Відсутній первинний метаболізм в печінці, що зменшує утворення активних метаболітів (4-ОН, 16-ОН), також відсутня взаємодія з ферментами CYP450	Піддаються первинному метаболізму в печінці, що призводить до підвищеного утворення активних метаболітів та навантаження на ферменти CYP450	Amanda Valde et al., 2025
Вплив на рівень ГЗСГ та вільного естрадіолу	Незначне підвищення ГЗСГ, що зберігає стабільний рівень вільного естрадіолу	Значне підвищення ГЗСГ, що може знижувати рівень вільного естрадіолу	Pharmacokinetics of estradiol, Wikipedia, 2025
Ризик тромбозу	Нижчий ризик через відсутність впливу на синтез печінкових білків, пов'язаних з коагуляцією	Вищий ризик через підвищення рівня факторів коагуляції внаслідок печінкового метаболізму	Michael P. Goodman, 2012
Вплив на мікробіом кишечника	Менший вплив на мікробіом, знижує ризик дисбіозу та запалення. Ефект не залежить від стану шлунково-кишкового тракту	Може змінювати мікробіом, підвищуючи ризик дисбіозу та запалення. Ефект залежить від стану кишечника та може зменшувати всмоктування	Kverka M. et al., 2024
Вегани	Ефект не змінюється	Ефект естрогенів знижується, тому що клітковина зменшує всмоктування естрогенів в кров з кишечника	Суханова А. А., 2024
Взаємодія з іншими ліками (CYP450)	Мінімальна взаємодія з іншими препаратами, що метаболізуються через CYP450	Можлива взаємодія з іншими препаратами через індукцію або інгібування CYP450	Marianne Canonico et al., 2008
Використання під час пандемії COVID-19	Потенційно позитивний вплив на імунну відповідь та зниження смертності	Дані обмежені, можливий підвищений ризик тромбозу	Mauvais-Jarvis F. et al., 2020

ГЗСГ — глобулін, що зв'язує статеві гормони

Пероральні та трансдермальні естрогени: у чому різниця?

Вибір форми естрогенів для МГТ — це не просто зручність чи звичка, а серйозне клінічне рішення, яке впливає на ефективність і безпеку терапії. Сучасні рекомендації 2023 року чітко розмежовують плюси й мінуси кожної форми [Davis S. et al., 2023] (табл. 1).

Пероральні естрогени — відомі незнайомці:

- Переваги:
 - перевірена часом форма — вона добре вивчена в клінічних дослідженнях;
 - доступні за вартістю;
 - зручні у використанні для багатьох жінок.
- Недоліки:
 - після прийому таблетки естрогени проходять крізь печінку, активуючи синтез факторів згортання крові, через це зростає ризик ВТЕ і жовчнокам'яної хвороби;

- пероральні естрогени підвищують рівень тироїдзв'язуючого глобуліну, що може вимагати корекції дози тироксину у жінок з гіпотиреозом;
- не рекомендовані при гіпертригліцеридемії, оскільки можуть значно підвищити рівень тригліцеридів у крові;
- з обережністю призначаються при хронічному панкреатиті, особливо в разі нещодавніх загострень.

Трансдермальні естрогени — сучасна альтернатива:

- Переваги:
 - уникають «печінкового фільтру» — відсутній ефект першого проходження крізь печінку, а отже, немає жодного впливу на рівень факторів згортання, тиреотропного гормону, С-реактивного білка чи печінкових ферментів [Kuhl H., 2005];
 - практично не підвищують ризики розвитку ВТЕ — ризики наближені до популяційного рівня [Bachmann G.A. et al., 2007; Canonico M. et al., 2007];
 - нейтральні для ліпідного профілю, на відміну від пероральних форм МГТ;



- ідеальний вибір для жінок із порушеннями функції печінки, гіпертригліцеридемією, цукровим діабетом, непереносимістю таблетованих форм.
- Мінуси, що пов'язані з формою випуску (пластирі, гелі):
 - шкірні реакції — можливе подразнення або алергія, особливо при використанні пластирів. Проте спреї майже без таких ефектів;
 - проблеми з абсорбцією — індивідуальні особливості можуть впливати на засвоєння препарату (спреї майже без таких ефектів);
 - питання комплаєнсу — не всі жінки вчасно змінюють пластрини або регулярно наносять гель (не stosується спрею).

Цей баланс переваг і недоліків важливо обговорювати з пацієнткою, враховуючи її анамнез, метаболічні особливості, супутні захворювання та стиль життя. Тоді гормональна терапія дійсно стане персоналізованою та ефективною. Трансдермальні форми естрогенів мають низку переваг над пероральними, включаючи обхід первинного метаболізму в печінці, менший вплив на мікробіом, нижчий ризик тромбозу та стабільніший рівень вільного естрадіолу (табл. 2). Це робить їх більш безпечними та ефективними в багатьох клінічних ситуаціях, особливо для жінок з підвищеним ризиком тромбозу, метаболічними порушеннями або під час пандемії COVID-19.

Трансдермальна форма естрогену у виді спрею

Серед трансдермальних форм естрогену в Україні Лензетто вирізняється не лише формою випуску, а й інноваційною системою доставки — спреєм. **Це єдиний естрогеновий препарат у формі спрею з унікальною технологією дозованого трансдермального розпилення (MDTS)**, яка забезпечує точність дозування, комфорт у використанні та ефективно всмоктування.

