

Нові горизонти персоналізованої менопаузальної гормональної терапії

А. А. Суханова

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

Резюме

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) залишається найефективнішим методом лікування вазомоторних симптомів, профілактики втрати кісткової маси та покращення якості життя жінок у період менопаузального переходу й ранньої постменопаузи. Сучасні міжнародні рекомендації дедалі більше акцентують увагу не лише на виборі молекули естрогену, а й на шляху його введення, оскільки він значною мірою визначає фармакокінетичний профіль, вплив на печінковий метаболізм і систему гемостазу, а також загальну безпеку терапії. Трансдермальна доставка 17 β -естрадіолу дає змогу уникнути ефекту першого проходження через печінку, підтримувати більш фізіологічне співвідношення естрадіолу й естрогену та мінімізувати стимуляцію синтезу печінкових білків; вона також асоціюється з нижчим ризиком венозної тромбоемболії порівняно з пероральними формами МГТ. Останніми роками окремий інтерес викликає концепція естроблому — функціональної сукупності кишкових мікроорганізмів, що беруть участь у метаболізмі естрогенів завдяки активності бактеріальної β -глюкуронідази. Оскільки трансдермальний естрадіол надходить безпосередньо в системний кровотік, його фармакокінетика меншою мірою залежить від enteroгепатичної циркуляції та індивідуальних особливостей кишкового мікробіому, хоча клінічне значення цього механізму потребує подальшого вивчення. Одним із сучасних варіантів трансдермальної МГТ є дозований трансдермальний спрей естрадіолу гемігідрату Лензетто®, створений із застосуванням технології дозованого трансдермального розпилення (metered-dose transdermal spray, MDTs). Контрольована доставка препарату, можливість індивідуального титрування дози та сприятливий профіль безпеки дають змогу розглядати цю лікарську форму як сучасний інструмент персоналізації МГТ.

Ключові слова: менопауза, менопаузальна гормональна терапія, трансдермальний естрадіол, MDTs, Лензетто®, естроболом, венозна тромбоемболія, фармакокінетика.

NEW HORIZONS IN PERSONALIZED MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

A. A. Sukhanova

National University of Healthcare Ministry of Health of Ukraine named after P. L. Shupyk, Kyiv

Summary

Menopausal hormone therapy (MHT) remains the most effective treatment for vasomotor symptoms, prevention of bone loss, and improvement in quality of life in women during the menopausal transition and early postmenopause. Current international guidelines increasingly emphasize not only the choice of estrogen molecule but also the route of administration, because it substantially determines the pharmacokinetic profile, effects on hepatic metabolism and the hemostatic system, and the overall safety of therapy. Transdermal delivery of 17 β -estradiol avoids the first-pass hepatic effect, maintains a more physiological estradiol-to-estrone ratio, minimizes stimulation of hepatic protein synthesis, and is associated with a lower risk of venous thromboembolism than oral MHT. In recent years, particular interest has focused on the estrobolome—the functional collection of gut microorganisms involved in estrogen metabolism through the activity of bacterial β -glucuronidase. Because transdermal estradiol enters the systemic circulation directly, its pharmacokinetics are less dependent on enterohepatic circulation and individual characteristics of the gut microbiome, although the clinical significance of this mechanism requires further study. One contemporary option for transdermal MHT is the metered-dose transdermal spray containing estradiol hemihydrate, Lenzetto®, developed using metered-dose transdermal spray (MDTS) technology. Controlled drug delivery, individual dose titration, and a favorable safety profile make this dosage form a contemporary tool for individualizing MHT.

Key words: menopause, menopausal hormone therapy, transdermal estradiol, MDTs, Lenzetto®, estrobolome, venous thromboembolism, pharmacokinetics.



