

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**факультет медико-фармацевтичних технологій**

**кафедра косметології і аромології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **ВПЛИВ ЕСТРОГЕНІВ НА ПРОЦЕСИ СТАРІННЯ ШКІРИ**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи

ТПКЗм 18 (4,5) дв – 01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Технології парфумерно-  
косметичних засобів

Ірина ГАВВА

**Керівник:** завідувач кафедри косметології і  
аромології, д.фарм.н., професор

Олександр БАШУРА

**Рецензент:** завідувач кафедри клінічної лабораторної  
діагностики, д.біолог.н., професор

Римма ЄРЬОМЕНКО

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

У гонитві за гарною зовнішністю не можна забувати, що будь-яке втручання в організм людини може призвести до різних видів порушень і істотно позначитися на здоров'ї. Тому необхідно ретельно обирати косметичні засоби та звертатися лише до професійних лікарів-косметологів. Струнка фігура, гарна постава, пружна свіжа шкіра, пишне волосся – все це створює відчуття здоров'я та привабливості.

Продовжити молодість, зберегти красу – про це мріє кожна жінка. І для цього є лише один шлях – постійно доглядати та стежити за собою. На наш погляд, для збереження краси, формування статури необхідно використовувати усі способи в комплексі. Тільки тоді може бути досягнутий бажаний ефект у максимально швидкий термін.

Ключові слова: гормони, косметичні недоліки, взаємозв'язок.

## SUMMARY

In the pursuit of good looks, we must not forget that any intervention in the human body can lead to various types of disorders and significantly affect health. Therefore, it is necessary to carefully choose cosmetics and consult only professional cosmetologists. Slim figure, good posture, supple fresh skin, lush hair - all this creates a feeling of health and attractiveness.

Every woman dreams of prolonging her youth and preserving her beauty. And there is only one way to do this - to constantly take care of yourself. In our opinion, to preserve the beauty and formation of the physique, it is necessary to use all the methods in the complex. Only then can the desired effect be achieved as soon as possible.

Key words: hormones, cosmetic defects, relationship.

## Зміст

<b>ВСТУП.....</b>	<b>4</b>
<b>РОЗДІЛ I. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗКРИТТЯ ЕСТРОГЕНІВ У НАУКОВІЙ ЛІТЕРАТУРІ.....</b>	<b>5</b>
1.1. Сутність і зміст розкриття естрогенів.....	5
1.2. Причини підвищення рівня естрогену.....	6
1.3. Типи естрогенів.....	7
<b>ВИСНОВКИ ДО I РОЗДІЛУ.....</b>	<b>8</b>
<b>РОЗДІЛ II. ВИКОРИСТАННЯ ЕСТРОГЕНІВ У ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБАХ.....</b>	<b>9</b>
2.1. Естрогени в продуктах харчування.....	9
2.2. Використання фітоестрогенів у косметології проти процесів старіння.....	10
<b>ВИСНОВКИ ДО II РОЗДІЛУ.....</b>	<b>14</b>
<b>РОЗДІЛ III. ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ ЕСТРОГЕНИ.....</b>	<b>15</b>
3.1. Препарати для підвищення рівня естрогену.....	15
<b>ВИСНОВКИ ДО III РОЗДІЛУ.....</b>	<b>62</b>
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....</b>	<b>63</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>64</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>68</b>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Останнім часом, у зв'язку зі зростанням в оточуючому середовищі мутагенних чинників різноманітної природи, набуває актуальності проблема мутагенезу та пов'язані з цим явищем негативні наслідки. Організми різних видів мають приблизно однаковий набір реакцій на вплив мутагенів. Розглядаючи тваринні та рослинні організми, можна зазначити, що здатність протидіяти мутагенним чинникам однаково знижується в ході онтогенезу. Так, у процесі старіння погіршується стан репаративних систем і підвищується чутливість до дії негативних факторів, що призводить до більш стрімкого згасання [5].