Складники спрею Лензетто

Одна доза Лензетто (90 мкл) містить 1,53 мг 17 β -естрадіолу у формі естрадіолу гемігідрату (1,58 мг) —

біоідентичного естрогену, хімічно та просторово тотожного ендogenous гормону, що синтезується яєчниками в пременопаузі [Panay N. et al., 2010].

Цей активний компонент поєднано з двома ключовими допоміжними речовинами — етанолом й октисалатом, які забезпечують революційний підхід до проникнення гормону крізь шкіру.

Роль октисалату і спирту в складі спрею

Октисалат — це добре відомий дерматологічний компонент, активно використовуваний у сонцезахисних засобах. Він не лише підсилює проникність шкіри, а й запобігає втраті діючої речовини. Октисалат розчиняється в верхньому шарі епідермісу, підвищує рухливість міжклітинних ліпідів і, відповідно, пришвидшує доставку естрадіолу в роговий шар. Завдяки цьому проникнення гормону зростає на $\approx 30\%$, що дозволяє зменшити концентрацію діючої речовини в препараті без втрати ефективності [Thomas B. J. et al., 2004]. Етанол — ще один «невидимий герой», який змінює проникність ліпідного бар'єру рогового шару, посилюючи трансдермальне всмоктування [Williams A. C. et al., 2008].

Чому склад спрею є важливим?

Ця технологія не лише забезпечує ефективно транспортування гормону, а й робить застосування зручним для жінок у повсякденному житті. Середній час висихання після нанесення спрею — лише до 90 секунд [Pendlington R. U. et al., 2001], без липкості, подразнення чи відчуття плівки на шкірі. Маленький розмір дозатора дозволяє легко транспортувати його в сумці.

Індивідуальний підбір дози — ще одна перевага спрею Лензетто

Багаторівневе дозування — ще одна перевага для пацієнок. Завдяки точному механізму розпилення лікар може гнучко підбирати індивідуальну дозу для кожної пацієнтки, що особливо важливо при менопаузальній терапії, адже концепція «одна доза для всіх» вже давно залишилася в минулому [Parhi R. et al., 2018].

Порівняння доз та фармакокінетика спрею Лензетто: обмеження та клінічні застереження

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. Рекомендовано орієнтуватися на дані, наведені в таблиці 2, які ґрунтуються на концентраціях естрадіолу в сироватці крові та ефективності щодо контролю вазомоторних симптомів. Водночас ці дані слід інтерпретувати з обережністю, оскільки повна еквівалентність доз між різними формами естрогенвмісних препаратів МГТ не завжди може бути досягнута через відмінності шляхів затосування, метаболізму та біодоступності. У клінічних дослідженнях вивчали безпеку застосування спрею Лензетто дозою від 1 до 3 натискань жінками в постменопаузі з мінімальними ендogenous рівнями естрогенів за відсутності МГТ. Ці дози були обґрунтовані з урахуванням досягнення терапевтичних рівнів естрадіолу без розвитку ознак гіперестрогенії.

Фармакокінетичні переваги трансдермального застосування спрею Лензетто

Естрадіол, що доставляється за допомогою спрею Лензетто, проникає безпосередньо в системний кровообіг, минаючи первинний печінковий метаболізм. Цей шлях введення зменшує вплив на печінкові ферментні системи, що мають відношення до коагуляційного каскаду, і дозволяє уникнути підвищення рівня тригліцеридів у крові [Sietsema W. K., 2011]. Крім того, трансдермальний шлях не залежить від особливостей мікробіоти кишечника, що є додатковим фактором стабільності фармакокінетики. Саме тому за наявності певних метаболічних ризиків, зокрема гіпертригліцеридемії, трансдермальні форми можуть бути кращими за пероральні, за умови індивідуального співвідношення користі та ризиків [Castelo-Branco C. et al., 2014].

У перименопаузі та на початку постменопаузального періоду часто застосовують циклічну комбіновану терапію, поєднуючи спрей Лензетто з прогестинами. Такий режим дозволяє зберігати менструальноподібні крово-



Таблиця 2. 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 пластир	25–37,5 мкг	50 мкг	75–100 мкг
Естрадіоловий гель	0,5 мг	1,0 мг	1,5 мг
Гель естрадіолу гемігідрату	0,75 мг (1 натискання)	1,5 мг (2 натискання)	2,75–3,0 мг (3–4 натискання)
Трансдермальний спрей естрадіолу гемігідрату	1,53 мг (1 натискання)	3,06 мг (2 натискання)	4,50 мг (3 натискання)

Послідовне призначення прогестерону — щоденне введення протягом 12–14 днів для захисту ендометрію

Препарат	У комбінації з низькими дозами естрогенів	У комбінації з середніми / високими дозами естрогенів
Дидрогестерон (перорально)	5 мг	10 мг
Мікронізований прогестерон (перорально)	200 мг (ефективність нижчої дози не встановлена)	200 мг
Медроксипрогестерону ацетат (перорально)	5 мг	5–10 мг
Норетистерону ацетат (перорально)	1,25–2,5 мг	2,5–5 мг
Пластир з норетистерону ацетатом і естрадіолом	—	Вивільнення 0,140–0,250 мг/добу