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 1,58 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; 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.** Гедеон 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 Гедеон» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

Вступ

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) залишається золотим стандартом і першою лінією лікування вазомоторних симптомів у жінок віком до 60 років або протягом 10 років після настання менопаузи (The Menopause Society, 2022; NICE Guideline NG23, 2024). Окрім контролю припливів та розладів сну, вона ефективно запобігає втраті кісткової маси,

зменшує урогенітальні прояви та повертає жінкам якість життя. Сучасний тренд у призначенні МГТ — це перехід від простого підбору молекул до персоналізації шляху введення естрадіолу. Саме спосіб доставки гормону визначає його біодоступність, метаболізм, співвідношення естрадіол/естрон та вплив на гемостаз [Kuhl, 2005; L'Hermite, 2013]. Пероральний шлях: супроводжується ефектом першого проходження через кишечник

і печінку. Це зміщує баланс у бік менш активного естрону, спотворює фізіологічне співвідношення гормонів [Kuhl, 2005; Stanczyk et al., 2021] та змушує лікаря підвищувати дози, що збільшує метаболічне навантаження на печінку й ризик судинних ускладнень [Kuhl, 2005; Stanczyk et al., 2021]. Трансдермальний шлях (Лензетто) забезпечує пряме надходження естрадіолу в системний кровотік в обхід шлунково-кишкового

Лензетто® — переваги трансдермального шляху введення естрадіолу

Лензетто® забезпечує клінічні переваги трансдермального шляху введення естрадіолу

Клінічно значущий параметр	Лензетто® (трансдермальний шлях)	Пероральний естрадіол	Клінічне значення для практики
 Проходження через печінку	✓ Оминає печінку*	! Первинний печінковий метаболізм	↓ синтез печінкових білків менше лікарських взаємодій
 Рівень естрадіолу в крові	✓ Стабільніший рівень естрадіолу	! Піки та спади концентрації	Стабільніший рівень кращий контроль симптомів
 Вплив на ГЗСГ (SHBG)	✓ Менший вплив на ГЗСГ	! Більше підвищує рівень ГЗСГ	↓ ГЗСГ більша біодоступність статевих гормонів
 Вплив на систему гемостазу	✓ Менший вплив на гемостаз	! Більший вплив на фактори коагуляції	↓ вплив на гемостаз нижчий ризик тромботичних подій ^{1,2}
 Вплив на тригліцериди	✓ Менший вплив на тригліцериди	! Може підвищувати рівень тригліцеридів	↓ тригліцериди сприятливий профіль для серцево-судинного ризику ^{1,3}



Лензетто® забезпечує клінічні переваги трансдермального шляху введення естрадіолу для безпечної та ефективної терапії

ГЗСГ — глобулін, що зв'язує статеві гормони.

* Трансдермальний шлях оминає ефект першого проходження через печінку.

1. Scarabin PY. Climacteric. 2014;17(1):99–109. 2. Canonico M, et al. Hum Reprod Update. 2007;13(2):169–178. 3. The 2023 NAMS Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. Menopause. 2023;30(7):710–747.



Чому саме Лензетто®?

Порівняння лікарських форм

Параметр	Лензетто® (трансдермальний спрей)	Гелі	Пластирі
 Дозований спрей	✓ Так	Ні	Ні
 Просте титрування (1–3 натискання)	✓ Так	Залежить від кількості гелю	Залежить від сили пластиру
 Не потребує втирання	✓ Так	Ні, потребують розподілу по шкірі	Так
 Мала площа нанесення	✓ Так	Більша площа нанесення	Обмежена розміром пластиру
 Компактний формат	✓ Так	Зазвичай великі флакони або помпи	Окремі пластирі



Лензетто® поєднує переваги трансдермального шляху із сучасною технологією дозованого спрею



Точна доза, легке титрування



Комфорт у щоденному застосуванні



Зручно вдома та в подорожах

Дані з інструкції для медичного застосування: Лензетто®, гелі естрадіолу, трансдермальні пластирі естрадіолу. Sturdee DW, et al. Climacteric. 2020;23(2):111–121. Canonico M, et al. Hum Reprod Update. 2007;13(2):169–178.



ПОРІВНЯННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРОФІЛІВ ЕСТРОГЕНІВ

Ключові переваги трансдермального естрадіолу та естетролу (Е4) порівняно з пероральним естрадіолом



ТОЧНА ДОСТАВКА –
стабільна дія,
коли це потрібно

Параметр	Пероральний естрадіол (Е2)	Трансдермальний естрадіол (Е2)	Естетрол (Е4) (пероральний або трансдермальний)
Ефект першого проходження через печінку	Виражений (високе навантаження на печінку)	Відсутній (системне надходження напряму в кровотік)	Мінімальний (унікальна метаболічна поведінка з низьким печінковим навантаженням)
Вплив на синтез факторів гемостазу	Прокоагулянтний зсув: ↑ фібриноген, фактори VII, VIII, X, віллебранда, PAI-1; ↓ антитромбін	Нейтральний / мінімальний вплив (відсутня стимуляція печінкового синтезу факторів згортання)	Мінімальний вплив (обмежена стимуляція синтезу коагуляційних факторів)
Зміна рівня ГЗСГ (SHBG)	Значне підвищення (у 2–3 рази і більше)	Стабільний або мінімальний зсув	Помірне підвищення без клінічно значущої гіперкоагуляції
Ризик венозної тромбоемболії (VTE)	Підвищений (відносний ризик збільшений у 2–3 рази) ^{1,2}	Мінімальний або нейтральний (базовий популяційний рівень ризику) ^{1–3}	Низький (профіль безпеки, подібний до трансдермального Е2) ^{4,5}
Залежність від естроболу (ентерогепатична циркуляція)	Висока (чутливість до складу кишкової мікробіоти, активності β-глюкуронідази, харчування, антибіотиків)	Мінімальна / відсутня (доставка мінає ШКТ та печінку)	Мінімальна (низька продукція метаболітів, менший вплив естроболу) ⁴



Трансдермальний естрадіол і естетрол забезпечують фізіологічніше надходження в організм, менший вплив на печінку та гемостаз і нижчий ризик венозної тромбоемболії порівняно з пероральним естрадіолом.

1. Canonic M. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of venous thromboembolism: results from the ESTHER Study. *BMJ*. 2008;336:1227–1231.
2. Scarabin P-Y. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Climacteric*. 2018;21(4):341–345.

3. The North American Menopause Society (NAMS). The 2022 Hormone Therapy Position Statement. *Menopause*. 2022;29:767–794.
4. Labrie F. et al. E4 (E4): a novel estrogen with a unique profile. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;205:105781.
5. Mueck A O. et al. E4 (E4): a review of preclinical and clinical data. *Climacteric*. 2020;23(5):449–459.

Рис. 1. Фармакологічні профілі естрогенів

тракту (ШКТ) та печінки. Це гарантує фізіологічний профіль експозиції гормону та мінімальний вплив на коагуляційний каскад [Kuhl, 2005; Stanczyk et al., 2021].

Справжнім відкриттям сучасної гінекології став естробол — комплекс кишкової мікробіоти, який через фермент β-глюкуронідазу регулює енто-гепатичну циркуляцію естрогенів. Саме стан естроболу часто визначає передбачувану, варіабельну відповідь пацієнтки на пероральну МГТ [Baker et al., 2017; Kwa et al., 2016]. Пероральний прийом змушує молекулу проходити цей кишковий «квест»: абсолютна біодоступність естрадіолу з таблетки становить лише близько 5 %. Колосальні 95 % дози руйнуються ще до потрапляння в системний кровотік, перетворюючись на естрон та кон'югати [Kuhl, 2005; Stanczyk et al., 2021]. Технологія дозованого трансдермального розпилення (MDTS), реалізована у препараті Лензетто®, повністю нівелює цей кишечний фактор. Спрей доставляє біоідентичний 17β-естрадіол в обхід ШКТ, створюючи локальне дермальне депо — шкіра працює як природний контролер [Buster et al., 2008; Thomas & Finnin, 2004]. Поступове вивільнення — забезпечує стабільну концентрацію в крові без пікових стрибків [Buster et al., 2008; Thomas & Finnin,

2004]. Гнучке титрування — можливість індивідуального підбору дози кліком аплікатора [Buster et al., 2008; Thomas & Finnin, 2004].

