

Безпека менопаузальної гормональної терапії при використанні трансдермальних шляхів введення гормонів

О. О. Білодід

Кафедра онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги Харківського національного медичного університету, Медичний центр «Молекула», м. Харків

Резюме

Клінічні рекомендації з менопаузи в різних країнах підтверджують, що менопаузальна гормональна терапія (МГТ) є найефективнішим методом лікування симптомів під час менопаузи. Корекцію симптомів можна здійснювати за допомогою гормональної та негормональної терапії. Показання до призначення МГТ постійно переглядаються. Нині, коли мова йде про користь чи ризики застосування МГТ, в першу чергу розглядають саме трансдермальні шляхи введення естрогенів, як монотерапію (за наявності показань) або у складі комбінованої терапії симптомів клімаксу (циклічна або пролонгована) з індивідуальним вибором прогестину. Лензетто — єдиний представник трансдермального шляху введення естрогенів у формі спрею з особливою трансдермальною системою розпилення.

Ключові слова: спрей, Лензетто, менопаузальна гормональна терапія, клімакс, менопауза.

SAFETY OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY WHEN USING TRANSDERMAL ROUTES OF HORMONE ADMINISTRATION

О. О. Bilodid

Department of oncology, radiation therapy, oncosurgery and palliative care of the Kharkiv National Medical University "Molekula" Medical Center, Kharkiv

Summary

Clinical recommendations on menopause in various countries confirm that menopausal hormone therapy (MHT) is the most effective treatment for menopausal symptoms. Correction of symptoms can be carried out with the help of hormonal and non-hormonal therapy. Indications for the appointment of MHT are constantly reviewed. Currently, when it comes to the benefits or risks of using MHT, the transdermal routes of estrogen administration are first of all considered, as monotherapy (if indicated) or as part of combined therapy of menopause symptoms (cyclic or prolonged) with an individual choice of progestin. Lenzetto is the only representative of the transdermal way of introducing estrogens in the form of a spray with a special transdermal spraying system.

Key words: spray, Lenzetto, menopausal hormone therapy, climax, menopause.

Менопаузальний перехід, менопауза, постменопауза — це фізіологічні процеси. Також існують інші стани — первинна недостатність яєчників і рання менопауза. Рання менопауза настає у віці до 45 років. Первинна недостатність яєчників (ПНЯ) — це припинення функції яєчників у віці до 40 років, проте ці вікові параметри підходять не для всіх груп населення, тож бажано статистично їх визначати окремо до кожної країни / популяції.

Жінки по-різному сприймають ці періоди життя та їй підходить в консультуванні також мають свої особливості. Зміни рівнів гормонів у період менопаузи

мають наслідки для здоров'я. Так, падіння рівня естрадіолу в період менопаузального переходу, перименопаузи, постменопаузи обумовлює низку несприятливих метаболічних ефектів і наслідків для здоров'я: метаболічні порушення, підвищене відкладення жиру в центральній частині живота (навіть у струнких жінок), інсулінорезистентність, підвищений ризик діабету 2 типу, серцево-судинні порушення, зміни функції ендотелію (порушення цілісності судин), більш несприятливий ліпідний профіль, втрату м'язової та кісткової маси та відповідні порушення (прискорення втрати кісткової маси, що відбувається саме перед

останніми менструальними циклами до виникнення менопаузи, чинить прямий або опосередкований вплив у розвиток саркопенії та підвищення ризику переломів), неврологічні зміни (проблеми з вербальною пам'яттю тощо).

Необхідність застосування гормональної або негормональної терапії визначається тяжкістю симптомів, співвідношенням користі та ризику, а також очікуваннями від лікування та побажаннями кожної жінки. Середній вік природної менопаузи в країнах із високим рівнем доходу становить 51,5 року з діапазоном від 45 до 55 років [1].



Лензетто®

біоідентичний 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 1,53 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; невиліковна 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 °C. Не охолоджувати і не заморожувати! Зберігати в недоступному для дітей місці. Після початку застосування зберігати при температурі не вище 25 °C. Не охолоджувати і не заморожувати! 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

