

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА
На тему: “ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПРИ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕНЬ
МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ”

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 8801

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація. Промислова фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Момро Яна Володимирівна

Наукові керівники:

д.мед.н., доцент Громова О.Л.

к.біол.н., асистент Темірова О.А.

Рецензент: д.мед.н., професор Бенюк В.О.

Київ – 2023 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК.....	7
1.1. Характеристика статевих гормонів та їх роль у регуляції менструального циклу жінок.....	7
1.2. Етіологія та патогенез порушень менструального циклу у жінок.....	11
1.3. Клінічне значення порушень репродуктивної системи у жінок.....	14
1.4. Фармакотерапія порушень менструального циклу.....	17
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	21
2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження.....	21
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ.....	29
3.1. Частотний та структурний аналіз схем лікування пацієнток з порушенням репродуктивної функції та оцінка ризиків взаємодій.....	29
3.2. Результати анкетування жінок щодо порушень менструального циклу.....	36
3.3. Результати анкетного опитування фармацевтичних працівників щодо надання кваліфікованої фармацевтичної опіки жінкам з порушенням менструального циклу.....	39
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	44
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АМК – аномальні маткові кровотечі
- ЗГТ – замісна гормональна терапія
- КОК – комбіновані оральні контрацептиви
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- ПМЦ – порушення менструального циклу
- СПКЯ – синдрому полікістозних яєчників
- Т4 – вільний тироксин
- ТТГ – тиреотропний гормон
- ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
- CL – corpus luteum
- GF – graafian follicle
- GnRH – gonadotropin-releasing hormone

ВСТУП

Актуальність теми. Для того, щоб продовжувалося життя на Землі природа подбала про те, щоб все живе мало здатність до відтворення – репродукції. Але можливість планувати про час народження дітей та їхню кількість притаманна лише людям. Однак, через відсутність певних знань про своє репродуктивне здоров'я та незнання правил щодо його збереження, призводить до того, що досить часто люди зіштовхуються зі значними проблемами. Найбільш вагомим показником, який вказує на здоров'я жіночого організму вважається репродуктивна функція, саме вона визначає якість життя жінки, спадкоємців, та в цілому всієї нації.

Невід'ємною і достатньо значущою частиною демографічної політики в Україні є збереження репродуктивного потенціалу населення. Саме тому формування заходів, спрямованих на покращення профілактики, діагностики та лікування жінок дітородного віку, які мають захворювання органів репродуктивної системи є актуальною проблемою сьогодення та має вирішуватися на державному рівні. Дисгормональні захворювання все частіше зустрічаються в розвинених країнах світу, а в Україні ця проблема посідає друге місце у структурі гінекологічної захворюваності і поступається лише запальним захворюванням. Низка клінічних досліджень вказують на те, що більшість гінекологічних хвороб у жінок спровоковані саме гормональним дисбалансом.

Також нині набула широкого поширення проблема порушення менструального циклу, що виникає на фоні стресових ситуацій, адже в такий непростий для всіх час саме жіноча репродуктивна система є найбільш чутлива до психоемоційних станів та стрімкого виснаження. Саме тому своєчасна діагностика та корекція порушень менструальної функції сприяє не лише зниженню гінекологічних патологій у жінок репродуктивного віку, але й також являється профілактикою порушень статевої системи в їхньому подальшому житті.

Мета та завдання дослідження. *Мета роботи* – дослідити роль фармацевтичної опіки у забезпеченні раціональної та ефективної фармакотерапії жінок репродуктивного віку з порушенням менструальної функції.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі *задачі*:

- вивчити схеми фармакотерапії пацієнок з порушенням менструальної функції;
- визначити ризики лікарських взаємодій;
- проаналізувати дотримання комплаєнсу серед жінок з порушенням менструального циклу;
- оцінити безпечність лікарських засобів для лікування порушень менструальної функції у жінок;
- вивчити рекомендації аптекних працівників, при відпуску лікарських засобів для лікування жінок з порушенням менструального циклу.

Об'єкт дослідження: порушення менструального циклу у жінок.

Предмет дослідження: фармацевтична опіка при лікуванні порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку.

Методи дослідження: У роботі використано бібліосемантичний, соціологічний, статистичний та графічний методи.

Наукова новизна. Отримано нові наукові дані щодо ролі фармацевтичної опіки у забезпеченні раціональної фармакотерапії жінок з порушенням менструального циклу. Досліджено частоту порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку, особливості лікування та ризики лікарських взаємодій.

Встановлено, що понад 80% жінок відзначають порушення менструального циклу. У більшості жінок було діагностовано синдром полікістозних яєчників та ановуляцію.

Майже 86% пацієток, які звертались на консультацію до гінеколога, мали супутні патологічні стану, у понад 15% вперше проблема виникла з початку військового стану.

Проаналізовано схеми лікування пацієток з порушенням менструального циклу. Виявлено, що для лікування порушень менструального циклу часто використовуються рослинні препарати, вітаміни та біологічно активні добавки. Схеми лікування майже 25% жінок включали комбіновані оральні контрацептиви. Встановлено, що для забезпечення персоналізованої фармакотерапії жінок з ПМЦ необхідно враховувати ризики лікарських взаємодій, які було виявлено майже в 40% пацієток.

Уточнено наукові дані щодо безпеки лікарських засобів для лікування порушень менструального циклу. Встановлено, що понад 40% жінок, які отримували лікування, відзначали появу небажаних реакцій (зміни маси тіла, роздратованість, набряки, головний біль тощо).

Виявлено, що понад 50% жінок приймали препарати для нормалізації менструального циклу переважно за рекомендацією лікаря-гінеколога, тоді як більше 40% вдалися до самопризначення.

Вивчено структуру відпуску лікарських засобів для жінок з ПМЦ, фармацевтичними працівниками. Виявлено, що найчастіше було рекомендовано рослинні засоби – 67%, вітаміни – 38,1%, біологічно активні добавки – 26,8%, що вказує на мінімальний ризик виникнення лікарських взаємодій та дотримання протоколу фармацевта при відпуску лікарських засобів без рецепта.

Уточнено дані щодо знання інформації про взаємодію препаратів аптечними працівниками.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження є теоретичною основою удосконалення фармакотерапії жінок з порушенням менструального циклу.

Апробація результатів магістерської роботи. Основні результати магістерської роботи викладено на: Міжнародній конференції молодих

науковців 2022 – Annual Young Scientific Conference (AYMS Conf) 2022 – “Роль фармацевтичної опіки при лікуванні порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку” (9 грудня 2022 р., м. Київ);

PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА – PLANTA+. SCIENCE, PRACTICE AND EDUCATION 2023 – “Використання фітозасобів для лікування порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку” (20 лютого 2023 р., м. Київ);

VII Всеукраїнської універсиади з клінічної фармакології 2023 – “Фармацевтична опіка при лікуванні порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку” (12 квітня 2023 р., м. Київ);

Квітнева наукова сесія 2023 – April Scientific Session 2023 – “Роль фармацевтичної опіки у забезпеченні персоналізованого лікування жінок репродуктивного віку з порушенням менструального циклу” (17 квітня 2023 р., м. Київ).

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК (огляд літератури)

1.1. Характеристика статевих гормонів та їх роль у регуляції менструального циклу жінок

Стан репродуктивного здоров'я жінки є важливою ознакою розвитку суспільства, що визначає здоров'я нових поколінь. Разом з тим, репродуктивна система жінки циклічно змінюється під впливом статевих гормонів [43]. Так, гормони – це речовини, що продукуються ендокринними залозами, або ж іншими органами, та впливають на функціонування всього організму [1]. Для того, щоб клітина розпізнала сигнал, який надходить від гормону, на поверхні або в самому ядрі цієї клітини повинен розміщуватись рецептор у вигляді молекули, до якої може прикріплюватись гормон. Сигнал, який ініціює рецептор в клітині, розпізнає реакцію. Якщо виникають гормональні порушення, це може свідчити про те, що гормону занадто багато чи недостатньо або він не розпізнається рецептором [1].

Гормони, що утворені з амінокислотних ланцюгів називають пептидними, похідні холестерину – це стероїдні гормони [1]. Вироблення стероїдних гормонів відбувається статевими залозами. До найважливіших жіночих статевих гормонів належать естроген і прогестерон [2]. Жіноча статева залоза – яєчник – виконує дві основні функції: є залозою внутрішньої секреції, таким чином, виділяє статеві гормони – естроген і прогестерон, окрім того, має здатність реалізовувати генеративну функцію, тобто вироблення яйцеклітини [56].

Естроген є стероїдним гормоном, пов'язаним з жіночими репродуктивними органами та відповідальним за розвиток жіночих статевих ознак. Відомо три форми естрогену: естрон, естрадіол та естріол. Зі згаданих форм естрогену естрадіол є найпоширенішою формою гормону естрогену для замісної гормональної терапії (ЗГТ) [3].

Механізм дії естрогену полягає в тому, що він потрапляє в системний кровотік у вигляді вільного гормону або зв'язаного з білком, або з глобуліном, що зв'язує статеві гормони. Незв'язаний з білками естроген має властивість вільно дифундувати в клітини без будь-якого регулювання. Клітинна фізіологічна відповідь на естроген починається в цитоплазмі клітини зі зв'язування естрогену з рецептором альфа-естрогену або бета-естрогену. В подальшому, активований комплекс естроген-рецептор проникає в ядро клітини, щоб індукувати транскрипцію ДНК шляхом зв'язування з нуклеотидними послідовностями, відомими як елементи відповіді на естроген, для здійснення фізіологічної реакції. Рівень гормону естрогену в організмі регулюється негативним зворотним впливом естрогену на гіпоталамус і гіпофіз. Приклад негативного зворотного зв'язку можна спостерігати під час менструального циклу [4, 5, 6]. Естроген є основним гормоном у фолікулярній фазі, в якій відбувається наростання шару ендометрію матки [32].

Прогестерон – це ендогенний стероїдний гормон, який зазвичай виробляється корою надниркових залоз, а також статевими залозами [7]. Молекула прогестерону є похідною холестерину і виконує важливі функції в організмі людини, особливо в репродуктивній системі [8]. Прогестерон потрібний для підтримки вагітності, тоді як дефіцит прогестерону пов'язаний зі зростанням ризику переривання вагітності [57].

Механізм дії прогестерону подібний до інших стероїдних гормонів організму, таких як естроген і глюкокортикоїди, які взаємодіють з внутрішньоклітинними рецепторами. Завдяки ліпофільній природі прогестерону він може легко проникати через мембрану клітини-мішені та зв'язуватися з рецепторами прогестерону, розташованими в цитоплазмі, та активувати їх. Потім комплекс прогестерону та рецепторів транспортується до ядра та зв'язується з ДНК, зокрема поблизу промоторних ділянок генів, які містять енхансери з елементами гормональної відповіді. Таке зв'язування комплексу з промотором може посилювати або пригнічувати транскрипцію, що в кінцевому підсумку змінює виробництво білків [11].

Прогестерон відіграє важливу роль під час нормального менструального циклу. Менструальний цикл загалом поділяється на дві послідовні фази, починаючи з фолікулярної фази, також відомої як проліферативна фаза, за якою слідує лютеїнова фаза. Кожна фаза менструації потребує певного набору гормонів для забезпечення нормального проходження певного циклу. Підвищення рівня прогестерону, особливо в менструальному циклі, відбувається через початок викиду лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в середині циклу ближче до кінця фолікулярної фази. Цей підйом прогестерону в середині циклу також сприяє збільшенню фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) [10]. У кінці сплеску ЛГ і ФСГ у менструальному циклі починається лютеїнова фаза, під час якої прогестерон готує ендометрій матки жінки до прийому та живлення заплідненої яйцеклітини, також відомої як імплантація [12]. Підвищення пульсуючого прогестерону викликає ріст капілярів. Дозрівання капілярів дозволяє їм проникати в гранульозний шар клітин, викликаючи значне посилення васкуляризації в ендометрії та посилення кровотоку. Якщо імплантації немає, рівень прогестерону знижується, викликаючи відшарування ендометрію, що призводить до кровотечі в результаті згорання та звуження спіральних артеріол [10, 13].

На рис. 1.1. наведено схему гормонального контролю жіночої репродуктивної системи.

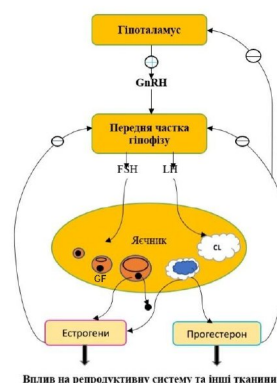


Рис. 1.1. Гормональний контроль жіночої репродуктивної системи.

