

Мікробіом, естрогени та трансдермальний спрей Лензетто: безпечна стратегія менопаузальної гормональної терапії

А. А. Суханова

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

Резюме

Трансдермальний спрей Лензетто забезпечує стабільну системну доставку естрадіолу при мінімальному системному навантаженні, що дозволяє ефективно контролювати симптоми менопаузи у перименопаузі та постменопаузі. Його дія не залежить від кишкового метаболізму, що знижує ризик формування активних метаболітів і потенційного естроген-залежного дисбіозу. Клінічні дослідження демонструють високу ефективність і переносимість препарату при тривалому застосуванні, а також стабільну плазмову концентрацію естрадіолу, що дозволяє індивідуалізувати терапію. Спрей Лензетто є науково обґрунтованим і безпечним інструментом персоналізованої гормонозамісної терапії.

Ключові слова: мікробіом, естрогени, трансдермальний спрей Лензетто, менопауза, безпечна МГТ.

MICROBIOME, ESTROGENS, AND TRANSDERMAL LENZETTO SPRAY: A SAFE STRATEGY FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY

A. A. Sukhanova

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

Resume

The transdermal Lenzetto spray provides stable systemic estradiol delivery with minimal systemic burden, effectively controlling menopausal symptoms in perimenopausal and postmenopausal women. Its mechanism is independent of gut metabolism, reducing the risk of active metabolite formation and potential estrogen-dependent dysbiosis. Clinical studies demonstrate high efficacy and tolerability during long-term use, as well as stable plasma estradiol concentrations that allow individualized therapy. Lenzetto spray represents a scientifically validated and safe tool for personalized hormone replacement therapy.

Key words: microbiome, estrogens, transdermal spray Lenzetto, menopause, safe hormone replacement therapy.

Упродовж останнього десятиліття зростає кількість досліджень, які демонструють тісний взаємозв'язок між кишковим мікробіомом та ендокринною системою. Одним із ключових функціональних компонентів цієї взаємодії є естроболом (estrobolome) — сукупність бактеріальних генів кишкового мікробіому, які беруть участь у метаболізмі естрогенів і можуть регулювати їх системну біодоступність [Plottel & Blaser, 2011; Kwa et al., 2016; Larnder A. N. et al., 2025]. Естрогени після системної циркуляції піддаються біотрансформації у печінці, де кон'югуються з глюкуроною або сульфатною групою та виводяться з жовчю у просвіт кишечника. У цьому стані гормони є біологічно неактивними. Однак бактерії кишкового

мікробіому можуть відновлювати їх активність за допомогою ферментів, зокрема β-глюкуронідази, β-глюкозидази та сульфатази, що беруть участь у декон'югації естрогенів [Plottel & Blaser, 2011; Larnder et al., 2025].

Декон'юговані естрогени можуть повторно всмоктуватися через кишкову стінку і повертатися у системний кровообіг. Цей процес формує ентерогепатичну циркуляцію естрогенів, яка відіграє важливу роль у підтриманні стабільної концентрації естрогенів у плазмі крові [Fuhrman et al., 2014; Kwa et al., 2016; Schreurs, M.P.H. et al., 2021]. Завдяки цьому кишковий мікробіом фактично виступає додатковим регулятором ендокринного гомеостазу, здатним модулювати

системну концентрацію статевих стероїдів. Дисбіоз кишкового мікробіому може змінювати активність ферментів естроболому та впливати на рівень циркулюючих естрогенів. Энтерогепатична циркуляція естрогенів є динамічним процесом, який може варіювати залежно від способу життя пацієнтки. Підвищена активність β-глюкуронідази сприяє посиленню декон'югації естрогенів та їх повторній реабсорбції, що потенційно може призводити до підвищення системної концентрації естрогенів [Kwa et al., 2016; Larnder et al., 2025]. Активність β-глюкуронідази є ключовим функціональним показником естроболому і визначає інтенсивність декон'югації естрогенів у кишечнику та їх повторну системну реабсорбцію. Вод-



ночас низка дієтичних, метаболічних та поведінкових факторів здатні знижувати активність цього ферменту, модулюючи естрогенний гомеостаз. Для клінічної практики ці фактори мають важливе значення, оскільки вони можуть впливати на системну біодоступність естрогенів і, відповідно, на ефективність гормональної терапії. Таким чином, активність β-глюкуронідази значною мірою залежить від складу кишкового мікробіому, дієти, метаболічного стану організму та деяких фармакологічних факторів.

