

Майстер-клас Besins Healthcare «Прогестерон у попередженні розладів репродуктивного здоров'я та лікуванні “великих акушерських синдромів”»

На початку цього року в Києві відбувся майстер-клас «Прогестерон у попередженні розладів репродуктивного здоров'я та лікуванні “великих акушерських синдромів”». Організатором заходу стала міжнародна фармацевтична компанія Besins Healthcare — сімейний бізнес з історією, що бере початок у 1885 році.

Це була професійна зустріч, присвячена складним і надзвичайно важливим питанням акушерства, гінекології та репродуктивної медицини. Втім в нинішній Україні будь-яка розмова про жіноче здоров'я, вагітність, народження дітей і майбутнє родини неминуче звучить глибше, ніж просто фахова дискусія. За кожною клінічною темою стоїть людський вимір: тривога жінки, відповідальність лікаря, надія сім'ї, цінність кожної бажаної вагітності.

У вступній промові новий Генеральний менеджер Besins Healthcare в Польщі, Україні та країнах СНД Мегдуд Гарольд (Megdoud Harold) зазначив, що щасливий вперше відвідати Україну, аби підтримати свою команду і подякувати лікарям за співпрацю і мужність продовжувати виконувати свої професійні обов'язки в реаліях війни. Він висловив підтримку, повагу й захоплення незламністю і стійкістю українців, які протистоять російській військовій навалі. І ці слова звучали не формально: під час свого перебування в Україні пана Гарольду також довелося особисто пережити масований ракетно-дроновий обстріл.

У своєму виступі він також розповів про сучасний етап розвитку Besins Healthcare. Від моменту заснування компанія залишається сімейним бізнесом і протягом усієї своєї історії очолюється представниками родини Безен (Besins). Новий етап її розвитку розпочався у 2022 році, коли під керівництвом нових CEO — Ніколаса (Nicolas) та Олександра (Alexander) Безен — компанія розпочала модернізацію та посилила інвестиції у дослідження й розробки.

Мегдуд Гарольд

Генеральний менеджер Besins Healthcare в Польщі, Україні та країнах СНД

Сьогодні Besins Healthcare має 22 прямі дочірні компанії, представлена більш ніж у 150 країнах світу, об'єднує близько 1500 співробітників і має 5 виробничих майданчиків, зокрема в Бельгії, Іспанії та Франції. Портфель компанії зосереджений навколо двох основних напрямів — чоловічого та жіночого здоров'я. Besins Healthcare є світовим лідером у сегментах препаратів тестостерону та прогестерону, а її міжнародна діяльність охоплює репродуктивне здоров'я, підтримку фертильності, менопаузу та терапію дефіциту тестостерону.

Особливий акцент під час заходу зробив модератор майстер-класу, професор Володимир Ісаакович Медведь. Він звернув увагу присутніх на складну демографічну ситуацію в Україні. У 2024 році народилося 176 700 дітей — це на 35 % менше, ніж у 2021 році, до початку повномасштабного вторгнення; понад чверть населення становили люди віком понад 60 років. Особливо тривожно виглядає показник народжуваності — лише 0,9 дитини на одну жінку, що значно нижче рівня простого відтворення населення 2,1.

У такому контексті збереження кожної вагітності набуває особливого значення — не лише медичного, а й суспільного. Кожна бажана вагітність, кожна доношена здорова дитина, кожна родина, якій вдалося пройти цей шлях, сьогодні є частиною значно ширшої історії — історії виживання, надії та майбутнього України.

Тому теми майстер-класу набули особливої актуальності. Які сучасні підходи до збереження вагітності на ранніх і пізніх термінах варто застосовувати в нинішніх умовах? Як запобігти розвитку пре-еклампсії? Які підходи доцільно використовувати в програмах допоміжних репродуктивних технологій, щоб досягти найважливішого результату — народження доношеної здорової дитини?

Відповіді на ці та інші важливі запитання прозвучали у виступах спікерів майстер-класу — провідних фахівців України.



Доповідь: «Нові дані та практичні підходи до збереження вагітності на ранніх та пізніх термінах»



Світлана Жук,

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології і медицини плода НУОЗ України ім. П. Л. Шупика, Заслужений лікар України

Звичний та загрозливий викидні, передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, прееклампсія, спонтанна втрата вагітності, мертвонародження, затримка внутрішньоутробного розвитку та багато інших станів, що трапляються у клінічній акушерській практиці, не є ізольованими явищами. Це синдроми з кількома причинами — так звані «великі акушерські синдроми» [Di Renzo G. C., 2009].

Чому це важливо розуміти? Звернімося до епідеміології. Викидень — це раптова втрата вагітності до 20-го тижня. Щороку у світі відбувається 23 млн викиднів, що означає 44 втрати вагітності щохвилини. Сукупний ризик викидня становить 10–20 % підтверджених вагітностей. Частка жінок, у яких був один викидень, становить приблизно 10 %, два викидні — близько 2 %, а три або більше — близько 1 % [Quenby S. et al., 2021].

Передчасні пологи (ПП), за визначенням ВООЗ, — це народження немовляти до 37 завершених тижнів вагітності. На ПП припадає ≥ 70 % загальної перинатальної смертності

в розвинених країнах (за винятком смертей, пов'язаних із вродженими вадами). У немовлят, які народилися передчасно й вижили, можливі значні довгострокові наслідки для здоров'я, зокрема церебральний параліч, розумова відсталість, дихальні розлади та порушення слуху і зору. У низці країн додатково враховують кількість дітей, переведених до відділення/палати інтенсивної терапії: навіть якщо дитина народилася у задовільному стані, але згодом її стан погіршився і виникла потреба у спостереженні та уточненні причин у відповідному відділенні.

Передчасні пологи — основна причина неонатальної смертності у світі й часта причина хронічних захворювань серед дітей, які вижили. У 2022 році ПП стали причиною близько 1 млн неонатальних смертей і залишалися провідною причиною смертності дітей віком до 5 років. Частота ПП коливається від 5 до 11 % усіх пологів, а тенденція останніх років свідчить про збільшення їх кількості. Цьому зростанню сприяють допоміжні репродуктивні технології і пов'язане з ними збільшення частоти

багатоплідних вагітностей. Близько 60 % двієнь і майже всі трійні народжуються недоношеними [Bradley E. et al., 2025].

Вагітність доцільно розглядати як континуум, що триває від зачаття до пологів. Ускладнення на ранніх і пізніх термінах можуть мати спільні патофізіологічні механізми та фактори ризику.

Багатофакторна етіологія ускладнень вагітності зумовлює складність формування універсальних ефективних діагностичних, профілактичних і терапевтичних підходів. Вибір лікувальних стратегій має узгоджуватися з принципом континууму, а профілактичні й терапевтичні підходи можуть відрізнятися в різних країнах світу.