Тривале призначення прогестерону — щоденне введення для захисту ендометрію

Препарат	У комбінації з низькими дозами естрогенів	У комбінації з середніми / високими дозами естрогенів
Дидрогестерон (перорально)	2,5–5 мг	5–10 мг
Дроспіренон (перорально)	2,0 мг	—
Мікронізований прогестерон (перорально)	100 мг	100 мг для середньої дози естрогенів (однак, ця доза не забезпечує достатнього захисту ендометрію з високими дозами естрогенів)
Медроксипрогестерону ацетат (перорально)	2,5 мг	2,5–5 мг
Норетистерону ацетат (перорально)	0,1 мг для дози естрадіолу 0,5 мг 0,5 мг для дози естрадіолу 1,0 мг	1,0–2,5 мг
Пластир з норетистерону ацетатом і естрадіолом	—	Вивільнення 0,140–0,250 мг/добу
Пластир з левоноргестрелом і естрадіолом	—	Вивільнення 0,015 мг/добу
Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом	Пристрій вивільняє 20 мкг/добу	

Інші варіанти

Тиболон	1,25–2,5 мг/добу
Кон'юговані естрогени + базедоксифен	0,25 + 20 мг/добу

течі, звісно, лише за бажання жінки. Існують рекомендації, що циклічний режим має зберігатися протягом 5 років, після чого можна перейти на пролонговані режими (вік після 45–50–55 років, залежно від початку застосування терапії). Сучасний підхід передбачає 28-денний режим прийому гор-

мональних препаратів, що дозволяє відмовитися від традиційної 7-денної перерви (перші рекомендації з гормональної терапії). Наразі гормональна терапія стала безперервною, що зменшує гормональні «гойдалки» і покращує комплаєнс.

Для жінок у постменопаузі більше підходить монофазний комбінований режим, при якому Лензетто та прогестин застосовуються щодня. Така схема поступово приводить до відсутності менструальноподібних кровотеч, оскільки ендометрій переходить у стан атрофії або стає неактивним. Проте в перші місяці, а іноді й роки такого лікування, можуть з'являтися кровотечі «прориву» або мажучі (так звані «споттинг») кров'янисті виділення. Це є цілком очікуваним і не повинно викликати тривогу. Саме тому фахівці радять розпочинати безперервну монофазну терапію не раніше ніж через 1–2 роки після настання менопаузи. На цьому етапі ендометрій уже зазнає інволютивних змін, і ймовірність несподіваних кровотеч значно знижується [Archer D. F. et al., 2011].

Дози та види прогестинів залежно від схеми прийому наведено в таблиці 3.

Після 35–40 років у багатьох жінок діагностують міому матки, і саме в цьому віці часто розглядається призначення менопаузальної гормональної терапії. Попри окремі публікації, що припускають можливий ріст міоми на фоні МГТ, доказів прямого причинно-наслідкового зв'язку наразі не встановлено [Sturdee et al., 2011]. Важливо врахувати, що дослідження, які фіксували збільшення розмірів міоми, мали суттєві методологічні обмеження: невелика вибірка, відсутність контрольних груп, короткий термін спостереження, різні типи та дози гормонів, відсутність врахування типу міоми та віку менопаузального переходу. У багатьох дослідженнях не аналізували базовий гормональний статус або інші чинники росту (наприклад, ожиріння, інсулінорезистентність, локальна активність ароматази), що могли вплинути на динаміку вузлів незалежно від застосування МГТ. Сучасні рекомендації вказують, що міома не є абсолютним протипоказанням до призначення МГТ. Проте перевагу слід надавати трансдермальним формам естрогенів, таким як спрей Лензетто, у поєднанні з індивідуально підібраним прогестином (наприклад, мікронізованим прогестероном або левоноргестрелом у внутрішньоматковій системі), починаючи з мінімально ефективних доз (Міжнародне Товариство Менопаузи,



IMS, 2022). Таке введення дозволяє уникнути першого проходження крізь печінку та утворення активних метаболітів естрогену (4-OH, 16-OH), що потенційно можуть стимулювати ріст вузлів, і водночас забезпечує нижчий тромборизик і метаболічну безпеку. Ключовим моментом є індивідуалізація режиму терапії та регулярний моніторинг (УЗД контроль). Якщо міома на фоні терапії збільшується, схему слід переглянути. Таким чином, трансдермальні естрогени в комбінації з правильно підібраними прогестинами — безпечний та обґрунтований вибір для багатьох жінок із міомою матки у пери- і постменопаузі [Santen R. J. et al., 2010; IMS, 2022].

Естетрол — унікальність властивостей

Естетрол (E4) — унікальний природний естроген, що демонструє клінічні переваги, які раніше були недсяжні для синтетичних аналогів, таких як етинілестрадіол і природних — естрадіол. Естетрол — новий природний естроген із тканинною селективністю, що на відміну від етинілестрадіолу та естрадіолу активує нейрони, ендотелії, кістки і не чинить стимуляційного впливу на клітини молочних залоз в присутності E2 та не впливає на метаболізм у печінці. Унікальна дія E4 завдяки селективній активації ядерних рецепторів характеризується стабільною біодоступністю й низькими ризиками тромбозу.

Естетрол — природний фетальний естроген, що поєднує високу біодоступність, тканинну селективність і стабільний фармакокінетичний профіль. E4 завдяки своїй унікальній фармакокінетиці та біологічній селективності адаптується до потреб організму у різному віці. Завдяки тривалому періоду напіввиведення, стабільній концентрації в крові без пікових коливань і відсутності токсичних метаболітів, естетрол може бути універсальним і безпечним варіантом естрогенного компоненту в терапії жінок на всіх етапах життя. Уникнення пікових стимуляцій естрогенових рецепторів тканин молочної залози зменшує ризик проліферації. Це важливо для довготривалого використання естрогенів у складі ком-