Активність β-глюкуронідази підвищується при збільшенні чисельності бактерій, які експресують відповідні гени та здатні активно декон'югувати естрогени у кишечнику: *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*. Дослідження показали, що вищий рівень цих мікроорганізмів корелює з підвищеним рівнем естрогенів у сечі та плазмі у жінок у постменопаузі [Fuhrman B. J. et al., 2014].

Харчування є одним із найсильніших факторів, що збільшують активність β-глюкуронідази: дієти з високим вмістом тваринних жирів і низьким вмістом рослинної клітковини сприяють, саме таке харчування забезпечує зростання бактерій родів *Bacteroides* та *Clostridium*. Натомість високий рівень клітковини асоціюється зі зниженням активності цього ферменту [Plottel C. S. et al., 2011; Kwa M. et al., 2016]. Ожиріння, метаболічні порушення також асоціюються зі змінами мікробіоти, які можуть збільшувати активність β-глюкуронідази [Baker J. M. et al., 2017].

Парадоксально, але високі концентрації естрогенів можуть стимулювати мікробні популяції, що беруть участь у їх метаболізмі. Це створює позитивний зворотний зв'язок, у якому збільшення субстрату (естрогенів) стимулює бактерії естроболому. У дослідженнях показано, що рівень естрогенів корелює з різноманіттям бактерій, які мають гени β-глюкуронідази [Fuhrman B. J. et al., 2014]. Деякі фармакологічні препарати можуть модулювати активність β-глюкуронідази через вплив на мікробіом: антибіотики можуть тимчасово знижувати активність ферменту через редукцію мікробіоти, після відновлення мікробіому може відбуватися компенсаторне підвищення активності ферментів. Крім того, певні препарати метаболі-

зуються з утворенням глюкуронідів, що стимулює бактеріальну ферментативну активність [Larnder et al., 2025]. Низький рівень коротколанцюгових жирних кислот (SCFA), особливо бутират, які підтримують бар'єрну функцію кишечника і регулюють склад мікробіоти, може сприяти зростанню бактерій, що продукують β-глюкуронідазу [Koh A. et al., 2016]. Підвищення рівня SCFA сприяє зменшенню дисбіозу та може знижувати активність бактерій, які продукують β-глюкуронідазу [Koh A. et al., 2016].

Клітковина здатна безпосередньо зв'язувати кон'юговані естрогени у кишечнику та зменшувати їх реабсорбцію, що призводить до збільшення фекальної екскреції стероїдів. Класичні метаболічні дослідження показали, що підвищення споживання клітковини асоціюється зі зниженням активності β-глюкуронідази та зменшенням циркулюючих рівнів естрогенів [Adlercreutz et al., 1987; Plottel & Blaser, 2011]. Тому дієта з високим вмістом рослинної їжі (включаючи середземноморську та вегетаріанську) асоціюються з: вищим рівнем SCFA, більшою часткою бактерій родів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, зниженням активності ферментів, що беруть участь у декон'югації стероїдів та вторному потраплянню їх в системний кровообіг (не підвищують рівень естрогенів в крові) [Baker J. M. et al., 2017].

Поліфенольні сполуки, що містяться у фруктах, ягодах, зеленому чаї та какао, здатні модулювати активність ферментів кишкової мікробіоти. Експериментальні дослідження показали, що деякі поліфеноли можуть інгібувати β-глюкуронідазу та одночасно стимулювати зростання бактерій, які продукують SCFA. До таких сполук належать: епігалокатехін-галат (зелений чай), ресвератрол (виноград, ягоди), кверцетин (яблука, цибуля) [Selma M. V. et al., 2009].