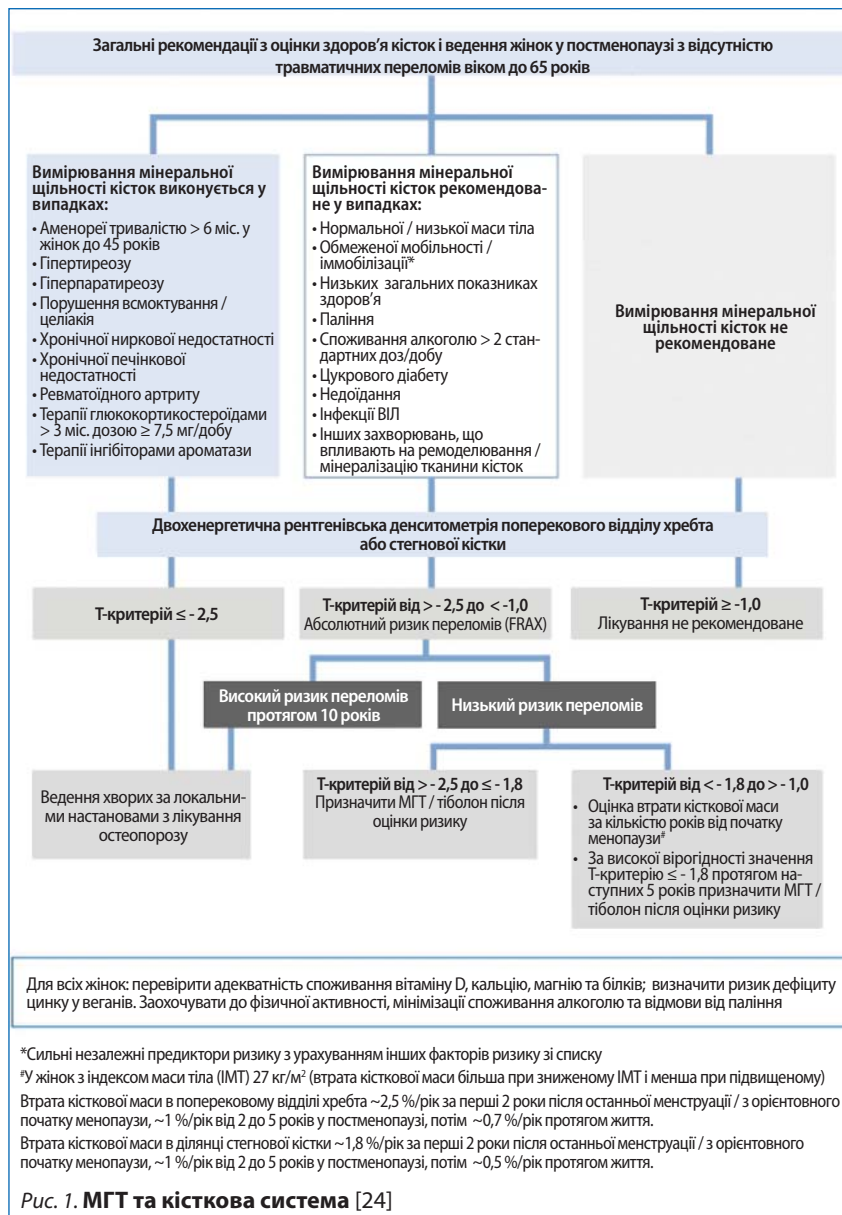


Рис. 1. МГТ та кісткова система [24]

Немає єдиної думки щодо віку, до якого має тривати менструація. Фактори, які пов'язані з пізньою менопаузою, включають стани, які супроводжуються гіперестрогенією, вищим від норми індексом маси тіла (ІМТ) і використанням пероральних контрацептивів [2–5]. В настанові від 2014 року вік більше 56 років, розглядали, як такий, що відповідає календарному — постменопаузі (середньостатистичне значення) [6]. Однак наразі існують дані про те, що вік настання менопаузи збільшується — старше від 58 років незалежно від наявності симптомів [7, 8].

Показаннями до призначення менопаузальної гормональної терапії є ПНЯ, або симптоми клімактерію, які змінюють

якість життя та здоров'я жінок. Насамперед це — вегето-судинні та ендокринні, а пізніше — урогенітальні симптоми [9–11]. Останнім часом все частіше у жінок з'являються скелетно-м'язові симптоми [12–14]. Наразі вони поки що не включені до рекомендацій, як основні показання до призначення менопаузальної гормональної терапії (МГТ) [15–19].

При фізіологічній менопаузі втрата кісткової маси прискорюється з початком менопаузального переходу і досягає піку приблизно через 2 роки після останньої менструації [20]. Загальна втрата кісткової маси для хребців поперекового відділу за 1 рік до і через 2 роки після останньої менструації становить близько 7,4 %, а для шийки стегнової кістки 5,8 % [20].

Необхідно враховувати, що багато жінок зі скелетно-м'язовими симптомами, які з'явилися вперше, отримують полегшення завдяки застосуванню МГТ. Настанови NICE Великої Британії та інші рекомендації [15, 21, 22] вказують на те, що МГТ може бути застосована для профілактики остеопорозу і переломів (МГТ ліцензована для цієї мети в багатьох країнах) [21, 23]. Однак в настановах з остеопорозу абсолютно відсутні рекомендації до призначення МГТ у жінок в клімактеричному періоді, що не мають виражених симптомів (переважно вегето-судинних) та страждають на остеопенію, з метою захисту від переломів. Відомо, що на загальний ризик переломів впливають також інші фактори крім гіпоестрогенії, зокрема структура та ступінь мінералізації кістки, вік, індекс маси тіла, рухливість, інші, зокрема ятрогенні фактори, які знижують мінералізацію кісток, наприклад, прийом глюкокортикостероїдів. Тому, коли саме розпочинати прийом МГТ з метою профілактики захворювань опорно-рухового апарату, згідно деяких настанов, залежить від розрахунку ризиків / імовірності виникнення серйозних переломів, які оцінюються за допомогою шкали (програми) FRAX (рис. 1) [25]. Але, на жаль, цей підхід є неефективним для багатьох здорових жінок віком до 65 років у постменопаузі [26, 27]. Корисність FRAX обмежена у жінок віком до 65 років, оскільки вона не враховує менопаузального статусу або використання МГТ. Рекомендація Американського медичного коледжу від 2023 року полягає в тому, що специфічну терапію для профілактики переломів слід призначати жінкам у постменопаузі з T-показником мінеральної щільності кісток (МЩК) $\leq -2,5$ та жінкам віком > 65 років з низькою кістковою масою (в цьому віці вже мова не йде про первинне призначення МГТ) [28]. Даних щодо медикаментозного втручання у жінок у постменопаузі віком < 65 років з остеопенією, у яких за даними FRAX не виявлено високого ризику переломів, досить мало. Для жінок у постменопаузі, які не були ідентифіковані як такі, що мають високий ризик переломів за даними FRAX, жодне дослідження наразі не надало чітких порогових значень T-оцінки для початку МГТ винятково з метою профілактики переломів. Є пропозиція, враховуючи епідеміологічні данні втрати