Показано розвиток Граафового фолікула (GF) ліворуч, потім інволюція з утворенням жовтого тіла (CL) справа, після виходу яйцеклітини (•). FSH, фолікулостимулюючий гормон; GnRH, гонадотропін-рилізінг гормон; LH, лютеїнізуючий гормон.

Отже, регуляція менструального циклу здійснюється під контролем статевих гормонів — естрогену та прогестерону. Разом з тим, патогенез порушень менструального циклу є комплексним та потребує подальшого вивчення, що і стало обґрунтуванням для проведення наступного етапу наукового пошуку.

1.2. Етіологія та патогенез порушень менструального циклу у жінок

Найбільш поширеною проблемою серед жінок репродуктивного віку, з якою звертаються до гінеколога, є порушення менструального циклу (ПМЦ) [14].

Відомо, що ПМЦ є патологічним станом у жінок, який може виникати під впливом різноманітних факторів, у різні вікові періоди життя на репродуктивну систему. У структурі гінекологічних захворювань ця патологія становить від 40 до 60% [15, 16]. Висока частота ПМЦ зумовлена впливом різних патологічних чинників. Найчастіше факторами розвитку цих порушень у молодих жінок є психоемоційні розлади, надмірні фізичні навантаження, порушення харчування (набір ваги або різке схуднення), гіповітаміноз, захворювання ендокринної системи [16, 17, 51].

Регуляцію репродуктивної функції забезпечує нейроендокринна система, що також першою реагує на екзогенні та ендогенні фактори впливу. Тому репродуктивна система має високий ступінь залежності від психогенних чинників. Так, стрес призводить до функціональної гіперпролактинемії. Високий вміст пролактину має здатність пригнічувати репродуктивну систему на різних рівнях. Гіперпролактинемія спричиняє пригнічення секреції гонадотропін-рилізінг-гормону і зниження частоти імпульсів ЛГ, блокади рецепторів ЛГ в яєчниках пригнічує стимулюючий вплив естрогенів на секрецію гонадотропів. Як наслідок, в клітинах гранульози пригнічується секреція прогестерону жовтим тілом й зменшується вироблення естрогенів [18-20]. За даними клінічного дослідження, у жінок військовослужбовців, під час перебування у зоні військового конфлікту, виявлено достовірні зміни співвідношення прогестерону та пролактину. Такі зміни гормонального балансу призводить до стрес-асоційованих порушень репродуктивного здоров'я жінки, зокрема ПМЦ [44].

За результатами крос-секційного дослідження, в якому взяли участь 263 жінки у віці 18-45 років встановлено, що під час пандемії COVID-19 підвищення рівня тривожності сприяло зменшенню тривалості менструації та

посиленню передменструального синдрому [45]. Роль COVID-19 у патогенезі ПМЦ у жінок також доведено результатами інших досліджень [46, 47].

Зміни маси тіла має важливу роль у формуванні менструальної функції [21]. Оскільки в жировій тканині синтезуються жіночі статеві гормони, відповідно вона також бере участь у регуляції менструального циклу. Надмірна кількість жирової тканини (>15-20%) спричиняє порушення у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники і може бути фактором виникнення синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), безплідності, невиношування вагітності тощо. Інформаційні дані різних авторів свідчать, що своєчасне становлення менархе в жінок з різними формами ожиріння, та порушеннями репродуктивної функції, спостерігається в понад 30% випадків [22].

Інтенсивні тренування мають кілька обмежень, таких як періодичні або хронічні метаболічні та психогенні тренувальні стресори, а також підтримання дуже низького рівня жиру в організмі для максимізації продуктивності. Таким чином, жінки, які займаються спортом, піддаються ризику перетренування та/або неправильного харчування, що може мати низку наслідків для ендокринної функції, особливо для гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Жінки-спортсменки, особливо ті, хто займається спортом, де потрібна худорлявість або низька маса тіла, мають високу поширеність менструальних розладів із клінічними проявами, починаючи від затримки менархе, олігоменореї до первинної та вторинної аменореї.

Останні відкриття акцентують увагу на ендокринну роль жирової тканини та енергетичного балансу в регуляції гомеостазу та репродуктивної функції. Краще розуміння механізмів, за допомогою яких інтенсивне тренування впливає на ендокринну систему, може спрямувати дослідження на розробку інноваційних стратегій, найімовірніше, заснованих на індивідуальному підході до харчування для покращення медичного обслуговування цих спортсменок і захисту їх репродуктивної функції [55].

Вивчається роль системи антиоксидантного захисту в патогенезі ПМЦ. Так, за результатами клінічного дослідження С.Е. Косілова, в якому взяли

участь 96 жінок репродуктивного віку з ПМЦ, встановлено, достовірне зниження вітамінів-антиоксидантів, що призводить до активації перекисного окиснення ліпідів та зниження ферментів антиоксидантного захисту, та як наслідок, порушення синтезу стероїдних гормонів [48].

Ендокринні залози (гіпофіз, щитовидна залоза, підшлункова залоза, наднирники) відіграють функціональну роль в регуляції менструального циклу. Так, за даними клінічного дослідження 1000 жінок встановлено, що 23,5% пацієток із захворюваннями щитоподібної залози мають ПМЦ, 28,5% – невиношування вагітності та 19,3% – безпліддя [49]. Тоді як за результатами огляду G. N. Saei та співавт., у пацієток з ендокринними захворюваннями (тиреотоксикоз, гіпотиреоз, цукровий діабет синдром Іценка-Кушинга) встановлено високу часту ПМЦ [50].

Отже, репродуктивна система є чутливою до багатьох несприятливих зовнішніх чинників, що негативно впливає на організм в цілому та може призводити до порушень менструальної функції, а також бути фактором розвитку гінекологічних захворювань.

1.3. Клінічне значення порушень репродуктивної системи у жінок

Менструальна циклічність являється показником здоров'я репродуктивно зрілої жінки. Порушення регулярності менструального циклу, при відсутності вагітності, є сигналом фізіологічного або патологічного порушення цього добре налаштованого циклічного процесу [23].

До найбільш поширених менструальних розладів у жінок належать: аменорея, аномальна маткова кровотеча (менорагія, олігоменорея, поліменорея, гіпоменорея), дисменорея, передменструальний синдром, СПКЯ тощо [18].

Синдром полікістозних яєчників — поширений ендокринний розлад, що характеризується гірсутизмом, полікістозом яєчників та ановуляцією [24]. Жінки зі СПКЯ мають високий ризик розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, стеатозу печінки, тромбозу судин, порушення мозкового кровообігу, артеріальної гіпертензії та безпліддя [25]. Діагностичними ознаками СПКЯ є хронічна ановуляція, гіперандрогенія та полікістоз яєчників після виключення тих станів, які можуть викликати згадані симптоми. Етіологія СПКЯ остаточно не з'ясована, але низка досліджень вказують на сильний генетичний компонент, на який мають вплив фактори способу життя та гестаційне середовище [31].

Клінічними проявами первинної дисменореї є больовий синдром, під час менструального циклу, за відсутності встановленої причини. Дисменорея належить до найбільш поширених причин тазового болю у жінок. Вона може негативно вплинути на якість життя жінки та заважати повсякденній діяльності. Патофізіологія дисменореї, ймовірно, є результатом підвищеної продукції простагландинів з циклооксигенази, що викликає скорочення матки, обмежує кровопостачання та сприяє виробництву анаеробних метаболітів, які стимулюють больові рецептори [26, 52]. Біль часто супроводжується психоемоційними розладами (слабкість, порушення сну, головний біль) [53]. Висока поширеність захворювання, його медико-соціальне значення обґрунтовує подальше вивчення даної проблеми.

Вторинна аменорея характеризується припиненням раніше регулярних менструацій протягом 3 місяців або раніше нерегулярних менструацій протягом 6 місяців [27]. Вторинна аменорея може відображати структурні або функціональні порушення, що відбуваються від вищих центрів у гіпоталамусі до гіпофіза, яєчників і, зрештою, до матки. Аменорея також може бути проявом системних розладів, що призводять до компенсаторного гальмування репродукції. Виявлення основної точки порушення має важливе значення для відновлення репродуктивного гомеостазу, з метою підтримки майбутньої фертильності й відновлення гормональної цілісності. Серед найбільш складних розладів, що сприяють вторинній аменореї, є первинна недостатність яєчників. Цей діагноз впливає з ряду можливих етіологій, включаючи аутоімунну, генетичну, токсичну, метаболічну та ідіопатичну, кожна з яких супроводжується захворюваннями та супутніми медичними ускладненнями [28].

Олігоменорея — це зміна регулярних менструальних циклів [30]. Даний стан характеризується зміною тривалістю менструального циклу понад шести тижнів, але менше шести місяців. Олігоменорея може призвести до безпліддя та супроводжується симптомами дефіциту естрогену, такими як атрофія грудей, сухість піхви, втрата лібідо та припливи [29, 30].

Повідомляється, що жінки з ПМЦ належать до групи ризику щодо акушерських та перинатальних ускладнень. Так, за даними клінічного дослідження показано, що у жінок з ПМЦ зростає ризик переривання вагітності в I триместрі, а під час пологів – передчасного розриву плодових оболонок, порушення пологової діяльності та гіпоксії плоду. Окрім того, у жінок з ПМЦ виявлено достовірно більшу частоту передчасних пологів [54].

Здебільшого одні лише клінічні параметри є недостатніми для встановлення патофізіологічного механізму порушення менструальної функції. Першим кроком має бути тест на вагітність. Розширений аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз сироватки крові проводять задля виключення системної патології.

Для початкової діагностики аменореї, після виключення вагітності у жінки необхідно регулярно визначати рівень пролактину, ФСГ та естрадіолу в сироватці крові. Рівень пролактину, що перевищує 200 нг/мл спостерігається виключно за наявності пролактиноми (пролактинсекретуюча аденома гіпофізу).

В загальному рівень пролактину в сироватці крові співзалежить з розміром пухлини. Гіпотиреоз, психотропні лікарські засоби, прийом їжі, стрес можуть впливати на підвищення рівня пролактину. Повторно високий рівень пролактину вимагає подальшої діагностики та обстеження, якщо причина не встановлена. За наявності симптомів гіпотиреозу необхідно провести дослідження тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (Т4) [42].

Про недостатність яєчників свідчить рівень ФСГ в межах менопаузального інтервалу. У випадку, якщо повторне дослідження через місяць підтверджує даний висновок, а аменорея залишається, тоді підтверджується діагноз передчасної недостатності яєчників. За наявний дефіцит 17,20-ліази, 17-гідроксилази, передчасна недостатність яєчників або первинна недостатність яєчників — у такому випадку рівень лютеїнізуючого гормону підвищується. Протягом нормального менструального циклу рівень естрадіолу в сироватці крові зазнає значних коливань.

Для обстеження гіпоталамічних або гіпофізарних причин, супутніх головних болів, значного дефіциту естрогену з аменореєю без додаткових причин та гіперпролактинемією показана магнітно-резонансна томографія (МРТ). Для визначення аномалій шляхів відтоку можуть бути результативними Ультразвукове дослідження органів малого таза та МРТ [42].

Таким чином, медична діагностика є важливим аспектом для попередження порушень репродуктивних функцій та серйозних гінекологічних захворювань в цілому.

1.4. Фармакотерапія порушень менструального циклу

Враховуючи етіологію та патогенез порушень менструального циклу, їхня профілактика та лікування повинні бути комплексними, персоналізованими й підібраними в залежності від ступеня тяжкості порушень, вікової категорії жінки, репродуктивного анамнезу [33, 34, 35].

Для лікування порушень менструального циклу досить часто застосовують гормональну терапію. На сьогодні використовують природні та синтетичні естрогени, гонадотропні гормони, лікарські засоби прогестерону, прогестини, аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону [36].

Для лікування порушень менструального циклу, які спричинені ановуляторною кровотечею, відсутністю менструацій, рідкі або нерегулярні менструації рекомендуються:

- комбіновані оральні контрацептиви (КОК);
- лікарські засоби естрогену;
- лікарські засоби прогестерону;
- дієтотерапія [38, 39].

В табл. 1.1. наведено клініко-фармакологічну характеристику основних лікарських засобів для лікування ПМЦ.

Таблиця 1.1.