Старіння властиве майже усім живим організмам, протікає на всіх рівнях організації живого: від молекулярно-генетичного до організменого. Ця тотожність дозволяє досліджувати різні аспекти старіння на будь-яких об'єктах, незалежно від рівня їх розвитку.

**Об'єкт дослідження:** естроген як гормон, який виступає за молодість.

**Предмет дослідження:** вивчення естрогенів та їх використання в фармакології для продовження молодості

**Мета дослідження та завдання дослідження:**

здійснити аналіз та узагальнити дані інформаційних джерел щодо естрогенів у науковій літературі;

проаналізувати номенклатуру фармацевтичного ринку України щодо лікарських препаратів для профілактики та лікування гіпоестрогенових станів.

## РОЗДІЛ I. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗКРИТТЯ ЕСТРОГЕНІВ У НАУКОВІЙ ЛІТЕРАТУРІ

### 1.1. Сутність і зміст розкриття естрогенів

У нашому організмі є п'ять чарівних гормонів, які сповільнюють процеси старіння – саме тому їх називають гормонами молодості. Щоб посилити їх вироблення, потрібно висипатися, вести здоровий спосіб життя і, звичайно, правильно харчуватися. У сьогоднішньому огляді розберемося, які продукти необхідні для підтримки молодості та краси.

Пружна шкіра, гарне волосся і нігті – все це робота естрогену. А ще гормон відповідає за сексуальність і репродуктивну функцію, покращує роботу серця, судин і нервової системи і зміцнює кістки. Він здатний відтермінувати період менопаузи і збільшити тривалість життя [7].

В організмі людини виробляється велика кількість різних гормонів. При їх збалансованій роботі системи і органи працюють як годинник. При надлишку або нестачі будь-якого гормону починаються проблеми зі здоров'ям, загострення хронічних і поява нових захворювань.

Гормони естрогени (естрадіол, естріол, естрон) в нормі повинні вироблятися яєчниками в організмі кожної жінки дітородного віку з початком статевої зрілості і до клімактеричного періоду.

Вироблення гормону естрогену у жінок (для зручності їх об'єднали однією назвою) починається в перші дні менструального циклу яєчниками. Його роль в роботі жіночого організму дуже велика. Він несе відповідальність за фізичний, емоційний та розумовий розвиток. Проводить контроль циклічності менструацій, впливає на рівень згортання крові, будова і міцність кісток, шкіри, волосся [10].

У підлітковому розвитку цей статевий гормон формує вторинні статеві ознаки і будову органів, відповідальних за дітородіння.

Під впливом різних причин відбувається неправильна вироблення естрогену. Він починає вироблятися плацентою, головним мозком, клітинами жиру, залозами, печінкою та м'язами. Визначити причину патологій,

пов'язаних з виробленням естрогену можна тільки лабораторними та діагностичними методами [2].

Збільшення вироблення гормону естрогену, що не вважається патологією, спостерігається в підлітковому віці при статевому дозріванні та під час вагітності. В інших випадках відбувається або надмірне вживання його з їжею, або підвищена вироблених організмом.

Функції естрогену:

⇒ Естроген грає важливу роль в розвитку грудей і тазостегнових суглобів. Він надає форму жіночого тіла. Також від естрогену залежить поява волосся в області паху і під пахвами в період статевого дозрівання.

⇒ Естроген допомагає прискорювати метаболізм і зменшує м'язову масу.

⇒ Він стимулює ендометріальне і маткове зростання.

⇒ Естроген допомагає підтримувати здоров'я шкіри і кровоносних судин, баланс мікрофлори в піхві, належну щільність кісток.

## 1.2. Причини підвищення рівня естрогену

1. Токсичні речовини, що містяться в продуктах харчування, посуді, миючих засобах (імітатори гормону, пестициди, гербіциди та інше). Вони призводять до збільшення маси тіла, що сприяє активному продукуванню естрогену клітинами жиру.

2. Медичні препарати, що містять цей гормон.