Головна проблема перорального прийому естрогенів — не просто навантаження на печінку, а активація печінкового синтезу системних білків під впливом ефекту першого проходження. Таблетована форма стимулює надмірне вироблення глобуліну, що зв'язує статеві гормони, ангіотензиногену, тригліцеридів та, найнебезпечніше, — факторів згортання крові [Kuhl, 2005; L'Hermite, 2013]. Трансдермальний естрадіол повністю позбавлений цього триггеру, оскільки проникає крізь епідермальний бар'єр безпосередньо в мікроциркуляторне русло [Kuhl, 2005; L'Hermite, 2013]. Крім того, суттєво відрізняється сам характер добової експозиції: пероральна МГТ проковує різкий пік концентрації гормону вже через 4 години з наступним стрімким спадом, створюючи агресивні добові коливання. Трансдермальна доставка (Лензетто®): гарантує плавне та рівномірне надходження естрадіолу [Buster et al., 2008]. Стабільна концентрація протягом доби без гормональних «гойдалок» мінімізує системні ризики та забезпечує прогнозований клінічний ефект.

Фармакокінетичний профіль трансдермального спрею Лензетто® залишається стабільним навіть у пацієнток із супутньою соматичною патологією. Це забезпечує високу прогнозованість лікування. На відміну від пероральних форм, швидкість абсорбції та системна експозиція естрадіолу не залежать від швидкості шлунково-кишкового пасажу, зміни кислотності чи наявності хронічних запальних процесів [Kuhl, 2005; Buster et al., 2008]. Як результат, лікар отримує очікуваний терапевтичний ефект без прив'язки до режиму харчування чи стану травного тракту пацієнтки (рис. 1.) [Kuhl, 2005; Buster et al., 2008].

Варто враховувати, що через відсутність прямих порівняльних фармакокінетичних досліджень між спреєм, гелями та таблетками, їхні дози не є взаємозамінними чи еквівалентними. Добір терапії базується на клінічному контролі симптомів та досягненні цільових концентрацій естрадіолу відповідно до орієнтовних терапевтичних доз (British Menopause Society, 2024) (рис. 2). Саме тому дозований спрей Лензетто® забезпечує клініцисту особливу зручність. Він дозволяє гнучко титрувати дозу гормону, просто змінюючи кількість розпилення від низької (1 розпилення



ОРІЄНТОВНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ДОЗИ ЕСТРОГЕНІВ ДЛЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Дози відображають подібну клінічну ефективність, але не є фармакокінетично еквівалентними між різними лікарськими формами



ПОЧИНАЙТЕ З НАЙНИЖЧОЇ
ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ ТА
ТИТРУЙТЕ ІНДИВІДУАЛЬНО

ПРЕПАРАТ	НИЗЬКА ДОЗА	СТАНДАРТНА (СЕРЕДНЯ) ДОЗА	ВИЩА ДОЗА
Кон'юговані естрогени (КЕ)	0,3–0,45 мг	0,625 мг	1,25 мг
17β-естрадіол (пероральний)	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	—	—
Трансдермальний пластр естрадіолу	25–37,5 мкг/добу	50 мкг/добу	75–100 мкг/добу
Трансдермальний гел естрадіолу	0,5 мг/добу	1,0 мг/добу	1,5 мг/добу
Гел естрадіолу гемідрату	0,75 мг (1 натискання)	1,5 мг (2 натискання)	2,25–3,0 мг (3–4 натискання)
Трансдермальний спрей естрадіолу гемідрату (Лензетто®)	1,53 мг (1 розпилення)	3,06 мг (2 розпилення)	4,59 мг (3 розпилення)



Враховуйте симптоми, переносимість та профіль користі/ризиків пацієнтки



Шлях введення впливає на біодоступність, метаболізм та профіль безпеки



Дози не є взаємозамінними між різними лікарськими формами



Починайте з найнижчої ефективної дози та титруйте індивідуально

Примітка: Наведені дози є орієнтовними терапевтичними діапазонами, а не фармакокінетично еквівалентними дозами. Прямі порівняльні фармакокінетичні дослідження між пероральними формами естрадіолу, трансдермальними пластрами, гелями та спреєм відсутні.

Джерела:

1. The Menopause Society (formerly NAMS). 2022 Hormone Therapy Position Statement. Menopause. 2022;29:767–794.
2. British Menopause Society (BMS). Tools for Clinicians: HRT preparations and equivalent alternatives. 2024.
3. EMAS Clinical Guide. Menopausal hormone therapy. Maturitas. 2023;165:850–856.
4. Buster JE, et al. Menopause. 2008;15(5):850–856.