Регулярна фізична активність є важливим фактором, що модулює структуру кишкового мікробіому. У спортсменів та фізично активних осіб спостерігається: вищий рівень бактеріального різноманіття, збільшення кількості бактерій-продуцентів SCFA, покращення метаболічної функції мікробіоти [Clarke S. F. et al., 2014]. Естрадіол є ключовим регулятором енергетичного метаболізму скелетних м'язів і впливає на численні сигнальні шляхи, що визначають інсу-

лінову чутливість, функцію мітохондрій та використання енергетичних субстратів під час фізичного навантаження. Сучасні молекулярні дослідження демонструють, що ефекти естрогенів реалізуються через ядерні рецептори та мембранні сигнальні каскади PI3K/Akt і AMPK, які безпосередньо модулюють метаболічні процеси в міоцитах. Скелетні м'язи є основним органом утилізації глюкози, забезпечуючи до 70–80 % інсулін-залежного поглинання глюкози. Ключову роль у цьому процесі відіграє транспортер GLUT-4. Естрадіол здатний модулювати експресію та транслокацію GLUT-4 через активацію сигнального каскаду PI3K/Akt після зв'язування з естрогеновими рецепторами α (ERα). У клітинних моделях було показано, що естрадіол підвищує фосфорилування Akt та стимулює переміщення GLUT-4 до плазматичної мембрани, що призводить до збільшення інсулін-стимульованого транспорту глюкози [Campello et al., 2017]. Додатково експериментальні дослідження на тваринних моделях демонструють, що активація ERα може посилювати інсулінову сигналізацію через пряму взаємодію рецептора з PI3K, що підвищує рівень фосфорилування Akt та збільшує транспортування глюкози у м'язову клітину. Водночас ефекти естрадіолу є контекст-залежними. За умов гіперестрогенемії, наприклад під час вагітності, описано зниження експресії GLUT-4 у скелетних м'язах та розвиток інсулінорезистентності, що свідчить про складну гормональну регуляцію глюкозного гомеостазу. Молекулярні дослідження також показують різні функціональні ролі естрогенових рецепторів. Активація ERα зазвичай асоціюється з покращенням глюкозного метаболізму, тоді як стимуляція ERβ може знижувати експресію GLUT-4 та погіршувати толерантність до глюкози. Таким чином, баланс сигналізації ERα/ERβ є критичним фактором, що визначає вплив естрогенів на інсулінову чутливість скелетних м'язів. [Campello R. S. et al., 2017; Barros R. P. et al., 2008].

Мітохондрії відіграють центральну роль у метаболічному здоров'ї м'язової тканини. Накопичені дані свідчать, що естрадіол стимулює мітохондріогенез, покращує окисне фосфорилування та знижує утворення реактивних форм кисню. Експериментальні дослідження показали, що введення 17β-естрадіолу підвищує експресію маркерів міто-



хондріальної біогенези та динаміки в скелетних м'язах, а також покращує функціональні параметри мітохондрій [Capllonch-Amer et al., 2014]. На молекулярному рівні ці ефекти пов'язані з регуляцією генів, що контролюють мітохондріальний метаболізм. Зокрема, через ER α регулюється експресія Polg1 гена, що кодує мітохондріальну ДНК-полімеразу γ , необхідну для реплікації мітохондріальної ДНК. Порушення сигналізації ER α призводить до дефектів мітохондріальної функції та метаболічних розладів у скелетних м'язах. Крім того, естрадіол здатний безпосередньо змінювати фізико-хімічні властивості мітохондріальних мембран та підвищувати активність комплексів I і I+III дихального ланцюга, що покращує ефективність окисного фосфорилування і знижує утворення H₂O₂. У сукупності ці механізми пояснюють, чому у жінок репродуктивного віку часто спостерігається вища мітохондріальна функція та кращий метаболічний профіль у скелетних м'язах [Capllonch-Amer G. et al., 2014; Maher A. C. et al., 2010; Bosch A. N., 2012].