3. Захворювання серцево-судинної системи, наявність цукрового діабету, артеріальна гіпертензія.

4. Зайва вага.

5. Регулярні стресові ситуації, нервові перенапруження.

6. Алкоголізм.

7. Вживання в їжу продуктів, що містять у собі велику кількість фітоестрогенів (яблука, виноград, риб'ячий жир, шавлія та інше).

8. Вік старше 35-40 років.

9. Новоутворення яєчників або інших органів, початківці самостійне виробництво гормону.
10. Хронічні захворювання ендокринної та репродуктивної системи.
11. Порушення режиму харчування.
12. Неправильна робота надниркових залоз.
13. Запалення гіпофіза.
14. Відсутність регулярного статевого життя [8].



Жодна з перерахованих вище причин не є гарантією хвороби. Це всього лише фактор, що збільшує ризик патології.

### **1.3. Типи естрогенів**

Естрогени діляться на три типи

До групи естрогенів входить естрадіол, естрон і естріол. Естрадіол виконує близько 400 функцій в жіночому організмі – відповідає за становлення менструального циклу, розвиток яйцеклітин, розвиток і зростання матки під час вагітності. Функціонує від моменту статевого дозрівання до настання менструальної паузи. Домінує у жінок репродуктивного віку.

Естрон – другий за активністю естроген. Виробляється в яєчниках, починаючи від періоду статевого дозрівання. Домінує у разі постменопаузи – періоди в житті жінки від менопаузи до 65-69 років [4].

У період статевого дозрівання стимулює розвиток матки, вторинних статевих ознак – формування грудей, таза, жирової клітковини. У період клімаксу зменшує прояв клімактеричних симптомів.

Естріол – найслабший естроген. Домінує в організмі вагітної жінки, виробляється плацентою. В організмі невагітної жінки присутні в мінімальній кількості.

### **ВИСНОВКИ ДО I РОЗДІЛУ**

Отже, естрогенами (лат. oestrogena) є натуральні жіночі статеві гормони та ЛП з активністю жіночих статевих гормонів. За хімічною структурою препарати естрогенів поділяють на стероїдні (природні гормони та їх похідні): етинілестрадіол, естрон, естрадіол, естріол; естрогени кон'юговані та сполуки нестероїдної структури (синтетичні препарати): гексестрол, диместрол. Естрогенну активність має велика кількість хімічних речовин [22].



## РОЗДІЛ II. ВИКОРИСТАННЯ ЕСТРОГЕНІВ У ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБАХ

### 2.1. Естрогени в продуктах харчування

Схожим чином діють фітоестрогени, які містяться в продуктах рослинного походження. Ось на них і потрібно налягати. Краще джерело фітоестрогенів – бобові (квасоля, соя, зелений горошок, нут, сочевиця), насіння льону, висівки, абрикоси і курага, ревінь і чорний перець, а також трави: хміль, ромашка, липа, шавлія, арніка, пажитник, солодка – з них можна заварювати ароматні чаї.

Поспішаємо порадувати і любителю кави: вчені встановили, що вона підвищує рівень естрогену в організмі. Однак пити потрібно тільки натуральну каву і не більше двох чашок в день.

А ось солодощі, здоба та випічка, багаті цукром і простими вуглеводами, рафіновані продукти та трансжири потрібно звести до мінімуму: вони перешкоджають виробництву естрогену [45].

Небезпека дефіциту естрогену.

Збій гормонального балансу у жінок помітний за симптоматикою та підтверджується результатами аналізу крові. При недостатності естрогену відзначаються наступні ознаки: дратівливість характеру; проблеми з травними органами; зайве утворення газів в кишечнику; дискомфорт в животі; зниження імунітету; набряклість; проблеми з пам'яттю; відсутність овуляції; збій місячного циклу; зниження рухливості суглобів; втрата сексуального потягу; хронічна втома; головні болі; безсоння; випадання волосся; сухість шкіри; поява сухості в піхві; розвиток остеоартриту; втрата кісткової тканини; рання менопауза; безпліддя [43].