Рис. 2. Дози естрогенів для МГТ

на — 1,53 мг) до вищої (3 розпилення — 4,59 мг) [Buster et al., 2008]. Лікар може легко адаптувати схему лікування під індивідуальну відповідь пацієнтки, уникаючи необхідності змінювати сам препарат чи переходити на іншу лікарську форму [Buster et al., 2008].

Естроболом: новий вимір персоналізації МГТ

Естроболом (estrobolome) — це функціональна сукупність кишкових мікроорганізмів, гени яких кодують ферменти, здатні модулювати метаболізм естрогенів [Plottel & Blaser, 2011; Baker et al., 2017]. Ключову роль у цьому процесі відіграє бактеріальна β-глюкуронідаза. Вона забезпечує декон'югацію метаболітів естрогенів у кишечнику, сприяючи їх повторному всмоктуванню в системний кровотік через механізми enteroгепатичної циркуляції [Plottel & Blaser, 2011; Baker et al., 2017]. При пероральному прийомі естрадіол піддається інтенсивній кон'югації в печінці. Його глюкуронізовані та сульфатовані метаболіти виділяються із жовчю у просвіт кишечника, де активність β-глюкуронідази визначає ступінь їх декон'югації та подальшої реабсорбції [Kwa et al., 2016]. Оскільки

склад мікробіоти варіює залежно від віку, соматичної патології та антибіотикотерапії, активність цього ферменту є індивідуальною та мінливою [Baker et al., 2017; Ervin et al., 2019]. Це зумовлює передбачуваність системної експозиції пероральних естрогенів у кожної конкретної пацієнтки. Трансдермальний естрадіол (Лензетто®) повністю виключає цей етап пресистемного метаболізму. Гормон надходить безпосередньо в системний кровотік, що робить його фармакокінетичний профіль незалежним від індивідуальної активності кишкової β-глюкуронідази та стану естроболому загалом [Kuhl, 2005; Baker et al., 2017].

Фармакокінетична незалежність спрею Лензетто® від enteroгепатичної циркуляції має вирішальне значення для пацієнток із порушеннями кишкового мікробіому (The Menopause Society, 2022). Трансдермальний шлях введення є терапією вибору при таких станах:

- повторні або тривалі курси антибіотикотерапії;
- хронічні запальні захворювання кишечника та синдром подразненого кишечника;
- перенесені баріатричні втручання та синдром мальабсорбції будь-якого генезу.

У цих клінічних ситуаціях спрей гарантує стабільну системну експозицію естрадіолу незалежно від тяжкості дисбіозу чи швидкості кишкового пасажу (The Menopause Society, 2022).

Трансдермальний естрадіол і система гемостазу

Вплив естрогенів на систему гемостазу є ключовим чинником, що визначає профіль безпеки МГТ. Накопичені докази клінічних відмінностей між пероральним і трансдермальним шляхами введення стали підставою для перегляду світових консенсусів щодо ведення пацієнток із кардіометаболічними факторами ризику (The Menopause Society, 2022; EMAS Clinical Guide, 2023). Ці відмінності безпосередньо зумовлені особливостями їхніх фармакологічних профілів. Пероральне застосування естрадіолу через ефект першого проходження індукує синтез прокоагулянтних факторів у печінці. Натомість трансдермальна доставка мінімізує системний вплив на гемостаз, забезпечуючи метаболічну нейтральність у жінок з підвищеним серцево-судинним ризиком (The Menopause Society, 2022; EMAS Clinical Guide, 2023).