Таким чином, зниження продукції естрогенів у період менопаузи супроводжується значними змінами структури мікробіоти. У дослідженнях показано, що жінки у постменопаузі мають нижче альфа-різноманіття кишкового мікробіому, що може впливати на активність естроболому. Зменшення рівня естрогенів також асоціюється зі змінами співвідношення основних бактеріальних філумів, насамперед *Firmicutes* та *Bacteroidetes*, що пов'язано з метаболічними порушеннями, характерними для постменопаузального періоду. Крім структурних змін мікробіоти, відбувається зниження продукції ключових бактеріальних метаболітів, зокрема SCFA, які відіграють важливу роль у підтриманні бар'єрної функції кишкового епітелію, регуляції імунної відповіді та метаболічного гомеостазу. Зниження концентрації SCFA, зокрема бутирату, може призводити до порушення бар'єрної функції кишківника, підвищення його проникності та формування низькорівневого системного запалення. Цей процес асоціюється з підвищеним ризиком розвитку кардіометаболічних захворювань, остеопорозу та когнітивних змін у постменопаузі [Koh et al., 2016; Fuhrman et al., 2014; Baker et al., 2017; Lin F. et al., 2025].

На відміну від постменопаузи, перименопауза характеризується значними коливаннями рівнів естрогенів і прогестерону. Ці гормональні флуктуації можуть впливати на структуру та функціональну активність кишкового мікробіому. Коливання гормонального профілю супроводжуються змінами активності естроболому та динамікою бактеріальних популяцій, що беруть участь у метаболізмі статевих стероїдів. Деякі дослідження демонструють, що рівні циркулюючих естрогенів позитивно корелюють з різноманіттям кишкової мікробіоти, що свідчить про двосторонню регуляцію між мікробіомом та ендокринною системою [Finnegan Y. E. et al., 2024]. Крім того, зміни мікробіоти можуть впливати на метаболічні параметри організму, включаючи накопичення вісцеральної жирової тканини та розвиток інсулінорезистентності, що часто спостерігається у перименопаузальному періоді [Baker et al., 2017].

Взаємодія між мікробіомом і естрогенами має важливі клінічні наслідки для вибору форми менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Пероральні естрогени піддаються інтенсивному печінковому первинному ефекту метаболізму, що призводить до утворення великої кількості метаболітів та значних коливань концентрації гормонів у крові [Lippert T. H. et al., 1998]. Натомість трансдермальні форми естрадіолу доставляють гормон безпосередньо у системний кровотік через шкіру, минаючи печінковий метаболізм і кишкову ентерогепатичну циркуляцію, що забезпечує більш стабільні концентрації гормону у плазмі [Kopper N. W. et al., 2008]. Це має кілька клінічно важливих переваг для трансдермальних форм МГТ: стабільніший рівень естрадіолу у крові, який не залежить від впливу кишкового мікробіому, від стану ферментної системи печінки, фізіології жовчного міхура, менший вплив на печінковий синтез білків коагуляції та ліпідний метаболізм.

Останні дослідження також демонструють, що гормональна терапія може впливати на структуру мікробіому, потенційно сприяючи відновленню більш сприятливого бактеріального профілю у постменопаузальних жінок [Dothard M. I. et al., 2023]. Сучасні дані свідчать про те, що кишковий мікробіом є важливим фактором, який може моду-

лювати біодоступність естрогенів і впливати на клінічний перебіг менопаузального переходу. Для лікарської практики це означає, що дисбіоз може впливати на метаболізм естрогенів і вираженість симптомів клімаксу, а стан мікробіому може змінювати фармакокінетику пероральних гормональних препаратів. Тому трансдермальні форми естрадіолу можуть забезпечувати більш передбачувану системну дію, незалежно від кишкового мікробіому.