Таблиця 3. Дози 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

Таблиця 4. Естрогени в різні періоди життя

Період життя жінки	Етинілестрадіол	Естрадіол	Естетрол
Дефіцит естрогенів (гіпоестрогенія, гіпогонадізм, передчасна недостатність яєчників)	Високі ризики, не фізіологічний	Природний, але нестабільний, потребує адаптації	Стабільний профіль, хороша переносимість, не стимулює молочну залозу
Репродуктивний вік (КПК)	Доведена ефективність, але високий ризик ВТЕ	Слабка ефективність, нестабільна	Новий стандарт, низький ризик ВТЕ, стабільний рівень
Пременопауза	Збільшуються ризики	Можливий в трансдермальній формі	Мінімум стимуляції молочної залози, хороша переносимість
Менопауза (МГТ)	Неприйнятний	У низьких дозах трансдермально	Новий напрям — тканинна селективність, мінімальні ризики раку молочної залози та ВТЕ

бінованих пероральних контрацептивів (КПК) чи МГТ/ЗГТ [Visser et al., 2020]. Це особливо важливо для жінок з доброякісними захворюваннями молочних залоз та при виборі КПК для тривалого застосування у пременопаузі (Дровеліс), постменопаузі (вибір препаратів МГТ) [Gérard C. et al., 2015; Singer C. F. et al., 2014].

Естетрол — це естроген нового покоління, який поєднує природне походження, високу безпеку та ефективність. Це робить його оптимальним вибором у гормональній контрацепції та терапії, орієнтованій на жінку XXI століття (табл. 4, 5).

Естетрол: перспективна альтернатива для контрацепції, особливо після 40 років, при гіпоестрогенії та для замісної / менопаузальної терапії у жінок

E4 — природний естроген із тканинно-селективною дією, який демонструє високу ефективність і сприятливий профіль безпеки як у складі КПК, так і при МГТ, особливо у жінок віком від 40 років. Його клінічні властивості дозволяють не лише забезпечити ефективну контрацепцію або замісну

терапію, а й усунути симптоми естрогендефіциту, що суттєво впливають на якість життя. Завдяки поєднанню ефективності, метаболічної безпеки та тканинної селективності, естетрол є універсальним естрогеном для жінок різного віку — від підлітків до менопаузи. Це відкриває можливість для персоналізованого підходу до гормональної терапії з урахуванням віку, анамнезу та супутніх ризиків.

Ключові характеристики естетролу, які обґрунтовують його застосування:

1. Низький проліферативний потенціал [Gaspard et al., 2021]:
 - перевага: мінімальний вплив на молочні залози, ендометрій та інші органи-мішені з високим ризиком проліферації;
 - клінічне значення: при використанні у підлітків, у пременопаузі чи при гіпоестрогенії важливо досягти гормонального балансу без надмірної стимуляції. Естетрол не викликає гіперестрогенії, що робить його безпечним для тривалого застосування, зокрема у жінок з факторами ризику.



Таблиця 5. Вибір естрогенів в різні періоди життя жінки

Період життя жінки	Етинілестрадіол	Естрадіол	Естетрол
Гіпоестрогенія, гіпогонадізм, полікістоз яєчників (низький рівень естрогенів у молодому віці)	Якщо немає альтернативи: синтетичний, має вплив на печінку, підвищує ризик тромбозу, негативний вплив на шлунково-кишковий тракт	Природний, але за таблетованої форми — нестабільний рівень у крові. Трансдермальна форма (гель, пластир) краща — стабільна дія, минає первинний метаболізм в печінці	Оптимальний у таблетках — стабільна біодоступність, низький вплив на печінку, не стимулює молочну залозу, добра переносимість, низькі тромборизики, без канцерогенних метаболітів
Репродуктивний вік (контрацепція, регуляція циклу)	Стандарт у КПК, але підвищує ризик ВТЕ (особливо у жінок старше 35 років або курців) сильний вплив на печінкові білки та коагуляцію. Гарний тривалий контроль циклу, неконтрацептивні переваги, які визначаються прогестином. При сучасних прогестинах та при індивідуальному підборі — зменшуються ризики побічних ефектів	Недостатньо ефективний у КПК для контролю циклу (варіабельність рівня в плазмі, недостатній контрацептивний ефект при пропуску таблеток)	Новий стандарт у КПК (Дровеліс): стабільний профіль у таблетках, мінімальний ризик ВТЕ, майже не впливає на печінку, не чинить стимулюючої дії на тканини молочної залози
Пременопауза (циклічні розлади, передменструальний синдром, вазомоторні симптоми, зміни настрою)	Часті побічні ефекти: масталгія, мастодинія, головний біль, ризик тромбозу. Достатній контроль циклу, неконтрацептивні переваги, особливо при АМК з дієвим прогестином, ефективність при гормональному гемостазі	Трансдермальна форма (гель, пластир) оптимальна: м'яка дія, не проходить крізь печінку, стабільність дії	Таблетована форма добре переноситься: не чинить стимулюючої дії на тканини молочної залози, не відбувається затримки рідини та збільшення ваги — підходить при ранніх симптомах дисбалансу
Менопауза (вазомоторні симптоми, остеопороз, нейропротекція)	Не використовується: високий ризик ВТЕ, негативний вплив на коагуляцію, печінку, молочну залозу	Трансдермальна форма в низьких дозах — основний варіант МГТ: зеншує вазомоторні симптоми, покращує стан кісток	Сучасна альтернатива МГТ: тканинно-селективна дія — позитивний вплив на судини, кістки, мозок, не стимулює молочну залозу або ендометрій, низький ризик ВТЕ навіть за таблетованої форми