Застосування прогестерону під час вагітності

Протягом останніх десятиліть клінічна практика, підкріплена новими науковими доказами, продемонструвала, що призначення мікронізованого прогестерону (МП) відіграє важли-





Рис. 1. Актуальні настанови розвинених країн, до яких включено вагінальний МП, як єдиний прогестин із доведеною ефективністю та безпекою для підвищення частоти живонародження

ву роль у попередженні «великих акушерських синдромів», які часто пов'язують із дефектами плацентації.

Наразі доведена ефективність застосування МП для підтримки вагітностей, досягнутих за допомогою ДРТ, у пацієнок із загрозливим викиднем і звичним невиношуванням вагітності, а також при загрозі передчасних пологів.

Прогестерон продемонстрував позитивний вплив щодо зменшення частоти несприятливих наслідків для матері, плода та новонародженого за таких станів, як гіпертензивні розлади вагітності, прееклампсія та мертвонародження. Такий ефект зумовлений фармакодинамічними властивостями прогестерону та його доведеним профілем безпеки.

Фармакодинамічні ефекти прогестерону і його активних метаболітів, важливі для настання вагітності, нормального розвитку плода та адаптації материнського організму, включають: підтримку імплантації; поліпшення матково-плацентарного кровообігу; індукцію імунологічної толерантності до напівалогенного плода; протидію запальному впливу простагландинів; пригнічення скорочень матки; підтримку стану спокою матки та структури шийки матки [Piette P., 2020].

Прогестеронова підтримка на ранніх термінах може запобігати серйозним ускладненням вагітності у пацієнок

групи високого ризику, кількість яких останнім часом зростає через стрес і негативний вплив війни.

Процес формування плаценти охоплює не лише перший триместр вагітності. Є наукові докази того, що МП чинить багатофункціональний сприятливий вплив на процеси плацентарного ложа. Порушення цих процесів пов'язують зі збільшенням частоти затримки розвитку плода на тлі плацентарної дисфункції та іншими плацента-асоційованими ускладненнями, такими як прееклампсія. Такий підхід ґрунтується на наукових даних щодо патофізіологічного походження «великих акушерських синдромів».

Застосування прогестерону консолідоване у світовій клінічній практиці, попри певні відмінності місцевих протоколів щодо шляху введення та дозування.

Загрозливий викидень та звичне невиношування вагітності

Вагінальний МП включений до актуальних рекомендацій розвинених країн як прогестаген із доведеною ефективністю та безпекою для підвищення частоти живонародження (рис. 1). Серед них: «Ектопічна вагітність і викидень» Національного інституту охорони здоров'я і удосконалення медичної допомоги Ве-

ликобританії (NICE, 2023); оновлені настанови Європейської асоціації репродукції людини і ембріології (ESHRE) зі звичного невиношування (2022); настанова асоціації акушерів-гінекологів Німеччини, Австрії і Швейцарії «Діагностика та лікування жінок із рецидивуючими спонтанними викиднями» (2022); настанова Королівського коледжу акушерів-гінекологів Великобританії (RCOG, 2023); клінічні рекомендації Королівського австралійського та новозеландського коледжу акушерів-гінекологів «Викидень, звичний викидень та позаматкова вагітність» (RANZCOG, 2025).

Нещодавній Кохрейнівський огляд (2021), клінічні настанови та міжнародні експерти підтримують застосування вагінального МП у дозі 800 мг/добу до повних 16 тижнів вагітності:

- у жінок із загрозою викидня та історією попередніх викиднів;
- у жінок з анамнезом ≥ 3 попередніх викиднів невідомої етіології, які мають кровотечу на ранніх термінах вагітності.

Основою для цих рекомендацій стали результати досліджень PROMISE і PRISM (найбільших рандомізованих клінічних досліджень — РКД, у яких застосовувалися вагінальні м'які капсули Утрожестан®).

Профілактика передчасних пологів

Якщо вагітність не перервалася на ранніх термінах за наявності факторів ризику, то ці фактори згодом можуть сприяти розвитку передчасних пологів. Останні є наслідком комплексу причин (рис. 2).

Міжнародні професійні товариства (Товариство медицини матері та плода — SMFM; Міжнародна федерація акушерства та гінекології — FIGO; NICE) наголошують на необхідності індивідуального підходу. За короткої шийки матки без анамнезу ПП рекомендовано розглянути можливість застосування вагінального прогестерону; а при короткій шийці матки в поєднанні з попередніми спонтанними ПП або розкриттям шийки матки перевага віддається серкляжу над застосуванням пессаріїв. Ці товариства



також підкреслюють обмеженість доказів щодо користі ад'ювантної терапії та закликають до подальших досліджень комбінованого лікування. Нещодавній мета-аналіз Aubin A. et al. (2025) свідчить про користь комбінованої терапії, однак наведені дані мають обмеження (гетерогенність, невеликі вибірки, потенційна систематична похибка та залежність від нерандомізованих даних).

У 2022 році в журналі The Lancet було опубліковано мета-аналіз EPPPIC (найбільша база даних індивідуальних учасниць РКД) щодо застосування гестагенів для профілактики ПП. Висновок: вагінальний прогестерон значно знижує ризик пологів до 34 тижнів вагітності та несприятливих неонатальних наслідків при безсимптомних одноплодових вагітностях високого ризику — не лише у жінок з історією ПП, а й у разі короткої шийки матки, виміряної у другому триместрі.

Щодо вимірювання довжини шийки матки, відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві і гінекології (ISUOG):

- у безсимптомних жінок з одноплодовою вагітністю без анамнезу спонтанних ПП при укороченні шийки матки ≤ 25 мм до 24 тижнів рекомендовано застосування натурального вагінального прогестерону від моменту виявлення короткої шийки матки до 36 тижнів;
- у жінок з одноплодовою вагітністю та анамнезом попередніх спонтанних ПП рекомендовано застосування вагінального прогестерону щодня перед сном з 16 до 36 тижнів або спостереження; рекомендовано розглянути лікування при укороченні шийки матки ≤ 25 мм;
- профілактичне застосування вагінального прогестерону можна розглядати у разі двійні за умови укорочення шийки матки ≤ 25 мм.

Прототипами майже всіх українських нормативних документів є рекомендації NICE. У 2022 році оприлюднено клінічні рекомендації «Передчасні пологи». У п. 1.2.1. пропонується вибір між профілактичним застосуванням вагінального прогестерону або профілактичним серкляжем шийки матки



для жінок зі спонтанними ПП (до 34+0 тижнів вагітності) або втратою плода (з 16+0 тижня вагітності) в анамнезі, а також за даними трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД), проведеного між 16+0 і 24+0 тижнями, що показує довжину шийки матки ≤ 25 мм. Станом на квітень 2024 року єдиним ліцензованим препаратом прогестерону для цього показання були вагінальні капсули по 200 мг (Утрожестан®).

У 2022 році Care A. et al. опублікували результати систематичного огляду та мета-аналізу втручань для запобігання спонтанним ПП у жінок групи високого ризику з одноплодовою вагітністю. На думку авторів, вагінальний прогестерон має стати новим «золотим стандартом» профілактики спонтанних ПП. Наразі вагінальний прогестерон розглядається як кращий засіб профілактики ПП у безсимптомних жінок з одноплодовою вагітністю, схильних до високого ризику ПП. Вважається, що жодне інше втручання не перевершує цей стандарт.