З огляду на це, вибір форми МГТ, яка мінімізує вплив кишкового метаболізму і забезпечує стабільну системну експозицію естрадіолу, може мати важливе значення для оптимізації лікування жінок у перименопаузі. Рациональне призначення МГТ передбачає не лише формальну оцінку наявності протипоказань, але й глибоке розуміння індивідуального клінічного профілю пацієнтки, включаючи особливості метаболічного, кардіоваскулярного, ендокринного статусу та стану мікробіома. Такий підхід дозволяє не лише ефективно контролювати вазомоторні симптоми та інші прояви естрогенного дефіциту, а й підтримувати системні фізіологічні процеси, зокрема збереження мінеральної щільності кісткової тканини, підтримку кардіометаболічного гомеостазу та стабілізацію психоемоційного стану. Накопичені клінічні дані свідчать, що своєчасно призначена МГТ, особливо у так званому «терапевтичному вікні», може мати нейтральний або навіть сприятливий вплив на кардіометаболічні параметри за умови правильного відбору пацієнток і вибору фармакологічної форми препарату. Тому лікування повинно ґрунтуватися на принципах доказової медицини та включати регулярну клінічну переоцінку співвідношення потенційної користі та можливих ризиків терапії. Такий динамічний підхід до ведення пацієнток дозволяє оптимізувати терапевтичний ефект МГТ, водночас мінімізуючи ймовірність небажаних подій та ускладнень [Trémollières F. A. et al., 2022].

Вибір трансдермальної форми естрогену забезпечує значні переваги саме через мінімізацію взаємодії з естроболомом та кишково-печінковим метаболізмом. У перименопаузі та ранній постменопаузі рівень естрогенів коливається, а активність естроболому може бути нестабільною. Це створює



додаткову варіабельність системної експозиції гормону при пероральних формах МГТ, що може призводити до коливань біологічної дії естрогенів та підвищеного ризику тромботичних або метаболічних ускладнень [Plottel & Blaser, 2011; Baker et al., 2017]. Трансдермальна форма дозволяє досягати передбачуваного і стабільного рівня естрадіолу в системному кровотоці, обминаючи печінковий «перший шлях метаболізму» і значною мірою не залучаючи β-глюкуронідазу естроболому. Це має низку практичних клінічних наслідків:

- збереження гемостазу та мінімальний ризик тромбозів. Перехід на трансдермальний шлях введення естрогенів зменшує стимуляцію печінкових факторів згортання та підтримує нормальні рівні антитромбіну III і інших коагуляційних білків, що особливо важливо для жінок із підвищеним тромботичним ризиком [Canonico et al., 2007; Straczek et al., 2005];
- стабілізація кардіометаболічного профілю. Трансдермальні естрогени менш впливають на ліпідний профіль, інсулінорезистентність та системне запалення, що також пов'язано із обхідним шляхом введення та відсутністю прямої взаємодії з активністю естроболому [Laliberté F. et al., 2018; Hugon-Rodin J. et al., 2021];
- підтримка фізіологічної дії естрадіолу на м'язи та метаболізм. Стабільна системна експозиція естрадіолу сприяє оптимальній регуляції мітохондріальної функції у скелетних м'язах, підвищує чутливість до інсуліну та підтримує окиснення жирних кислот під час фізичного навантаження, що має пряме значення для активних жінок [Qiao et al., 2021; Barros & Gustafsson, 2011];
- мінімізація коливань естрогенів, пов'язаних із естроболомом.

Оскільки пероральні форми естрогенів залежать від складу та активності мікробіому, будь-які дисбіотичні зміни або дефіцит специфічних таксонів, таких як *Lactobacillus* або *Akkermansia*, можуть призвести до нестабільної системної концентрації гормону. Трансдермальна МГТ значною мірою усуває цю залежність, роблячи терапію більш передбачуваною та контрольованою [Kwa et al., 2016; Fuhrman et al., 2014]. Стабільний системний рівень естрадіолу трансдермально асоціюється зі зниженням рівня прозапальних цитокінів та підтримкою

антивірусного захисту клітин, що є важливим фактором для жінок із ризиком системного запалення або після перенесених інфекцій, зокрема COVID-19 [Mwimanzi et al., 2022; Johansson et al., 2024].