кісткової маси залежно від віку, розглядати призначення МГТ у всіх жінок з остеопенією віком до 65 років, беручи до уваги інші фактори ризику переломів та дані Т-показника периферичні, або шийки стегна — -1,8, або нижче. Т від 1,8 — є точкою відсікання, після якої ризик переломів збільшується у жінок у постменопаузі віком до 65 років. При застосуванні цього порогового значення необхідно враховувати як індивідуальний ІМТ, так і час, що минув з моменту настання менопаузи. Було показано, що МГТ запобігає втраті кісткової маси та попереджає переломи у всіх жінок у постменопаузі, незалежно від МЩК та інших чинників ризику [29]. У безсимптомних жінок в постменопаузі віком до 65 років із Т-критерієм -1,8 або менше використання МГТ, імовірно, зменшить ризик переломів (користь переважає будь-який потенційний ризик).

Дослідження Women's Health Initiative чітко продемонструвало, що МГТ знижує частоту переломів хребців і нехребцеві переломи на 34 % (у дослідженні взяли участь 16 608 жінок віком ≥ 50 років). МГТ знизилася загальна кількість переломів у підгрупі жінок, у яких на вихідному рівні було виміряно МЩК (остеопороз був присутнім у 4 % у групі МГТ і у 6 % у групі плацебо). Важливо зазначити, що на зниження ризику переломів не впливали вік, ІМТ, паління, анамнез падінь, особистий і сімейний анамнез переломів, загальне споживання кальцію, використання МГТ в минулому, базова МЩК або сумарний показник ризику переломів [29].

Залишається дискусійним питання, що постійно підкріплюється новими дослідженнями, — це призначення МГТ до появи або при перших ознаках когнітивних порушень та при серцево-судинних ризиках або наявності певних відповідних захворювань. Загалом, когнітивні скарги (втома, головний біль, порушення пам'яті та концентрації тощо) самі по собі не вважаються показанням до призначення МГТ. Це пов'язано з тим, що наразі клінічні дослідження не продемонстрували об'єктивного поліпшення когнітивних функцій під час прийому МГТ порівняно з плацебо в постменопаузі [30]. Систематичні огляди та мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень не виявили переваг терапії