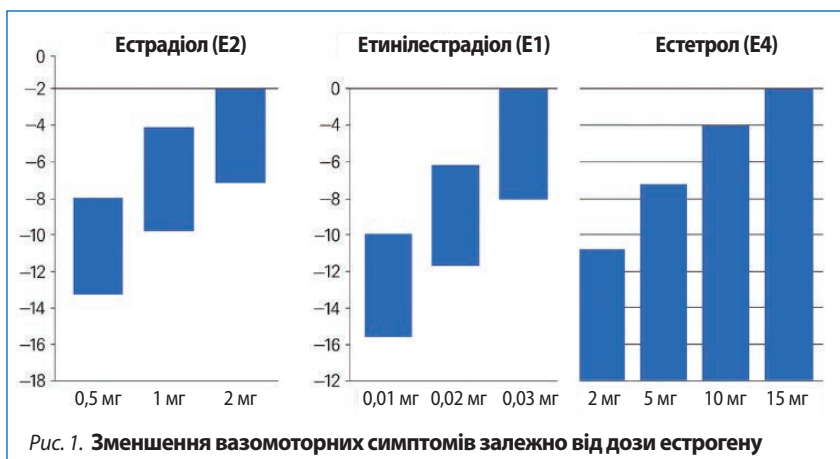


Рис. 1. Зменшення вазомоторних симптомів залежно від дози естрогену

2. Стабільна фармакокінетика без піків концентрації [Visser et al., 2020]:

- перевага: менше побічних ефектів, краща переносимість;

- клінічне значення: завдяки рівномірному рівню естрогену у плазмі естетрол знижує ризик гормонально-залежних симптомів — масталгії, мігрені, коливань настрою — що

особливо важливо у перменопаузі та при застосуванні КПК.

3. Тканинно-селективна дія [Foidart et al., 2020]:

- перевага: фізіологічна дія на кісткову тканину, судини, центральну нервову систему без надмірної стимуляції ендометрію чи молочних залоз;
- клінічне значення: у менопаузі тканинна вибірковість є критичною для індивідуалізації МГТ та мінімізації ризиків.

Клінічні докази ефективності при естрогендефіциті: дослідження E4Relief

Рандомізоване, багаточентрове дослідження (II фаза E4Relief, NCT02834312) за участю 257 жінок віком 40–65 років з вазомоторними симптомами підтвердило, що доза естетролу 15 мг/добу є мінімально ефективною пероральною дозою для зменшення частоти та тяжкості припливів у жінок в перименопаузальному періоді [Gaspard U. et al., 2020].

Основні результати дослідження (рис. 1): 15 мг естетролу забезпечували статистично достовірне зниження частоти припливів уже з 4-го тижня лікування: –66 % проти –49 % у групі плацебо (P = 0,032), і –82 % проти –65 % на 12 тижні (P = 0,022). В цьому випробуванні аналізували й менші дози E4 (2,5; 5; 10 г), які не показали статистично-значущого ефекту.

Щодо безпеки застосування естетролу, то не було виявлено випадків гіперплазії ендометрія. Профіль безпеки залишався сприятливим протягом усього періоду спостереження.

Результати дослідження мають високу доказову цінність (Level I) і підтверджують як швидкий початок дії, так і добрий профіль безпеки естетролу, що критично важливо при виборі гормональної терапії для жінок з естрогендефіцитом.

Дослідження мало низку обмежень: коротку тривалість (12 тижнів), що унеможливило оцінку довгострокової ефективності та безпеки, зокрема щодо ендометрія, молочної залози та серцево-судинного ризику; відсутність комбінованої терапії з прогестатеном (необхідної для жінок з інтак-

тною маткою з метою профілактики гіперплазії); невеликий та вибірковий контингент (257 здорових жінок без тяжких супутніх захворювань), що обмежує екстраполяцію на популяції з факторами ризику та знижує статистичну силу для аналізу рідкісних побічних ефектів; суб'єктивність оцінки симптомів (щоденники пацієнок). Попри це, отримані дані підтверджують короткострокову ефективність і безпеку естетролу та стали підґрунтям для подальших досліджень.

В наступній частині дослідження E4Relief протягом 12 тижнів оцінювали системну ефективність естетролу 15 мг/добу при вазомоторних симптомах і мали за мету дослідити локальні ефекти естетролу в умовах естрогендефіциту, зокрема його вплив на вагінальну цитологію, симптоми генітоуринарного менопаузального синдрому (ГУМС), якість життя та профіль безпеки при більш тривалому застосуванні. Ці дослідження мають практичну цінність, оскільки класична МГТ з естрадіолом чинить переважно системну дію з обмеженим впливом на симптоми ГУМС, тоді як естетрол, завдяки тканинній селективності, ефективно діє і на вагінальні прояви естрогендефіциту. Після основного курсу терапії естетролом (15 мг/добу) у негістеректомізованих жінок додатково призначали дидрогестерон 10 мг протягом 14 днів для захисту ендометрія [Gaspard U. et al., 2023].

Оцінювали такі параметри:

- вагінальна цитологія: зменшення парабазальних клітин на 10,81 % ($P = 0,0017$), зменшення проміжних клітин на 20,96 % ($P = 0,0037$), збільшення поверхневих клітин на 34,17 % ($P < 0,0001$), що свідчить про позитивний трофічний ефект та естрогенну стимуляцію;
- симптоми ГУМС (за шкалою MRS): зменшення сухості піхви на 0,40 бала ($P = 0,03$), диспареунії — на 0,47 бала ($P = 0,0006$), частота сухості зменшилася на 41 %, диспареунії — на 50 %;
- якість життя: найвиразніше покращення стосувалося сомато-вегетативних і психологічних симптомів (припливи, серцебиття, безсоння, депресія, тривожність тощо).