ЛЕНЗЕТТО® (E2) – ПЕРЕВАГИ ТЕХНОЛОГІЇ ДОЗОВАНОГО ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО СПРЕЮ (ТДСД)

Дозований трансдермальний спрей для контрольованої доставки естрадіолу

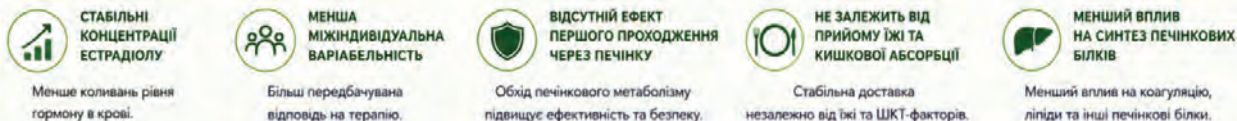


ТОЧНА ДОЗА –
надійна доставка
через шкіру

ТДСД: ВІД ШКІРИ ДО СИСТЕМНОГО КРОВОТОКУ



КЛІНІЧНІ ПЕРЕВАГИ ТДСД



ТДСД (ЛЕНЗЕТТО®) vs ПЕРОРАЛЬНИЙ ЕСТРАДІОЛ

Параметр	ТДСД (Лензетто®)	Пероральний естрадіол
Системна доставка естрадіолу	Висока	Низька
Перше проходження через печінку	Відсутнє	Є
Концентрації естрадіолу	Стабільні	Піки та спади
Фізіологічне співвідношення E2/E1	Ближче до фізіологічного	Зміщене у бік E1
Вплив на синтез печінкових білків (фактори згортання, SHBG, тригліцериди)	Менший	Більш виражений

ЛЕНЗЕТТО® – КОНТРОЛЬОВАНА ТРАНСДЕРМАЛЬНА ДОСТАВКА ЕСТРАДІОЛУ



ШКТ – шлунково-кишковий тракт; SHBG – глобулін, що зв'язує статеві гормони; E2 – естрадіол; E1 – естрон.

Джерела: Thomas BJ, Fannin B. Cochrane Database Syst Rev. 2004; Buster JE, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008; Sturdee DW, et al. Climacteric. 2020;23(2):111–121; The 2023 NAMS Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. Menopause. 2023;30(7):710–747.

Рис. 3. Переваги технології MDTs у препараті Лензетто®

Клінічне значення метаболічної нейтральності трансдермального шляху детально продемонстровано у масштабному дослідженні ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk Study). Його результати зафіксували чітку кореляцію між формою препарату та безпекою пацієнтки. Пероральна МГТ асоціювалася зі статистично значущим підвищенням ризику венозної тромбоемболії (VTE) [Scarabin et al., 2003]. Трансдермальний естрадіол не викликав підвищення ризику VTE порівняно з жінками, які не отримували терапію [Scarabin et al., 2003]. Критично важливим для практикуючого лікаря є окремий аналіз безпеки у пацієнток із надмірною вагою. Поєднання ожиріння та пероральної МГТ суттєво синергічно збільшувало частоту судинних катастроф. Натомість застосування трансдермального естрадіолу у жінок з ожирінням не призводило до додаткового підвищення ризику VTE [Canonica et al., 2006]. Ці дані лягли в основу чинних клінічних настанов, які визначають трансдермальні естрогени як пріоритетний вибір для жінок із кардіометаболічними чинниками ризику (The Menopause Society, 2022).

Варто зауважити, що сучасні клінічні протоколи спираються переважно на дані великих когортних досліджень та аналізів «випадок–контроль». Етичні та практичні обмеження унеможливають проведення масштабних рандомізованих клінічних досліджень для навмисного оцінювання ризиків VTE. Проте саме цей масив спостережних даних став надійною методологічною базою для світових консенсусів. Завдяки доведеним метаболічній нейтральності та відсутності пресистемного печінкового метаболізму, провідні профільні товариства (The Menopause Society, EMAS, British Menopause Society) рекомендують розглядати трансдермальний естрадіол як пріоритетний шлях введення. Дозований спрей Лензетто® є препаратом вибору для системної доставки біоідентичного 17β-естрадіолу у жінок із супутніми соматичними ризиками (The Menopause Society, 2022; EMAS Clinical Guide, 2023; British Menopause Society, 2024): цукровий діабет 2-го типу та інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, гіпертригліцеридемія.