Клініко-фармакологічні особливості лікарських засобів, які використовуються для лікування порушень менструального циклу

Лікарський засіб	Група	Фармако-динаміка	Метаболізм	Виведення
Джаз плюс [58]	Гормональні контрацептиви для системного застосування	Змінює характер церквіального слизу, завдяки цьому ускладнюється	В печінці CYP3A4.	38-47% із сечею. 17-20% з калом,

		проникнення сперми, а також відбуваються зміни ендометрія, що зменшує вірогідність імплантації.		T1/2 - 30 годин.
Дивігель [59]	Прості лікарські засоби природних і напів-синтетичних естрогенів. Естрадіол	Компенсує знижені рівні естрогенів. Зменшує рівень загального холестерину.	В печінці з подальшим утворенням естрогену та його кон'югатів.	За допомогою нирок та із сечею.
Дуфастон [60]	Гормони статевих залоз і лікарські засоби, що застосовують-ся при патологіях статевої системи. Гестагени. Похідні прегнадієну	Збільшує рівень прогестерону. Викликає перетворення ендометрію в естроген-стимульованій матці, попереджуючи розвиток карциноми та гіперплазії ендометрію.	В печінці. Основний метаболіт 20-альфадигідродидро-гестерон.	Більше 60% – із сечею, T1/2 – 15 год.
Інжеста [61]	Гестагени	Компенсує знижені рівні прогестерону. У малих дозах стимулює, а у великих –	В печінці метаболізу-ється до прегнандіолу, прегнанолюлу, прегнандіону.	З сечею у вигляді неактивних метаболітів

		пригнічує секрецію гонадотропних гормонів.		
Фемостон [62]	Комбіновані лікарські засоби, що містять прогестагени і естрогени. Статеві гормони	Забезпечує відновлення рівня естрадіолу. Сприяє наростанню слизової оболонки матки та її ущільненню, а в подальшому - відшаруванню.	В печінці. Основними метаболітами є естрон та естрону сульфат, що володіють біологічною активністю.	Екскре-туються в грудне молоко. Виводять-ся із сечею. T1/2 від 10 до 16 год.

Лікування порушення менструальної функції, що спровокована овуляторною кровотечею включає наступні призначення:

- внутрішньоматкова спіраль, що виробляє гормон;
- аргестерон / транексамова кислота або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [38, 40].

Для лікування дисменореї використовують нестероїдні протизапальні препарати, КОК, ін'єкційну гормональну фармакотерапію тощо [41]. Через наявність протипоказань та виникнення небажаних реакцій, використання гормональних лікарських засобів може бути обмежено [36, 20].

На сьогодні, для нормалізації та лікування гормональних змін у жінок репродуктивного віку, в комплексній терапії широко застосовують фітотерапію. Серед різноманіття лікарських рослин, які впливають на нейроендокринну систему, особливу увагу приділяють *Vitex agnus castus* (авраамове дерево) [37]. Після вивчення фармакологічних властивостей екстрактів *Agnus castus* і відкриття в п'яти виділених з ліпофільних фракцій

біциклічних дитерпенових речовин, що володіють допамінергічною активністю і мають селективну схожість до естрогенових рецепторів, їх почали широко застосовувати в гінекологічній практиці [37].

Серед фітозасобів, які застосовуються в гінекології, достатньо добре зарекомендував себе препарат Циклодинон, він містить стандартизований сухий екстракт плодів *Vitex agnus-castus*, він володіє м'яким дофамінергічним ефектом, впливає на врегулювання функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникої системи та сприяє пригніченню продукції пролактину. Фармакотерапія Циклодиноном призводить до відновлення естроген-прогестеронового співвідношення за рахунок зростання секреції прогестерону в другу фазу менструального циклу, нормалізації циклічного утворення гонадотропінів. Крім того, цей лікарський засіб має помітну антистресовий ефект за рахунок стимуляції ендорфінових рецепторів [18, 37].

Так, для лікування порушень менструального циклу часто використовують гормональні препарати, однак через протипоказання та виникнення небажаних реакцій використання гормональних лікарських засобів може бути обмежено, тому почали широко застосовуватись фітопрепарати, зокрема, на основі екстракту плодів *Vitex agnus castus*, які мають селективну подібність до естрогенових рецепторів та призводять до відновлення гормонального фону.

Отже, ПМЦ є актуальною проблемою серед жінок репродуктивного віку. Разом з тим, лікування пацієнок потребує розробки нових підходів та оптимізації схем фармакотерапії.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження

Даний розділ містить опис основних методів, які було використано в науковій роботі та наведено характеристику матеріалу дослідження. Алгоритм досліджень складався з трьох етапів, які наведено на рис. 2.1.

1 Етап: Аналіз клінічних випадків.

- Проаналізувати схеми лікування пацієток з порушенням репродуктивної функції та оцінити ризики лікарських взаємодій.

2 Етап: Проведення анкетування серед жінок щодо порушень менструального циклу.

- Дослідити поширення захворювання та особливості лікування.

3 Етап: анкетування серед працівників аптечних закладів.

- Оцінити роль аптечних працівників у забезпеченні раціонального використання лікарських засобів.

Рис. 2.1. Етапи дослідження магістерської роботи.

На першому етапі магістерської роботи було проаналізовано клінічні випадки жінок репродуктивного віку. Дослідження проводилось на базі Київського міського пологового будинку № 5. Об'єктом дослідження стали дані 133 медичних карток жінок віком від 18 до 40 років, середній вік пацієток становив 26.7 років (± 5.1), які мали порушення менструального циклу (Рис. 2.2.).



Рис. 2.2. Характеристика пацієнток за віком.

Лікування проходило згідно з Уніфікованими клінічними протоколами первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі» (Наказ МОЗ України від 13.04.2016 р. №353 зі змінами), «Гіперплазія ендометрія» (Наказ МОЗ України 2021 р.). При обстеженні у пацієнток виявлено синдром полікізозних яєчників (n=72), вторинну аменорею (n=17), олігоаменорею (n=8), альгодисменорею (n=14), гіперандрогенізм (n=20), аномальні маткові кровотечі (n=6). Понад 118 жінок мали супутні патологічні стани (гіпотиреоз, еутироїдний зоб, ожиріння, дефіцит вітаміну D, гірустизм, акне, бактеріальний вагіноз тощо). Критеріями виключення були вік менше 18 та старше 40 років, вагітні й годуючі жінки.

Оцінку ризику взаємодій лікарських засобів проведено з використання Online бази даних DrugBank (<https://go.drugbank.com/>).

В подальшому були проведені анкетні опитування жінок та фармацевтичних працівників за допомогою Google-форм, відповідно до методичних рекомендацій [63]. Питання анкет створено на основі раніше поставлених цілей роботи де респондент міг вибрати одну або декілька вірних відповідей, також було представлено можливість вписати свій варіант. Google-форми були опубліковані у вільному доступі в соціальних мережах. Період здійснення дослідження грудень 2022 року – січень 2023 року.

Анкета щодо порушення жіночого здоров'я була створена за традиційною структурою та містила питання відносно факторів розвитку порушень менструального циклу та особливостей лікування (табл. 2.1.). Під

час проведення анкетування дотримувалися принципів добровільності, анонімності та конфіденційності.

Таблиця 2.1.

Анкета для жінок щодо порушень менструального циклу та особливостей лікування

1. Ваш вік:	18-24; 25-30; 31-35; 36-40; більше 40 років
-------------	--

Продовження таблиці 2.1.

2. Чи маєте Ви дітей?	<ul style="list-style-type: none"> • так • ні
3. Як часто Ви проходите профілактичний огляд у лікаря-гінеколога?	<ul style="list-style-type: none"> • Один/два рази на рік • Один раз на два роки • Лише у тому випадку, коли щось турбує • Інше
4. Чи виникали у Вас порушення менструального циклу?	<ul style="list-style-type: none"> • так • ні
5. Якщо в попередньому питанні Ви відповіли "так", вкажіть що Вас турбувало:	<ul style="list-style-type: none"> • Повна відсутність місячних виділень • Затримка місячних понад 7 днів • Поява або посилення болей під час менструації • Зміна характеру менструації • Інше
6. Чи виникали у Вас порушення менструального циклу з початку повномасштабного військового вторгнення?	<ul style="list-style-type: none"> • Так, вперше проблема виникла з початку військового стану • Так, але проблема була і до військового стану • Ні • Інше
6. Якщо в попередньому питанні відповідь була "так", вкажіть причину порушення менструального циклу:	<ul style="list-style-type: none"> • Стрес • Дієта • Зміна гормонального балансу • Фізичне навантаження • Важко відповісти • Інше
8. Чи зверталися Ви за допомогою до лікаря-гінеколога з метою лікування порушень менструального циклу?	<ul style="list-style-type: none"> • так • ні • Інше

9. Оберіть стани які у Вас було діагностовано:	<ul style="list-style-type: none"> • Аменорею (відсутність менструації) • Олігоменорею (порушення частоти та характеру менструації) • Синдром полікістозних яєчників • Порушення не було діагностовано • Інше
10. Чи приймали Ви лікарські засоби з метою нормалізації менструального циклу?	<ul style="list-style-type: none"> • так • ні • Важко відповісти

Продовження таблиці 2.1.

11. Хто рекомендував Вам приймання лікарських засобів?	<ul style="list-style-type: none"> • Лікар-гінеколог • Працівник аптеки • Рекомендація інтернет-ресурсів • Родичі/знайомі • Інше
12. Які засоби ви приймали з метою нормалізації менструального циклу?	<ul style="list-style-type: none"> • Гормональні препарати • Рослинні • Біологічно активні добавки • Вітаміни • Засоби не приймала • Інше
13. Чи відзначали Ви появу несприятливих побічних реакцій після приймання засобів з метою нормалізації менструального циклу?	<ul style="list-style-type: none"> • так • ні
14. Якщо в попередньому запитанні Ви відповіли "так" вкажіть які саме побічні реакції :	<ul style="list-style-type: none"> • Зміни маси тіла • Роздратованість, втома • набряки • Головний біль • Інше

В опитуванні взяли участь 115 відвідувачок аптек, що забезпечує достатній рівень репрезентативності одержаних результатів [64]. Середній вік опитуваних жінок становив 18-30 років (Рис. 2.3.)

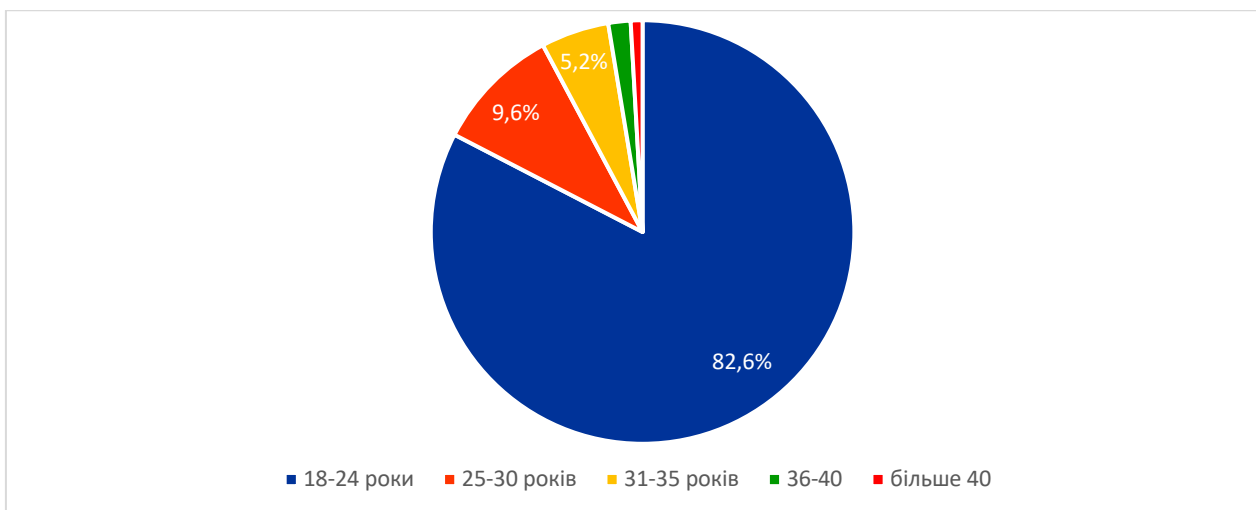


Рис. 2.3. Характеристика респонденток за віковими категоріями.