Доведено, що як пероральні, так і трансдермальні естрогени підвищують рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та знижують рівень загального холестерину і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [Sacks & Walsh, 1994; Hagggi et al., 1997; Shulman et al., 2003]. Однак шлях введення визначає якість ліпідних змін та вплив на тригліцериди. Пероральні естрогени стимулюють печінку, підвищуючи синтез тригліцеридів і формуючи дрібні, щільні та багаті на тригліцериди ЛПНЩ, які швидше окислюються та сприяють судинному запаленню [McNamara et al., 1992; Wakatsuki et al., 2002; Ehara et al., 2001]. Одночасно зростає синтез сироваткового амілоїду А і С реактивного білка, що порушує антиатерогенну функцію ЛПВЩ і підтримує запальний процес [Liang et al., 1996; Kisilevsky & Subrahmanyam, 1992; Van Baal et al., 1999; Weissberger et al., 1991; Pasceri et al., 2000]. Трансдермальна доставка естрадіолу обминає печінку та метаболізм першого проходження, що особливо важливо при метаболічно-асоційованій стеатичній хворобі печінки, при надлишковій вазі, ожирінні, хронічному панкреатиті. Трансдермальні форми естрогенів забезпечують:

- збереження фізіологічної структури ЛПНЩ — більші частки, менше тригліцеридів, менш схильні до окислення [Wakatsuki et al., 2002];
- нейтральний вплив на тригліцериди [Menon & Vongpatanasin, 2006];
- збереження антиатерогенної функції ЛПВЩ без підвищення SAA [Abbas et al., 2004];
- нейтральний або знижувальний вплив на СРБ, підтримуючи протизапальні та судиннопротекторні ефекти [Sattar et al., 1999; Decensi et al., 2002].

У жінок із гіпертригліцеридемією або метаболічним синдромом із абдомінальним ожирінням трансдермальна МГТ забезпечує більш сприятливий кардіометаболічний профіль. Наприклад, у дослідженні (n = 368) поширеність метаболічного синдрому 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]. Трансдермальна МГТ демонструє значні переваги перед пероральними формами з точки зору ліпідного, протизапального та кардіометаболічного профілю, що особливо важливо для активних жінок у перитамеменопаузі. Під час менопаузи гормональні зміни та зсув складу тіла сприяють вісцеральному ожирінню, що підвищує ризик серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та метаболічного синдрому.

Трансдермальна МГТ має клінічну перевагу:

- безпека при ожирінні: не підвищує ризику тромботичних подій навіть при індексі маси тіла > 30 кг/м², на відміну від пероральних форм [Palacios S. et al., 2024; NICE, 2024];
- нижчі дози гормонів: естрадіол потрапляє безпосередньо у системний кровотік, минаючи печінку, що зменшує побічні ефекти, такі як болючість молочних залоз і аномальні кровотечі [Hirvonen, 1997];
- збереження гормонального балансу та сексуальної функції: трансдермальна МГТ практично не підвищує рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), зберігаючи рівень вільного тестостерону та нормальну сексуальну активність [Campagnoli et al., 1993; Vehkavaara et al., 2000; Samisoe, 2001].

Таким чином, трансдермальна МГТ поєднує кардіопротекцію, метаболічні переваги та підтримку сексуальної функції, що робить її оптимальним вибором для жінок у перименопаузі та постменопаузі, особливо з ожирінням або клінічно значущою сексуальною дисфункцією. А з огляду на роль кишкового метаболізму та мікробіома у системній біодоступності естрогенів, вибір саме трансдермальних форм естрадіолу забезпечує потрапляння гормону безпосередньо у системний кровотік, минаючи перше проходження крізь печінку і активний метаболізм у кишечнику, що дозволяє підтримувати стабільні терапевтичні концентрації при низьких системних дозах, тому що немає залежності від мікробіома складу та стану кишківника.

Лензетто — єдиний в Україні трансдермальний спрей з естрадіолом для лікування помірних та тяжких вазомо-



Лензетто®

біоіdentичний 17 β -естрадіол,
трансдермальний спрей,
для замісної гормональної терапії