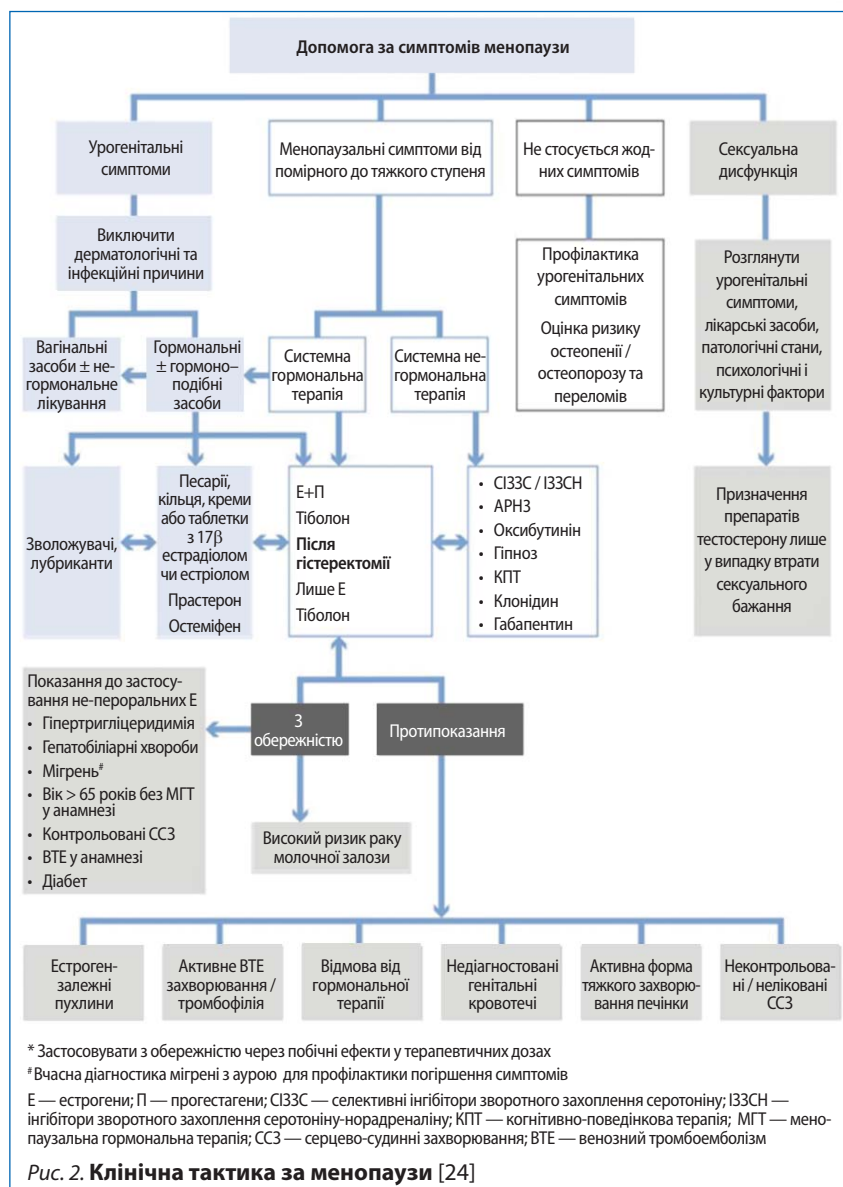


Рис. 2. Клінічна тактика за менопаузи [24]

естрогенами щодо симптомів депресії, як окремо, так і в поєднанні з прогестагеном, порівняно з плацебо у жінок у постменопаузі [31, 32]. Хоча існують дослідження з позитивними результатами у жінок в перименопаузі [32], однак вони є малочисельними, тому зарано робити висновки [31, 32].

Також необхідно зазначити, що результати призначення МГТ в період менопаузального переходу і в період постменопаузи, особливо, коли вона триває більше 2–5 років, відрізняються, особливо це стосується когнітивних і серцево-судинних ефектів. Кількість досліджень, пов'язаних саме з раннім призначенням МГТ недостатня. На результати досліджень також впливають такі чинники, як естрогени, що призначаються (еквінні або не еквінні),

а найважливіше — це який прогестин входить до складу МГТ, який шлях доставки гормонів (пероральний або трансдермальний) та їх дози. В більшості наявних досліджень, використовувався медроксипрогестерону ацетат, який має метаболічні та ендокринологічні негативні впливи та переважно пероральний шлях введення. Тому саме дослідження трансдермальних форм МГТ, мікронізованих прогестинів або дідрогестерону вкрай необхідні. Жінки часто відчувають низку інших симптомів, не перелічених у списку, які можуть покращитися або не покращитися при застосуванні МГТ. Пероральний прийом естрогенів пов'язаний з підвищеним ризиком венозного тромбоемболізму (ВТЕ), хоча абсолютний ризик невеликий для жінок віком до 60 років. Під час використання трансдермально-



го естрадіолу ризик ВТЕ взагалі нижчий чи відсутній, тому трансдермальним формам надають перевагу, коли у жінок підвищений ризик ВТЕ (курці, жінки з ожирінням, діабетом, обтяженим особистим та сімейним анамнезом тощо) [24]. Надмірна вага та ожиріння, дисліпідемія, а також паління, тромбози, інфаркти й інсульти в молодому віці — це основні, втім далеко не всі фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань [33].

Клінічні рекомендації з менопаузи в різних країнах підтверджують, що МГТ є найефективнішим методом лікування вегето-судинних симптомів (рис. 2.) [15–18, 21, 22].

Загальні підходи в питаннях призначення МГТ наступні:

- при призначенні естрогенів окремо (пероральна або трансдермальна некомбінована МГТ) для захисту ендометрія у жінок зі збереженою маткою призначається гестаген;
- жінкам, які зазнали гістеректомії, слід призначати терапію лише естрогенами, якщо в них в анамнезі немає помірного або тяжкого ендометріозу або субтотальної гістеректомії із залишковим ендометрієм у культі шийки матки;
- пероральний прийом естрогенів пов'язаний з підвищеним ризиком ВТЕ, хоча абсолютний ризик невеликий для жінок віком до 60 років;
- ризик ВТЕ нижчий / відсутній взагалі під час використання трансдермального естрадіолу, якому надають перевагу жінки з підвищеним ризиком ВТЕ (курці, жінки з ожирінням, діабетом тощо);
- рак молочної залози є протипоказанням до використання МГТ [24].

Існують відмінності між пероральними та трансдермальними формами естрогенів [24].

Переваги пероральних естрогенів: достатньо вивчені, зручні і дешеві для жінок.

Недоліки пероральних естрогенів:

- підвищений ризик ВТЕ та жовчнокам'яної хвороби;
- підвищений рівень тироїдзв'язуючого глобуліну — можливо виникне необхідність коригування дози тироксину;

- не можна призначати при підвищенні тригліцеридів, може значно підвищитись рівень тригліцеридів у крові;
- з обережністю необхідно призначати при хронічному панкреатиті, особливо, коли нещодавно мало місце загострення або воно досить часто повторюється.

Переваги трансдермальних препаратів естрадіолу:

- уникнення метаболізму в кишечнику і печінці при першому проходженні: не спостерігається жодних змін рівнів тиреотропного гормону, нульовий ефект впливу на білки згортання крові, особливо ті, що виробляються в печінці;
- низькі ризики ВТЕ, які прирівнюються до популяційних;
- зручність використання;
- нейтральний вплив на ліпіди крові.