Оновлення мета-аналізу Romero R. et al. (2025) містить дані про те, що:

- застосування вагінального прогестерону асоціюється зі зниженням ризику низької маси тіла при народженні, неонатальної захворюваності і смертності та потреби в переведенні до відділення інтенсивної терапії новонароджених;
- переваги вагінального прогестерону відзначали незалежно від анамнезу ПП;

- аналіз чутливості з використанням даних окремих пацієнток підтвердив зниження ризику передчасних пологів: для терміну < 34 тижнів — відношення ризику (ВР) 0,65 (95 % довірчий інтервал — ДІ 0,51–0,8); для терміну < 28 тижнів — ВР 0,67 (95 % ДІ 0,45–0,98).

Вагінальний прогестерон слід рекомендувати пацієнткам з одноплодовою вагітністю (з анамнезом спонтанних ПП і без нього) та виміряною за допомогою трансвагінального УЗД довжиною шийки матки ≤ 25 мм у другому триместрі.

Здоров'я наступних поколінь — запорука надійного майбутнього України. Рандомізовані клінічні дослідження за участю понад 8000 пацієнток свідчать, що ефективність та безпека вагінального мікронізованого прогестерону в капсулах щодо здоров'я новонароджених та немовлят мають найвищий рівень доказовості. Доведена ефективність і безпека наведеної стратегії запобігання ПП, відповідно до процитованих настанов і доказових даних, стосується лише оригінального вагінального мікронізованого прогестерону. Застосування МП Утрожестан® забезпечує наступність терапії від зачаття до пологів і підвищує частоту живонародження. Обираючи клінічну тактику для збереження вагітності, слід керуватися постулатом: народження живої дитини — єдиний клінічно значущий критерій ефективності лікування.



Матеріали форуму (продовження)

Доповідь: «Прогестерон у профілактиці прееклампсії: від теорії до практики»



Володимир Медведь,

д. мед. н., професор, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», член-кореспондент НАМН України, Заслужений лікар України

Актуальність проблеми прееклампсії очевидна кожному, хто працює в акушерській клініці: це одне з найсерйозніших плацента-асоційованих ускладнень вагітності. За даними експертів ВООЗ, її частота становить 2–10 % [Khan V. et al., 2022]. Прееклампсія належить до групи «великих акушерських синдромів», пов'язаних із патологією плацентації на ранніх стадіях ембріонального розвитку людини [Brosens I. et al., 2011].

Предикція і попередження прееклампсії — стратегічні завдання сучасного акушерства

Як відомо, ми живемо в епоху медицини «4П», і перше з них — предиктивність: діагностика захворювань на доклінічній стадії. Можливість заздалегідь знати, чи розвинеться у конкретної пацієнтки те чи інше ускладнення, найбільшою мірою стосується саме прееклампсії (ПЕ) та затримки росту плода.

Для предикції ПЕ сьогодні застосовують дві моделі. Модель Національного інституту охорони здоров'я і удосконалення медичної допомоги Великобританії (NICE) — скринінгова, не потребує додаткових витрат і базується на оцінці факторів ризику. Достатньо одного фактора високого ризику, щоб віднести жінку до групи високого ризику й призначити активну профілактику; факторів помірному ризику потрібно мінімум два. Ця скринінгова модель NICE використана в українському уніфікованому клінічному протоколі «Гіпертензивні розлади вагітних», затвердженому у 2022 році.

Також існує нескринінгова модель, запропонована Фундацією медицини плода (FMF). Її застосування потребує матеріальних витрат, оскільки, окрім урахування анамнезу та діагнозів, необхідні додаткові обстеження: визначення рівнів PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A — плазмовий протеїн А, асоційований із вагітністю) і ХГЛ (хоріонічний гонадотропін людини), а також доплерометрична оцінка

кровотоку в маткових артеріях на ранніх термінах вагітності. Ці дані підвищують точність прогнозу.

Окрім цих двох моделей, застосовують біомаркери. Сьогодні два біомаркери мають доведену ефективність: фактор росту плаценти PIGF (визначення в 12–13 тижнів) і співвідношення sFlt-1:PIGF (розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 до PIGF). Це співвідношення є доведеним біомаркером майбутньої ПЕ та затримки росту плода після 22 тижнів гестації.

Також існують потенційні біомаркери, які досліджуються дотепер: мікроальбумінурія, копептин + аннексин V і фібрoneктин.

На конгресі з медицини плода в Празі наприкінці червня 2025 року окреме засідання було присвячене новим потенційним біомаркерам, зокрема NT-proBNP — специфічному показнику, широко застосовуваному в кардіології для оцінки наявності та ступеня серцевої недостатності. Він може виявитися



інформативним, однак ще не є стандартом.

Друге «П» — попередження або профілактика. Доведені методи профілактики ПЕ — прийом ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100–150 мг/добу з 12 до 36 тижнів (за національним протоколом; у деяких закордонних рекомендаціях — 75–150 мг) та призначення кальцію 2 г з 16 тижнів жінкам, які недоотримують кальцій із харчуванням. У 2025 році з'явилися дані, які доводять подібну ефективність дози кальцію 1 г порівняно з 2 г; ключовим є початок прийому з 16 тижнів і до кінця вагітності.

У світі тривають дослідження нових профілактичних засобів, порівнюваних за ефективністю з аспірином. Серед них — метформін, статини, L-аргінін, вітамін D₃ і прогестерон, якому й присвячене це засідання.

Доведено, що патологічні процеси, які призводять до розвитку ПЕ, починаються задовго до маніфестації клінічних симптомів, а інколи — ще до настання вагітності (зокрема при недостатності лютеїнової фази).

Роль жовтого тіла

Порушення перебігу процесів на найбільш ранніх термінах вагітності (зниження рецептивності ендометрію, прикріплення бластоцисти, децидуалізація і плацентажія), включно з недостатністю лютеїнової фази, може бути причиною прееклампсії в майбутньому [Ochoa Bernal M. A. et al., 2020]. Це принципово, адже при пізнішому початку профілактики повного ефекту досягти не вдається.

Принципово важливий факт: метааналіз 26 досліджень (2023) виявив, що одноплодові вагітності після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) із перенесенням розморожених ембріонів асоціюються з вищим ризиком гіпертензивних розладів вагітності (BP = 1,29; 95 % ДІ 1,07–1,56) порівняно з вагітностями в циклах перенесення свіжих ембріонів. Низка досліджень також підтвердила, що жінки після ДРТ частіше мають гіпертензивні розлади вагітності, ніж жінки з природним



зачаттям. Це стало підґрунтям гіпотези про роль жовтого тіла (ЖТ) у виникненні майбутньої ПЕ.