GEDEON RICHTER



Невидима інновація — відчутний результат

Склад: діюча речовина: естрадіол; 1 доза спрею (90 мкл) містить естрадіолу 1,53 мг (у вигляді естрадіолу гемігідрату 1,58 мг); допоміжні речовини: октисалат (2-етилгексилсаліцилат), етанол 96%. **Лікарська форма.** Спрей трансдермальний, розчин. **Фармакотерапевтична група.** Статеві гормони та модулятори статевої системи. Естрогени. Природні і напівсинтетичні естрогени. Код АТХ G03C A03. **Показання.** Безперервна замісна гормональна терапія (ЗГТ) при наявності симптомів естрогенної недостатності у жінок в період постменопаузи (у жінок з відсутністю менструальних кровотеч протягом не менше 6 місяців або жінок з хірургічною менопаузою зі збереженою або видаленою маткою). Досвід лікування жінок віком понад 65 років обмежений. **Протипоказання.** Діагностований чи підозрюваний рак молочної залози або наявність даного захворювання в анамнезі; встановлена чи підозрювана естрогензалежна злоякісна пухлина або наявність даного захворювання в анамнезі (в т. ч. рак ендометрія); вагінальна кровотеча невідомої етіології; невеличкова гіперплазія ендометрія; венозні тромбоемболічні захворювання в анамнезі або в даний час (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії); діагностовані тромбофілічні розлади (наприклад, дефіцит протейну С, протейну S або антитромбіну, див. розділ

«Особливості застосування»); артеріальні тромбоемболічні ускладнення в анамнезі або в даний час (в т. ч. стенокардія, інфаркт міокарда); гострі захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, при яких показники функції печінки не нормалізувалися; порфірія; підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати і не заморозувати! Зберігати в недоступному для дітей місці. Після початку застосування зберігати при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати і не заморозувати! Вогнебезпечно! Зберігати подалі від відкритого полум'я та нагрівальних приладів. **Упаковка.** 8,1 мл розчину (56 доз) у скляному флаконі, який забезпечений дозуючим насосом з розпилювачем і активатором та поміщений в аплікатор з конічним купольним отвором, що закривається кришкою, яка має з внутрішньої сторони поглинаючу прокладку; 1 аплікатор в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Геден Ріхтер Румунія А.Т. Р. п. **МОЗ України:** № UA/17185/01/01. Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Представництво «Ріхтер Геден» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

торних симптомів у перименопаузі та постменопаузі. Одна доза спрею Лензетто (90 мкл) містить 1,53 мг естрадіолу гемігідрату, хімічно і біологічно ідентичного до ендogenous естрадіолу [Panay N. et al., 2010], а складники спрею (октисалат та 96 % етанол) покращують проникнення через шкіру [Thomas B. J. et al., 2004]. Технологія MDTs (Metered-Dose Transdermal Spray) забезпечує точність дозування, мінімальні коливання плазмових концентрацій естрадіолу та утворення локального депо в дермі, з якого гормон поступово надходить у капіляри [Buster et al., 2008]. Фармакокінетика Лензетто демонструє стабільні плазмові концентрації при 1–3 розпиленнях: 36–57 пг/мл, без пропорційного підвищення при збільшенні доз, що гарантує безпечну терапію [Morton T. L. et al., 2009]. Трансдермальне введення Лензетто дозволяє:

- мінімізувати вплив на печінку та синтез тромбогенних факторів, знижуючи ризик венозних тромбоемболічних ускладнень;
- зберегти антиатерогенну функцію ЛПВЩ і нормальний ліпідний профіль [Sacks & Walsh, 1994; Hanggi et al., 1997; Shulman et al., 2003];
- уникнути надмірного підвищення ГЗСГ і зберегти фізіологічний рівень вільного тестостерону, що підтримує сексуальну функцію [Camragnoli et al., 1993; Vehkavaara et al., 2000; Samisoe, 2001];
- зменшити системні побічні ефекти — болочість молочних залоз, аномальні кровотечі [Hirvonen, 1997].

Трансдермальний спрей Лензетто забезпечує стабільне надходження естрадіолу, що підтримує баланс мікробіома, мінімізує утворення біоактивних метаболітів та потенційно запобігає естроген-залежній дисбіотичній активації кишкового ентеро-мікробіому, яка може впливати на системну інсулінову чутливість і кардіометаболічний ризик [Plottel & Blaser, 2011; Baker J. M. et al., 2017]. Клінічний ефект препарату визначається не абсолютною дозою, а стабільною