На третьому етапі наукової роботи було проведено анкетне опитування для працівників аптечних закладів. Анкета містила 17 питань: дані щодо посади, освіти, стажу роботи за професійним спрямуванням, а також питання щодо відпуску препаратів для корекції порушень менструальної функції (Табл. 2.2.).

Таблиця 2.2.

Анкета для фармацевтичних працівників

1. Яку посаду Ви займаєте в аптеці?	<ul style="list-style-type: none"> • Завідувач • Фармацевт • Асистент фармацевта
2. Який Ваш стаж роботи в аптечному закладі?	<ul style="list-style-type: none"> • До 2 років • 3-6 років • Більше 7 років
3. Чи звертаються до Вас жінки з приводу порушень менструального циклу?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні
4. Якщо в попередньому питанні відповідь "так", вкажіть, з якими проблемами частіше звертаються відвідувачки?	<ul style="list-style-type: none"> • Затримка менструації • Повна відсутність менструації • Зміна характеру менструальних виділень • Менструальні болі • Інше
5. Жінки якої вікової категорії найчастіше звертаються для	<ul style="list-style-type: none"> • 18- 24; 25- 30; 31- 35; 36-40 • більше 40 років • Важко відповісти

придбання препаратів з метою нормалізації менструального циклу?	<ul style="list-style-type: none"> • (Додати варіант)
6. Відвідувачки аптеки просять відпустити лікарські засоби для лікування порушень менструального циклу за призначенням лікаря чи без?	<ul style="list-style-type: none"> • Зазвичай мають призначення лікаря • Частіше просять відпустити без призначення лікаря • Інше
7. Які лікарські засоби найчастіше відпускаєте жінкам з порушенням менструальної функції?	<ul style="list-style-type: none"> • Гормональні препарати(Дуфастон, прожестожель, інжеста, дивігель, лютеїна та ін.) • Рослинні засоби(Тазалок, циклодинон, нормоцикл та ін.) • Вітаміни(Вітамін Д3, фолієва кислота, Vit E та ін.) • Біологічно активні добавки(Проталіс, фемібіон, індомірол та ін.)

Продовження таблиці 2.2.

8. За власної ініціативи чи за рецептом лікаря-гінеколога найчастіше до Вас звертаються жінки для придбання гормональних препаратів(Дуфастон, прожестожель, інжеста, дивігель, лютеїна та ін.)	<ul style="list-style-type: none"> • Так, за рецептом лікаря • Ні, здебільшого жінки не мають рецепта від гінеколога на придбання гормональних засобів • Інше
9. Які Ваші дії у тому випадку, якщо відвідувачка аптеки просить порекомендувати лікарські засоби для нормалізації менструальної функції?	<ul style="list-style-type: none"> • Порадите лікарські засоби • Спрямуєте відвідувачку до лікаря-гінеколога • Інше
10. Які препарати Ви б порадили жінці для корекції менструальної функції?	<ul style="list-style-type: none"> • Гормональні препарати(Дуфастон, прожестожель, інжеста, дивігель, лютеїна та ін.) • Рослинні засоби(Тазалок, циклодинон, нормоцикл та ін.) • Вітаміни(Вітамін Д3, фолієва кислота, Vit E та ін.) • Біологічно активні добавки(Проталіс, фемібіон, індомірол та ін.) • Інше
11. Чи звертаються до Вас відвідувачі для придбання комбінованих оральних	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні • Важко відповісти

контрацептивів («Ярина», «Джаз, «Жанін», «Марвелон» та ін.)?	
12. Відвідувачі аптеки просять відпустити комбіновані оральні контрацептиви за призначенням лікаря чи без?	<ul style="list-style-type: none"> • Зазвичай мають рецепт • Частіше просять відпустити без рецепту • Інше
13. Чи знаєте Ви про можливі ризики взаємодій препаратів статевих жіночих гормонів з іншими лікарськими засобами?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні • Інше
14. Чи попереджуєте Ви жінок про можливі побічні реакції та ризики взаємодій лікарських засобів, які застосовують з метою нормалізації менструальної функції?	<ul style="list-style-type: none"> • Попереджую кожен відвідувачку • Попереджую в окремих випадках • Лише у випадку запитань відвідувачки • Не попереджую • Інше

Продовження таблиці 2.2.

15. Як часто у своїй практиці Ви запитуєте відвідувачок аптек про те, чи приймає вона на даний час додаткові лікарські засоби?	<ul style="list-style-type: none"> • Запитую практично кожен відвідувачку • Лише коли відвідувачка говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання • Практично ніколи не запитую • Інше
16. Чи зверталися до Вас жінки зі скаргами на побічні реакції лікарських засобів, які застосовувалися з метою корекції менструальної функції?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні
17. Якщо в попередньому питанні Ви відповіли "так" вкажіть, які побічні реакції найчастіше виникали в жінок?	<ul style="list-style-type: none"> • Зміни маси тіла • Тривожні стани • Головний біль • Кровотечі • набряки • Інше

Опитування пройшли 102 аптечних працівників. Розподіл респондентів за посадою (а) та стажем роботи за професійним спрямуванням (б) представлено на рис. 2.4.

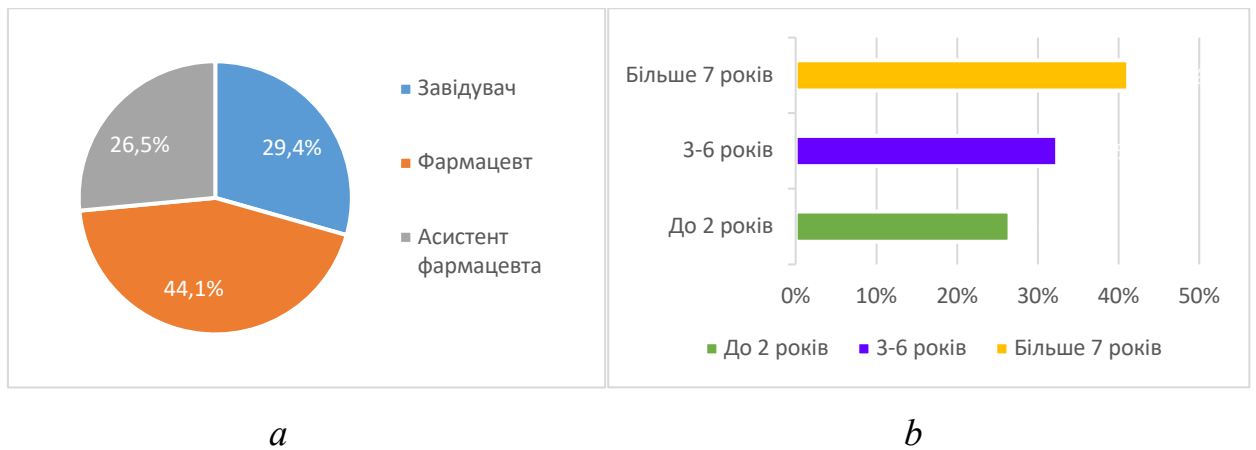


Рис. 2.4. Розподіл респондентів за посадою (а) та стажем роботи за професійним спрямуванням (b).

Дослідження проводилися відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» розробленій Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальної декларації про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО).

Для реалізації поставленої мети та завдань дослідження було використано такі загальнонаукові методи дослідження:

1. бібліосемантичний – для аналізу літературних джерел та інтернет-ресурсів щодо проблематики лікування ПМЦ;
2. соціологічні (опитування) – для визначення думки респондентів щодо застосування лікарських засобів для корекції ПМЦ;
3. варіаційної статистики – для обробки результатів дослідження;
4. графічні – для подання матеріалу та систематизації результатів досліджень.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми «IBM SPSS Statistics Base version 29.0». Досліджували такі основні статистичні характеристики: кількість спостережень (n), середнє та похибка середнього ($M \pm m$), χ (Хі-квадрат) Пірсона. Результати вважали статистично значущими в при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

3.1. Частотний та структурний аналіз схем лікування пацієток з порушенням репродуктивної функції та оцінка ризиків взаємодій

На першому етапі дослідження було проаналізовано 133 амбулаторних карток жінок віком від 18 до 40 років.

В ході дослідження було виявлено, що серед станів, які впливали на зміну менструальної функції у жінок, переважав синдром полікістозних яєчників (n=72). Вторинну аменорею діагностовано 17 пацієток, яка у 14 виникала під впливом стресових ситуацій, в результаті схуднення – 3 пацієтки, на тлі фізичних навантажень – 2, на фоні гормональної терапії – 1, а також в 6 пацієток спостерігалось порушення циклу за типом аномальні маткові кровотечі (АМК). Разом з тим, у 8 жінок було діагностовано олігоаменорею, у 14 –

альгодисменорею, також в 17 жінок було виявлено гіперандрогенію, недостатність яєчників – 20, ановуляцію – 23, синдром передчасного виснаження яєчників – 1 (Рис 3.1.).

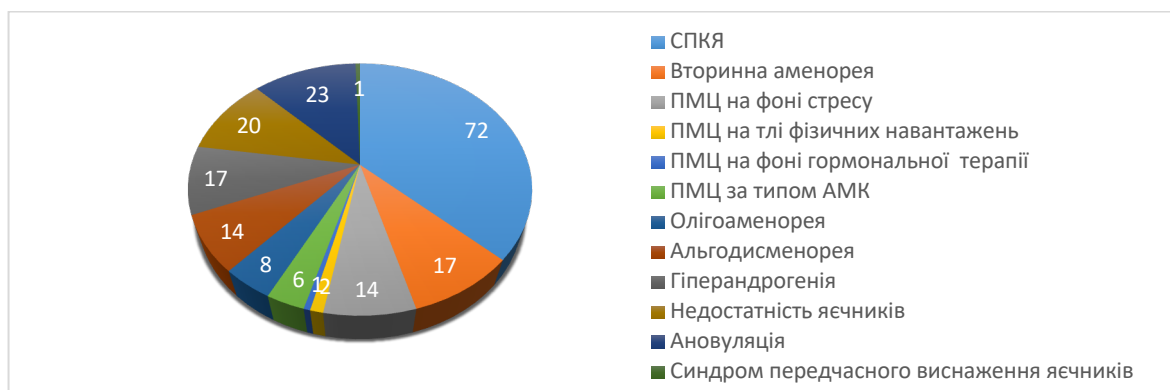


Рис. 3.1. Характеристика патологій, які впливали на менструальний цикл.

Разом з тим, за даними проаналізованих медичних карток виявлено, що майже 90% жінок (114 абс.), які звертались на консультацію до лікаря-гінеколога, мали супутні захворювання. Серед яких переважали: захворювання щитоподібної залози (15 пацієток), такі як гіпотиреоз (11 пацієток), аутоімунний тиреоїдит (1 пацієтка), гіпоплазія щитоподібної залози (1 пацієнтака), еутироїдний вузловий зоб (2 пацієтки); ожиріння (18 пацієтки); цукровий діабет (1 пацієтка); дефіцит вітаміну D (20 пацієток); гірсутизм (28 пацієток); акне (19 пацієток); недостатня маса тіла (1 пацієтка); метаболічний синдром (12 пацієток) (Рис 3.2.).



Рис 3.2. Характеристика супутніх захворювань.

Встановлено, що на курс фармакотерапії жінкам було рекомендовано від 1 до 8 (в середньому $3,5 \pm 1,7$) засобів (Рис 3.3.).

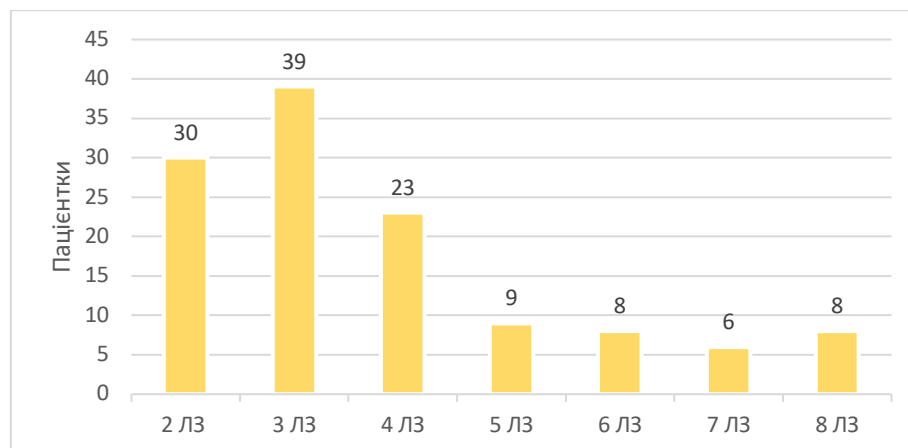


Рис 3.3. Результати дослідження частоти комплексної фармакотерапії у пацієнток.