Отримані результати підтверджують ефективність та безпеку комбінації е-

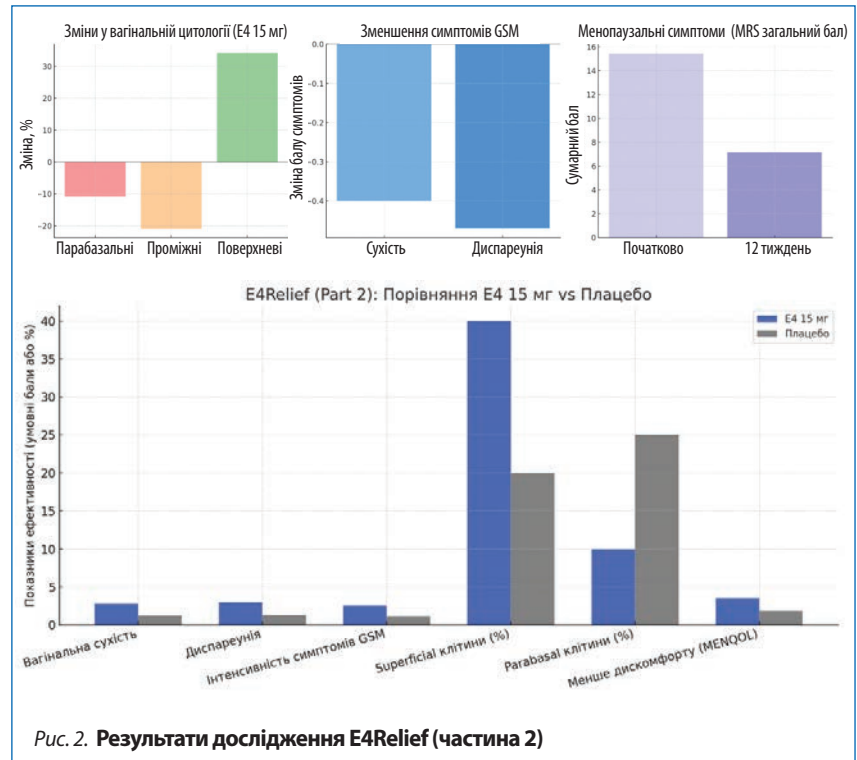


Рис. 2. Результати дослідження E4Relief (частина 2)

тетролу 15 мг і дидрогестерону 10 мг як потенційної альтернативи традиційним естрогенам у МГТ з вираженим впливом як на системні, так і на локальні симптоми менопаузи (рис. 2).

На особливу увагу заслуговує потенціал естетролу щодо підтримки когнітивного здоров'я, що важливо в будь-якому віці, але після 40 років набуває іншого сенсу. Саме в період перименопаузи й менопаузи зниження естрогенів може негативно впливати на функцію мозку, спричиняючи порушення пам'яті, концентрації, сну та настрою. E4 активує естрогенові рецептори мозку, має низький тромботичний потенціал, і в експериментальних моделях *in vitro* та *in vivo* продемонстрував нейропротекторні властивості [Schaefer N. et al., 2015]. Це пов'язано з тим, що естрогени регулюють численні процеси у мозку: нейротрансмісія, нейрогенез, енергетичний обмін, нейрозапалення та оксидативний стрес.

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* естетрол показав здатність зменшувати ушкодження нейронів на моделях гіпоксії та ішемії, підвищувати виживання клітин, зменшувати набряк мозкової тканини, а також потенційно підтримувати нейропластичність — тобто здатність мозку до адаптації та відновлення [Schaefer N. et al., 2015]. Завдяки

високій спорідненості до естрогенових α -рецепторів у мозку та низькому афінитету до печінкових рецепторів, E4 може діяти там, де потрібен вплив, не підвищуючи при цьому ризику тромбозів або стимуляції тканини молочної залози [Foidart J. M. et al., 2020]. Знову проявляється його унікальна властивість тканинної селективності (NEST). Наразі ці дані отримані переважно з доклінічних моделей. Клінічні дослідження щодо підтвердження нейропротекторних ефектів естетролу у жінок під час менопаузи лише розпочинаються, однак вже зараз цей напрям розглядається як перспективний для запобігання віковому когнітивному спаду та цереброваскулярним ускладненням [Gompel A. et al., 2021].

Таким чином, естетрол — не лише інноваційний компонент контрацепції, а й потенційно новий гравець у сфері збереження когнітивного здоров'я жінки після 40 років. Його поява відкриває нові можливості для персоналізованої гормональної підтримки з урахуванням як репродуктивного, так і нейрокогнітивного здоров'я [Abot A. et al., 2015; Schaefer N. et al., 2015; Foidart J. M. et al., 2020; Gompel A. et al., 2021].

Естетрол у поєднанні з дроспіреноном: потенціал для жінок із



гіпоестрогенними станами та іншими дисгормональними порушеннями

Дроспіренон — синтетичний прогестин з антимінералокортикоїдною та антиандроновою активністю, підсилює позитивні ефекти естетролу, дозволяючи: зберігати нормотензію (зниження натрієвої затримки); покращувати якість шкіри, контроль гірсутизму й акне; забезпечувати захист ендометрію без гіперплазії. Це робить комбінацію естетролу з дроспіреноном (Дровеліс) оптимальною для жінок у пременопаузі та постменопаузі з проявами ГУМС, вазомоторними симптомами та метаболічними порушеннями, яким потрібна, а іноді й не потрібна контрацепція (на даний момент в Україні поки що відсутній препарат естетролу без прогестинів). Проте досвід застосування дроспіренону у складі препаратів МГТ дозволяє використовувати Дровеліс у жінок, які не потребують контрацепції, але мають гормональні порушення.