Дефіцит естрогену викликає захворювання серця, холестерінемії, тахікардію, трапляються інсульты та інфаркти. Збільшується частота переломів кісток через настання розрядження кістки. Підвищити гормони можна правильним харчуванням, уживаючи продукти, що містять естроген.

Лікарі не рекомендують підвищувати гормони молочними та м'ясними продуктами, в яких їх досить багато, але вони переповнені антибіотиками. Це пов'язано з якістю кормів для тварин.

Багато виробників годують тварин спеціальними кормами для швидкого зростання, у результаті продукти надмірно переповнені гормональними добавками і антибіотиками.

У продуктах харчування і травах міститься і безпечний естроген рослинного походження. Представляємо список найбільш ефективних продуктів і рослин в поповненні запасів гормону: бобові; кава; абрикоси; висівки; горіхи; злаки; капуста; баклажани; томати; морепродукти; часник; ячний жовток; ягоди; сухофрукти; лляне насіння; шавлія; корінь женьшеню; корінь солодки; квіти ромашки; липовий цвіт.

Кожен з цих продуктів потрібно вживати помірно. Надмірне вживання небезпечно для жінок зі схильністю до онкологічних захворювань, так як призводить до посилення росту злоякісних тканин [14].

## **2.2. Використання фітоестрогенів у косметології проти процесів старіння**

В даний час на прилавках магазинів можна побачити косметику, яка містить різноманітні гормони. Особливо популярні зараз фітоестрогени та фітогормони. Всупереч сформованій думці, це не синоніми, а різні поняття.

В даний час на прилавках магазинів можна побачити косметику, яка містить різноманітні гормони. Особливо популярні зараз фітоестрогени та фітогормони. Всупереч сформованій думці, це не синоніми, а різні поняття.

Гормони являють собою групу фізіологічно активних речовин, які регулюють процеси життєдіяльності.

Ці речовини синтезуються в нашому організмі залозами зовнішньої та внутрішньої секреції. Вони дуже легко проникають у кров і потім поширюються по клітинах-мішенях, які реагують на певні гормони [13].

Недолік статевих гормонів естрогену в жіночому організмі викликає зниження еластичності шкіри внаслідок недостатнього синтезу колагену та

гіалуронової кислоти. Епідерміс стає млявим, поступово покривається зморшками. Здавалося б, рішення проблеми лежить на поверхні – необхідно відшкодувати недолік естрогенів, і стан шкіри покращиться. Але додавання синтетичних естрогеноподібних речовин в лікувальну косметику небажано з багатьох причин (неможливість точного розрахунку дозування, підтримки необхідної консистенції крему, контролю за надходженням гормонів у кров тощо). У якості більш безпечних компонентів в креми та інші препарати виробники додають біологічно активні речовини, отримані з рослин. Це фітоестрогени, які за своєю структурою схожі на людські естрогени. Вони володіють схожим дією, але не роблять явного впливу на весь організм, локально впливаючи на шкіру [6].

Фітогормони і фітоестрогени – це не синоніми! Фітогормонами називають сполуки, які утворюються в певних частинах рослин і потім транспортуються в інші частини, діючи специфічним чином (наприклад, прискорюючи зростання втечі, формуючи плоди тощо). Дія фітогормонів до теперішнього часу майже не вивчений внаслідок їх високої специфічності. Але в будь-якому випадку, вони не мають властивості естрогенів! Саме тому фітогормони ніколи не додають в лікувальну та гігієнічну косметику – вони не мають жодного впливу на шкіру і не допомагають запобігти ранню старіння.