Також було виявлено, що 84 пацієнтки у схемі лікування мали гормональні препарати (“Дуфастон”, “Прожестожель”, “Інжеста”, “Дивігель”, “Лютеїна” тощо). Тоді як для 64 жінок було рекомендовано вітамін D, та для 12 – фолієву кислоту.

Для профілактики стресових станів, які негативно впливали на менструальну функцію, 18 пацієнткам було перепризначено ноотропний засіб фенібут. З метою нормалізації порушень менструального циклу, та гормонального дисбалансу, 39 пацієнток приймали в комплексі лікарські засоби на основі лікарської рослинної сировини («Нормоменс», «Квінол Дуо» «Тазалок», «Циклодинон» та ін.). Дієтичні добавки (селену, омега-3, проталісу, фемібіону, мелатоніну, індоміролу тощо) було включено до схем фармакотерапії 33 пацієнток (Рис 3.4.).

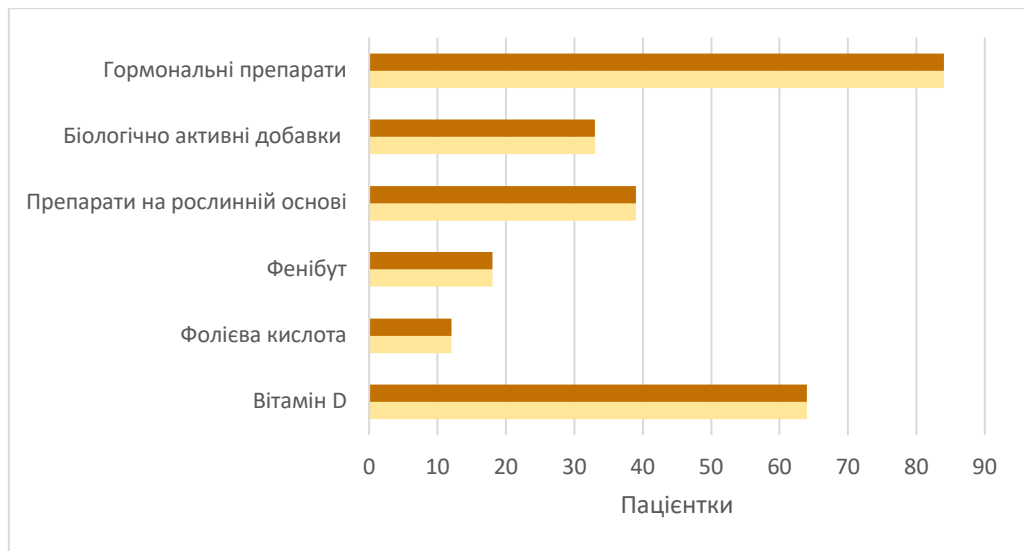


Рис 3.4. Результати досліджень щодо призначень лікарських засобів.

Встановлено, в 52 пацієток (39,0 %) існує ризик лікарських взаємодій. Зокрема, у 24 пацієток (46,2%) виявлено ризики розвитку фармакокінетичної взаємодії, у 13 (25,0%) – фармакодинамічної взаємодії, у 15 пацієток (28,8%) – обох видів взаємодії лікарських засобів.

Поліфармакотерапія характеризує призначення пацієнту кількох лікарських засобів [65]. В ході дослідження схем лікування пацієток було виявлено ризики взаємодії:

- 23 пацієткам було призначено пероральний гіпоглікемічний лікарський засіб метформін, ефективність якого можуть знижувати засоби прогестерону;
- етинілестрадіол може сприяти зростанню швидкості біотрансформації левотироксину;
- прогестерон може пригнічувати метаболізм ібупрофену, який було рекомендовано жінкам з альгодисменореєю для полегшення менструального больового синдрому;
- прийом ацетилсаліцилової кислоти може порушувати екскрецію естрадіолу;
- метаболізм флутаміду може бути зменшений при застосуванні в комплексі з етинілестрадіолом;

- комбіновані оральні контрацептиви (“Ярина”, “Джаз”, “Жанін”, “Марвелон” та ін.) збільшують ризик гіперкаліємії при застосуванні з калійзберігаючими діуретиками.

Виявлено, що пацієнтки, яким було призначено флутамід, в комплексі приймали метформін (n=6), фолієву кислоту (n=2) або ібупрофен (n=1), що може пригнічувати екскрецію антиандрогенного засобу збільшуючи, ризик небажаної дії [66]. Разом з тим, за результатами іншого дослідження, комбінація лікарських засобів сприяла покращенню ендокринно-репродуктивних показників у щурів з моделлю СПКЯ. Тоді як при одночасному застосуванні флутаміду з етинілестрадіолом (2 пацієнтки) існує ризик пригнічення метаболізму останнього. Повідомляється, що перед початком використання та протягом прийому флутаміду важливим є контроль функції печінки. Застосування лікарського засобу має здійснюватися під наглядом лікаря/клінічного фармацевта, з метою моніторингу появи небажаних реакцій [67].

Встановлено, що 2 пацієнткам з гіпотериозом було призначено левотироксин в комплексі етинілестрадіолом. Повідомляється, що естрогенвмісні лікарські засоби можуть збільшувати потребу в левотироксині [68]. Окрім того, левотироксин було призначено в комбінації з каберголіном (активна речовина Достинексу), що може сприяти зменшенню біодоступності останнього та потребує корекції дози (2 пацієнтки) [69]. Тоді як дроспіренон може пригнічувати метаболізм каберголіну (1 пацієнтка).

Схеми фармакотерапії 3 пацієнток включали лікарські засоби етинілестрадіолу в комплексі з ацетилсаліциловою кислотою що може мати ризик взаємодії на етапі екскреції. Так, повідомляється що ацетилсаліцилова кислота може зменшувати виведення етинілестрадіолу, збільшуючи його біодоступність. Разом з тим, за результатами експериментальних досліджень, встановлено зменшення ефективності етинілестрадіолу при одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти [70].

Для 4 пацієток з ПМЦ в комплексі було призначено мелатонін, що може впливати на ефективність гормональних лікарських засобів (естрогенів, андрогенів) [71]. Так, жінкам в комплексі було призначено Фемостон (естрадіол, дідрогестерон), швидкість виведення якого зменшується при застосуванні мелатоніну (3 пацієтки). Ефективність використання добавок мелатоніну при ПМЦ продовжує вивчатися. За результатами дослідження використання мелатоніну протягом 6 місяців сприяло нормалізації менструального циклу у жінок з СПКЯ [72].

Виявлено, що 2 пацієткам яким було призначено Дуфастон (дідрогестерон) рекомендований прийом флуконазолу, який є потужним інгібітором ізоферментів цитохрому P450. Флуконазол може пригнічувати метаболізм, та як наслідок, збільшувати ризик небажаних реакцій дідрогестерону [73]. Іншим пацієткам (n=2) було призначено дідрогестерон в комбінації з стрептокіназою, що може призвести до зменшення антикоагулянтної активності. Тоді як норетистерон (активний компонент лікарського засобу «Примолют») може підвищувати тромбогенну активність транексамової кислоти (1 пацієтка).

Схеми фармакотерапії жінок (n=2) включали спіронолактон – калійзберігаючий діуретик. При застосуванні дроспіренону (активний компонент лікарського засобу «Джаз плюс») зі спіронолактоном зростає ризик гіперкаліємії, що потребує моніторингу рівня калію в крові. Окрім того, використання «Джаз плюс» та «Прожестожелъ» (діюча речовина прогестерон) може мати синергетичний ефект (2 пацієтки). Повідомляється, що комбінація гормональних лікарських засобів може асоціюватися із зростанням ризик гепатотоксичної дії [76].

Окремі пацієтки (n=4) отримували декілька гормональних лікарських засобів. Так, двом жінкам було призначено засіб прогестагену і естрогену (Фемостон) в комплексі з гестагенами (Дуфастон) що може мати синергетичну дію. За результатами попередніх досліджень доведено ефективність та безпечність одночасного застосування лікарських засобів [74]. Іншим

пацієнткам був рекомендований прийом лікарського засобу естрадіолу (Дивігель) з гестагенами (Дуфастон). Окрім того, 2 пацієнтам було призначено Циклодинон (містить екстракту плодів прутняка звичайного нативного сухого) що може взаємодія з естрогенами та антиестрогенами через можливий естрогенний ефект.

Пацієнтка, в якої було діагностовано СПКЯ та акне, отримувала ізотретиноїн. Лікарський засіб виявляє тератогенну дію та індукує високу частоту виникнення загрозливих для життя вад розвитку плоду. При застосуванні ізотретиноїну необхідно дотримуватися рекомендації «Програми запобігання вагітності» та відвідувати лікаря щомісяця [75]. Окрім того, пацієнтці було призначено комбінований оральний контрацептив (активні речовини: етинілестрадіол, дроспіренон, левомефолат кальцію), ефективність якого може бути зменшена при застосуванні ізотретиноїну.

В табл. 3.1. наведено окремі ризики взаємодії лікарських засобів у жінок з ПМЦ.

Таблиця 3.1

Ризики взаємодії лікарських засобів у жінок з ПМЦ

Отже, за результатами першого етапу досліджень було встановлено, що

Препарат	Ризики взаємодії	Кількість пацієнток
Метформін	Ефективність може бути знижена при застосуванні в комбінації з препаратами прогестерону.	9
Етинілестрадіол	Може збільшувати швидкість метаболізму левотироксину.	2
Ібупрофен	Метаболізм може бути знижений при поєднанні з прогестероном.	11
Ацетилсаліцилова кислота	Може порушувати виведення естрадіолу	3
Флутамід	Може пригнічувати метаболізм етинілестрадіолу.	2
Комбіновані оральні контрацептиви	При застосуванні з калійзберігаючими діуретиками зростає ризик гіперкаліємії.	2

схеми лікування пацієнток, які включали 4 та більше лікарських засобів, і до складу яких входили гормональні засоби, мали високі ризики лікарських взаємодій. Для нормалізації ПМЦ часто використовуються рослинні засоби, вітаміни та дієтичні добавки. Для забезпечення персоналізованої й безпечної фармакотерапії, при лікуванні ПМЦ у жінок, важливою є взаємодія гінеколог–пацієнтка- фармацевт.

3.2. Результати анкетування жінок щодо порушень менструального циклу

На другому етапі магістерської роботи було проведено анонімне опитування жінок репродуктивного віку. Мета роботи полягала в дослідженні статистики захворюваності та особливостей лікування порушень менструального циклу. Було отримано 115 анкет від жінок віком від 18 до 40 років. В ході опитування було з'ясовано, що 74,8% опитуваних жінок відзначали ПМЦ. При цьому, проявами порушень були: затримка менструації (понад 66%), поява або посилення больового синдрому (52,2%), зміна характеру менструації (27,8%), повна відсутність місячних виділень (25,6%) та ін. (Рис. 3.5.). Отримані результати підтверджують високу частоту ПМЦ серед жінок репродуктивного віку.

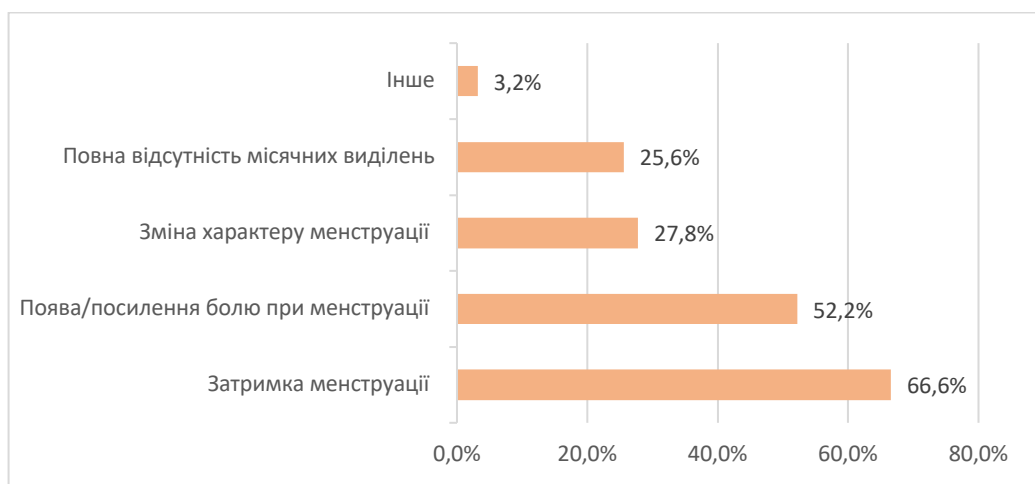


Рис. 3.5. Порушення менструального циклу, які відзначали респондентки.