У протоколах ДРТ програмовані цикли з криоперенесенням (за відсутності ЖТ) пов'язані з вищою частотою ПЕ (12,8 % проти 3,9 %; $p = 0,02$) та тяжких форм ПЕ (9,6 % проти 0,8 %; $p = 0,002$) порівняно з перенесенням розморожених ембріонів у модифікованих природних циклах (коли ймовірно наявне хоча б одне ЖТ). Жовте тіло відіграє винятково важливу роль в адаптації серцево-судинної системи матері до вагітності й, відповідно, у формуванні ризику прееклампсії [Conrad et al., 2021].

Взаємодія між ембріоном та ЖТ під час імплантації й ранніх термінів вагітності (< 10 тижнів) є складною. У нормі за наявності функціонуючого ЖТ утворюється релаксин-2. У жінок без ЖТ релаксин у сироватці крові практично відсутній, що унеможлиблює повноцінну серцево-судинну та ниркову адаптацію материнського організму до ранньої вагітності [Pereira M. M. et al., 2021].

До потенційних наслідків відсутності ЖТ і продуктів його секреції на початкових етапах вагітності належать не лише низькі/відсутні рівні релаксину-2, а й дисбаланс стероїдних гормонів та їх метаболітів, які впливають на ранні фізіологічні процеси (децидуалізація, імплантація, ангіогенез). У поєднанні з порушеннями материнської гемодинаміки це може підвищувати ризик ПЕ.

Добре відомий механізм гестаційної трансформації спіральних артерій: повноцінна інвазія трофобласту є запорукою сприятливого й своєчасного завершення вагітності; неповна інвазія — шлях до плацентарної дисфункції з проявами ПЕ, затримки росту плода або поєднання ПЕ із затримкою росту плода.

Недостатня інвазія трофобласту пов'язана не лише з названими «великими акушерськими синдромами», а й з повторними викиднями. Аномальна плацентажія, що призводить до генералізованого порушення ремоделювання судин плаценти, відіграє вирішальну роль у розвитку ПЕ.

Приблизно у 8–9 % жінок з нормальним овуляторним циклом виявляють недостатність лютеїнової фази, яка може бути наслідком недостатнього вироблення прогестерону жовтим тілом або недостатньої чутливості ендометрію до циркулюючого прогестерону [Gaggiotti-Marre S. et al., 2020].

Якщо рівень прогестерону в період лютеїнової фази ≥ 10 г/мл, це підвищує показник настання вагітності, знижує втрати вагітності на ранніх термінах і майже вдвічі підвищує показник живонародження (рис.).

Порушення функції жовтого тіла можуть призводити до розладів імунної регуляції, посилення запальних процесів, розвитку ендотеліальної дисфункції та ПЕ.



Ці наслідки певною мірою може зменшувати донація прогестерону: він відіграє важливу роль у покращенні плацентації (підтримує зростання та розвиток плаценти, покращує її кровопостачання); модулює імунну відповідь (що сприяє уникненню відторгнення плаценти материнським організмом); сприяє зростанню та диференціації трофобластичних клітин; збільшує вироблення ХГЛ, який підтримує функцію жовтого тіла та сприяє збереженню вагітності [Katsuki Y. et al., 2021].

Важливо підкреслити значення імунологічної толерантності: у нормі плід є напівалогенним, тоді як плід із донорської яйцеклітини є повністю алогенним. У практиці репродуктології значущість цього аспекту зростає.

Лютео-плацентарний перехід від жовтого тіла (3–8 тижнів) до плаценти відбувається після 8 тижнів вагітності. Відсутність цього переходу призводить до викиднів/мертвонароджень, гестаційної гіпертензії, прееклампсії, передчасного відшарування плаценти, порушення росту плода, передчасних пологів і низької маси тіла при народженні.

Мене дещо здивувало, що діагноз ПЕ пропонується встановлювати за співвідношенням sFlt-1/PlGF після 20 тижнів. В Україні критеріями прееклампсії є підвищення артеріального тиску після 20 тижнів у поєднанні з органами порушеннями. Наразі протеїнурія не є обов'язковою для встановлення діагнозу, хоча залишається частим проявом ПЕ. Можливі й інші прояви, включно з порушенням розвитку плода. Обов'язкова профілактика ПЕ: аспірин з 12 тижнів.

Саме мікронізований прогестерон рекомендується для забезпечення замісної терапії у разі недостатнього функціонування ЖТ, а також для підтримки нормального лютео-плацентарного переходу. У фізіологічних концентраціях прогестерон і його 5 α - та 5 β -метаболіти необхідні для нормального розвитку плода. Нещодавні дослідження свідчать, що сульфатовані метаболіти про-

гестерону регулюють гомеостаз жовчних кислот матері та плода. Біологічна активність природного прогестерону порівняно із синтетичними прогестинами пов'язана не лише з концентрацією в тканинах, а й з афінністю зв'язування з рецепторами [Wang P. et al., 2022].

Описано щонайменше 12 потенційних механізмів, через які прогестерон (але не його похідні) може знижувати ризик гіпертензивних розладів вагітності. Зокрема, зменшення пульсаційного індексу спіральних артерій у пацієток із загрозою викидня та живим ембріоном описано в рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) на тлі застосування вагінального мікронізованого прогестерону, але не перорального дидрогестерону.

Ключове практичне питання: чи здатне застосування прогестерону, починаючи з другої фази менструального циклу під час планування вагітності, попередити розвиток ПЕ? Відповідь на це запитання дають результати мета-аналізу дев'яти досліджень (6439 пацієток). Співвідношення ймовірностей розвитку ПЕ після застосування прогестерону на ранніх термінах вагітності становило 0,64, тобто ризик ПЕ зменшився на 36 %. У групі вагінального прогестерону співвідношення ймовірностей становило 0,62 [Wu H. et al., 2021]. Отже, зроблено висновок, що застосування вагінального мікронізованого прогестерону (Утрожестан®) у природно досягнутих одноплодових вагітностях із загрозою викидня до 20 тижнів може знизити на 38 % ризик ПЕ в подальшому.

Також було проаналізовано 11 РКД із застосуванням вагінального прогестерону: у 3 дослідженнях прийом починався у першому триместрі, у 8 — у другому та третьому триместрах. Це принципово: якщо прогестерон призначали з другого або (з певних міркувань) з третього триместру, частота ПЕ не зменшувалася. Лише лікування, розпочате в першому триместрі, знижувало ризик розвитку будь-яких гіпертензивних розладів під час вагітності (BP 0,71; 95 % ДІ 0,53–0,93; 2 РКД; n = 4431; I² = 0 %;

помірно-достовірні докази) та прееклампсії (BP 0,61; 95 % ДІ 0,41–0,92; 3 РКД; n = 5267; I² = 0 %; помірно-достовірні докази) порівняно з плацебо [Melo P. et al., 2024].

Один із механізмів дії прогестерону описано у статті Devall A. J. та Coomarasamy A. (2020). Мігруючі клітини позаворсинчастого трофобласту накопичують більше холестерину та експресують більше ферменту HSD3B1, необхідного для перетворення холестерину на прогестерон. Порівняно з контрольною групою експресія цього ферменту була значно нижчою при ідіопатичних повторних спонтанних викиднях, що може свідчити про порушений метаболізм прогестерону у жінок з ранніми втратами вагітності.