Естетрол — це гормон, який довгі роки залишався «невидимим» для клінічної практики, хоча й присутній у високих концентраціях у крові вагітних. Його можна уявити як гормон, що «приховує вагітність» від імунної системи, підтримуючи делікатний баланс між ембріоном і материнським організмом. Але сьогодні естетрол стає все більш відомим, відкриваючи нові горизонти в наукових публікаціях, змінюючи погляд на можливості гормональної терапії.

E4 має перспективу в дослідженнях подвійної дії (системна та місцева), що дозволяє порівняти його з естрадіолом. **Естетрол** — представник нового класу селективних естрогенів, що проявляє вибіркочу активність лише на ядерних естрогенових рецепторах α , уникаючи надмірної стимуляції мембранних рецепторів, яка притаманна класичним естрогенам, зокрема естрадіолу. Ця властивість дозволяє естетролу чинити системну дію (наприклад, усунення вазомоторних симптомів), але одночасно впливати на слизову піхви, забезпечуючи місцевий ефект без необхідності додаткового застосування вагінальних естрогенів. Це важливо, оскільки згідно з чинними настановами EMAS (2022), NAMS (2022) і IMS (2022), «системна

Таблиця 6. Оптимальне застосування естрогенів

Естроген	Основна роль	Період життя
Етинілестрадіол (ЕЕ)	Контрацепція, переважно для жінок без факторів ризику, достатній контроль циклу	Репродуктивний вік, коли дозволено інструкцією та настановами
Естрадіол (Е2, транс-дермальний)	Менопаузальна терапія, профілактика остеопорозу, кардіо-метаболічна безпека	Перименопауза, постменопауза, дефіцит естрогенів, для тих, кому протипоказано ЕЕ, але відсутні протипоказання для Е4 або Е2
Естетрол (Е4)	М'яка контрацепція, сучасна МГТ, ЗГТ з додатковим впливом на ГУМС та NEST (тканинну селективністю), безпека молочної залози та згортання крові	Персоніфіковане рішення на перетині контрацепції та МГТ, коли є небажаним застосування КПК з ЕЕ і дозволено за інструкцією Дровеліс

МГТ не є ефективною для лікування ГУМС і не повинна застосовуватися як єдина терапія при симптомах з боку урогенітального тракту. Для цього рекомендоване місцеве застосування естрогенів». Однак клінічні дослідження естетролу показали, що він здатен покращувати стан слизової піхви при системному прийомі, зменшуючи сухість, диспареунію та інші прояви ГУМС. Цей ефект пов'язаний саме з тканинною селективністю дії NEST, що не характерно для естрадіолу.

Висновки

Кожен із трьох естрогенів — етинілестрадіол, естрадіол та естетрол — має своє специфічне місце в клінічній практиці, враховуючи фізіологічні потреби жінки на різних етапах її життя. Кожен з цих естрогенів має свої переваги та обмеження, які визначають їх вибір і застосування залежно від віку, стану здоров'я жінки, її індивідуальних потреб, а також з урахуванням балансу між користю та ризиками, а також переносимістю терапії.

Етинілестрадіол (ЕЕ) — це естроген класичної епохи, основа комбінованих контрацептивів протягом десятиліть. Його висока контрацептивна ефективність, зокрема у складі комбінованих оральних контрацептивів, є основною перевагою. Гарний тривалий контроль циклу, неконтрацептивні переваги, які визначаються прогестином. При сучасних прогестинах та при індивідуальному підборі — зменшуються ризики побічних ефектів. Однак етинілестрадіол чинить суттєвий вплив на печінковий метаболізм, підвищує рівень факторів згортання крові, а також може мати негативний ефект на молочну залозу. Тому його використання поступово

звужується у жінок, що наближаються до менопаузи або мають серцево-судинні захворювання, зокрема через потребу у більшій кардіо- та метаболічній безпеці.

Естрадіол (Е2) — природний естроген, який уже давно знайшов своє застосування в терапії менопаузи, особливо в трансдермальній формі. Його основною перевагою є сприятливий профіль безпеки щодо тромбозів, артеріального тиску та ліпідів, що робить естрадіол вибіркочим варіантом для жінок з дефіцитом естрогенів. Завдяки трансдермальному способу введення, естрадіол минає перший метаболічний перетворення в печінці, що знижує ризики впливу на печінковий метаболізм та систему згортання крові, а це є важливим аспектом для жінок із підвищеним ризиком тромбозів.

Трансдермальні форми естрадіолу, такі як спрей Лензетто, представляють собою інноваційний підхід до гормональної терапії, забезпечуючи рівномірне і контрольоване вивільнення гормону без зв'язку зі станом шлунково-кишкового тракту. Спрей Лензетто, зокрема, дозволяє швидко досягти стабільного рівня естрадіолу в організмі, сприяючи зменшенню вазомоторних симптомів (припливів, пітливості) та покращенню загального самопочуття.