В ході опитування було встановлено, що найпоширенішим фактором розвитку порушень був стрес ($n=38$), зміна гормонального балансу ($n=26$), а також фізичні навантаження ($n=11$) (Рис. 3.6.). Так, у більше 15% опитуваних вперше проблема виникла з початку повномасштабного військового вторгнення, що підкреслює важливість фармацевтичної допомоги в умовах обмеження надання медичної допомоги.

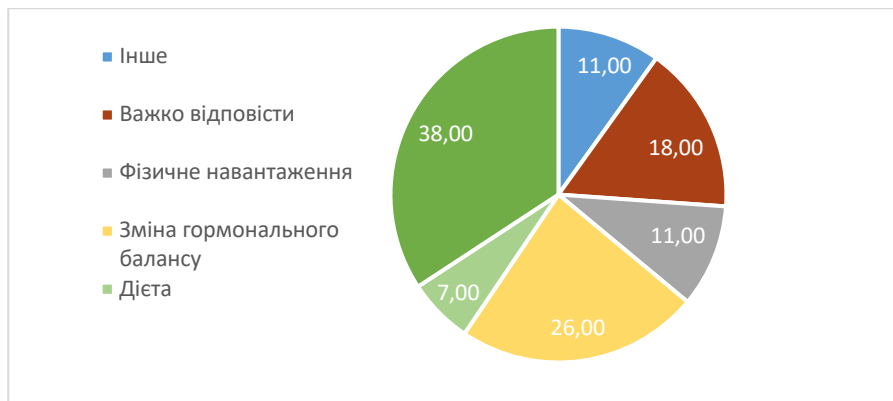


Рис. 3.6. Характеристика факторів розвитку порушень менструального циклу.

Враховуючи, що респондентки мали порушення МЦ, це стало підставою для звернення на консультацію до профільного спеціаліста, таким чином, було встановлено, що понад 50% жінок зверталися за допомогою до лікаря-гінеколога, тоді як майже 40% (34 абс) – не зверталися.

Встановлено, що 54,5% (48 абс) жінок приймали лікарські засоби для нормалізації менструальної функції. Разом з тим, 11 респонденток (12,5%) не приймали засоби рекомендовані лікарем гінекологом, що може свідчити про недотримання комплаєнсу серед пацієнок з ПМЦ. Так, серед опитуваних понад 30% жінок отримували гормональні препарати, 20,9% рослинні лікарські засоби, 11,3% дієтичні добавки та 18,3% використовували вітаміни для лікування таких захворювань як: олігоменореї, дисменореї, передменструального синдрому тощо.

Важливо відзначити, що понад 50% опитуваних жінок приймали засоби для нормалізації менструального циклу переважно за рекомендацією гінеколога, тоді як більше 40% вдалися до самолікування та самопризначення. Випадки використання лікарських засобів для нормалізації менструального циклу без призначення лікаря, є підтвердженням безвідповідального самолікування, що підкреслює роль фармацевтичних працівників в забезпеченні раціональної фармакотерапії ПМЦ.

Разом з тим, понад 40% жінок, які отримували лікування відзначали появу небажаних реакцій (зміни маси тіла, роздратованість, набряки, головний

біль та ін.) (Рис. 3.7.). Зокрема, небажані реакції частіше відзначали жінки, які приймали гормональні лікарські засоби ($\chi^2=10.71, p< 0.05$).

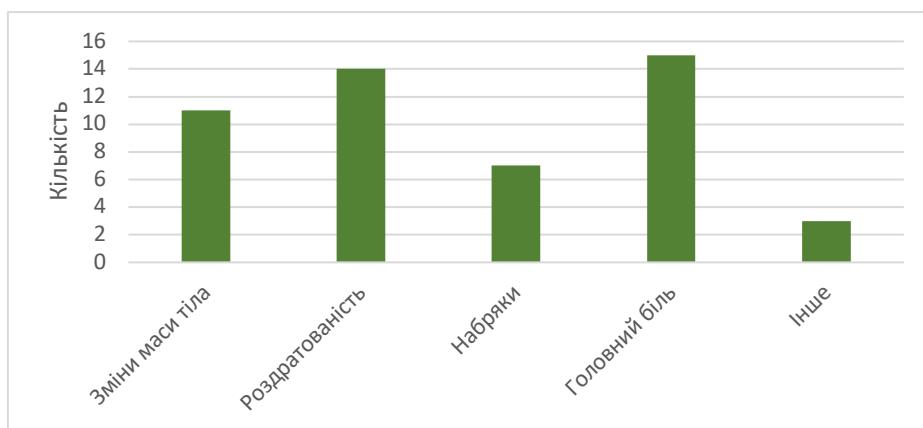


Рис. 3.7. Результати опитування щодо появи небажаних реакцій на фоні лікування ПМЦ.

За результатами проведеного опитування було встановлено, що профілактичний огляд у гінеколога 44,3% жінок проходять один/два рази на рік, 13,9% один раз на два роки, разом з тим 37,4% лише у тому випадку, коли щось турбує (Рис. 3.8.).

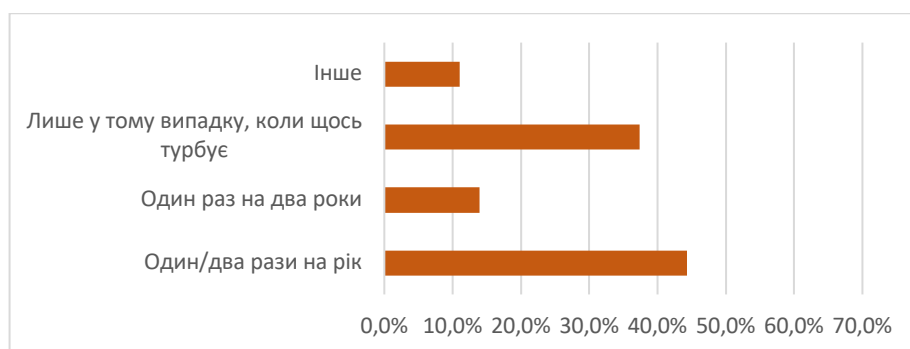


Рис. 3.8. Результати опитування жінок щодо профілактичних оглядів у лікаря-гінеколога.

Слід наголосити, що жіноче здоров'я потребує особливої уваги на всіх етапах життя, тому своєчасне звернення до лікаря-гінеколога та профілактичні огляди є важливими критеріями для уникнення, а також попередження серйозних захворювань. При реформуванні системи охорони здоров'я, підвищується роль фармацевтичних працівників у збереженні здоров'я населення в тому числі участь у профілактичних заходах та інформаційно-просвітницькій діяльності.

3.3. Результати анкетного опитування фармацевтичних працівників щодо надання кваліфікованої фармацевтичної опіки жінкам з порушенням менструального циклу

На третьому етапі магістерської роботи було проведено анонімне опитування фармацевтичних працівників. Мета даного дослідження полягала в аналізі ролі аптечних працівників у забезпеченні раціонального використання лікарських засобів. Було отримано 102 анкети від фармацевтичних працівників, серед яких 73,5% респондентів обіймали посаду фармацевта та завідувача аптеки, а також 26,5% працювали асистентами фармацевта. Серед опитаних, 26,5% мали стаж роботи за професійним спрямуванням до 2 років, 32,4% – 3-6 років та 41,2% – більше 7 років (Табл. 3.2.).

Таблиця 3.2.

Характеристика респондентів щодо посади та стажу роботи

Показник	Кількість	Питомий показник
Посада		
Завідувач	30	29,4%
Фармацевт	45	44,1%
Асистент фармацевта	27	26,5%
Стаж роботи		
До 2 років	27	26,5%
3-6 років	33	32,4%
Більше 7 років	Більше 7 років	41,2%

За результатами анкетного опитування було встановлено, що серед фармацевтичних працівників 82,4% мали звернення від жінок з приводу порушень менструального циклу. Найчастіше для придбання препаратів з метою нормалізації менструального циклу звертаються жінки вікової категорії 18-24 роки – 21,6% та 25-30 років – 32,4%. Виявлено, що серед відвідувачок, які зверталися з проблемами репродуктивної системи, переважна кількість

жінок скаржились на затримку менструації – 46,4%, менструальні болі – 78,6% та зміну характеру менструальних виділень – 27,4% (Рис. 3.9.)

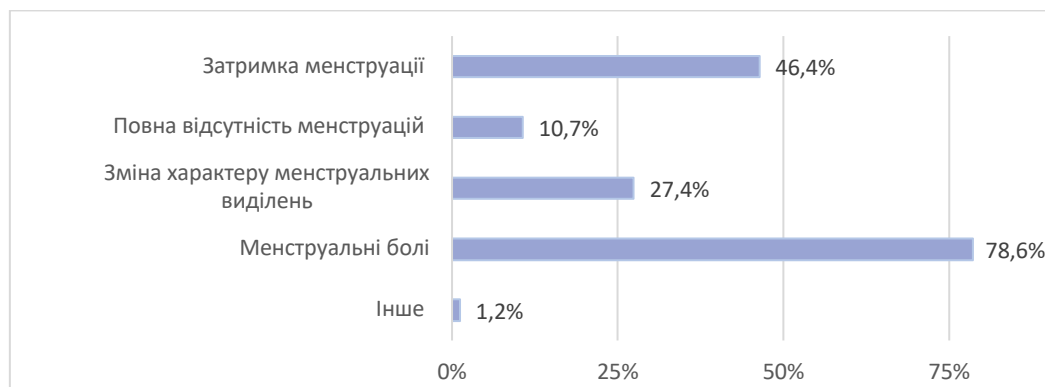


Рис. 3.9. Аналіз відповідей фармацевтичних працівників щодо найпоширеніших скарг від жінок на ПМЦ.

За результатами опитування фармацевтичних працівників було з'ясовано, що зазвичай жінки мають рецепт від лікаря – 57,8%, проте 41,2% вказували на те, що жінки просили відпустити лікарські засоби для лікування ПМЦ без призначення лікаря.

Разом з тим, було виявлено, що серед лікарських засобів, які аптечні працівники здебільшого відпускали жінкам з ПМЦ були гормональні препарати (Дуфастон, прожестожель, інжеста, дивігель, лютеїна та ін.) – 48%, рослинні засоби (Тазалок, циклодинон, нормоцикл та ін.) – 72,5%, вітаміни (Вітамін Д3/Е, фолієва кислота та ін.) – 30,4%, а також біологічно активні добавки (Проталіс, фемібіон, індомірол та ін.) – 31,4% (Рис. 3.10.).

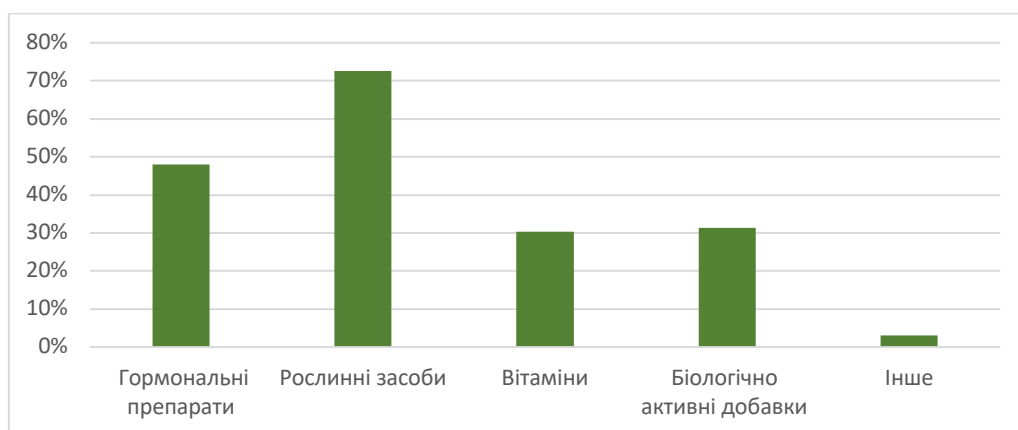


Рис. 3.10. Характеристика препаратів, які найчастіше відпускають аптечні працівники жінкам з ПМЦ.