Потенційні механізми профілактики ПЕ включають покращення плацентації та захист ендотелію від тромботичної мікроангіопатії.

Ми вже згадували дві моделі предикції ПЕ — скринінгову і нескринінгову. Існує чітка кореляція між материнською гемодинамікою, доплерівським дослідженням маткових артерій та розвитком гіпертензивних розладів або обмеженням росту плода. Комбінація материнських факторів ризику, значень артеріального тиску, PlGF та доплерометрії маткових артерій допомагає відібрати жінок, які можуть отримати користь від прийому ацетилсаліцилової кислоти 150 мг/добу для запобігання ранній прееклампсії.

Чим привертає увагу оригінальний препарат вагінального мікронізованого прогестерону Утрожестан® у контексті профілактики прееклампсії? Насамперед:

- біологічною тотожністю натуральному гормону;
- підтвердженою ефективністю у пацієток з кров'янистими виділеннями та викиднем в анамнезі (800 мг/добу);
- продемонстрованим сигналом зниження ризику прееклампсії;
- покращенням перинатальних наслідків вагітності.



Доповідь: «Прогестерон і якість імплантації: репродуктологічний погляд на майбутні акушерські ризики»



Володимир Котлік,

к. мед. н., акушер-гінеколог, репродуктолог, головний лікар клініки «Мати і дитина»

За останнє десятиріччя стандартне призначення прогестерону в репродуктології нерідко сприймалося як формальність. Однак лише за останні кілька років стало більше відомо про його фундаментальну роль у забезпеченні не тільки імплантації, а й перебігу вагітності на всіх термінах — із впливом на стан здоров'я матері й дитини.

Показник частоти настання вагітності на один цикл є важливим орієнтиром у роботі клініки допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), хоча основним критерієм ефективності, згідно з міжнародними та вітчизняними настановами, є частота живонародження. Навіть при перенесенні генетично нормальних (еуплоїдних) ембріонів значна їх частина не імплантується. Це свідчить, що, окрім якості ембріона, критичну роль відіграють рецептивність ендометрію та гормональна підтримка [Bulletti C. et al., 2022].

Спектр проблем після настання вагітності внаслідок ДРТ не обмежується лише показником живонародження: така вагітність розглядається як вагітність високого ризику. Тому оцінюють також стан здоров'я новонародженої дитини та матері [Smith J. et al., 2023]. Зазвичай відповідальність репродуктолога обмежується підтвердженням клінічної вагітності; подальший перебіг на етапі жіночої консультації та стаціонару інколи залишається поза фокусом.

В останні роки спостерігається значне збільшення (+14 % за 2018 рік проти попереднього року) кількості циклів перенесення розморожених ембріонів (FET, frozen embryo transfer — перенесення розмороженого ембріона).

Сьогодні «freeze all» — світова тенденція, що формувалася з метою профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ), пов'язаного зі «свіжими» трансферами. Наразі СГЯ трапляється рідко; легкі форми зустрічаються нечасто і зазвичай не пов'язані з вагітністю.

Більшість ембріотрансферів нині проводять у циклах FET не тільки для профілактики СГЯ, а й у зв'язку з поширенням практики перенесення еуплоїдного, генетично обстеженого ембріона. В Україні за останні роки частота перенесення ембріонів у криоциклах зросла майже до 90 %, хоча програма НСЗУ певною мірою змінила цю тенденцію: пацієнтки іноді налягають на «свіжих» ембріотрансферах.

Прогестерон — один із ключових чинників успішної імплантації; він лежить в основі процесів, що впливають на децидуалізацію ендометрію, секреторну трансформацію, підвищення імунної толерантності та потенційне зниження гіпертонусу матки. Саме ці елементи створюють умови, за яких якісний еуплоїдний генетично здоровий ембріон може вступити в ефективну «комунікацію» з маткою — тобто забезпечити імплантацію.

Дані сучасних досліджень

Попередній підхід був уніфікованим: безпечна ефективна доза мікронізованого прогестерону в масляних капсулах 600 мг/добу (3 × 200 мг) незалежно від індивідуальних факторів. Нині підхід зміщується в бік персоналізації: враховують анамнестичні дані та соматичний статус для вибору оптимального протоколу підтримки лютей-

нової фази та підготовки матки до перенесення розмороженого ембріона [Mrozikiewicz A. E. et al., 2021].

Фундаментальним кроком останніх років став моніторинг рівня прогестерону. У світових гайдлайнах поки що немає рекомендацій високої сили щодо визначення рівня прогестерону за кілька днів до циклу FET, однак сучасні дослідження вказують на доцільність такого контролю для прогнозу результату в конкретному циклі. Щодо порогового рівня прогестерону нині існує певний консенсус — 10 нг/мл. При перевищенні порогу 32,5 нг/мл відбувається передчасне дозрівання ендометрію, і шанси на народження живої дитини значно знижуються.

Отже, рівні прогестерону в сироватці крові мають перебувати в певному «терапевтичному коридорі» 10–20 нг/мл, який є консенсусним у багатьох дослідженнях, хоча окремого гайдлайну з прогестеронової підтримки поки що немає.

Що робити, якщо при підготовці до ембріотрансферу рівень прогестерону низький, наприклад 5–7 нг/мл? Можна скасувати цикл, але існує робота Yerali H., Humaidan et al. (2021), присвячена «протоколам порятунку» (rescue) при низькому прогестероні. За використання лише вагінального мікронізованого прогестерону його концентрація в тканинах ендометрію і міометрію може не корелювати з рівнем у плазмі крові. У циклах гормонозамісної терапії є критична проблема: до 25 % пацієнток мають рівень прогестерону нижче 8,75 нг/мл на 5-й день підготовки ендометрію. Тому на



наступний (6-й) день рекомендовано підшкірно додавати прогестерон 25 мг щодня — від моменту виявлення низького рівня — і продовжувати підтримку до настання вагітності. Такий «rescue»-протокол дозволяє оперативніше коригувати недостатність лютеїнової фази без скасування циклу, що важливо як медично, так і психологічно. У проспективному дослідженні порівнювали 40 rescue-циклів і 120 контрольних циклів із нормальними вихідними рівнями прогестерону. Частота настання клінічної вагітності практично не відрізнялася (55 % і 56 %), а частота викиднів у групі порятунку становила 9 %, тобто була нижчою, ніж у контролі (14,7 %). Ключовий висновок: попри критично низький вихідний рівень прогестерону, своєчасна корекція ін'єкційним препаратом нівелює ризику та забезпечує результати, ідентичні нормальним циклам.

В Україні часто застосовують одну форму прогестерону навіть у критичних випадках. Peter Humaidan рекомендує додавати ін'єкційний прогестерон, від якого ми відходимо. Хтось може розглядати синтетичні аналоги прогестерону (однак ми їх не рекомендуємо) — і на цьому зупиняється. У клінічній практиці ми використовуємо капсули Утрожестан®, які можуть застосовуватися не лише вагінально, а й перорально. З огляду на фармакокінетику мікронізованого прогестерону, через 4–6 годин після прийому 200 мг рівень може підвищитися на 10 нг/мл. Якщо вихідний рівень був 8 нг/мл, можна отримати 18 нг/мл — той терапевтичний коридор, який розглядають як оптимальний і для настання вагітності, і для профілактики ранніх репродуктивних втрат.