Фітоестрогени діють на наш організм набагато слабкіше, ніж натуральні та синтетичні гормони. Наприклад, для досягнення ефективності естрогену концентрація рослинного препарату повинна бути в 5000 разів вище! Тому в косметику додають лише концентровані екстракти рослин, а не їх настої, соки тощо. Оскільки дана інформація невідома більшості споживачів, цим користуються недобросовісні виробники косметичних препаратів. Наприклад, на упаковці крему може бути зазначено, що засіб містить фітоестрогени, оскільки в його складі присутнє соєве масло. Але в олії концентрація гормонів вкрай низька, тому ефективність крему буде малопомітною. Або ж у складі косметики присутня флавоноїд кверцетин, і

крем дійсно має жовтий колір, обумовлений присутністю даного фітоестрогену. Але мало кому відомо, що навіть мінімальна кількість кверцетину надає косметиці характерну забарвлення, при цьому не посилюючи дію активних компонентів.

Найпопулярнішими фітоестрогенами, використовуваними у виробництві косметики, є флаволи, флавоноли, ізофлаволи, лігнано, куместани і халкони. Всі вони досить добре вивчені.

Лігнано були виявлені при аналізуванні біологічних рідин людини в 1980 році. Спочатку їх вважали стероїдними гормонами, синтезуються ендокринними залозами, але потім було встановлено рослинне походження згаданих речовин. Вони містяться в злаках, деяких овочах, лляному маслі і вивільнюються в процесі травлення.

Ізофлаволи досить багато в соєвих продуктах і інших бобових. Флаволи містяться в червоному винограді. Куместани присутні в кормових рослинах – люцерні, конюшині [4].

На жаль, навіть правильно розрахована концентрація фітоестрогенів не зробить крем або сироватку високоефективними. Незважаючи на те, що ці речовини є аналогами людських гормонів, дія фітоестрогенів на організм залишається малопередбачуваним. Саме тому неможливо заздалегідь передбачити, чи буде обраний косметичний засіб покращувати стан шкіри.

Крім того, не всі фітоестрогени корисні! Більшість виробників косметики впевнені в тому, що «рослинні гормони» завжди діють як естрогени, і додають у свою продукцію різноманітні стероїди та флавоноїди. Дуже характерним прикладом є випуск кремів, сироваток та інших препаратів, що містять фітоестрогени лігнано. Останні присутні в пагонах злакових, а також льону посівного. Здавалося б, у чому підступ – лігнано на самому надають естрогеноподібну дію на клітини і тканини. Але справа в тому, що такий ефект спостерігається тільки після розщеплення лігнанів в кишечнику на окремі хімічні з'єднання! Тобто, при нанесенні на поверхню

шкіри ці речовини виявляються абсолютно марними. І навіть висока концентрація лігнанів не підвищує якість косметики [1].

На щастя, існує справді корисна косметика, що містить «правильні» фітоестрогени. Біологічно активні речовини омолоджують епідерміс при природному старінні шкіри. Користуватися такими препаратами можна лише після 35 років. Саме в цьому віці потроху сповільнюється ділення клітин, епідерміс не встигає своєчасно оновитися, і на поверхні шкіри з'являються помітні зморшки, мляві ділянки, що мають тьмянний відтінок. Дана обставина також пов'язано зі зменшенням кількості продукуються в організмі гормонів і поступової підготовкою до менопаузи. Фітоестрогени проникають у верхні шари шкіри і «змушують» клітини активно ділитися. Відбувається часткове заміщення людських гормонів рослинними, причому даний ефект має строго локальний характер. Саме тому у кремів з фітоестрогенами мало протипоказань – вони не впливають на весь організм і не порушують природний гормональний рівень [3].

При регулярному використанні кремів з фітоестрогенами, підібраних косметологом, шкіра поступово починає розгладжуватися, набуває пружність і приємний відтінок. Глибина зморшок зменшується, контури обличчя стають чіткішими. Але пам'ятайте, що фітоестрогени, як і інші гормони, не діють миттєво! Знадобиться не менше 3 місяців для того, щоб ваша шкіра почала адекватно сприймати біологічно активні речовини і реагувати на них належним чином. Тривалість курсу терапії залежить від безлічі індивідуальних чинників, тому зверніться за допомогою до косметолога – фахівець допоможе вам підібрати необхідні засоби для догляду за шкірою і призначить додаткові процедури.

Протипоказанням до використання кремів з фітогормонами є індивідуальна гіперчутливість шкіри і схильність до алергічних реакцій. Не поспішайте відразу наносити на обличчя та шию куплений крем – спочатку проведіть тест на чутливість. Розподіліть краплю косметичного засобу на ділянці шкіри з внутрішньої сторони зап'ястя або за вухом. Якщо через

кілька годин не з'явилися ознаки алергії – значить, ви зможете користуватися цією косметикою. Перш ніж придбати серію дорогих кремів і сироваток, попросіть у продавця пробники – таким чином ви зможете заощадити кошти і підібрати дійсно підходять вам препарати [5].

## **ВИСНОВКИ ДО II РОЗДІЛУ**

Естрогени є запорукою краси і молодості жінки, її емоційного стану і нашого сексуального потягу. За участю естрогенів відбувається синтез колагену і еластину, а також синтез гіалуронової кислоти і мукополісахаридів. Дівчата, а це зволоження нашої шкіри і слизових (очей, дихальних шляхів, статевих).

Обмін всіх процесів у шкірі після 40 років поступово заповільнюється. Рівень естрогенів починає падати. В середньому, клімактеричний вік жінки описують у віці 43-54, але вік менопаузи помолодшав, вже в 30 дівчата іноді з нею зустрічаються.

Естрогени допомагають підтримувати цілісність нашого рогового шару шкіри. Їх зниження провокує підвищений ризик формування папілом і кератом, новоутворень шкіри. Також цей чудо гормон сприяє тому, що наша шкіра швидше загоюється після травм.

Варто зробити акцент саме на внутрішніх процесах. Тому, дівчатка після 40 (та й значно молодшого віку), контролюйте свої гормони, дружіть з гінекологом і ендокринологом. Активно вводьте у свій раціон харчування і косметичного догляду фітоестрогени [9].

## РОЗДІЛ III. ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ ЕСТРОГЕНИ

### 3.1. Препарати для підвищення рівня естрогену

Клімен



#### ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КЛІМЕН® (CLIMEN®)

Склад:

діючі речовини: estradiol valerate, cyproterone acetate;

1 таблетка білого кольору містить 2 мг естрадіолу валерату, 1 таблетка рожевого кольору – 2 мг естрадіолу валерату і 1 мг ципротерону ацетату;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон 25, тальк, магнію стеарат, сахароза, повідон 90, макрогол 6000, кальцію карбонат, віск монтангліколевий, гліцерин 85%, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору та таблетки, вкриті оболонкою, рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз. Естроген-гестагенні комбінації.

Код АТХ G03C A53.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат Клімен® містить естрадіолу валерат, що є естрогеном і попередником 17β-естрадіолу. Діюча речовина – синтетичний 17β-естрадіол

– за хімічними та біологічними властивостями ідентичний ендogenous естрадіолу людини; він компенсує зменшення продукування естрогену у жінок у менопаузі та полегшує пов'язані з цим симптоми.

Естрогени попереджають втрату кісткової маси в постклімактеричному періоді та після видалення яєчників.

Ципротерону ацетат, який додається під час другої фази лікування, є синтетичним похідним гідроксипрогестерону з прогестагенними, антигонадотропними та антиандрогенними властивостями.

Оскільки естрогени сприяють росту ендометрія, застосування тільки естрогену підвищує ризик розвитку гіперплазії ендометрія та раку. Додавання прогестагену дозволяє суттєво зменшити ризик виникнення гіперплазії ендометрія, зумовлений естрогенами у жінок зі збереженою маткою.

#### Профілактика остеопорозу

Дефіцит естрогенів у період менопаузи асоціюється з підвищеною швидкістю ремоделювання кісток та втратою кісткової маси.

Вплив естрогенів на щільність кісткової тканини є дозозалежним. Ефективний захист забезпечується протягом періоду терапії. Після завершення замісної гормональної терапії (ЗГТ) втрата кісткової маси відбувається з такою ж швидкістю, як і у жінок, які не проходили лікування.

Результати дослідження WHI («Women's Health Initiative» – Ініціатива на користь здоров'я жінки) та дані метааналізу інших досліджень вказують, що застосування ЗГТ переважно здоровим жінкам, самотійно або в комбінації з прогестагеном, знижує ризик переломів шийки стегна, хребта та інших переломів, пов'язаних з остеопорозом. ЗГТ також може попереджати розвиток переломів у жінок з низькою щільністю кісткової тканини та/або підтвердженим остеопорозом, проте дані з цього приводу є обмеженими.

#### Фармакокінетика.

Після перорального застосування ципротерону ацетат і естрадіолу валерат швидко і повністю абсорбуються. Під час абсорбції та першого



проходження через печінку з естрадіолу валерату утворюється природний естрадіол. Максимальні рівні у плазмі крові обох діючих речовин досягаються через 1-3 години. Рівень естрогену помітно підвищується впродовж приблизно 24 годин. Концентрація ципротерону ацетату знижується двофазно з періодами напіввиведення 3-4 години та 2-4 дні. При щоденному регулярному застосуванні не очікується підвищення мінімального рівня у плазмі крові естрадіолу, тоді як мінімальна плазмозна концентрація ципротерону ацетату може зростати в 2-4 рази.

Обидві діючі речовини виводяться з організму переважно в метаболізованій формі: 30% ципротерону ацетату виводиться нирками, а 70% - через печінку з періодом напіввиведення 2 доби; 90% естрадіолу виводиться з сечею і 10% з калом з періодом напіввиведення протягом 1 доби.

#### Біодоступність

При пероральному застосуванні ципротерону ацетат проявляє повну біодоступність. Після повного утворення з естрадіолу валерату біодоступність естрадіолу становить приблизно 3%.

#### Клінічні характеристики.

#### Показання.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) при симптомах пері- та постменопаузального дефіциту естрогенів.

Профілактика постменопаузального остеопорозу у жінок з високим ризиком переломів, які мають непереносимість або яким протипоказані інші лікарські засоби, дозволені до застосування для попередження остеопорозу.

Досвід застосування препарату Клімен® жінкам віком від 65 років обмежений.

#### Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин;
- рак молочної залози у даний час або в анамнезі, або підозра на рак молочної залози;

- встановлена або підозрювана естроген-залежна злоякісна пухлина (в тому числі рак ендометрія);
- кровотечі зі статевих органів нез'ясованої етіології;
- нелікована гіперплазія ендометрія;
- венозна тромбоемболія у даний час або в минулому (в тому числі тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії);
- встановлені тромбофілічні захворювання (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну; див. розділ «Особливості застосування»);
- артеріальна тромбоемболія у даний час або нещодавно перенесена (в тому числі стенокардія, інфаркт міокарда, інсульт);
- гостре захворювання печінки або хвороби печінки в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми;
- порфірія;
- період вагітності та годування груддю;
- пухлини печінки у даний час або в анамнезі (доброякісні або злоякісні);
- тяжка гіпертригліцеридемія;
- атеросклероз з погіршенням стану протягом попередніх вагітностей;
- високий ризик розвитку венозної або артеріальної тромбоемболії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Необхідно припинити застосування пероральних контрацептивів при початку терапії препаратом Клімен®.

Взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами

При одночасному застосуванні речовин, які індукують ферменти, що метаболізують лікарський засіб, особливо ферменти цитохрому P450, можливе посилення метаболізму естрогенів та прогестагенів. До таких речовин належать протисудомні препарати (наприклад, фенобарбітал, фенітоїн, примідон, карбамазепін) та антибактеріальні засоби (наприклад,

рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц) та, вірогідно, також окскарбазепін, топірамат, фелбамат і грізофульвін.