концентрацією естрадіолу в плазмі, що досягається за рахунок формування депо в дермі. Пряме порівняння фармакокінетики таблетованих форм МГТ, трансдермальних гелів та спрею Лензетто наразі відсутнє, тому орієнтуватися слід на дані концентрацій гормону в сироватці та клінічної ефективності у контролі вазомоторних симптомів, враховуючи відмінності шляху введення, метаболізму та біодоступності. У клінічних дослідженнях вивчали безпеку спрею Лензетто у дозах 1–3 розпилення у жінок у постменопаузі. Ці дози забезпечують терапевтичні рівні естрадіолу без ознак гіперестрогенії [Buster et al., 2008]. Проспективне неінтервенційне дослідження за участю 451 жінки у постменопаузі (середній вік – $54,3 \pm 7,4$ року) у 52 гінекологічних практиках Німеччини показало статистично значуще покращення всіх 11 пунктів Menopause Rating Scale II (MRS II) через 3, 6 та 12 місяців лікування ($p < 0,0001$), включно з припливами та нічним потовиділенням [Hadjj et al., 2024]. На 12-му місяці 81,4 % пацієнок повідомили про покращення «гарячих приливів» і пітливості, а задоволеність терапією залишалася високою — 73 % пацієнок та 77 % лікарів. Побічні ефекти були рідкісні та легкі (головний біль $n = 6$, нудота $n = 4$, запаморочення $n = 4$, свербіж у місці нанесення $n = 3$) і не вимагали припинення терапії.

Механізм дії Лензетто ґрунтується на формуванні дермального депо естрадіолу, що забезпечує його поступове й стабільне вивільнення у системний кровотік протягом 24 годин. Це підтримує терапевтичні концентрації гормону при мінімальному системному навантаженні, обмежує утворення неактивних метаболітів та дозволяє персоналізувати лікування, знижуючи ризик побічних ефектів і підтримуючи кардіометаболічну та ендокринну безпеку, включно зі стабілізацією мікробіома [Buster et al., 2008; Morton et al., 2009; Hadji et al., 2024].

Трансдермальна форма спрею Лензетто ефективна як у монотерапії, так і в комбінованій МГТ. Монотерапія спрею Лензетто показана після тотальної гістеректомії, коли відсутній ризик ендометріальної гіперплазії, тоді як у жінок із збереженою маткою вона не рекомендована (тільки комбінована терапія з прогестероном, прогестинами). Комбінована терапія спрею Лензетто з прогестероном захищає ендометрій, дозволяє обирати циклічний або постійний режим залежно від клінічної ситуації та переваг пацієнтки і забезпечує тривалий контроль симптомів при мінімальному ризику побічних ефектів. Спрей Лензетто особливо ефективний при посиленні вазомоторних симптомів, наприклад, під час стресу або при переході з інших форм МГТ. Тимчасове збільшення дози до 2–3 розпилень дозволяє швидко відновити стабільний рівень естрадіолу та контролювати симптоми. Після припинення терапії гормон продовжує вивільнятися з дермального депо, знижуючи ризик раптового повернення симптомів.

Стартова доза спрею Лензетто — одне розпилення на день із можливістю титрування залежно від індивідуальної відповіді, що дозволяє використовувати найнижчу ефективну дозу та зменшити ризик проривних кровотеч і підвищеної чутливості молочних залоз [Buster et al., 2008; Lobo, 2004].

Таким чином, трансдермальний спрей Лензетто забезпечує контрольовану доставку естрадіолу, стабільні плазмові концентрації, мінімальне системне навантаження та високу клінічну ефективність, тому що його дія фактично не залежить від кишкового мікробіома та екобіома, харчування. Це робить його науково обґрунтованим і оптимальним інструментом персоналізованої гормонозамісної терапії у перименопаузі та постменопаузі.

Відомості про автора

Ауріка Альбертівна Суханова — д. мед. н., професор кафедри репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ імені П.Л. Шупика, Заслужений лікар України, автор 146 наукових робіт, 7 патентів на винахід; член правління ГО «Асоціація кольпоскопії та цервікальної патології»; член ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»; член Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE); член міжнародного товариства інфекційних хвороб в акушерстві та гінекології (ISIDOG); Член Товариства ендометріозу та захворювань матки (SEUD)