Прогестеронова підтримка у природному циклі

Дані щодо артефіціальних циклів свідчать: цикли без жовтого тіла можуть бути пов'язані з частішими ранніми репродуктивними втратами, а в II–III триместрах — з гіпертензивними розладами та прееклампсією. Тому при FET стала популярною тактика природних або модифікованих природних циклів. Для підтримки застосовують хоріо-

нічний гонадотропін (ін'єкційно) або мікронізований прогестерон, який виявився ефективнішим [Mizrahi Y. et al., 2021].

Жовте тіло, окрім прогестерону, секретує багато біологічно активних речовин, зокрема релаксин, який має принципове значення у формуванні спіральних артерій. Відтак стан вагітної та дитини в II–III триместрах значною мірою формується ще на етапі підготовки ендометрію до циклу перенесення ембріона.

Чи є зв'язок типу протоколу ДРТ з несприятливими акушерськими та неонатальними наслідками? Варто вкотре акцентувати: попри значний масив даних про потенційні ризики синтетичних прогестинів, деякі клініки ДРТ в Україні досі їх використовують, забуваючи про тератогенну небезпеку. Натуральний мікронізований прогестерон ідентичний гормону, що виробляється жовтим тілом (ЖТ). Процес мікронізації покращує біодоступність препарату, забезпечуючи ефективне всмоктування та безпечний профіль застосування під час вагітності. Численні рандомізовані клінічні дослідження (РКД) підтвердили його безпечність та ефективність для підтримки вагітності. На відміну від синтетичних прогестинів, натуральний прогестерон не викликає маскування та інших тератогенних ефектів. Утрожестан® є одним із найбільш вивчених щодо безпеки й відсутності негативного впливу на здоров'я дитини.

У РКД демонструють нейропротекторні переваги застосування вагінального прогестерону щодо запобігання серйозним неонатальним ускладненням. П'ятикратне зниження неонатальної смертності та двократне зниження уражень мозку є клінічно значущими результатами з важливими наслідками для протоколів допологової допомоги [Norman J. E. et al., 2016]. За даними дослідження PREDICT, довгострокове спостереження за близнюками до 8-річного віку після пренатального впливу мікронізованого прогестерону продемонструвало кращі показники навичок спілкування (66 %), великої моторики (57 %), а також соціального й особистісного розвитку [Vedel C. et al., 2016].

Біохімічне та патофізіологічне підґрунтя цих ефектів пов'язують із нейропротекторними властивостями прогестерону, зокрема його метаболіту алопрегнанолу. Він захищає мозок внутрішньоутробного плода від негативного впливу прееклампсії та гіпертензивних розладів вагітності.

Група іспанських учених [Godinho S. M. et al., 2024] проаналізувала близько 5700 циклів ДРТ, розділивши їх на: абсолютно штучний цикл без ЖТ, натуральний цикл і протокол із природною проліферативною фазою (ППФ). Найвищий ризик гестаційних гіпертензивних розладів спостерігали в групі штучних циклів (14,5 %), тоді як натуральні режими мали нижчий рівень (8,6 %).

Алгоритм вибору оптимального протоколу FET

За наявності овуляції доцільно обирати натуральний або цикл ППФ, який дає подібні результати щодо настання та виношування вагітності, але асоціюється з нижчою частотою гіпертензивних розладів і прееклампсії. За відсутності овуляції (наприклад, у пацієнок із тяжкою формою синдрому полікістозних яєчників), за обтяженого акушерського анамнезу, хронічної гіпертензії, ожиріння, тромбофілії, пізнього репродуктивного віку, слід перейти до комбінованого або модифікованого циклу: стимулювати моноовуляцію, щоб сформувати хоча б одне жовте тіло й підтримувати його натуральним прогестероном. Єдині показання, коли штучний цикл справді виправданий, — ановуляторні цикли при передчасному виснаженні функції яєчників (ЖТ не сформується), тяжкі випадки гіпоталамічної аменореї або сувора логістична необхідність (донорські програми, сурогатне материнство), коли наявність ЖТ небажана.

Протоколи застосування мікронізованого прогестерону в циклах ДРТ:

1. Свіжий ембріотрансфер (ЖТ+):
 - дозування: 400–600 мг/добу;
 - тривалість: до 12 тижнів вагітності;
 - примітка: власне жовте тіло присутнє, потребує підтримки після пункції.



2. Кріоперенесення в природному (модифікованому) циклі (ЖТ +):

- дозування: 600–800 мг/добу;
- тривалість: до 12–16 тижнів вагітності;
- примітка: природний цикл, власне жовте тіло може бути недостатнім.

3. Цикли із замісною гормональною терапією (естрогеновий праймінг, Естрожель) з блокадою гіпофіза або без неї:

- дозування: 800 мг/добу;
- тривалість: мінімум до 16 тижнів вагітності;
- примітка: жовте тіло відсутнє, необхідна повна замісна терапія.

Практичні рекомендації зміни дози прогестерону під час вагітності

Поступове зменшення дози здійснюється залежно від наявності ЖТ із застосуванням індивідуального підходу. Існує схема зі зниженням добової дози на 100–200 мг кожні 5–7 днів залежно від індивідуальних особливостей пацієнтки та клінічної ситуації. При кров'янистих виділеннях — перехід на пероральний прийом до зупинки кровотечі на 1–3 доби, після чого — повернення до вагінального введення.

Варто підкреслити: у циклах замісної терапії без ЖТ не слід зменшувати підтримку з 6–8 тижня, сподіваю-

чись, що хоріон забезпечить достатній рівень прогестерону. Це може призвести до станів загрози переривання, кровотечі та стресу. Наявні та триваючі дослідження підтверджують позитивний вплив натурального мікронізованого прогестерону в циклах екстракорпорального запліднення.

Ефективність високих доз вагінального прогестерону в циклах кріопереносу ембріонів

Результати дослідження Enatsu Y. et al. (2018) свідчать, що частота настання клінічної вагітності була значно вищою в групі 1200 мг порівняно з 900 мг прогестерону, демонструючи дозозалежний ефект. За деяких клінічних особливостей (наприклад, аденоміоз) може виникати потреба в зміні підходів до формування протоколу підтримки лютеїнової фази. За даними автора, нині 25–30 % пацієнток мають аденоміоз і резистентність до прогестерону; для її подолання необхідно підвищувати рівень екзогенного прогестерону до 900 мг, а іноді й до 1200 мг/добу, особливо в критичні періоди — імплантації та ранньої вагітності [Aisbjerg B. et al., 2023].