Також 82,4% респондентів зазначили, що жінки мали рецепт від лікаря-гінеколога на придбання гормональних препаратів (Дуфастон, прожестожель, інжеста, дивігель, лютеїна та ін.), натомість 16,7% працівників зауважили, що жінки не мали рецепта від лікаря, тому важливо відмітити роль фармацевтичної опіки та знання протоколів фармацевта під час відпуску лікарських засобів.

На підставі отриманих результатів було проаналізовано дії аптечних працівників у тому випадку, якщо відвідувачка просить порекомендувати засоби для нормалізації менструальної функції, таким чином встановлено, що 78,4% працівників спрямують відвідувачку до лікаря-гінеколога, що є важливим показником у важливості взаємодії фармацевтичного працівника та лікаря-гінеколога, також 18,6% респондентів вказали, що порадять лікарські засоби (Рис. 3.11.).

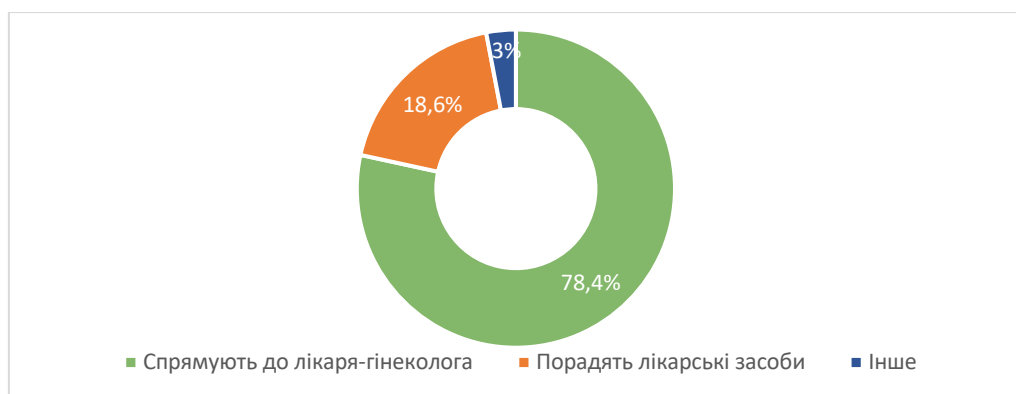


Рис. 3.11. Аналіз дій аптечних працівників.

З'ясовано, що працівники здебільшого радять рослинні засоби – 67%, вітаміни – 38,1%, біологічного активні добавки – 26,8%, Таким чином можна зробити висновок, що такі рекомендації є доцільними, а також безпечними через низький ризик виникнення небажаних реакцій від прийому наведених комбінацій препаратів.

Також 95,1% респондентів зазначили, що жінки звертаються для придбання комбінованих оральних контрацептивів (“Ярина”, “Джаз”, “Жанін”, “Марвелон” та ін.), разом з тим, 44,1% працівників вказали, що жінки

мають рецепт для придбання наведених засобів, однак 54,9% зауважили, що жінки просять відпустити дані препарати без призначення лікаря.

Разом з тим, 94,1% фармацевтичних працівників вказали, що знають про можливі ризики взаємодій препаратів статевих жіночих гормонів з іншими лікарськими засобами, а також 48% наголосили, що інформують про можливі побічні реакції та підвищені ризики взаємодій кожному відвідувачку, 16,7% вказали, що попереджають в окремих випадках, 27,5% – лише у випадку запитань від відвідувачки та 6,9% – не попереджають (Рис.3.12.).



Рис. 3.12. Характеристика просвітницької діяльності аптечних працівників щодо небажаних реакцій та ризиків взаємодій лікарських засобів.

Аналізуючи отримані анкетні дані було з'ясовано, що понад 46,1% у своїй професійній практиці зазвичай запитують у відвідувачок аптек про те, чи приймають вони додаткові лікарські засоби, 43,1% – лише коли відвідувачка говорить, що лікується від певного захворювання, натомість 9,8% – практично ніколи не запитують.

Також було встановлено, що 32,4% працівників мали звернення від відвідувачок щодо скарг на побічні реакції лікарських засобів, які застосовувались з метою корекції менструального циклу.

Разом з тим, найчастіше відвідувачки скаржились на зміну маси тіла – 71,4%, головний біль – 62,9%, набряки – 37,1%, кровотечі – 31,4%, а також тривожні стани – 28,6% (Рис. 3.13.).

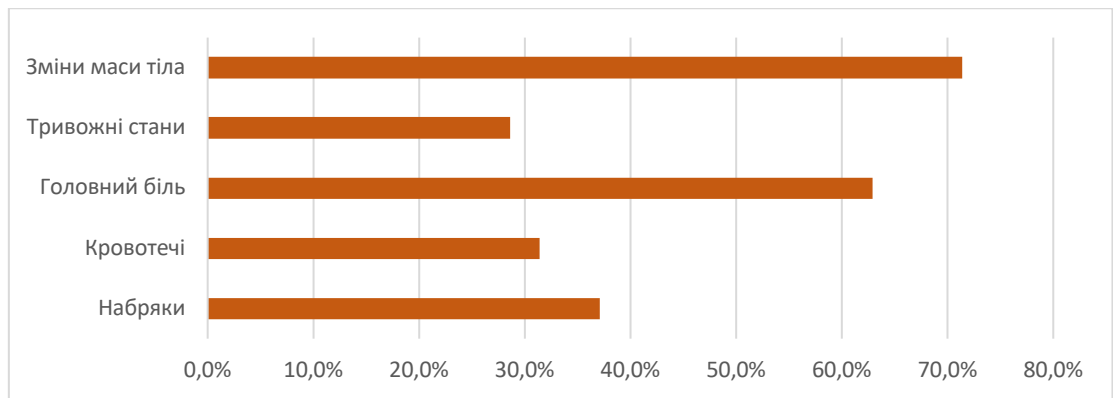


Рис. 3.13. Аналіз побічних реакцій у відвідувачок аптек

За результатами розділу можна зробити висновок, що поширеною проблемою є використання засобів для нормалізації менструальної функції без призначення лікаря, що підкреслює важливість фармацевтичної опіки у забезпеченні раціональної фармакотерапії ПМЦ. Фармацевтичний працівник через реалізацію фармацевтичної опіки може допомогти гінекологу обрати ефективний та безпечний лікарський засіб для конкретної пацієнтки. Окрім того, фармацевт безпосередньо впливає на раціональний вибір лікарських засобів та попереджує їх неконтрольоване застосування жінками з ПМЦ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. В ході дослідження було з'ясовано, що лікування жінок з порушенням менструальної функції є комплексним та включає гормональні лікарські засоби ("Дуфастон", "Інжеста", "Ярина" та тощо), вітаміни (Вітамін D₃/E, фолієва кислота), фітозасоби («Газалок», «Циклодинон», «Нормоменс», «Квінол Дуо» тощо) та біологічно активні добавки (селену, омега-3, мелатоніну, проталісу, фемібіону, індоміролу тощо).
2. Встановлено, що схеми лікування, які включали більше 4 лікарських засобів і містили гормональні препарати, мають високі ризики взаємодій, які було виявлено майже у 40% пацієнток.
3. За даними анкетного опитування виявлено, що понад 40% жінок вдаються до самопризначення та самолікування порушень менструального циклу. Тоді як 12% не використовують засоби рекомендовані лікарем.
4. Виявлено, що понад 40% жінок, які отримували лікування, відзначали появу небажаних реакцій (зміни маси тіла, роздратованість, набряки, головний біль). Частота побічних реакцій була достовірно більшою у жінок які приймали гормональні засоби ($p < 0,05$).
5. За результатами анкетного опитування фармацевтичних працівників встановлено, що 83% мали звернення від жінок з приводу порушень менструального циклу. Тоді як 78% фармацевтів перед прийомом лікарських засобів радять жінкам проконсультуватися з гінекологом та в комплексі рекомендують прийом фітозасобів (67%), вітамінів (38%), біологічно активних добавок (27%) для нормалізації менструального циклу.
6. Виявлено, що при відпуску засобів для лікування порушень менструальної функції аптечні працівники уточнюють інформацію про використання інших лікарських засобів (46%), попереджують про можливі побічні реакції (48%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для забезпечення персоналізованого лікування жінок з порушенням менструального циклу необхідно враховувати ризики взаємодій лікарських засобів. Для оптимізації фармакотерапії важливою є взаємодія між гінекологом та фармацевтом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Nappi R. E., Polatti F. Continuing Medical Education: The Use of Estrogen Therapy in Women's Sexual Functioning (CME). *The Journal of Sexual Medicine*. 2009. Vol. 6, no. 3. P. 603–616. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01198.x>.
2. Aguilar-Aguilar E. Menstrual disorders: what we know about dietary-nutritional therapy. *Nutrición Hospitalaria*. 2020. URL: <https://doi.org/10.20960/nh.03358>.
3. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016 Nov;254:282-290. [PubMed].
4. Sier JH, Thumser AE, Plant NJ. Linking physiologically-based pharmacokinetic and genome-scale metabolic networks to understand estradiol biology. *BMC Syst Biol*. 2017 Dec 15;11(1):141. [PubMed].
5. Kumar A, Banerjee A, Singh D, Thakur G, Kasarpalkar N, Gavali S, Gadkar S, Madan T, Mahale SD, Balasinor NH, Sachdeva G. Estradiol: A Steroid with Multiple Facets. *Horm Metab Res*. 2018 May;50(5):359-374. [PubMed].
6. Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, Korach KS. Estrogen Hormone Biology. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:109-146. [PubMed].
7. Кумар П, Магон Н. Гормони під час вагітності. *Niger Med J*. 2012 жовт.; 53 (4): 179-83. [PubMed].
8. Goletiani NV, Keith DR, Gorsky SJ. Progesterone: review of safety for clinical studies. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007 Oct;15(5):427-44. [PubMed].
9. Zubeldia-Brenner L, Roselli CE, Recabarren SE, Gonzalez Deniselle MC, Lara HE. Developmental and Functional Effects of Steroid Hormones on the Neuroendocrine Axis and Spinal Cord. *J Neuroendocrinol*. 2016 Jul;28(7) [PMC free article] [PubMed]
10. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C,

Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Aug 5, 2018. [PubMed].

11. Zubeldia-Brenner L, Roselli CE, Recabarren SE, Gonzalez Deniselle MC, Lara HE. Developmental and Functional Effects of Steroid Hormones on the Neuroendocrine Axis and Spinal Cord. *J Neuroendocrinol.* 2016 Jul;28(7) [PubMed].

12. Goletiani NV, Keith DR, Gorsky SJ. Progesterone: review of safety for clinical studies. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007 Oct;15(5):427-44. [PubMed].

13. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. *Mod Pathol.* 2000 Mar;13(3):285-94. doi: 10.1038/modpathol.3880050. PMID: 10757339.

14. Igbokwe And UC, John-Akinola YO. KNOWLEDGE OF MENSTRUAL DISORDERS AND HEALTH SEEKING BEHAVIOUR AMONG FEMALE UNDERGRADUATE STUDENTS OF UNIVERSITY OF IBADAN, NIGERIA. *Ann Ib Postgrad Med.* 2021;19(1):40-48.

15. Шамина И.В. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. Новые возможности применения фитопрепаратов / И.В. Шамина, Г.В. Дудкова // *Гинекология.* — 2014. — № 4. — С. 28-32.

16. Кудина О.Л. Вторичная аменорея у подростков: клинический опыт применения препарата «Циклодинон» / О.Л. Кудина // *Медицинские новости.* — 2008. — № 2. — С. 59-61.

17. Бугаевский К.А. Гипоменструальный синдром у девочек-подростков при занятии рядом видов спорта / К.А. Бугаевский // *Матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю «Гіпоменструальний синдром у дівчаток-підлітків (патогенез, профілактика, віддалені наслідки)».* — Харків, 2017. — С. 8-9.

18. Косей Н.В. Стрессовое бесплодие / Н.В. Косей, С.И Регода, Н.В. Яроцкая // *Репродуктивна ендокринологія.* — 2016. — № 5 (31). — С. 12-21.

19. Татарчук Т.Ф. Коррекция гиперпролактинемии в комплексном лечении гиперплазии эндометрия / Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. — 2013. — № 2 (10). — С. 7-3.

20 Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. — 3-е изд. перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 272 с.

21. Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction // *Reprod. Biomed. Online.* — 2006. — Vol. 12(5). — P. 542-551.

22. Gokler M.E., Unsal A., Arslantas D. The prevalence of infertility and loneliness among women aged 18-49 years who are living in semi-rural areas in Western Turkey // *Int. J. Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 8(2). — P. 155-162.

23. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, Pinkerton JV, Lumsden MA, Santen RJ. Approach to the Patient With New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766. PMID: 34693971.

24. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am.* 2018 Sep;53(3):407-420. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.008. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30100006.

25. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018 Aug;132(2):321-336. doi: 10.1097/AOG.0000000000002698. PMID: 29995717.

26 Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstet Gynecol.* 2020 Nov;136(5):1047-1058. doi: 10.1097/AOG.0000000000004096. PMID: 33030880.

27. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019 Jul 1;100(1):39-48. PMID: 31259490.

28. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, Pinkerton JV, Lumsden MA, Santen RJ. Approach to the Patient With New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This

Primary Ovarian Insufficiency? J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766. PMID: 34693971.

29. Lysyak DS, Shtel' NN. Rol' pregravidarnoy podgotovki zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s oligomenoreyey v pubertatnom periode v profilaktike oslozhneniy beremennosti. Vestnik RUDN, ser. Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya. 2011;1:236-42. [in Russian].

30 Short H, Mander A, Wilkinson J. A Case of Subacute Thyroiditis Presenting with Oligomenorrhea. Gynecol Obstet (Sunnyvale). 2015;5:10. Available from: <https://doi.org/10.4172/2161-0932.1000325>

31. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007 Aug 25;370(9588):685-97. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2. PMID: 17720020.

32. Thiyagarajan D, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. StatPearls [Internet]. 2021.

33. Саидова Р. А., Макацария А. Д. Избранные лекции по гинекологии. – М., 2005. – 256 с.

34. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S, Fraser I.S. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age / Int J Gynaecol Obstet. 2011

35. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Шевчук Т.В. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений // Репродуктивная эндокринология. – № 4 (12). – 2013. – С. 18-28.

36. Касиева М.Б. Применение вазоактивной терапии в коррекции гипоменструального синдрома у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. на получение научной степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / М.Б.Касиева. — Ростов-на-Дону, 2007. — 23 с.

37. Сметник В.П. Опыт применения фитопрепарата Циклодинон у пациенток с недостаточностью желтого тела и гиперпролактинемией / В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева // Медицинские новости. — 2009. — № 2. — С. 49-52.

38. ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Practice bulletin no. 136: Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstetrics and Gynecology*, 122(1), 176–185. PMID: 23787936.

Retrieved December 2, 2016, from <https://www.guideline.gov/summaries/summary/47451>

39. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2008). Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility*, 90, S219–S225.

40. Апгар Б.С., Кауфман А.Х., Джордж-Нвогу У. та Кіттендорф А. (2007). Лікування менорагії. *Американський сімейний лікар*, 75, 1813–1819.

41. Proctor, M. L., & Farquhar, C. M. (2007). Dysmenorrhoea. *Clinical Evidence*, pii, 0813.

42. *Ann N Y Acad Sci*. Author manuscript; available in PMC 2009 Oct 1. Published in final edited form as: *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1135: 43–51. doi: 10.1196/annals.1429.040

43. Turchak D. V., Khaitovych M. V. CLINICO-PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF OVARIAN-MENSTRUAL CYCLE SUPPORT. Review. *Medical Science of Ukraine (MSU)*. 2022. Vol. 18, no. 1. P. 84–96. URL: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2022.11> (date of access: 17.01.2023).

44. Burlaka, O., & Vahner, V. (2019). THE REPRODUCTIVE HEALTH ISSUES OF MILITARY WOMEN IN ASPECTS OF STRESS-ASSOCIATED HORMONAL DISODERS. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 19(4), 58-63. Retrieved from <https://ujmm.org.ua/index.php/journal/article/view/29>

45. Demir, O., Sal, H., & Comba, C. (2021). Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 41(8), 1257–1261. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1907562>

46. Rodríguez Quejada, L., Toro Wills, M. F., Martínez-Ávila, M. C., & Patiño-Aldana, A. F. (2022). Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. *Women's health (London, England)*, 18, 17455057221109375. <https://doi.org/10.1177/17455057221109375>

47. Lebar, V., Laganà, A. S., Chiantera, V., Kunič, T., & Lukanović, D. (2022). The Effect of COVID-19 on the Menstrual Cycle: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 11(13), 3800. <https://doi.org/10.3390/jcm11133800>

48. Kosilova, S. Y. (2015). До питання патогенезу порушення менструального циклу. *Клінічна та експериментальна патологія*, 14(4).

49. Podolskyi, V. V., & Kozar, V. Y. (2018). ПОРУШЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ ЙОДОДЕФІЦИТНИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1). <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2009.1.9654>

50. Saei Ghare Naz, M., Rostami Dovom, M., & Ramezani Tehrani, F. (2020). The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. *International journal of endocrinology and metabolism*, 18(4), e106694. <https://doi.org/10.5812/ijem.106694>

51. CAUSES, SYMPTOMS, CLASSIFICATION, TREATMENT METHODS OF MENSTRUAL CYCLE DISORDER. *INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNAL* V. 2022. Vol. 1, no. 7. P. 458. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7296389>

52. Guimarães, I., & Póvoa, A. M. (2020). Primary Dysmenorrhea: Assessment and Treatment. *Dismenorreia primária: Avaliação e tratamento. Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 42(8), 501–507. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712131>

53. <https://dspace.vnmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/5240/229038-Article%20Text-521776-1-10-20210414.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

54. Malanchuk, O., Sharhorodska, Y., & Shkolnyk, O. (2021). Assessment of risk factors of perinatal pathology in women with menstrual function disorders.

Bukovinian Medical Herald, 25(2(98)), 75–81. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.xxv.2.98.2021.12>

55. Maïmoun L, Paris F, Coste O, Sultan C. Sport intensif et troubles du cycle chez la jeune femme : retentissement sur la masse osseus [Intensive training and menstrual disorders in young female: Impact on bone mass]. Gynecol Obstet Fertil. 2016 Nov;44(11):659-663. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2016.09.001. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27751748

56. Залози внутрішньої секреції та обмін речовин: навч. посіб. / С. Є. Швайко, В. С. Пикалюк, О. Р. Дмитроца [та ін.]. – Луцьк: Вежа-Друк, 2015. – 512с. ISBN 978-617-7272-30-3

57. Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Nov;69:30-39. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32978069.

58. Retrieved from <https://compendium.com.ua/info/200318/>

59. Retrieved from <https://compendium.com.ua/dec/273061/>

60. Retrieved from <https://compendium.com.ua/dec/267723/>

61. Retrieved from <https://compendium.com.ua/dec/274194/>

62. Retrieved from <https://compendium.com.ua/info/53633/femoston-sup-sup-/>

63. Антомонов М.Ю. (2017). Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. (Оригінал опубліковано 2 р.)

64. Sverdau P. L. [Higher mathematics. Analysis of information in pharmacy and medicine]. Lviv: Svit. 1998. 332 p. [in Ukrainian]

65. Dovjak P. Polypharmacy in elderly people. Wien Med Wochenschr. 2022 Apr;172(5-6):109-113. doi: 10.1007/s10354-021-00903-0. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35006518.

66. Tiong HY, Huang P, Xiong S, Li Y, Vathsala A, Zink D: Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical in vitro models. Mol Pharm. 2014 Jul 7;11(7):1933-48. doi: 10.1021/mp400720w. Epub 2014

67. Жабіцька, Л. О. "Синдром полікістозних яєчників: індивідуалізований підхід до лікування. Огляд літератури." *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY* 54 (2020): 89-94.

68. DrugBank. Levothyroxine. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00451> (accessed March 29, 2023).

69. DrugBank. Cabergoline. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00248> (accessed March 29, 2023).

70. Wen ZP, Yang RX, Feng XJ, Wang Y, Qian ZY. The interaction of aspirin and ethinylestradiol in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Oct;65(10):983-90. doi: 10.1007/s00228-009-0683-3. Epub 2009 Jun 19. PMID: 19543973.

71. Liu HC, Goldenberg A, Chen Y, Lun C, Wu W, Bush KT, Balac N, Rodriguez P, Abagyan R, Nigam SK: Molecular Properties of Drugs Interacting with SLC22 Transporters OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2: A Machine-Learning Approach. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Oct;359(1):215-29. doi: 10.1124/jpet.116.232660. Epub 2016 Aug 3. [Article]

72. Melatonin Treatment May Be Able to Restore Menstrual Cyclicity in Women With PCOS: A Pilot Study / V. Tagliaferri et al. *Reproductive Sciences*. 2017. Vol. 25, no. 2. P. 269–275. URL: <https://doi.org/10.1177/1933719117711262> (date of access: 29.03.2023).

73. Björnsson E., Lindberg J., Olsson R. Liver reactions to oral low-dose contraceptives. *Contraception*. 2018 Apr;97(4):229-233. doi: 10.1016/j.contraception.2017.12.008. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29274850.

74. Kuhl H. Duphaston® add-back therapy during low-dose transdermal estradiol: effective endometrial protection with optimal bleeding control. *Climacteric*. 2012;15(5):419-427. doi:10.3109/13697137.2011.651210

75. National Institute for Health and Care Excellence. Acne vulgaris: management. Clinical guideline [CG 17]. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg17>.

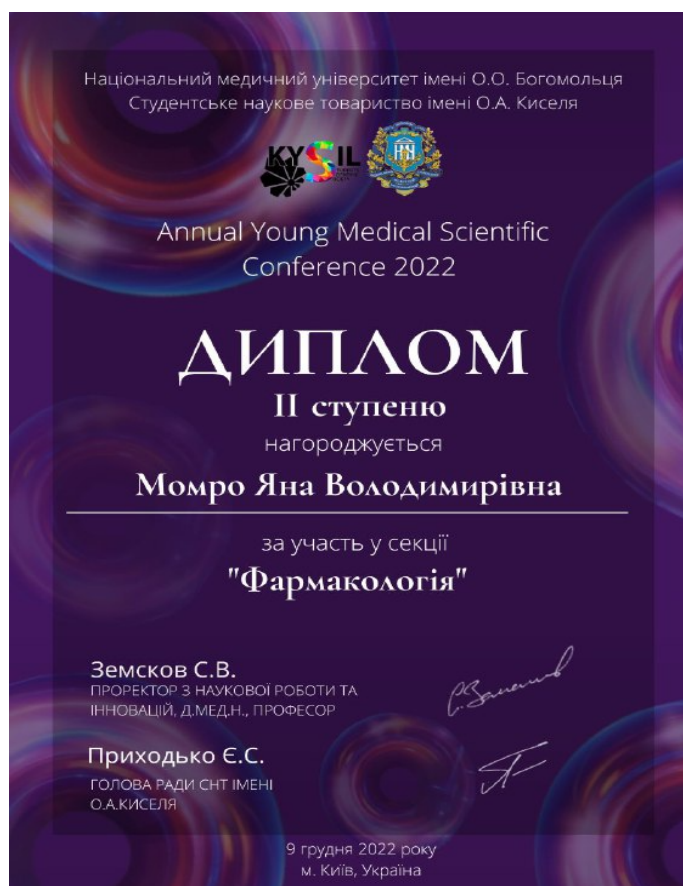
76. Chan R, Benet LZ: Measures of BSEP Inhibition In Vitro Are Not Useful Predictors of DILI. *Toxicol Sci.* 2018 Apr 1;162(2):499-508. doi: 10.1093/toxsci/kfx284.

77. Загальна теорія здоров'я та здоров'я збереження: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука. – Харків: Вид. Рожко С. Г., 2017. – 488 с.

ДОДАТКИ

Апробація результатів

1. Міжнародна конференція молодих науковців 2022 – Annual Young Scientific Conference (AYMS Conf) – 2022 (9 грудня 2022 р., в онлайн режимі). Доповідь на тему “Роль фармацевтичної опіки при лікуванні порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку” (9 грудня 2022 р., м. Київ):



2. PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА – PLANTA+. SCIENCE, PRACTICE AND EDUCATION (20 лютого 2023 р., в онлайн режимі). Доповідь на тему “Використання фітозасобів для лікування порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку”:



3. VII Всеукраїнської універсиади з клінічної фармакології (12 квітня 2023 р., в дистанційному режимі). Доповідь на тему “Фармацевтична опіка при лікуванні порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку”:



4. Квітнева наукова сесія (17 квітня 2023 р., в онлайн режимі).
Доповідь на тему “Роль фармацевтичної опіки у забезпеченні персоналізованого лікування жінок репродуктивного віку з порушенням менструального циклу“:

