

РЕЗОЛЮЦІЯ І УКРАЇНСЬКОГО ФОРУМУ ЕКСПЕРТІВ З АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

20 КВІТНЯ 2021 р. ВІДБУВСЯ УКРАЇНСЬКИЙ ФОРУМ ЕКСПЕРТІВ
З АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

ВСТУП

Менструальний цикл (МЦ) – це не лише важливий показник здоров'я репродуктивної системи жінки, а й невіднятна частина стану здоров'я загалом. Питання терапевтичних підходів при порушеннях МЦ з урахуванням загальної тенденції до зростання частки цієї патології у структурі гінекологічної захворюваності в Україні постають особливо гостро та потребують пильної уваги. Згідно з даними статистики, поширеність аномальних маткових кровотеч (АМК) становить 11–13% у загальній популяції та збільшується з віком. Так, від АМК страждають близько 24% жінок віком 36–40 років та до 50% жінок у перименопаузі [1, 2].

Порушення МЦ є важким тягарем для жінок, який негативно впливає на здоров'я та погіршує загальну якість життя [3–5]. Невтішна статистика свідчить, що маткові кровотечі посідають друге місце серед причин госпіталізації жінок до гінекологічних стаціонарів, а 2/3 гістеректомій здійснюються саме через АМК. За відсутності підтримувальної терапії після зупинки кровотечі частота рецидивів, на жаль, залишається високою, тому необхідність покращення стандартів надання медичної допомоги для цієї категорії гінекологічних пацієнток є безперечною [6, 7].

Один із принципів охорони здоров'я в Україні – орієнтація на сучасні стандарти здоров'я, медичної та реабілітаційної допомоги, сукупність вітчизняних традицій і здобутків світового досвіду [8].

У 2016 р. наказом Міністерства охорони здоров'я України № 353 був затверджений Уніфікований клінічний протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі», у якому узагальнено всі актуальні на той час доказові дані щодо підходів до діагностики та терапії АМК і який наразі є чинним документом [9].

Однак наука стрімко розвивається, а нові умови епохи пандемії COVID-19 накладають свій відбиток на принципи надання медичної допомоги. Отже, передумовами для проведення цього Форуму експертів стали:

- Оновлення класифікації АМК Міжнародною федерацією акушерів та гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) у 2018 р.
- Оновлення рекомендацій Національного інституту здоров'я та вдосконалення допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) «Тяжкі маткові кровотечі: оцінка та менеджмент» у 2018 і 2021 рр.
- Нові підходи до надання допомоги пацієнткам із АМК у період пандемії COVID-19.

Цілі та завдання Форуму:

- Узагальнити всі невраховані в чинному клінічному протоколі з АМК 2016 р. та оновлені дані міжнародних рекомендацій і ключових досліджень щодо АМК.

- Докладно висвітлити сучасні погляди на патогенетичну терапію функціональних АМК з акцентом на хронічні АМК, асоційовані з овуляторною дисфункцією (АМК-О) та ендометріальними порушеннями (АМК-Е) як найпоширенішими.
- Надати лікарю-практику інформацію про сучасні підходи до менеджменту хронічних АМК, пов'язаних із неструктурними причинами (овуляторною дисфункцією та ендометріальними чинниками), а також до профілактики виникнення гострої АМК для впровадження у практичну діяльність і покращення надання медичної допомоги на основі даних доказової медицини та індивідуального підходу до кожної пацієнтки.

СУЧАСНА ТЕРМІНОЛОГІЯ АМК (FIGO, 2018)

У 2011 р. Міжнародна федерація акушерів та гінекологів (FIGO) розробила «Класифікаційну систему FIGO (PALM-COEIN) причин АМК у невагітних жінок репродуктивного віку», яку 2018 року було переглянуто [3, 10].

Використання сучасної термінології та етіологічної класифікації АМК дуже важливе для вибору правильної тактики ведення таких пацієнток, тому нижче будуть розглянуті зміни системи FIGO у 2018 р. порівняно з 2011 р.

Перегляд термінів і визначень симптомів АМК

У початковій публікації FIGO ввела поняття про гостру АМК у невагітних жінок репродуктивного віку, тим самим відокремлюючи цю категорію від хронічної АМК [10]. Такий підхід здобув підтримку з боку Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) [11]. Станом на 2018 р. ці визначення залишилися незмінними. Хронічна АМК у невагітних жінок репродуктивного віку визначається як кровотеча з тіла матки, патологічна за своєю тривалістю, обсягом, частотою та/або регулярністю, що спостерігається протягом попередніх 6 місяців.

Переглянуту класифікацію АМК FIGO 1 наведено в таблиці 1, зміни стисло описано в таблиці 2.

У 2018 р. до цієї системи додано міжменструальну кровотечу, і наразі існує практичне визначення «нерегулярних менструальних кровотеч», створене на основі 75-го перцентилу, завдяки чому були повністю виключені тривалі або короткі цикли, які час від часу виникають у багатьох жінок.

Офіційно включено термін «тяжка маткова кровотеча» як симптом (не діагноз), який, згідно з визначенням NICE, означає (за клінічною картиною) «рясну крововтрату під час менструальної кровотечі, що порушує фізичні, соціальні, емоційні та/або матеріальні аспекти якості життя жінки» [12, 13].

Таблиця 1. Класифікація AMK FIGO 1. Номенклатура та визначення симптомів AMK [3]

Параметри	Фізіологічна AMK	Аномальна AMK	<input checked="" type="checkbox"/>
Частота	Відсутність (немає кровотечі) = аменорея		<input type="checkbox"/>
	Нечасто (> 38 днів)		<input type="checkbox"/>
	Норма (від ≥ 24 до ≤ 38 днів)		<input type="checkbox"/>
	Часто (< 24 днів)		<input type="checkbox"/>
Тривалість	Норма (≤ 8 днів)		<input type="checkbox"/>
	Тривала (> 8 днів)		<input type="checkbox"/>
Регулярність	Норма або «регулярна» (різниця у тривалості найкоротшого та найтривалішого МЦ: $\leq 7-9$ днів)		<input type="checkbox"/>
	«Нерегулярна» (різниця у тривалості найкоротшого та найтривалішого МЦ: $\geq 8-10$ днів)		<input type="checkbox"/>
Обсяг крововтрати (визначається пацієнткою)	Мізерна		<input type="checkbox"/>
	Фізіологічна		<input type="checkbox"/>
	Рясна		<input type="checkbox"/>
Міжменструальні кровотечі (кровотеча в період між регулярними менструальними кровотечами)	Відсутні		<input type="checkbox"/>
	Випадкові/виникають час від часу		<input type="checkbox"/>
	Циклічні (передбачувані)	На початку циклу	<input type="checkbox"/>
		У середині циклу	<input type="checkbox"/>
Наприкінці циклу		<input type="checkbox"/>	
Позапланова кровотеча на тлі застосування статевих стероїдів: прогестину \pm естрогену (таблетки, кільця, пластирі або ін'єкції для запобігання вагітності)	Не застосовується (відсутнє приймання лікарських засобів, що містять статеві стероїди)		<input type="checkbox"/>
	Відсутня (приймання лікарських засобів, що містять статеві стероїди)		<input type="checkbox"/>
	Наявна		<input type="checkbox"/>

Таблиця 2. Стилий огляд змін класифікації FIGO 1 (фізіологічна та аномальна маткова кровотеча) [3]

Параметри	Зміни
Частота	Наразі аменорея є одним із компонентів параметра «частота»
Регулярність	Уточнене визначення регулярності Нормальна різниця у тривалості (найкоротшого та найтривалішого МЦ) 7–9 днів Незначна різниця залежно від віку
Тривалість	Наразі існують лише дві категорії тривалості Норма: ≤ 8 днів Тривала: > 8 днів
Обсяг	Визначення симптомів тяжкої маткової кровотечі Визначення NICE Обсяг крововтрати є достатнім для того, щоб погіршити якість життя жінки
Міжменструальні кровотечі	Визначення симптомів міжменструальної кровотечі Спонтанна кровотеча, що виникає в період між менструальними кровотечами Може бути циклічною або випадковою

У межах цього перегляду класифікації AMK FIGO 1 змінено визначення регулярності МЦ з формулювання «різниця у тривалості найкоротшого та найтривалішого МЦ може становити до 20 днів» на «різниця у тривалості найкоротшого та найтривалішого МЦ становить 7–9 днів», залежно від віку (18–25 років < 9 днів; 26–41 рік < 7 днів; 42–45 років < 9 днів). Для більшої зручності на практиці цей нормальний діапазон тривалості МЦ може бути виражений також як ± 4 дні [3].

Перегляд класифікації причин AMK (PALM-COEIN)

Основні зміни, внесені з моменту публікації оригінальної версії у 2011 р., наведено в таблиці 3. Основа класифікації

залишилася практично незмінною: залишаються 9 основних категорій, які систематизовані згідно зі скороченням PALM-COEIN [3]:

- P** – Поліп;
- A** – Аденоміоз;
- L** – Лейоміома;
- M** – Малігнізація (рак) та гіперплазія ендометрію;
- C** – Коагулопатія;
- O** – Овуляторна дисфункція;
- E** – Зміни ендометрію;
- I** – Ятрогенні впливи;
- N** – Некласифіковані інакше.

Таблиця 3. Стилий огляд змін класифікації причин або чинників, що сприяють виникненню АМК у репродуктивному періоді, FIGO 2 (PALM-COEN) [3]

Категорії класифікації 2	Зміни
АМК-А	Переглянуто ультразвукові критерії діагностики аденоміозу
АМК-L	Додано тип 3 до субмукозної лейоміоми Визначення та характерні особливості типів Різниця між типами 0 та 1; 6 та 7 Різниця між типами 2 та 3; 4 та 5
АМК-С	До цієї категорії більше не входять АМК, пов'язані із застосуванням лікарських препаратів, що порушують згортання крові (тепер їх включено до категорії АМК-І)
АМК-І	До цієї категорії тепер включено всі АМК, пов'язані із зягрозонними впливами, зокрема із застосуванням лікарських препаратів для зменшення згортання крові та засобів, що впливають на овуляцію
АМК-О	Зміна меж діагностичного діапазону через вищеописані виправлення класифікації 1 До цієї категорії більше не належать порушення овуляції, пов'язані із застосуванням лікарських препаратів з відомою або передбачуваною здатністю порушувати овуляцію
АМК-N	Назву категорії змінено з «Ще не класифіковані» на «Некласифіковані інакше» Наведено коротке обговорення можливої невідомої дотепер причини АМК, так званої ніші в матці (або істмоцеле), яка виникає після операції кесаревого розтину в нижньому сегменті матки

ФУНКЦІОНАЛЬНІ АМК. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ

У 76% випадків причинами АМК у жінок репродуктивного віку є функціональні порушення з переважною часткою овуляторної дисфункції [1, 2]. Друге місце за частотою посідають АМК, пов'язані з порушенням стану ендометрію. Тож важливо докладніше розглянути етіопатогенез АМК-О та АМК-Е, що дозволить клініцисту здійснити раціональний добір терапії для корекції гормональної дисфункції.

АМК, пов'язані з порушенням овуляції (АМК-О)

АМК-О проявляються високоваріабельною і непередбачуваною матковою кровотечею внаслідок відсутності овуляції та утворення жовтого тіла [10]. Утворення жовтого тіла є найвразливішою фазою МЦ й може порушуватися внаслідок безлічі причин, як-от захворювання щитоподібної залози, гіпоталамічна дисфункція, гіперпролактинемія, синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, періоди фізіологічних гормональних змін (пубертат, перименопауза), стреси, надмірне фізичне навантаження, дефіцит харчування, ожиріння тощо [14].

Ановуляцію прийнято розділяти на гіпо- та гіперестрогенну (табл. 4), причому при обох формах спостерігаються дефіцит прогестерону й безперешкодна секреція естрогенів, що призводить до стійкої проліферації тендітного і позбавленого достатньої стромальної підтримки ендометрію без своєчасного відторгнення, спричиненого зниженням рівня прогестерону [15–17].

Поточна парадигма оваріального циклу постулює, що тригером овуляції є стійке критичне підвищення рівня естрадіолу (200–300 пг/мл щонайменше протягом 50 год). Однак останнім часом поглиблене вивчення опублікованих даних демонструє переконливі докази того, що роль естрадіолу в овуляції тлумачилася неправильно, а фізіологічним тригером овуляції є незалежний від лютеїнізуючого гормону (ЛГ) преовуляторний викид прогестерону [18].

Ще у 1964 р. Buchholz та співавт. показали, що внутрішньом'язова ін'єкція прогестерону стимулює негайне підвищення рівня гонадотропінів, подібне до того, що спостерігається при овуляції [19]. Пізніше ці спостереження були підтвержені й іншими дослідниками. Liu та Yen довели, що прогестерон необхідний для нормального обсягу викиду ЛГ, хоча це й потребує праймінгу естрадіолом [20]. У 1992 р. Batista та співавт. продемонстрували у прямих спостереженнях, що ін'єкція прогестерону усуває блок овуляції, створений введенням міфепристону, дозозалежним чином [21].

Імовірний механізм преовуляторного ЛГ-незалежного підвищення прогестерону такий: незадовго до овуляції значно зростає васкуляризація фолікула, що знижує рівень гіпоксії та відкриває шляхи для двох можливих механізмів стимуляції прогестерону [18]:

- зміни у внутрішньофолікулярному середовищі звільняють частину клітин гранульози від блоку лютеїнізації;
- при гіпоксії ендотелін-1 пригнічує синтез прогестерону, а при усуненні гіпоксії синтез прогестерону посилюється.

Таблиця 4. Види ановуляції

Гіперестрогенна ановуляція	Гіпоестрогенна ановуляція
Персистенція фолікула	Атрезія фолікула
Один або кілька фолікулів досягають певної стадії зрілості, овуляція не відбувається, жовте тіло не утворюється. Прогестерон не синтезується, фолікул зберігається від кількох днів до кількох місяців, продукуючи значну кількість естрогенів	Фолікули зупиняються на різних стадіях розвитку. Овуляція не відбувається, жовте тіло не утворюється. Прогестерон не синтезується. Естрогени продукуються довго, але в порівняно невеликій кількості
Високий рівень естрогенів (абсолютна гіперестрогенія)	Невисокий, але постійний рівень естрогенів (нижче за норму) (відносна гіперестрогенія)
Нестача прогестерону	Нестача прогестерону

Власне, щойно рівень прогестерону досягає певного порога, шляхом позитивного зворотного зв'язку збільшується синтез гонадотропного рилізінг-гормону та гонадотропінів із переважним вивільненням ЛГ, що зі свого боку запускає процес розриву оболонки фолікула та вихід яйцеклітини [18].

Безсумнівно, ці дані є приводом для роздумів та подальших наукових досліджень, а для реальної клінічної практики це означає можливість добору патогенетично обґрунтованої терапії АМК-О з позицій нового розуміння процесів овуляції.

АМК, пов'язані з порушенням функції ендометрію (АМК-Е)

Ендометріальні причини АМК є найменш вивченими. Однак, згідно з візуалізацією при гістероскопії, менструальне відторгнення ендометрію відбувається не як упорядкований процес, а як точкова втрата поверхнього функціонального шару. Наявні вогнищеві островці відторгнення епітелію, стромального розпаду та втрати цілісності судин, що утворюють ізольовані ділянки кровотечі. Водночас в інших зонах ініціюється регенерація тканин. При такому начебто хаотичному процесі контрастних змін, які відбуваються в різних ділянках ендометрію під час менструації, дуже поширені аберації. Однак у здорових жінок спостерігається жорстка регуляція цього процесу, тоді як при персистентних АМК аномалії в ендометріальній прогеніторній зоні в базальному шарі можуть зумовлювати порушення у функціональному шарі та процесах регенерації [7].

Вважається, що первинна дисфункція ендометрію спричиняє АМК. Первинне захворювання може бути пов'язане з дефіцитом локальної продукції вазоконстрикторів (ендотеліну-1 та простагландину $F_{2\alpha}$), прискореним лізісом згустків крові, які утворюються в період менструації (надмірна продукція активатора плазміногену), або зі збільшенням локальної продукції простагландину E_2 та простагландину I_2). АМК-Е також може бути спричинена інфекцією або запаленням ендометрію [17].

Кровотеча при АМК-Е часто є передбачуваною, але рясною (через зниження локального гемостазу) або пролонгованою (за рахунок зменшення здатності патологічного ендометрію до відновлення) [10, 22].

Насамкінець слід зазначити, що нерідко причиною АМК є не один чинник, а сукупність патологічних процесів. Тому ретельна діагностика має велике значення для подальшого успішного ведення пацієнток.

ДІАГНОСТИКА ПРИЧИН ХРОНІЧНОЇ АМК

У жінки з АМК може спостерігатись один або декілька чинників, що зумовлюють виникнення симптомів порушення МЦ. Використання системи оцінювання наявних симптомів є обов'язковою умовою для виявлення можливих причин АМК. Деякі патологічні утворення (наприклад, субсерозна лейоміома), незважаючи на їхню наявність, найчастіше не є причиною розвитку симптоматики. Отже, жінки з АМК потребують ретельного та комплексного обстеження, скрупульозного тлумачення результатів

з огляду на їхню можливу роль у патогенезі кровотечі. Практичний підхід з урахуванням клінічної ситуації та доступних ресурсів залишається провідним у пошуку причин та встановленні діагнозу.

Перед початком обстеження клініцист повинен переконатися, що кровотеча відбувається з цервікального каналу, не пов'язана з вагітністю та що її джерелом не є патологія шийки матки або піхви.

Для жінок як з гострою, так і з хронічною АМК слід проводити оцінювання анемії (рівнів гемоглобіну, еритроцитів та/або гематокриту, еритроцитарних індексів) та дефіциту заліза з визначенням сироваткового феритину.

На рисунку 1 представлено діагностичний алгоритм для пацієнток із хронічною АМК. Симптоми АМК протягом 3 та більше місяців є підставою для діагностичного пошуку. Першочерговий метод оцінювання наявності структурної патології – трансвагінальне УЗД, яке слід проводити на початковому етапі обстеження. При непереконливих результатах трансвагінального УЗД або за необхідності більш точних даних застосовують гістероскопію з біопсією, соногістерографію, МРТ. Практичні рекомендації з оцінювання стану матки наведено на рисунку 2 [3].

Визначення овуляторного статусу

Передбачувана менструальна кровотеча кожні 24–38 днів здебільшого (але не завжди) асоційована з наявністю овуляції, тоді як кровотеча при порушенні овуляції зазвичай нерегулярна за частотою та обсягом і часто супроводжується епізодами аменореї. За наявності сумнівів щодо овуляторного статусу, вимірювання рівня прогестерону в сироватці крові в передбачуваній середині лютеїнової фази та ультразвукова фолікулометрія можуть бути інформативними.

Біопсія ендометрію як метод оцінювання овуляторного статусу не рекомендується. Однак якщо біопсію проводять із метою виявлення передракових змін або раку ендометрію, патологогістологічний висновок, що відображає, зокрема, секреторну трансформацію ендометрію, може допомогти у визначенні наявності овуляції.

Скринінг системних розладів гемостазу

FIGO запропонувала корисний інструмент скринінгу для виявлення коагулопатії з підтвердженою чутливістю 90%. Для пацієнток із позитивним результатом скринінгу потрібно подальше обстеження, включно з консультацією гематолога (табл. 5).

Раніше пацієнток з АМК, пов'язаними із застосуванням антикоагулянтів, відносили до категорії АМК-С, але згідно з новою класифікацією такі жінки мають належати до категорії АМК-І (ятрогенні).

FIGO запропонувала діагностичну матрицю для оцінювання пацієнток з АМК, яка дозволяє документувати статус обстеження відповідно до ідентифікованих причин (рис. 3).

Отже, якщо при первинному обстеженні (рис. 1, 2) отримано дані, що вказують на відсутність структурних змін, коагулопатії та ятрогенних чинників, то пацієнтка шляхом виключення може бути віднесена до категорій АМК-Е або АМК-О.

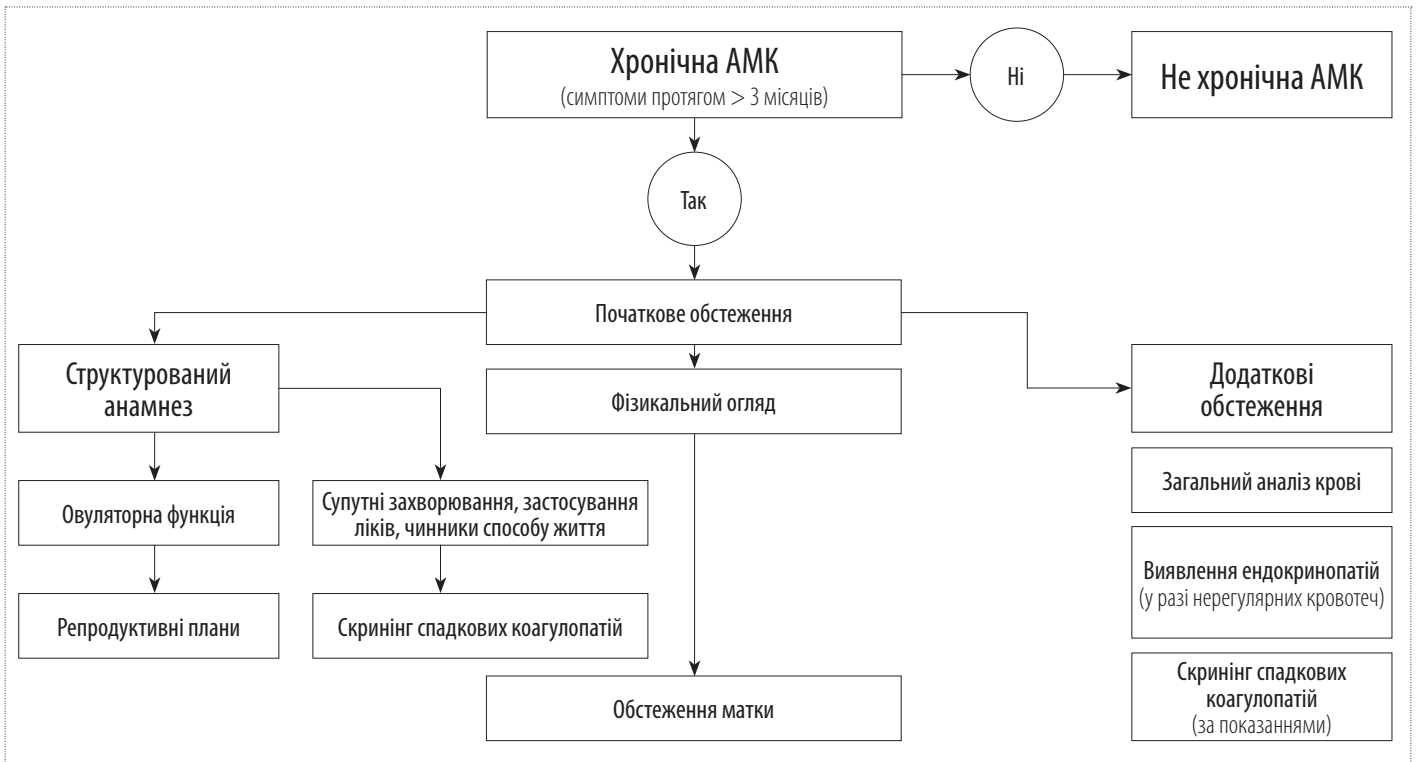


Рисунок 1. Діагностичний алгоритм обстеження пацієнток із хронічною АМК. FIGO, 2018 [3]

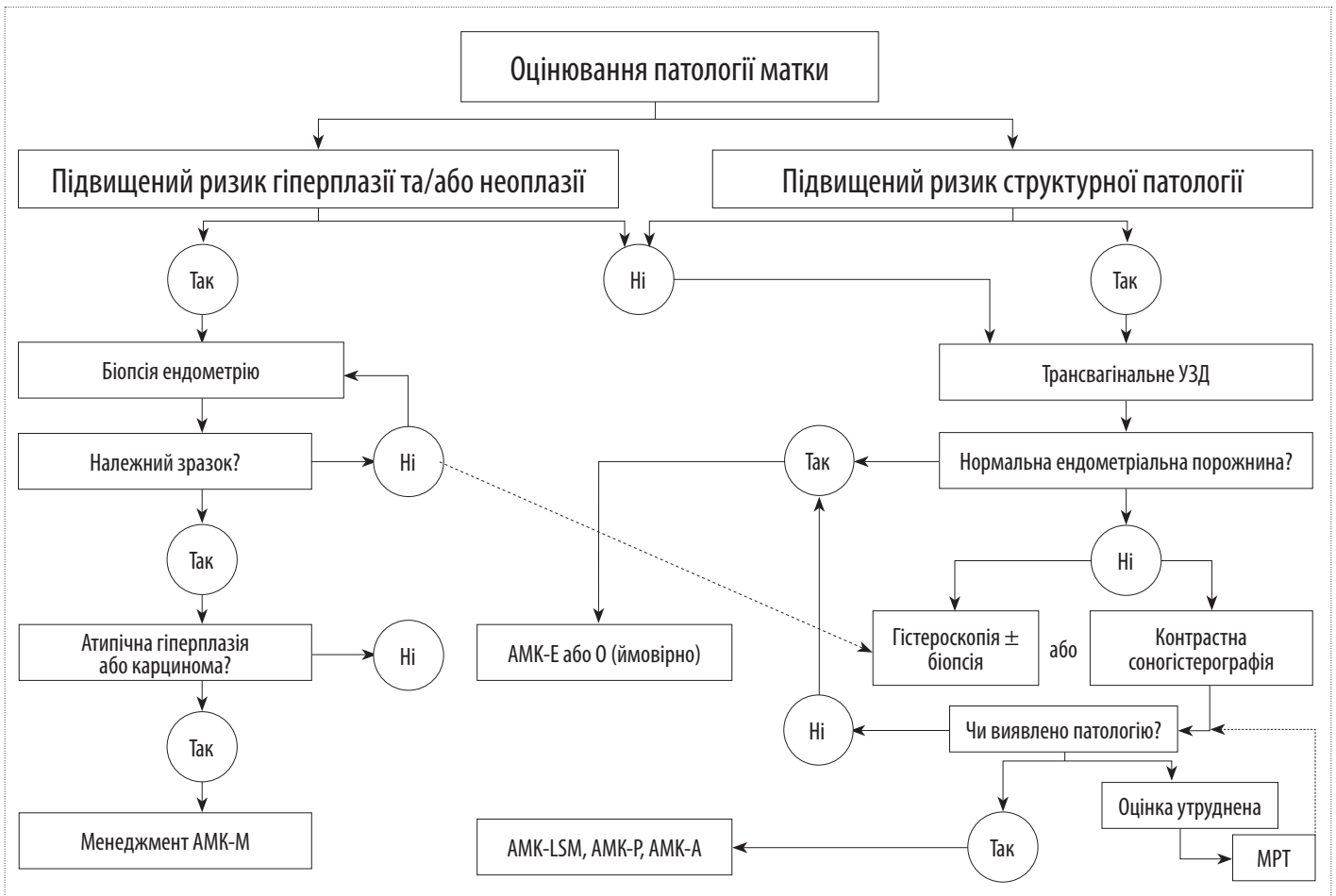


Рисунок 2. Практичні рекомендації з оцінювання стану матки

Тактика ведення при виявленні простої гіперплазії ендометрію відображена в Уніфікованому клінічному протоколі «Гіперплазія ендометрію», затверджену наказом МОЗ України № 869 від 05.05.2021.

Таблиця 5. Скринінг для виявлення коагулопатій. FIGO, 2018 [3]

Ініціальний скринінг основних розладів гемостазу в пацієнок з АМК слід проводити з урахуванням структурованого анамнезу. Позитивний результат скринінгу включає один із перерахованих пунктів:

- Рясні маткові кровотечі, починаючи з менархе
- Одне з нижченаведеного:
 - післяпологова кровотеча
 - кровотеча, пов'язана з хірургічним втручанням
 - кровотеча, пов'язана зі стоматологічним лікуванням (екстракцію зуба)
- Два або більше симптомів:
 - гематоми 1–2 рази на місяць
 - носова кровотеча 1–2 рази на місяць
 - часта кровоточивість ясен
 - обтяжений сімейний анамнез щодо кровотеч у родичів

	так	ні	?
P			
A			
L			
M			
C			
O			
E			
I			
N			

	так	ні	?
P		X	
A		X	
L _o	X		
M		X	
C			X
O		X	
E			X
I		X	
N		X	

	так	ні	?
P		X	
A		X	
L _o	X		
M		X	
C			X
O		X	
E	X		
I		X	
N		X	

Рисунок 3. Діагностична матриця для оцінювання пацієнок із АМК. FIGO, 2018 [3]

По вертикалі перераховані можливі причини АМК у системі PALM-COEIN. По горизонталі виставляють відповідну оцінку:

- «Так» – якщо виявлено відхилення;
- «Ні» – якщо обстеження не продемонструвало ознак відхилення;
- «?» – якщо пацієнтка не була повністю обстежена з приводу певної причини.

Приклад показано на матрицях у центрі та праворуч.

У пацієнтки спостерігаються симптоми АМК. Проміжне обстеження, задокументоване в центральній матриці, виявило субсерозну лейоміому, позначену як L_o. Однак в анамнезі пацієнтки наявний позитивний результат скринінгу на коагулопатію, але гематологічна оцінка порушень згортання крові ще не доступна. Отже, рядки «С» та «Е» залишаються в категорії «?». Остаточну оцінку наведено у правій матриці. Гематологічне обстеження продемонструвало відсутність ознак коагулопатії, тому встановлюється лише діагноз первинного порушення стану ендометрію. Рядку «С» тепер можна присвоїти оцінку «Ні», а в рядку «Е» категорія може бути позначена як «Так».

ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ ХРОНІЧНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ АМК-О І АМК-Е

Після верифікації діагнозу лікар має обрати терапію. При цьому необхідно звертати увагу на патогенетичну обґрунтованість та доцільність призначення того чи іншого методу лікування.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом щодо АМК, цілями лікування є [9]:

Таблиця 6. Методи, які застосовують для терапії АМК

I. Негормональні	II. Гормональні	III. Хірургічні
Нестероїдні протизапальні препарати	Прогестагени	Абляція ендометрію
Транексамова кислота	Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ)	Резекція ендометрію
	Комбіновані оральні контрацептиви (КОК)	Гістеректомія
	Естрогени (з метою відновлення ендометрію)	

- зменшення обсягу крововтрати при менструації;
- профілактика рецидивів;
- корекція анемії;
- підвищення якості життя.

Наразі для терапії АМК застосовують методи, представлені в таблиці 6 [9, 12, 23–25].

При призначенні терапії необхідно враховувати такі чинники [25, 26]:

- профіль безпеки препаратів;
- супутні захворювання;
- необхідність контрацепції;
- репродуктивні плани;
- особисті вподобання пацієнтки.

Згідно з національними та міжнародними рекомендаціями, гормональні препарати є терапією першої лінії в лікуванні, спрямованому на зниження крововтрати в пацієнок із хронічною АМК, а також для профілактики рецидивів гострої АМК.

Комбіновані оральні контрацептиви

КОК можуть бути розглянуті в разі потреби пацієнтки в надійному захисті від небажаної вагітності.

Єдиною комбінацією естрогену та прогестагену, що має в інструкції зареєстроване показання для медичного застосування при тяжкій матковій кровотечі, є препарат естрадіолу валерату та дієногесту в режимі динамічного дозування, що відображено в національних та міжнародних рекомендаціях із менеджменту пацієнок з АМК [9, 12].

При виборі КОК необхідно зважати на профіль безпеки і співвідношення користь/ризик індивідуально для кожної пацієнтки, керуючись розробленими ВООЗ медичними критеріями прийнятності методів контрацепції (оновлена редакція 2015 р.), а також враховувати наявність таких протипоказань для застосування, як куріння у віці понад 35 років, артеріальна гіпертензія, тромбофілія, мігрень з аурую тощо [27].

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом

ВМС-ЛНГ за відсутності структурної патології, а також при неатипових формах гіперплазії ендометрію сприяє значному зменшенню обсягу менструальної крововтрати та зниженню частоти залізодефіцитної анемії [9]. У підлітковому й ранньому репродуктивному віці застосування ВМС-ЛНГ обмежене, оскільки механізм дії методу пов'язаний з атрофією ендометрію [28].

Прогестагени

На сьогодні прогестагени є патогенетичним та одним із найкращих методів лікування АМК. Згідно з оглядом національних керівництв, медикаментозне лікування маткових кровотеч прогестагенами рекомендовано у США, Англії, Франції, Фінляндії, Канаді [25].

Відомо, що прогестагени мають низку ефектів, які впливають на основні ланки патогенезу АМК [29, 30]:

- припиняють індукований естрогенами ріст ендометрію;
- стабілізують судинну мережу ендометрію та блокують необмежений ріст судин;
- чинять гемостатичну та антифібринолітичну дію (через інгібітор активатора плазміногену 1-го типу);
- гальмують активність матриксних металопротеїназ.

Слід окремо зупинитися на режимах застосування прогестагенів. Хоча в рекомендаціях Товариства акушерів-гінекологів Канади (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) від 2013 р. зазначено, що прогестагени в циклічному режимі в лютеїновій фазі не ефективно зменшують крововтрату й не рекомендовані у вигляді специфічного лікування тяжких менструальних кровотеч (ці дані також відображені в українському протоколі), наразі накопичено нові наукові дані щодо прогестагенів, на підставі яких відбувається зміна парадигми та перегляд міжнародних рекомендацій [9, 31]. Так, в оновлених у 2018 та 2021 рр. рекомендаціях NICE пероральні прогестагени в циклічному режимі визнані ефективним гормональним методом лікування АМК зі сприятливим профілем безпеки [12].

Серед пероральних прогестагенів дидрогестерон має переконливу доказову базу в терапії АМК. У нещодавніх дослідженнях за участі понад 2000 пацієнток підтверджено високу ефективність застосування дидрогестерону в режимі з 11-го до 25-го дня МЦ для відновлення регулярності циклу з довгостроковим ефектом після завершення лікування, зменшення обсягу кровотеч та покращення якості життя жінок, а також продемонстровано сприятливий профіль безпеки препарату [32–34].

Для нормалізації МЦ дуже важливо використовувати препарат, що підтримує настання овуляції, яка неможлива без достатнього та швидкого підвищення рівня ЛГ у середині МЦ, що дозволить сприяти запуску «фізіологічного» механізму регуляції МЦ [35]. Пік ЛГ, згідно з актуальними даними, частково залежить від преовуляторного зростання концентрації прогестерону. Терапевтичний ефект на тлі приймання дидрогестерону досягається без пригнічення овуляції [36]. Тож застосування дидрогестерону з 11-го до 25-го дня МЦ, згідно із сучасними уявленнями про механізми овуляції, сприяє підтримці невеликого підвищення прогестерону перед овуляцією, що необхідно для настання овуляції та відновлення нормального МЦ [18].

При АМК-О, тобто пов'язаних з овуляторною дисфункцією та недостатністю лютеїнової фази, рекомендовано застосовувати дидрогестерон з 11-го до 25-го дня МЦ (рис. 4) [36].

При АМК-Е, тобто пов'язаних з ендометріальним чинником у комбінації з аденоміозом/ендометріозом, дисменореєю, рекомендовано приймати дидрогестерон із 5-го до 25-го дня МЦ (рис. 5) [36].

Отже, режим терапії добирають з урахуванням клінічної ситуації, а доза дидрогестерону може бути скоригована залежно від ступеня тяжкості захворювання та індивідуальної реакції на лікування, що забезпечує можливість персоналізації терапії АМК [36].

В умовах пандемії COVID-19 важливим аспектом є профіль безпеки, а особливо – тромбогенність лікарських засобів, зокрема гормональних. У березні 2021 р. опубліковано розроблену на основі актуальних даних масштабних досліджень та міжнародних рекомендацій Узгоджену позицію медичних асоціацій України (Асоціації гінекологів-ендокринологів України, Асоціації акушерів-гінекологів України, Асоціації фармакологів України, Асоціації анестезіологів України, Асоціації судинних хірургів, флебологів та ангіологів України) щодо застосування препаратів статевих стероїдних гормонів у жінок під час пандемії COVID-19, яка дає чіткі рекомендації залежно від перебігу коронавірусної інфекції та типу лікарського засобу [37].

У контексті тромботичних ризиків необхідно зазначити, що дидрогестерон завдяки високій селективності впливає винятково на ендометрій, слизову оболонку піхви та цервікальний канал. Дидрогестерон не протипоказаний при підвищеному ризику тромбозів, оскільки не впливає на тромбоцитарну агрегацію, активність факторів коагуляції та систему фібринолізу, що забезпечує певні клінічні переваги за сучасних умов [36, 38].

Отже, згідно з актуальними рекомендаціями, для лікування АМК-О та АМК-Е можна використовувати такі гормональні препарати: прогестагени, КОК, ВМС-ЛНГ. При цьому слід зазначити оновлені міжнародні рекомендації щодо застосування прогестагенів, відповідно до яких пероральні прогестагени в циклічному режимі визнані ефективним гормональним методом терапії АМК зі сприятливим профілем безпеки [12, 25]. На окрему увагу також заслуговує перегляд рекомендацій щодо застосування препаратів статевих стероїдних гормонів у жінок, особливо з огляду на тромботичні ризики, пов'язані з COVID-19 [37].

ВИСНОВКИ

Проблема АМК значно впливає на жінок та охорону здоров'я в усьому світі. Як показує практика, алгоритми діагностики й терапії потребують регулярного перегляду та роз'яснення для гінеколога-практика в міру оновлення міжнародних рекомендацій, публікацій клінічних досліджень, нового погляду на патогенетичні механізми проблеми.

Сподіваємося, що ця резолюція, яка включає новітні світові дані щодо менеджменту хронічних функціональних АМК на тлі овуляторної дисфункції та ендометріальних причин, допоможе оптимізувати клінічні підходи до ведення пацієнток і забезпечити персоналізацію терапії, що сукупно сприятиме покращенню стану репродуктивного здоров'я та загального добробуту жінок України. □

Матеріал підготовлений
за замовленням ТОВ «Абботт Україна»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Дидрогестерон 10 мг/добу з 11-го до 25-го дня МЦ													-	-	-		
■ Дні менструацій																											

Рисунок 4. Режими дозування дидрогестерону при АМК-О

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
-	-	-	-	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	-	-	-
-	-	-	-	Ендометриоз: дидрогестерон 10–30 мг/добу з 5-го до 25-го дня МЦ; дисменорея: дидрогестерон 10–20 мг/добу з 5-го до 25-го дня МЦ																		-	-	-			
■ Дні менструацій																											

Рисунок 5. Режими дозування дидрогестерону при АМК-Е

Учасники I Українського форуму експертів з аномальних маткових кровотеч																											
Булавенко Ольга Василівна, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, директорка клініки «Ремедівін»																											
Громова Александра Леонідівна, д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, акушер-гінеколог вищої категорії, м. Київ																											
Дубоссарська Юліана Олександрівна, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро																											
Дубоссарська Зінаїда Михайлівна, д. мед. н., професор кафедри сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро																											
Єфименко Ольга Олексіївна, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ																											
Педаченко Наталія Юріївна, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ																											
Пирогова Віра Іванівна, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, віцепрезидентка ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України», м. Львів																											
Татарчук Тетяна Феофанівна, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ																											
Тутченко Тетяна Миколаївна, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ																											

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Marret, H., Fauconnier, A., Chabbert-Buffet, N., et al. "Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 152.2 (2010): 133–7.
- Подзолкова, Н.М. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. — 3-е изд., исправ. и доп. / Н.М. Подзолкова, О.Л. Глазкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 736 с. Podzolkova, N.M., Glazkova, O.L. Symptom, syndrome, diagnosis. Differential diagnosis in gynecology. 3rd ed., revised and add. Moscow. GEOTAR-Media (2014): 736 p.
- Munro, M.G., Critchley, H.O.D., Fraser, I.S. "The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions." *Int J Gynecol Obstet* 143.3 (2018): 393–40.
- Santer, M., et al. "What aspects of periods are most bothersome for women reporting heavy menstrual bleeding? Community survey and qualitative study." *BMC Women's Health* 7 (2007): 8.
- Kim, T., et al. "Associations of mental health and sleep duration with menstrual cycle irregularity: a population-based study." *Arch Women's Ment Health* 21.6 (2018): 619–26.
- Савельева, Г.М. Гинекология: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова [и др.]. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 1008 с. Savel'yeva, G.M., Sukhikh, G.T., Serov, V.N., et al. Gynecology: national guidance. 2nd ed., revised and add. Moscow. GEOTAR-Media (2017): 1008 p.
- Соловьева, А.В. Дифференцированный подход к выбору терапии у женщин с аномальными маточными кровотечениями / А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 3. — С. 157–160. Solovyeva, A.V., Ermolenko, K.S. "Differentiated approach to choice of therapy in women with abnormal uterine bleeding." *Obstetrics and Gynecology* 3 (2018): 157–60. DOI: 10.18565/aig.2018.3.157-160
- Закон України. «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 № 2801-XII. Law of Ukraine. "Fundamentals of Ukrainian legislation on health care" from 19.11.1992 No. 2801-XII.
- Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 13.04.2016 № 353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечениях». Ministry of Health of Ukraine. Order from 13.04.2016 No. 353. "About approval and introduction of medical and technological documents for standardization of medical care in abnormal uterine bleedings".
- Munro, M.G., Critchley, H.O., Broder, M.S., Fraser, I.S. "FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age." *Int J Gynecol Obstet* 113.1 (2011): 3–13.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. "Committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women." *Obstet Gynecol* 121.4 (2013): 891–6.
- NICE. Heavy menstrual bleeding: Assessment and management (NG88). London (2018). Last update 24 May 2021.
- NICE. Heavy Menstrual Bleeding. London: RCOG Press (2007).
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion." *Fertil Steril* 103.4 (2015): e27–32.
- Татарчук, Т.Ф. Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко, И.Н. Капшук // Репродуктивная Эндокринология. — 2012. — № 1 (3). — С. 74–78. Tatchuk, T.F., Kosei, N.V., Tutchenko, T.N., Kapshuk, I.N. "Modern diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding." *Reproductive Endocrinology* 1.3 (2012): 74–8.
- Khrouf, M., Terras, K. "Diagnosis and Management of Formerly Called "Dysfunctional Uterine Bleeding" According to PALM-COEIN FIGO Classification and the New Guidelines." *J Obstet Gynaecol India* 64 (2014): 388–93. DOI: 10.1007/s13224-014-0641-1
- Сибирская, Е.В., Пивазян, Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — № 19 (2): 129–135. Sibirskaya, E.V., Pivazyan, L.G. "Hormonal therapy for management of abnormal uterine bleeding in women of late reproductive age." *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 19.2 (2020): 129–35. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-129-135
- Dozortsev, D., et al. "Luteinizing hormone-independent rise of progesterone as the physiological trigger of the ovulatory gonadotropins surge in the human." *Fertil Steril* 114.2 (2020): 191–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.016
- Buchholz, R., Nocke, L., Nocke, W. "The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens, and pregnanediol in women in the postmenopause and during the menstrual cycle." *Int J Fertil* 9 (1964): 231–51.
- Liu, J.H., Yen, S.S. "Induction of midcycle gonadotropin surge by ovarian steroids in women: a critical evaluation." *J Clin Endocrinol Metab* 57 (1983): 797–802.
- Batista, M.C., Cartledge, T.P., Zellmer, A.W., et al. "Evidence for a critical role of progesterone in the regulation of the midcycle gonadotropin surge and ovulation." *J Clin Endocrinol Metab* 74 (1992): 565–70.
- Dangal, G. "Menstrual disorders in adolescents." *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics* 4.1 (2005): Available from: [http://ispub.com/IJGO/4/1/7501], accessed 14 May 2018.
- Pinkerton, J.A.V. "Pharmacological therapy for abnormal uterine bleeding." *Menopause* 18.4 (2011): 453–61.
- Hickey, M., Higham, J.M., Fraser, I. "Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9 (2012): CD001895.
- Heikinheimo, O., Fraser, I. "The current status of hormonal therapies for heavy menstrual bleeding." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 40 (2017): 111–20.
- Davis, E., Sparzak, P.B. Abnormal Uterine Bleeding. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Apr 1.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use — 5th ed (2015).
- Дубровина, С.О. Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лечение / С.О. Дубровина, Л.В. Киревниной, М.Н. Лесной // Акушерство и гинекология. — 2021. — № 1. — С. 170–177. Dubrovina, S.O., Kirevnina, L.V., Lesnoy, M.N. "Abnormal uterine bleeding: causes, diagnosis, and treatment." *Obstetrics and Gynecology* 1 (2021): 170–7 (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.1.170-177
- Lockwood, C.J. "Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding." *Menopause* 18.4 (2011): 408–11.
- Kuhl, H. "Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration." *Climacteric* 8.1 (2005): 3–63.
- Singh, S., Best, C., Dunn, S. "Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. Clinical practice guideline No. 292." *J Obstet Gynaecol Can* 35.5 (2013): 473–5.
- Tajamal, A., Zaman, F. "Severity of bleeding is a predictor of quality of life in women with heavy menstrual bleeding under dydrogesterone treatment in a prospective, multicentre, observational study." *Gazz Med Ital* 174.9 (2015): 391–8.
- Podzolkova, N., Tatchuk, T., Doshchanova, A., et al. "Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study." *Gynecol Endocrinol* 32.3 (2016): 246.
- Trivedi, N., Chauhan, N., Vaidya, V. "Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study." *Gynecol Endocrinol* 32.8 (2016): 667–71.
- Межевитинова, Е.А. Возможности применения дидрогестерона у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла / Е.А. Межевитинова, Э.Р. Довлетханова // Гинекология. — 2010. — № 3. — С. 18–25. Mezhevitynova, E.A., Dovletkhanova, E.R. "Possibilities of dydrogesterone usage in women with insufficiency of the luteal phase of the menstrual cycle." *Gynecology* 3 (2010): 18–25.
- Інструкція для медичного застосування препарату Дуфастон® від 01.06.2020 р. Instruction for medical use Duphaston® 01.06.2020.
- Татарчук, Т.Ф., Дубоссарская, З.М., Пирогова, В.И. [и соавт.]. Применение препаратов половых стероидов у женщин во время пандемии COVID-19. Согласованная позиция профессиональных медицинских ассоциаций // Репродуктивная Эндокринология. — 2021. — № 2 (58). Tatchuk, T.F., Dubossarska, Z.M., Pyrohova, V.I., et al. "On the use of sex steroids in women during the COVID-19 pandemic. The consensus position statement of professional medical associations." *Reproductive Endocrinology* 2.58 (2021). DOI: 10.18370/2309-4117.2021.58.9-16
- Schindler, A.E. "Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium." *Maturitas* 65 (2009): 53–11.