Мікронізований прогестерон може відігравати важливу роль не лише у підтримці лютеїнової фази, а й як інструмент блокади гіпофіза в циклах контрольованої оваріальної стиму-

ляції. Цей протокол є альтернативою стандартним методам блокади (застосування антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону — ГнРГ). Використовують Утрожестан® 200 мг перорально на ніч з першого дня стимуляції до дня «тригера» включно. Підхід дозволяє запобігати передчасному піку лютеїнізуючого гормону, оптимізувати результати стимуляції та забезпечити гнучкість у плануванні процедур ДРТ — за вартості, у 4–5 разів нижчої порівняно з антагоністами ГнРГ.

До програми медичних гарантій НСЗУ входить підтримка лютеїнової фази препаратами натурального прогестерону. Міжнародні дослідження та клінічна практика підтвердили, що вагінальний шлях введення мікронізованого прогестерону забезпечує оптимальну біодоступність у тканинах матки за мінімальних системних ефектів.

Утрожестан® є лідером за кількістю міжнародних досліджень, що підтвердили його ефективність. Саме тому його називають «золотим стандартом»: 75 % клінік у світі використовують Утрожестан® для підтримки лютеїнової фази. Поєднання доведеної ефективності у встановленні та підтримці вагітності з профілем безпеки для матері й дитини зміцнює позиції цього препарату як кращого вибору у протоколах ДРТ.



Матеріали форуму (продовження)

Доповідь: «Етіопатогенетична роль дефіциту прогестерону у розладах репродуктивного здоров'я жінок різних вікових груп»



Ольга Єфіменко,

д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» і відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій» НАН України

Жіноча репродуктивна система функціонує як збалансована взаємодія естрадіолу та прогестерону [Jerilynn C. Prior, 2020]. Цю концепцію, що змінює парадигму жіночого здоров'я, висловила Джерілінн К. Прайор (Jerilynn C. Prior) — канадська ендокринологиня, професорка Університету Британської Колумбії, засновниця Centre for Menstrual Cycle and Ovulation Research, відома своїми дослідженнями менструального циклу, овуляції, прогестерону, перименопаузи, менопаузи та впливу гормональних змін на здоров'я жінок.

Серед причин дефіциту прогестерону виділяють стрес, дисфункцію щитоподібної залози, голодування та втрату маси тіла, надмірну фізичну активність, ожиріння, синдром полікістозних яєчників, гіперпролактинемію. Дисфункція лютеїнової фази може призводити, зокрема, до порушень менструального циклу, ановуляторного безпліддя, доброякісних дисплазій молочних залоз та гіперплазії ендометрія.

Порушення менструального циклу

Суттєвий негативний вплив на здоров'я жінки чинить стрес. Він активує гормональні шляхи в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій осі, що призводить до підвищення рівня кортизолу і кортикотропін-релізінг гормону (КРГ) [Kwak Y. et al., 2019; Norman R., 2008]. Вивільнення КРГ і кортизолу може спричинити пригнічення вироблення

статевих гормонів, що призводить до порушення овуляції, ановуляції або аменореї [Schumacher M. et al., 2014; Meczekalski B. et al., 2014]. Функціональна гіпоталамічна аменорея (ФГА) може спричинити порушення репродуктивної функції, включаючи ановуляцію і безпліддя [Meczekalski B. et al., 2014]. Стрес-індуковану аменорею було виявлено приблизно у 30 % жінок, які зверталися до клінік репродуктивної медицини у США [Berga S. L. et al., 2006]. На тлі ФГА в організмі жінки можуть виникати порушення з боку кісткової та серцево-судинної систем. Пацієнтки з ФГА мають значно вищий рівень тривожності і депресії, порівняно зі здоровими жінками [Meczekalski B. et al., 2014].

Одним з етапів діагностики у пацієнток з порушеннями менструального циклу є індуція кровотечі відміни. Утрожестан ефективно індукує кровотечу відміни у пацієнток із вторинною аменореєю [Shangold M. et al., 1991]. У дослідженнях продемонстровано, що біоідентичний прогестерон (Утрожестан) відновлює і зберігає нормальний менструальний цикл у 98 % пацієнток. 776 жінок віком 18–40 років з нерегулярним циклом (< 24 або > 38 днів) отримували лікування протягом трьох місяців: Утрожестан перорально по 200–400 мг/добу протягом 10 днів — з 17-го до 26-го дня циклу. Отже, пероральне застосування мікронізованого прогестерону схвалено для лікування пацієнток із вторинною аменореєю у США та Європі. У США капсули

Prometrium рекомендується застосовувати в дозі 400 мг одноразово перед сном протягом 10 днів. При недостатності лютеїнової фази Утрожестан застосовують у дозі 200–400 мг/добу протягом 10 днів (зазвичай з 17-го до 26-го дня циклу). Найчастіше використовується доза Утрожестану 300 мг/добу.

Інше дослідження показало ефективність перорального мікронізованого прогестерону у зниженні рівня тривожності та стресу в жінок з передменструальним синдромом. Антистресова дія прогестерону й алопрегнанолону реалізується шляхом модуляції нейротрансмісії через ГАМК-А рецептори головного мозку, що неможливо при застосуванні синтетичних прогестинів.

Патологія молочних залоз

Недостатність прогестерону є ключовим фактором розвитку мастодії. Патогенез цієї патології включає затримку рідини, міжтканинний набряк, набухання клітин, обструкцію протоків, стиснення нервових закінчень, що й призводить до болючого циклічного нагрубаня молочних залоз.

У багатоцентровому спостережному дослідженні BREAST-2 Прожестожель у режимі монотерапії продемонстрував ефективність при лікуванні фіброзно-кістозної хвороби (ФКХ) молочних залоз. Середня кількість утворень різної ехогенності на тлі ФКХ знизилася



у 2,2 раза через 6 місяців лікування. Зміна стану молочних залоз за результатами мамографії показала статистично значуще покращення за шкалою BI-RADS ($p < 0,001$). Також було відзначено значне зниження больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою: $47,5 \pm 0,8$ до початку лікування; $13,5 \pm 0,6$ через 3 місяці; $7,7 \pm 0,8$ через 6 місяців.

Період перименопаузи та менопаузи

Зниження рівня статевих гормонів в перименопаузі — це справжній іспит для вищих регуляторних систем організму. У цей період формується синдром дезінтеграції психічних, вегетативних, ендокринних та інших функцій. Клінічно це проявляється вазомоторними, психоемоційними порушеннями та безсонням, які, власне, і визначають термін «клімактеричні розлади» [Birge S. J., 2002].

У науковій заяві Американської асоціації серця 2020 року йдеться про те, що зміни рівнів гормонів і ліпідів, композиційного складу тіла та стану судин у період менопаузального переходу можуть підвищувати ризик розвитку серцево-судинних захворювань у постменопаузі. Це підкреслює важливість розгляду цієї стадії старіння репродуктивної системи як критичного вікна для застосування ранніх профілактичних заходів з метою підтримки здоров'я і зниження ризику захворювань серця.