Недоліки трансдермальних препаратів естрадіолу:

- гелі, пластирі можуть спричиняти подразнення шкіри та іноді загальну алергічну реакцію. Подразнення шкіри менш імовірно при використанні гелів та спрею;
- іноді погана абсорбція;
- жінки можуть забути змінити пластир двічі на тиждень.

Призначення МГТ завжди починається з низьких, мінімально ефективних доз, що приводить до зменшення ймовірності виникнення побічних ефектів. Загальні побічні ефекти естрогену включають нудоту (в основному виникає при пероральній терапії) і болючість молочних залоз (табл.). Кровотеча «прориву» не є несподіваною у перші 3 місяці безперервної комбінованої естроген-прогестагенної МГТ, іноді можуть виникати досить рясні кровотечі. Терапія гестагенами може викликати поганий настрій або дратівливість. У цьому випадку необхідно або зменшити дозу, або спробувати інший гестаген. Мікронізований прогестерон може поліпшити сон, а іноді й спричиняти сонливість, тому його слід приймати перед сном. Перехід від одного режиму МГТ до іншого (зміна шляхів введення перорального на трансдермальний, зміна прогестину) в багатьох випадках пом'якшує та нівелює побічні ефекти [34].

В оптимальному випадку жінки, які застосовують системну МГТ, повинні пройти медичний огляд через 3 місяці для оцінки полегшення інтенсивності симптомів і побічних ефектів, потім під час довгострокового контролю обстеження має проводитися не рідше одного разу на рік, можливо через 6 місяців.

За позапланової або тривалої кровотечі через 3–6 місяців після початку прийому МГТ, жінку необхідно обстежити (ультразвукове дослідження та / або біопсія за наявності показань). Слід переглянути необхідність постійної МГТ, зміни препарату та доз, шляхів введення гормонів.

Якщо симптоми зберігаються при пероральній терапії високими дозами естрогенів, немає сенсу збільшувати дозу понад рекомендовану максимальну. В даному випадку слід перейти на трансдермальний шлях введення. Якщо симптоми зберігаються при трансдермальній терапії високими дозами, необхідно перевірити рівень естрадіолу в сироватці, як доказ того, що має місце достатній рівень в крові за рахунок трансдермального шляху введення. Якщо пацієнт не реагує на адекватну дозу терапії, слід шукати іншу причину симптомів.

Трансдермальні форми естрогенів можна призначати пацієнтам з непереносимістю перорального застосування, порушеннями функціонування печінки, гіпертригліцеридемією, цукровим діабетом. Трансдермальні естрогени практично не впливають на фактори згортання крові, ліпопротеїни, глобулін, що зв'язує статеві гормони, печінкові ферменти та С-реактивний білок [35]. Ряд досліджень свідчать про зниження або навіть відсутність ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень при застосуванні трансдермального естрадіолу порівняно з використанням пероральних форм [36, 37].

Трансдермальні шляхи введення естрогенів у складі МГТ забезпечують терапевтичні рівні циркулюючого естрадіолу та демонструють клінічну ефективність у нижчих дозах, ніж при пероральному прийомі. Трансдермальний естрадіол — є найкращим у стратегії «мінімально можливої дози» при тривалому застосуванні, що було підтверджено в багатьох клінічних дослідженнях [37–40].



Таблиця. Дози препаратів для МГТ [24]

Препарат	Низька доза	Середня доза	Найвища доза
Кон'юговані естрогени (КЕ)	0,3–0,45 мг	0,625 мг	1,25 мг
17β-естрадіол	0,5 мг	1,0 мг	1,5–2,0 мг
Естрадіолу валерат	0,5 мг	1,0 мг	2,0 мг
Естріол	1,0–2,0 мг	—	—
Естрадіоловий пластр	25–37,5 мкг	50 мкг	75–100 мкг
Естрадіоловий гель	0,5 мг	1,0 мг	1,5 мг
Гель естрадіолу гемігідрату	0,75 мг (1 натискання)	1,5 мг (2 натискання)	2,75–3,0 мг (3–4 натискання)
Трансдермальний спрей естрадіолу гемігідрату	1,53 мг (1 натискання)	3,06 мг (2 натискання)	4,50 мг (3 натискання)

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

Препарат	У комбінації з низькими дозами естрогенів	У комбінації з середніми / високими дозами естрогенів
Дидрогестерон (перорально)	5 мг	10 мг
Мікронізований прогестерон (перорально)	200 мг (ефективність нижчої дози не встановлена)	200 мг
Медроксипрогестерону 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)
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
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

Тіболон	1,25–2,5 мг/добу
КЕ + базедоксифен	0,25 + 20 мг/добу

В Україні єдина форма естрогену у вигляді спрею з унікальною трансдермальною системою постачання — це Лензетто, що в 1 дозі спрею (90 мкл) містить естрадіол 1,53 мг (у вигляді естрадіолу гемігідрату 1,58 мг) (табл.). 17β-естрадіол є хімічно та біологічно ідентичним до ендогенного естраді-

олу (за хімічною і просторовою формою, характером зв'язків з рецепторами) [41]. До складу спрею Лензетто входить напівгідрат естрадіолу, який є активною формою 17β-естрадіолу, що виробляється природним шляхом і секретується яєчниками в пременопаузі [42].

До складу спрею Лензетто також входить октисалат (2-етилгексилсаліцилат) та етанол 96 %. Октисалат та спирт покращують проникнення через шкіру естрадіолу [43].

Протягом багатьох років октисалат широко використовується у виробництві дерматологічних продуктів, включаючи сонцезахисні креми, з метою покращення проникнення через шкіру. Октисалат запобігає втраті речовини зі шкіри. Він розчиняється у верхньому шарі шкіри і збільшує плинність (рідкий стан ліпідів) і проникність міжклітинних ліпідів, тим самим забезпечуючи швидкий транспорт естрадіолу в роговий шар. При використанні октисалату проникнення естрадіолу в шкіру збільшується приблизно на 30 %, що знижує кількість лікарського засобу, необхідного в препараті для досягнення системної терапевтичної дози порівняно з препаратом без октисалату. Наявність октисалату у складі спрею відрізняє його від гелів і пояснює зовсім інші фармакологічні властивості та комплаєнс [43]. Спирт також підсилює трансдермальне проникнення естрадіолу за рахунок зміни проникності через ліпідний бар'єр у роговому шарі шкіри [44].

Спрей Лензетто має інноваційну трансдермальну технологію розпилення (ТДТР) естрогенів (англ., MDTs). Технологія дозованого трансдермального розпилення за рахунок спрею забезпечує оптимальне поглинання та розподіл естрадіолу. Коли спрей Лензетто наноситься на шкіру, середній час висихання — до 90 секунд [45]. ТДТР спрею Лензетто забезпечує не тільки комфорт при застосуванні (простота використання, швидко всмоктується без відчуття липкості, відсутність подразнення, невеликий дозатор за розмірами), а також покращену пасивну трансдермальну доставку естрогену, можливість підбирати індивідуальну дозу і рівномірний розподіл у шкірі [46].

Починати терапію Лензетто необхідно з мінімальної дози — 1 натискання (табл.). Результати клінічних досліджень підтвердили, що це забезпечує достатню клінічно значущу дозу естрадіолу у системному кровотоку. Стійка концентрація досягається приблизно



після 7–8 днів застосування, як на одній так і двох чи трьох дозах без перепадів концентрацій (тобто рівні естрадіолу, ввечері попереднього дня і безпосередньо перед введенням нової дози препарату є однаковими). Корекція дози індивідуальна і може бути здійснена на 14 день або на 2–3–4 тиждів застосування [47]. Максимальна концентрація естрадіолу в крові (t_{max}) — дозволяє розрахувати час застосування препарату та призначити за кілька годин до максимальної появи симптомів: при одному і 2-х натисканнях — за 20 годин, при 3 натисканнях — за 18 годин [47]. Перехід з іншого препарату МГТ на Лензетто рекомендується починати з початкової дози — одне натискання спрею, незалежно від дози, яка використовувалась в іншому препараті (нижча доза може бути достатньою для лікування симптомів). Робити перерву між Лензетто та іншими препаратами МГТ необов'язково. Не проводилися порівняльні дослідження доз таблетованих препаратів МГТ, гелів та спрею Лензетто за фармакокінетичними характеристиками. Тому не рекомендовано порівнювати дози, а користуватись наступними даними, які вказані в таблиці. Дози Лензетто визначались в дослідженнях на основі рівнів естрогенів в крові і блокування симптомів клімактерію. Важливо відмітити, що ці дані (табл.) слід інтерпретувати обережно, тому що не завжди еквівалентність доз між різними продуктами МГТ може бути досягнута. Була також досліджена безпечність доз спрею Лензетто і не було відмічено стану гіперестрогенії, особливо у жінок в періоді постменопаузи, коли спостерігається мінімальна кількість естрогенів в крові без використання препаратів МГТ. Естрадіол при застосуванні спрею Лензетто потрапляє в систему загального кровообігу без ефекту первинного проходження через печінку, без залежності від особливостей мікробіому кишечника, що мінімізує вплив на певні ферментні системи, які беруть участь в мінімізації ризиків тромбоутворення без підвищення рівня тригліцеридів [47]. Це дозволяє у разі співвідношення користь / ризики призначити трансдермальні форми при гіпертригліцеридемії і при інших ризиках, які не відносяться до абсолютних протипоказань застосування МГТ [48].

У клінічних випробуваннях фази III, присвячених оцінці ефективності спрею Лензетто, жінки зазнали значного зниження частоти припливів після 2 тижнів застосування всіх трьох доз порівняно з плацебо [38]. Зниження тяжкості симптомів було значним порівняно з плацебо через 3 тижні безперервного використання 3 доз спрею Лензетто, через 4 тижні при використанні 2 доз та через 5 тижнів при використанні 1 дози. Тому ефект Лензетто може мати місце через 1 або 2 тижні використання, але ефективність терапії можна оцінити лише через 4 тижні безперервного лікування [49]. Якщо необхідно використовувати 2 чи 3 дози спрею Лензетто бажано робити одноразове щоденне нанесення, тому що це покращує комплаєнс, оскільки легше запам'ятати, на відміну від багаторазового щоденного застосування. Повністю та непомітно всмоктується естрадіол без особливих слідів на шкірі, без необхідності нанесення на великі ділянки (наприклад, на всю руку). Спрей повністю висихає в середньому за 67 секунд, що дозволяє жінкам одягатись через декілька хвилин після нанесення. Невелика ділянка застосування спрею за рахунок використання аплікатора, який прилягає до шкіри, дозволяє точно дозувати естроген [48, 50].

Монотерапія Лензетто може призначатися жінкам після тотальної гістеректомії (екстирпація матки) та, якщо операція не була пов'язана з ендометріозом (у цих випадках призначають комбіновану терапію). Комбіновану терапію призначають жінкам з невіддаленою маткою, а також при субтотальній гістеректомії (надпівкової ампутації матки), оскільки ця операція часто не виключає збереження певного об'єму тканини ендометрію. Циклічний режим комбінованої терапії використовують у перименопаузі та ранній постменопаузі (за згодою жінки на збереження менструальноподібних кровотеч). Перехід на 28-денний прийом гормональних препаратів виключив 7-денні перерви у призначенні менопаузальної гормональної терапії, зробивши її безперервною.

Монофазний комбінований режим (спрей Лензетто та прогестин щоденно) передбачає припинення менструальноподібних кровотеч із введенням ендометрію в неактивну

фазу або стан атрофії (табл.). Безперервний прийом прогестинів може супроводжуватись проривними або мажучими / точковими кров'янистими виділеннями, особливо в перші місяці або навіть роки прийому. Тому рекомендується розпочинати монофазну комбіновану терапію (спрей Лензетто і прогестин) через 1–2 роки після настання менопаузи, тобто вже на тлі виражених інволютивних змін ендометрію, що зменшує ймовірність виникнення кровотеч.

Таким чином, можливість вибору серед препаратів МГТ дозволяє індивідуалізувати призначення МГТ в період менопаузального переходу. Ризики від проведення гормональної терапії естрогенами можуть бути зведені до мінімуму при виборі дози при трансдермальному шляху введення Лензетто. Застосування спрею Лензетто має переваги з огляду на більш сприятливий метаболічний профіль, низькі ризики тромбозів, особливо для пацієнток із соматичними та метаболічними порушеннями.

Література

1. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden MA, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):15004. doi: 10.1038/nrdp.2015.4.
2. Qiu C, Chen H, Wen J, et al. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1612–1621. doi: 10.1210/jc.2012-2919.
3. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
4. Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui P, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause*. 2006;13(4):706–712. doi: 10.1097/01.gme.00000227338.73738.2d.
5. Tesarik J, Galan-Lazaro M, Mendoza-Tesarik R. Ovarian aging: molecular mechanisms and medical management. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1371.
6. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric*. 2014;17(5):564–579. doi: 10.3109/13697137.2014.929651.
7. Appiah D, Nwabuo CC, Ebong IA, et al. Trends in age at natural menopause and reproductive life span among US women, 1959–2018. *JAMA*. 2021;325(13):1328–1330. doi: 10.1001/jama.2021.0278.
8. Gottschalk MS, Eskild A, Hofvind S, et al. Temporal trends in age at menarche and age at menopause: a population study of 312 656 women in Norway. *Hum Reprod*. 2020;35(2):464–471. doi: 10.1093/humrep/dez288.
9. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate-severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for 60–65 year old women.



- Menopause. 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GME.0000000000000383.
10. Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, et al. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2016;105(1):149–155 e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.017.
 11. Gartoulla P, Bell RJ, Worsley R, et al. Moderate-severely bothersome vasomotor symptoms are associated with lowered psychological general wellbeing in women at midlife. *Maturitas*. 2015;81(4):487–492. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.004.
 12. Chuni N, Sreeramareddy CT. Frequency of symptoms, determinants of severe symptoms, validity of and cut-off score for Menopause Rating Scale (MRS) as a screening tool: a cross-sectional survey among midlife Nepalese women. *BMC Womens Health*. 2011;11(1):30. doi: 10.1186/1472-6874-11-30.
 13. Olalorun FM, Lawoyin TO. Experience of menopausal symptoms by women in an urban community in Ibadan, Nigeria. *Menopause*. 2009;16(4):822–830. doi: 10.1097/gme.0b013e-318198d6e7.
 14. Waidyasekera H, Wijewardena K, Lindmark G, et al. Menopausal symptoms and quality of life during the menopausal transition in Sri Lankan women. *Menopause*. 2009;16(1):164–170. doi: 10.1097/gme.0b013e31817a8abd.
 15. Meeta DL, Agarwal N, Vaze N, et al. Clinical practice guideline on menopause, 2nd ed. India: Indian Menopause Society; 2020.
 16. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975–4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
 17. Ortmann O, Beckermann MJ, Inwald EC, et al. Peri- and postmenopause-diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(3):763–777. doi: 10.1007/s00404-020-05682-4.
 18. Inwald EC, Albring C, Baum E, et al. Perimenopause and postmenopause – diagnosis and interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF registry number 015-062, september 2020).
 19. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021;81(6):612–636. doi: 10.1055/a-1361-1948, National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guidelines. Menopause: full guideline. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
 20. Greendale GA, Sowers M, Han W, et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res*. 2012;27(1):111–118. doi: 10.1002/jbmr.534.
 21. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guidelines. Menopause: full guideline. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
 22. Obstetrical and Gynaecological Society of Malaysia MMS. Clinical practice guidelines management of menopause in Malaysia. Kuala Lumpur: Obstetrical and Gynaecological Society of Malaysia, Malaysian Menopause Society; 2022.
 23. The North American menopause S. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of the North American menopause society. *Menopause*. 2021;28(9):973–997.
 24. Davis S. R., Taylor S., Hemachandra C., Magraith K., Ebeling P. R., Jane F., Islam R. M. (2023) The 2023 Practitioner's Toolkit for Managing Menopause, *Climacteric*, 26:6, 517-536, DOI: 10.1080/13697137.2023.2258783.
 25. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
 26. Crandall CJ, Larson J, Gourlay ML, et al. Osteoporosis screening in postmenopausal women 50 to 64 years old: comparison of US preventive services task force strategy and two traditional strategies in the women's health initiative. *J Bone Miner Res*. 2014;29(7):1661–1666. doi: 10.1002/jbmr.2174.
 27. Ghannam S, Blaney H, Gelfond J, et al. The use of FRAX in identifying women less than 65 years needing bone mineral density testing. *J Clin Densitom*. 2021;24(1):36–43. doi: 10.1016/j.jocd.2020.05.002.
 28. Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2023;176(2):224–238. doi: 10.7326/M22-1034.
 29. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the women's health initiative randomized trial. *Jama*. 2003;290(13):1729–1738. doi: 10.1001/jama.290.13.1729.
 30. Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional's guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.
 31. Whedon JM, KizhakkeVeetil A, Rugo NA, et al. Bioidentical estrogen for menopausal depressive symptoms: a systematic review and Meta-Analysis. *J Womens Health*. 2017;26(1):18–28. doi: 10.1089/jwh.2015.5628.
 32. Zhang J, Yin J, Song X, et al. The effect of exogenous estrogen on depressive mood in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2023;162:21–29. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.04.002.
 33. Yoh K, Ikeda K, Horie K, et al. Roles of estrogen, estrogen receptors, and Estrogen-Related receptors in skeletal muscle: regulation of mitochondrial function. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1853.
 34. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;50(2):91–97. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.04.006.
 35. Kuhl H. // *Climacteric*. – 2005. – Vol.8, N1. – P.3–63. doi:10.1080/13697130500148875.
 36. Bachmann G.A., Schaefer M., Uddin A., et al. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2007. – Vol.110, N4. – P.771–779. doi: 10.1097/01.aog.0000284450.51264.31.
 37. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. // *Circulation*. – 2007. – Vol.115, N7. – P.840–845. doi:10.1161/circulationaha.106.642280.
 38. Buster J.E., Koltun W.D., Pascual M.L.G., et al. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – Vol.111, N6. – P.1343–1351. doi:10.1097/aog.0b013e318175d162/.
 39. Santoro N.F., Clarkson Th.B., Freedman R.R., et al. // *Menopause*. – 2004. – Vol.11, N1. – P.11–33. doi:10.1097/01.gme.0000108177.85442.71.
 40. Samsioe G., Boschitsch E., Concin H. // *Climacteric*. – 2006. – Vol.9, N5. – P.368–379. doi:10.1080/13697130600953661/.
 41. Panay N, Fenton A. Bioidentical hormones: what is all the hype about? *Climacteric*. 2010;13:1-3.
 42. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Estradiol hemihydrate, CID=154274, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Estradiol-hemihydrate> (accessed 19 Aug 2019).
 43. Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. *Drug Discov Today*. 2004;9:697–703.
 44. Williams AC, Barry BW. 12. Chemical Permeation Enhancement. In: Toutou E, Barry BW, eds. *Enhancement in drug delivery*. London: CRC Press, 2007, Lachenmeier DW. Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. *J Occup Med Toxicol*. 2008;3:26.
 45. Pendlington RU, Whittle E, Robinson JA, Howes D. Fate of ethanol topically applied to skin. *Food Chem Toxicol*. 2001;39:169–174.
 46. Parhi R, Swain S. Transdermal evaporation drug delivery system: concept to commercial products. *Adv Pharm Bull*. 2018;8:535–550.
 47. Sietsema WK. Regulatory Aspects of Drug Development for Dermal Products. In: Benson HAE, Watkinson AC, eds. *Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011).
 48. Castelo-Branco C, Soveral I. Clinical efficacy of estradiol transdermal system in the treatment of hot flashes in postmenopausal women. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery*. 2014;1-8.
 49. Lenzen®. 1.53 mg/spray transdermal spray, solution. Package leaflet: Information for the user. June 2018. Available from <https://www.drugs.com/uk/lenzen-1-53-mg-spray-transdermal-spray-solution-leaflet.html>. (accessed 3 Aug 2019).
 50. Kopper NW, Gudeman J, Thompson DJ. Transdermal hormone therapy in postmenopausal women: a review of metabolic effects and drug delivery technologies. *Drug Des Devel Ther*. 2009;2:193–202.

Надійшла: 08.06.2024

Відомості про автора

Ольга Олександрівна Білодід, онкогінеколог, к. мед. н., доцент кафедри онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги ХНМУ, член Американської та Міжнародної асоціацій з кольпоскопії та цервікальної патології (ASCCP та IFCCP), Голова Харківського регіону з кольпоскопії та цервікальної патології УАКЦП, директор Харківського передпухлинного центру «МОЛЕКУЛА», лауреат премії «Фаворити Харкова» в номінації «Лікар року 2018».

Адреса: 61000, м. Харків, вул. Гоголя, 7