Дуфастон®

дидрогестерон

РАЦІОНАЛЬНА ПРОФІЛАКТИКА АМК^{1,2}



1. Podzolkova N, et al. Gynecol Endocrinol 2016; 32 (3): 246-249
2. Tajjama A & Zaman F. Gazz Med Ital 2015; 174 (9): 391-398

Коротка інформація про препарат Дуфастон®.

Регістраційне посвідчення МОЗ України: UA/3074/01/01 від 16.08.2017, дійсне безстроково.

Склад: 1 таблетка містить дидрогестерону 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевих систем. Гестагени. Похідні прегнадієну. Код АТХ G03D B01. **Показання.** Нерегулярні менструальні цикли; ендометріоз; дисменорея; безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю; підтримка лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); загрозовий і звичайний викидень, пов'язаний з прогестероновою недостатністю. Дуфастон® можна застосовувати як циклічне доповнення до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою; для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи; при дисфункційних маткових кровотечах; при вторинній аменорей. **Противопоказання.** Недіагностована вагінальна кровотеча; наявність серйозних захворювань печінки або наявність серйозних захворювань печінки у минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; слід враховувати протипоказання для естрогенів, якщо їх застосовувати у комбінації з прогестагенами, такими як дидрогестерон; встановлена гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; встановлені або підозрювані прогестагензалежні новоутворення (наприклад менінгіома). Лікування з метою підтримки лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) слід припинити, якщо діагностований аборт/викидень. **Спосіб застосування та дози.** Дози, схему та тривалість лікування можна коригувати залежно від тяжкості розладу та індивідуальної клінічної відповіді пацієнта. Нерегулярні менструальні цикли. Довжина циклу 28 днів може бути досягнута шляхом призначення 1 таблетки Дуфастон® на добу з 11-го по 25-й день циклу. Ендометріоз. Від 1 до 3 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу або протягом усього циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. Дисменорея. Від 1 до 2 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. Безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю. 1 таблетка Дуфастон® на добу з 14-го по 25-й день циклу. Це лікування слід продовжити протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендується продовжити лікування протягом перших місяців вагітності у тих же дозах, як і для звичного викидня. Підтримка лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) 1 таблетка Дуфастон® 3 рази на день (30 мг на добу). Лікування починають з дня забору ооцитів і продовжують протягом 10 тижнів, якщо вагітність підтверджується. Загроза викидня. Початкова доза: 4 таблетки Дуфастон® одразу, потім по 1 таблетці Дуфастон® кожні 8 годин. Дози, кратні 10 мг на добу, слід рівномірно розподілити протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку Дуфастон® кожні 8 годин. Після того, як симптоми зникають, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлено з дозуванням, яке виявилось ефективним. Звичайний викидень. Лікування необхідно розпочати до зачаття. 1 таблетка Дуфастон® на добу до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово зменшувати дозу. Якщо симптоми загрози переривання вагітності з'являються під час лікування, лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрози викидня. Дисфункційна маткова кровотеча. 2 таблетки Дуфастон® на добу протягом 5-7 днів у поєднанні з естрогеном. Через кілька днів після закінчення такого лікування з'являється кровотеча відміни. З метою профілактики подальшого виникнення кровотечі Дуфастон® призначати по 1 таблетці на добу з 11-го по 25-й день циклу. У разі кістозної геморагічної метропатії призначати 1 таблетку Дуфастон® на добу з 11-го по 25-й день циклу. У деяких випадках може виявитися необхідним призначення естрогену протягом першої половини циклу. Через кілька днів після припинення такого лікування з'являється кровотеча відміни. Таке лікування слід продовжити протягом кількох циклів. Вторинна аменорея. Для лікування одночасно необхідно призначити естроген. Естроген призначити з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у поєднанні з 1 таблеткою Дуфастон® на добу. Для створення передумов для наступних циклів терапію починати на 5-й день після початку кровотечі шляхом призначення естрогенів (з 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг призначати з 11-го по 25-й день. Для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи. Протягом кожного 28-денного циклу терапії естрогенами приймають лише естроген протягом перших 14 днів, і протягом наступних 14 днів приймають 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. У разі дозування 10 мг дидрогестерону 2 рази на добу прийом таблеток слід розподілити протягом доби. Кровотеча відміни звичайної виникає під час застосування дидрогестерону. Побічні реакції. При застосуванні дидрогестерону у клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомлялося про наступні побічні реакції: вагінальна кровотеча, мігрень/головний біль, нудота, блювання, біль у животі, менструальні розлади та біль/чутливість молочних залоз*. *Повний перелік побічних реакцій представлений в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 01.06.2020. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Дотепер не виявлено доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні у період вагітності. У доклінічних дослідженнях ембріофетального та постнатального розвитку ефекти відповідали фармакологічному профілю. Несприятливі ефекти виникали лише тоді, коли вплив препарату значно перевищував максимальну експозицію для людини. Дидрогестерон можна застосовувати протягом вагітності за чіткими показаннями. Не слід застосовувати Дуфастон® у період годування груддю. **Діти.** Через недостатність даних про безпеку та ефективність застосування Дуфастон® дітям не рекомендується призначати препарат цій категорії пацієнтів. **Особливості застосування.** У разі звичного або загрозового аборту необхідно визначити і перевірити під час лікування життєздатність плода, щоб переконатися, що вагітність триває і ембріон живий. Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічної кровотечі слід виключити органічну причину кровотечі. У перші місяці лікування можуть виникати проривні кровотечі або кров'яністі виділення. Якщо проривна кровотеча або кров'яністі виділення продовжують виникати через деякий час лікування або продовжуються після закінчення лікування, слід встановити причину, в тому числі, у випадку необхідності, виключити зловживання ендометрія шляхом проведення біопсії ендометрія. Якщо будь-яке з нижченаведених порушень відбувається вперше або погіршується під час застосування препарату, має бути розглянуто питання про припинення лікування: надзвичайно сильний головний біль; мігрень або симптоми, які можуть вказувати на ішемію головного мозку; значне підвищення артеріального тиску; поява венозної тромбоемболії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дані досліджень in vitro свідчать, що основний шлях метаболізму, завдяки якому утворюється головний метаболіт 20α-дигідродидрогестерону (ДГД), каталізується альдокеторедуктазою 1С (AKR 1C) у цитозолі людини. Нарівні з цитозольним метаболізмом метаболічні перетворення здійснюється ізферментами цитохрому P450 (CYP). Метаболізм дидрогестерону і ДГД може прискорюватися при одночасному прийомі речовин, що індують ферменти цитохрому P450, таких як антиконвульсанти (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), протимікробні препарати (наприклад рифаміцини, рифабутин, невірапін, ефаверіцен) та фітопрепарати, що містять звіробій (Hypericum perforatum), шавлію або гіньки білоба. Ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментіндукуючі властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами. Клінічно підтверджений метаболізм дидрогестерону може призвести до зниження ефекту. Дослідження in vitro показали, що дидрогестерон та ДГД у клінічно значущих концентраціях не пригнічують та не індують ферменти цитохрому P450, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів. **Упаковка.** По 14 або 20, або 28 таблеток у білестері; по 1 білестеру в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Абботт Біолоджікал Б.В., Нідерланди. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 01.06.2020. Для публікації в спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ. За додатковою інформацією Ви можете звернутися у ТОВ «Абботт Україна»: 01032, м. Київ, вул. Московська 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2177484

Abbott

РЕЗОЛЮЦІЯ І УКРАЇНСЬКОГО ФОРУМУ ЕКСПЕРТІВ З АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

20 квітня 2021 р. відбувся Український форум експертів з аномальних маткових кровотеч.

Менструальний цикл — не лише важливий показник здоров'я репродуктивної системи жінки, а й невіднятна частина стану здоров'я загалом. Питання терапевтичних підходів при порушеннях менструального циклу з урахуванням загальної тенденції до зростання частки цієї патології у структурі гінекологічної захворюваності в Україні постають особливо гостро та потребують пильної уваги. Проблема аномальних маткових кровотеч (АМК) значно впливає на жінок та охорону здоров'я в усьому світі. Алгоритми діагностики й терапії АМК потребують регулярного перегляду в міру оновлення міжнародних рекомендацій, публікацій клінічних досліджень, нового погляду на патогенетичні механізми.

Передумовами для проведення Форуму експертів стали оновлення класифікації АМК FIGO 2018 р., рекомендацій Національного інституту здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) «Тяжкі маткові кровотечі: оцінка та менеджмент» у 2018 і 2021 рр. та нові умови епохи пандемії, що наклали відбиток на принципи надання медичної допомоги пацієнткам із АМК.

У резолюції узагальнено всі невраховані в чинному клінічному протоколі з АМК 2016 р. та оновлені дані міжнародних рекомендацій і ключових досліджень щодо АМК; докладно висвітлено сучасні погляди на патогенетичну терапію функціональних АМК з акцентом на хронічні АМК, асоційовані з овуляторною дисфункцією (АМК-О) та ендометріальними порушеннями (АМК-Е) як найпоширенішими; представлено сучасні підходи до менеджменту хронічних АМК, пов'язаних із неструктурними причинами (овуляторною дисфункцією та ендометріальними чинниками), а також до профілактики виникнення гострої АМК для впровадження у практичну діяльність і покращення надання медичної допомоги на основі даних доказової медицини та індивідуального підходу до кожної пацієнтки.

Резолюція спрямована на оптимізацію клінічних підходів до ведення пацієнток і забезпечення персоналізації терапії, що сукупно сприятиме покращенню стану репродуктивного здоров'я та загального добробуту жінок України.

Ключові слова: резолюція, Асоціація гінекологів-ендокринологів України, Український форум експертів з аномальних маткових кровотеч, аномальні маткові кровотечі.

RESOLUTION OF THE 1ST UKRAINIAN EXPERT FORUM ON ABNORMAL UTERINE BLEEDING

On April 20, 2021, the Ukrainian Expert Forum on Abnormal Uterine Bleeding was held.

The menstrual cycle is an important indicator not only of the female reproductive system health but also an integral part of women's health. The issues of therapeutic approaches for menstrual disorders, considering the general trend towards an increase in the proportion of this pathology among the total gynecological disorders in Ukraine, are susceptible and require close attention. The problem of abnormal uterine bleeding (AUB) has a significant impact on women and health care worldwide. Algorithms for the diagnosis and therapy of AUB need to be regularly revised as international recommendations are updated, clinical trials are published, and a new look at pathogenetic mechanisms is made.

The prerequisites for holding of this Expert Forum were the updating of the FIGO classification of uterine bleeding in 2018, the NICE guidelines "Heavy menstrual bleeding: assessment and management" in 2018 and 2021, as well as the new conditions of the pandemic era, which has taken its toll on the care of patients with AUB.

The Resolution summarized all data unaccounted for in the current clinical protocol for AUB issued in 2016 and updated data from international guidelines and key studies in patients with AUB; highlighted in detail current thinking on the pathogenetic therapy of functional AUB, with an emphasis on chronic AUB associated with ovulatory dysfunction (AUB-O) and endometrial disorders (AUB-E), as the most common; provided modern approaches to the management of chronic AUB associated with non-structural causes (ovulatory dysfunction and endometrial factors), and prevention of acute AUB for implementation in clinical practice and improving the provision of evidence-based medical care and individualized patient care.

The Resolution aims to optimize clinical approaches to patient management and ensure therapy personalization, which together will improve the reproductive health and general well-being of Ukrainian women.

Keywords: resolution, Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine, Ukrainian Expert Forum on Abnormal Uterine Bleeding, abnormal uterine bleeding.

РЕЗОЛЮЦІЯ І УКРАЇНСЬКОГО ФОРУМА ЕКСПЕРТІВ ПО АНОМАЛЬНИМ МАТОЧНИМ КРОВОТЕЧЕННЯМ

20 апреля 2021 г. состоялся Украинский форум экспертов по аномальным маточным кровотечениям.

Менструальный цикл — не только важный показатель здоровья репродуктивной системы женщины, но и неотъемлемая часть состояния здоровья в целом. Вопросы терапевтических подходов при нарушениях менструального цикла с учетом общей тенденции роста доли этой патологии в структуре гинекологической заболеваемости в Украине стоят особенно остро и требуют пристального внимания. Проблема аномальных маточных кровотечений (АМК) оказывает значительное влияние на женщин и здравоохранение во всем мире. Алгоритмы диагностики и терапии АМК нуждаются в регулярном пересмотре по мере обновления международных рекомендаций, публикаций клинических исследований, нового взгляда на патогенетические механизмы.

Предпосылками для проведения Форума экспертов стали обновление классификации АМК FIGO 2018 г., рекомендаций Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) «Тяжелые маточные кровотечения: оценка и менеджмент» в 2018 и 2021 гг. и новые условия эпохи пандемии, наложившие отпечаток на принципы оказания медицинской помощи пациенткам с АМК.

В резолюции обобщены все неучтенные в действующем клиническом протоколе по АМК 2016 г. и обновлены данные международных рекомендаций и ключевых исследований по АМК; подробно освещены современные взгляды на патогенетическую терапию функциональных АМК с акцентом на хронические АМК, ассоциированные с овуляторной дисфункцией (АМК-О) и эндометриальными нарушениями (АМК-Е) как наиболее распространенными; представлены современные подходы к менеджменту хронических АМК, связанных с неструктурными причинами (овуляторной дисфункцией и эндометриальными факторами), а также к профилактике возникновения острой АМК для внедрения в практическую деятельность и улучшения предоставления медицинской помощи на основе данных доказательной медицины и индивидуального подхода к каждой пациентке.

Резолюция направлена на оптимизацию клинических подходов к ведению пациенток и обеспечение персонализации терапии, что в совокупности будет способствовать улучшению состояния репродуктивного здоровья и общего благополучия женщин Украины.

Ключевые слова: резолюция, Ассоциация гинекологов-эндокринологов Украины, Украинский форум экспертов по аномальным маточным кровотечениям, аномальные маточные кровотечения.

Для публікації в спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