Технологія MDTs: сучасна концепція трансдермальної доставки естрадіолу

Унікальність фармакокінетики спрею Лензетто® зумовлена запатентованою технологією трансдермальної доставки MDTs (metered-dose transdermal spray) [Buster et al., 2008]. Механізм проникнення молекули естрадіолу через шкірний бар'єр складається з кількох послідовних етапів (рис. 3). Миттєве випаровування: після розпилення спрею на внутрішню поверхню передпліччя 96 % етанол (основа розчину) швидко випаровується. Активізація проникності: допоміжний компонент — октисалат — виступає в ролі безпечного енхансера. Він тимчасово і м'яко змінює архітектоніку ліпідних пластів рогового шару епідермісу. Акумуляція в дермі: естрадіол безперешкодно долає бар'єр і накопичується в дермі, формуючи там локальне депо [Buster et al., 2008]. З цього підшкірного депо біоідентичний 17β-естрадіол поступово і рів-



ПОСЛІДОВНЕ ПРИЗНАЧЕННЯ ПРОГЕСТЕРОНУ

Щоденне введення протягом 12–14 днів для захисту ендометрію

ЩОДЕННО
12–14 ДНІВ

ПРЕПАРАТ	У КОМБІНАЦІЇ З НИЗЬКИМИ ДОЗАМИ ЕСТРОГЕНІВ	У КОМБІНАЦІЇ З СЕРЕДНИМИ / 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



ПРИМІТКИ

- Прогестагени призначають щоденно протягом 12–14 днів кожного циклу для профілактики гіперплазії ендометрію.
- Вибір препарату та дози залежить від дози естрогену, переносимості та ризик-профілю пацієнтки.



Захист ендометрію — ключовий компонент комбінованої МГТ у жінок з інтактною маткою.

Примітка: Дози наведені для щоденного застосування протягом 12–14 днів. Рекомендації можуть відрізнятися залежно від індивідуальних особливостей пацієнтки та локальних клінічних протоколів.

Рис. 4. Послідовне застосування прогестагену



ТРИВАЛЕ ПРИЗНАЧЕННЯ ПРОГЕСТЕРОНУ

ЩОДЕННЕ ВВЕДЕННЯ ДЛЯ ЗАХИСТУ ЕНДОМЕТРІЮ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ МГТ

ПРЕПАРАТ	У КОМБІНАЦІЇ З НИЗЬКИМИ ДОЗАМИ ЕСТРОГЕНІВ	У КОМБІНАЦІЇ З СЕРЕДНИМИ / 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

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



Щоденне призначення прогестерону протягом 12–14 днів кожного циклу для профілактики гіперплазії ендометрію



Вибір препарату та дози залежить від дози естрогену, переносимості та ризик-профілю пацієнтки



Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом забезпечує надійний захист ендометрію

Джерела: 1. The Menopause Society (NAMS). 2022 Hormone Therapy Position Statement. Menopause. 2022;29:767–794. 2. British Menopause Society (BMS). Tools for Clinicians: HRT preparations and equivalent alternatives. 2024. 3. EMAS Clinical Guide. Menopausal hormone therapy. Maturitas. 2023.

Рис. 5. Тривале застосування прогестагену



номірно дифундує в системне мікроциркуляторне русло, підтримуючи стабільну плато-концентрацію гормону протягом 24 годин без добових коливань [Buster et al., 2008].

Технологія MDTs не просто вдосконалює доставку гормону, а полегшує практичну реалізацію фундаментального принципу МГТ — застосування найнижчої ефективної дози естрогену для надійного контролю симптомів (The Menopause Society, 2022). Завдяки прогнозованій фармакокінетиці спрею Лензетто®, лікар отримує інструмент для швидкого старту та простої довгострокової корекції дози. Індивідуалізація лікування відбувається без інвазивного втручання у звичний спосіб життя пацієнтки, гарантуючи високий комплаєнс протягом усього курсу терапії (The Menopause Society, 2022).

Клінічні ситуації, у яких трансдермальний шлях введення може бути доцільним

У клінічній практиці вибір режиму терапії із застосуванням спрею Лензетто® регламентується анамнезом пацієнтки: монотерапія естрадіолом показана виключно жінкам після тотальної гістеректомії, тоді як у пацієнток зі збереженою маткою обов'язковим є додавання прогестатену для профілактики естрогеніндукованої гіперплазії ендометрія (рис. 4, 5). При цьому у перименопаузі рекомендовано використовувати циклічний комбінований режим для підтримання регулярного менструальноподібного циклу, а у постменопаузі — безперервний режим для досягнення стійкої аменореї. Така диференційована тактика дозволяє поєднати системні метаболічні переваги трансдермального спрею із надійним онкопротективним контролем репродуктивної системи.

Практичне місце дозованого трансдермального спрею естрадіолу в сучасній МГТ

Клінічна цінність препарату Лензетто® полягає в синергічному поєднанні трьох фундаментальних характеристик, які повністю відповідають сучасній концепції персоналізованої МГТ. Молекулярна автентичність: використання біоідентичного 17 β -естрадіолу, що є фізіологічним естрогеном репродуктивного віку та основою міжнародних протоколів. Технологічна гнучкість (MDTs): можливість точного індивідуального титрування дози кліком аплікатора, що дозволяє реалізувати стратегію мінімально ефективної дози без зміни лікарської форми. Фармакокінетична безпека: відсутність ефекту першого проходження через печінку мінімізує вплив на коагуляційний каскад та забезпечує статистично нижчий ризик ВТЕ порівняно з пероральними формами [Canonica et al., 2007; Olié et al., 2010]. Крім того, ізолюваність від процесів кишкової абсорбції гарантує передбачуваність терапії у коморбідних пацієнток. Окремим вагомим фактором успіху тривалого лікування є висока прихильність пацієнток (комплаєнс). Компактність дозатора, відсутність липкої плівки та ультрашвидке висихання розчину (до 90 секунд) роблять застосування спрею максимально комфортним у щоденному житті [Pendlington et al., 2001]. Таким чином, Лензетто® раціонально інтегрує наукову доказовість безпеки із високою ергономічністю лікування. Менша залежність від кишкової абсорбції та ентерогепатичної циркуляції може мати практичне значення в пацієнток із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, після баріатричних операцій або при тривалій антибіотикотерапії.

Окремою перевагою є зручність застосування. Компактний дозатор, швидке висихання препарату (приблизно 90 секунд) і відсутність липкої плівки можуть сприяти прихильності до лікування, що є одним із ключових чинників успішної тривалої терапії [Pendlington et al., 2001].

Таким чином, клінічна цінність Лензетто® полягає в поєднанні характеристик, що відповідають сучасним принципам персоналізованої МГТ: застосуванні біоідентичного естрадіолу, трансдермальному шляху введення зі сприятливим профілем тромботичної безпеки, можливості індивідуального титрування дози та зручності тривалого використання.

Висновки

Сучасна стратегія менопаузальної гормональної терапії базується на глибокій персоналізації, де спосіб доставки естрадіолу є таким же критичним чинником безпеки, як і вибір самої молекули. Накопичені клініко-фармакологічні докази переконливо свідчать, що трансдермальний 17 β -естрадіол забезпечує фізіологічний профіль системної експозиції в обхід первинного печінкового метаболізму, що гарантує його гемостатичну нейтральність та мінімальний кардіометаболічний ризик порівняно з пероральними формами. Нова наукова концепція естроболу додатково обґрунтовує доцільність саме трансдермального шляху, оскільки він повністю ізолює терапевтичний ефект від мінливої активності бактеріальної β -глюкуронідази кишечника та супутньої соматичної патології травного тракту. У цьому контексті дозований трансдермальний спрей Лензетто®, завдяки інноваційній технології доставки MDTs через формування підшкірного депо, є сучасною клінічною реалізацією принципів доказової медицини, яка дозволяє успішно поєднати біоідентичність гормону, передбачуваність фармакокінетики та можливість гнучкого індивідуального титрування мінімальної ефективної дози.

Надійшла: 03.08.2026

Відомості про автора

Ауріка Альбертівна Суханова — д. мед. н., професор кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Заслужений лікар України; авторка 132 наукових праць і 7 патентів на винаходи. Членкиня правління ГО «Асоціація кольпоскопії та цервікальної патології». Членкиня ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE), Міжнародного товариства інфекційних хвороб в акушерстві та гінекології (ISIDOG), Товариства ендометріозу та захворювань матки (SEUD).