У листопаді 2025 року Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) оголосило про ініціювання вилучення з інструкцій препаратів для менопаузальної гормональної терапії (МГТ) попереджень «чорної скриньки», які раніше вказували на потенційні ризики для здоров'я. За інформацією FDA, підставою для такого рішення стала переоцінка великої кількості даних Дослідницької ініціативи з питань здоров'я жінок (Women's Health Initiative) і нові наукові дані, що спростовують попередні висновки. FDA зазна-

чило, що МГТ є безпечнішою, ніж вважалося раніше, якщо її призначають правильно відібраній пацієнтці, у правильний час і в правильній формі.

МГТ включає широкий спектр гормональних препаратів, які потенційно мають різні властивості. Це означає що не існує «ефекту класу» для пероральних і трансдермальних естрогенів, мікронізованого прогестерону і синтетичних прогестагенів (прогестинів) з погляду їхньої ефективності та безпеки при використанні в МГТ [Baber R. J. et al., 216].

До ключових факторів ризику, пов'язаних із застосуванням МГТ, належать венозний тромбоемболізм (ВТЕ), інсульт і рак молочної залози. Тому при призначенні МГТ слід враховувати вік початку терапії (ранній початок), тип естрогену, а також тип і тривалість прийому прогестагену.

Ризик венозного тромбозу збільшується з віком і за наявності інших факторів ризику. Тому перед призначенням гормональної терапії вкрай важливо ретельно оцінити всі фактори серцево-судинного ризику та ВТЕ в особистому й сімейному анамнезі [Baber R. J. et al., 2016].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства ендокринології з клінічної практики щодо оцінки та лікування менопаузи й перименопаузи (жовтень 2025 року), трансдермальний естроген (ТЕ) є кращим вибором у складі МГТ для жінок із добре контрольованими цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією; для жінок з історією мігрені з аурую; а також для пацієток із ВТЕ в анамнезі після індивідуальної оцінки користі/ризиків. У таких випадках слід використовувати низьку дозу ТЕ.

Відповідно до результатів дослідження, опублікованого в BMJ [Johansson T. et al., 2024], жінкам із факторами ризику серцево-судинних захворювань, які розглядають можливість застосування МГТ, слід надавати перевагу трансдермаль-

ним естрогенам замість пероральних, які метаболізуються в організмі шляхом першого проходження через печінку та підвищують згортання крові. Доведено вищий профіль безпеки трансдермальних естрогенів порівняно з пероральними щодо загального серцево-судинного ризику у жінок у постменопаузі.

Для здорових жінок у період ранньої менопаузи з вазомоторними симптомами можна обирати пероральний або трансдермальний естроген відповідно до вподобань жінки.

Ефективним і безпечним вибором, що характеризується зручністю застосування та точністю дозування, є Естрожель. Препарат міститься у флаконі з помпою-дозатором, не містить синтетичних енансерів, не викликає подразнення, не залишає липкості на шкірі й забезпечує можливість гнучкого титрування та індивідуального підбору дози. У флаконі міститься 48 мг 17β -естрадіолу, ідентичного ендogenous гормону. Гель швидко всмоктується з поверхні шкіри протягом 2–3 хвилин завдяки спеціальній технології penetрації діючої речовини. Гель наносять тонким шаром на чисту, суху, непошкоджену шкіру руки від зап'ястка до плеча 1 раз на добу. Втирати Естрожель не потрібно.

У 2022 році було оприлюднено результати популяційного дослідження, що вивчало зв'язок між МГТ і ризиком розвитку раку молочної залози (PM3) [Abenham H. A. et al., 2022]. У випробуванні брали участь жінки віком старше 50 років. Жінки з уперше виявленими випадками PM3 (43 183 випадки) відповідали за віком та періодом спостереження жінкам із контрольної групи ($n = 431\,830$). Період спостереження становив $7,5 \pm 4,6$ року. У групі мікронізованого прогестерону було виявлено 12 випадків PM3 (BP 0,99; 95 % ДІ 0,55–1,79). Натомість у групі синтетичних прогестинів кількість виявлених випадків PM3 становила 2 817 (BP 1,28; 95 % ДІ 1,22–1,35). У дослідженні дійшли висновку, що, ймовірно, прогестагени по-різному пов'язані з ризиком PM3. Мікроні-



зований прогестерон є більш безпечним прогестагеном при призначенні МГТ.

Довгострокові порушення сну у жінок у період менопаузи тісно пов'язані з порушеннями серцево-судинної системи, обміну речовин та когнітивним погіршенням. Було доведено, що 17 β -естрадіол підвищує якість сну, а його трансдермальне введення є ефективнішим, ніж пероральне. Також результати показали, що комбінація естрогену та мікронізованого прогестерону може полегшувати порушення сну [Pan Z. et al., 2022].

Оптимальним вибором МГТ є комбінація трансдермального естрадіолу та мікронізованого прогестерону, адже таке комбіноване застосування препаратів:

- не підвищує ризик раку молочної залози [Stute P. et al., 2018; Yang et al., 2017];
- не підвищує ризик ВТЕ [Scarabin P. Y., 2018];
- може застосовуватися для пацієнток з ожирінням, дисліпідемією, цукровим діабетом 2 типу та інсу-

лінорезистентністю [Anagnostis P. et al., 2020; Sloprien R. et al., 2018];

- не змінює або знижує масу тіла у жінок з нормальною масою тіла в постменопаузі [Coquoz C. et al., 2019];
- чинить позитивний ефект при порушеннях сну [Pan Z. et al., 2022].

Відповідно до рекомендацій Британського товариства менопаузи щодо застосування прогестагенів та захисту ендометрія 2021 року, доза прогестагену має бути пропорційною дозі естрогену. Жінкам, які потребують високих доз естрогену, слід розглянути можливість збільшення дози прогестагену для забезпечення належного захисту ендометрія. Мікронізований прогестерон застосовується в дозі 300 мг протягом 12 днів на місяць замість 200 мг для циклічної схеми МГТ та 200 мг/добу безперервно замість 100 мг у безперервних комбінованих схемах МГТ.

Жінкам у перименопаузі рекомендується циклічна схема, яка може проводитися як із тижневою перервою у прийомі гормонів, так і без

неї. Нині рекомендується послідовний режим (без перерви в прийомі естрогенів), який дає змогу уникнути відновлення клімактеричних та інших симптомів, пов'язаних із відміною естрогенів, зокрема циклічної мігрені [Muesck A. et al., 2019]. Режимом комбінованої МГТ для жінок з інтактною маткою:

- послідовний — для жінок у перименопаузі, які мають ≥ 6 місяців аменореї: Естрожель + Утрожестан 200 мг/добу перорально протягом 12–14 днів;
- безперервний — для жінок у постменопаузі після ≥ 12 місяців аменореї: Естрожель + Утрожестан 100 мг/добу перорально щоденно.

Ключове повідомлення, яке ми повинні донести до наших пацієнток та колег, полягає в тому, що настав час усунути негативну стигму, пов'язану з МГТ. Менопаузальна гормональна терапія полегшує виражені клімактеричні симптоми і для більшості жінок є безпечною [Chlebowski R. T. et al., 2020].

Підготував О. М. Щербань

Команда Besins Healthcare в Україні