Однак, незважаючи на численні переваги трансдермальної форми, естрадіол має обмежену здатність впливати на урогенітальні симптоми, зокрема на стан слизової піхви. При системному застосуванні естрадіол може бути менш ефективним у лікуванні симптомів ГУМС (гормонозалежних урогенітальних симптомів), таких як сухість



піхви, диспареунія, що часто потребує додаткового місцевого лікування для покращення стану епітелію піхви. Це робить естрадіол менш універсальним у порівнянні з новими естрогенами, такими як естетрол, який завдяки своїй тканинній селективності може ефективно впливати на слизову піхви навіть при системному застосуванні.

Тому, хоча естрадіол у трансдермальній формі є ефективним засобом для зменшення багатьох симптомів менопаузи, він все ж має певні обмеження в контексті лікування урогенітальних порушень, що ставить його в певну залежність від додаткових методів терапії.

Естетрол (E4) — це представник сучасної епохи, селективний естроген природного походження (NEST), що відкриває нові можливості в персоналізованій терапії. Завдяки своїй подвійній дії на системному й тканинному рівнях, естетрол надає можливість ефективно лікувати як системні, вазомоторні симптоми при дефіциті естрогенів, так і урогенітальні симптоми, впливаючи на слизову піхви при системному прийомі, чого не здатний зробити естрадіол. Це відкриває нові горизонти для жінок із ГУМС, де естетрол може бути альтернативою або доповненням до традиційної терапії. Він також демонструє позитивний профіль безпеки з мінімальним впливом на печінковий метаболізм і згортання, не викликаючи змін у масі тіла або ліпідах, що робить його оптимальним вибором для жінок, які мають метаболічні порушення або підвищений ризик тромбозів. Для жінок після 40 років, які все ще потребують контрацепції, естетрол пропонує унікальну можливість поєднувати ефективну контрацепцію з профілактикою вікових змін, зокрема у сфері шкіри (про-ейдж), що дозволяє зменшити прояви старіння завдяки підтримці естрогенового балансу в організмі, усунути прояви гіперандрогенії (пізні акне, випадіння

волосі по жіночому типу). Крім того, естетрол може стати містком до майбутньої менопаузальної гормональної терапії. Такий підхід забезпечує поступовий, фізіологічно м'який перехід замість різкої гормональної перебудови після настання менопаузи. Це дозволяє організму адаптуватися до змін гормонального фону без різкого дефіциту, зменшуючи ризик появи типових менопаузальних симптомів і підтримуючи стабільність загального самопочуття. Естетрол має переваги у підтримці здоров'я молочних залоз, оскільки не викликає накопичення метаболітів, таких як 16 α - і 4-гідроксистерон, які можуть підвищувати ризик розвитку естроген-залежних захворювань молочних залоз. Це робить його більш безпечним порівняно з іншими естрогенами, такими як етинілестрадіол, що мають більший вплив на молочну залозу.

Стосовно серцево-судинної системи, то естетрол з дроспіреноном (аналог верошпірону) чинить мінімальний вплив на ліпіди та нормалізуючий вплив на артеріальний тиск, що робить його оптимальним для жінок, у яких можуть бути ризики розвитку серцево-судинних захворювань. Порівняно з етинілестрадіолом, який може негативно впливати на згортання крові та ліпідний профіль, естетрол надає значно менш негативного впливу на ці показники.

Нарешті, естетрол також має перевагу у підтримці нормальної маси тіла, оскільки не приводить до значних змін у вазі, що є важливим фактором для жінок, які хочуть уникнути метаболічних порушень. Це робить його особливо корисним для пацієнок, які мають метаболічні ризики або схильність до набору ваги в період перехідного віку. З віком у багатьох жінок можуть з'являтися набряки, які не пов'язані із серцевою чи нирковою патологією, а є проявами дисгормональних змін, характерних для пери-

менопаузального періоду. Флуктуації естрогенів, зниження прогестерону, а також зміни в системі ренін-ангіотензин-альдостерон можуть сприяти затримці рідини, підвищенню чутливості до стресу та порушенням водно-солевого балансу. Естетрол та дроспіренон (Дровеліс), мають антиальдостеронову активність, завдяки чому сприяють зменшенню затримки натрію і води, знижуючи схильність до набряків. Крім того, вони здатні нормалізувати рівень кортизолу, що чинить позитивний вплив щодо реакції організму на стрес і метаболічну рівновагу. Така дія є особливо цінною для жінок після 40 років, у яких можуть з'являтися скарги на «набряклість», особливо в другій половині дня або під час гормональних коливань.

Таким чином, використання естетролу як контрацептиву після 40 років стає не тільки засобом попередження небажаної вагітності, а й важливою складовою стратегії профілактики старіння та підтримки гормонального балансу. Це дозволяє жінкам без дефіциту естрогенів пережити період змін у гормональному статусі, зберігаючи здоров'я, активність і якість життя до більш пізнього періоду. Схему оптимального застосування естрогенів наведено в таблиці 6.

Три естрогени — етинілестрадіол, естрадіол і естетрол — не є конкурентами один для одного, а доповнюють одне одного в різні періоди життя жінки. Вибір між ними залежить від клінічної ситуації, потреб пацієнтки та її вікової категорії. У сучасному контексті, коли на перший план виходять метаболічна безпека, профілактика тромбозів і лікування урогенітальних симптомів, естетрол відкриває нові можливості для терапії, зокрема у комбінації з дроспіреноном, забезпечуючи не тільки ефективність, а й високу безпеку.

Надійшла 21.04.2025

Відомості про автора

Світлана Іванівна Жук — д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика; Заслужений лікар України; Голова консультативно-експертної групи «Акушерство та гінекологія» розробників Державного формуляра лікарських засобів; Експерт МОЗ України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога»; Експерт з акушерства та гінекології Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України.