Максимальна індукція ферментів зазвичай спостерігається не раніше ніж через 2-3 тижні, але потім вона може підтримуватися ще принаймні протягом 4 тижнів після припинення застосування препарату.

Ритонавір та нелфінавір при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами стимулюють активність ферментів, незважаючи на те, що вони є потужними інгібіторами ензимів.

Рослинні лікарські засоби, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), можуть посилювати метаболізм естрогенів і прогестагенів.

Клінічно підвищений метаболізм естрогенів і прогестагенів може спричинити зниження дії цих гормонів та призводити до зміни характеру вагінальних кровотеч.

Лікарські засоби, які пригнічують дію метаболізуючих ферментів (наприклад, кетоконазол), підвищують концентрацію у плазмі крові діючої речовини.

У випадку одночасного прийому циклоспорину на тлі зниженої здатності печінки виводити циклоспорин можливе збільшення концентрації у плазмі крові циклоспорину, креатиніну та трансаміназ.

Повторне застосування активованого вугілля 3 години після та щонайменше 12 годин до прийому КОК можна застосовувати для лікування діареї у жінок, які приймають КОК.

У поодиноких випадках під час одночасного застосування деяких видів антибіотиків (наприклад, пеніцилінової і тетрациклінової груп) спостерігалось зниження рівня естрадіолу.

Інші речовини, такі як парацетамол, що активно кон'югують під час кишкового проходження, можуть виступати конкурентами в процесі кон'югації естрогенів, тим самим збільшуючи доступність естрадіолу.

Може змінитися потреба у пероральних протидіабетичних засобах або інсуліні внаслідок впливу на толерантність до глюкози.

### Взаємодія з алкоголем

Надмірне вживання алкоголю під час застосування препарату Клімен® може призвести до підвищення рівня естрадіолу.

### Вплив на результати лабораторних досліджень

Застосування статевих стероїдних гормонів може вплинути на результати певних лабораторних аналізів, у тому числі на біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, функцію надниркових залоз та нирок, показники вмісту у плазмі білків-(носіїв), таких як глобулін, що зв'язує статеві гормони і фракції ліпідів/ліпопротеїнів, показники вуглеводного обміну, а також показники коагуляції і фібринолізу.

### Особливості застосування.

ЗГТ необхідно розпочинати винятково з метою лікування симптомів постменопаузи, що негативно впливають на якість життя жінки. Щонайменше 1 раз на рік слід проводити ретельну оцінку користі та ризиків використання такої терапії у кожної окремої пацієнтки. ЗГТ слід продовжувати тільки протягом часу, коли користь переважає ризики.

Дані щодо ризиків, пов'язаних із застосуванням ЗГТ у жінок з передчасною менопаузою, є обмеженими. Однак, виходячи з нижче наведених показників абсолютного ризику у молодих жінок, співвідношення «користь/ризик» може бути більш сприятливим у жінок молодшого віку порівняно зі старшими пацієнтками.

### Медичне обстеження/консультація

Перед початком або відновленням ЗГТ необхідно зібрати докладний індивідуальний та сімейний анамнез кожної пацієнтки. Керуючись отриманими даними, враховуючи протипоказання та особливості застосування, необхідно провести клінічне обстеження (в тому числі органів малого таза і молочних залоз). Під час лікування рекомендується проводити регулярні медичні огляди, частота і характер яких залежать від індивідуальних факторів ризику, наявних у пацієнтки. Жінки також мають бути поінформовані щодо змін у молочних залозах, при виявленні яких вони

повинні звернутися до свого лікаря (див. нижче «Рак молочної залози»). Дослідження, включаючи методи візуалізації, такі як мамографія, необхідно проводити відповідно до чинних стандартів обстеження та клінічних потреб кожної жінки.

Пацієнтки, які страждають на пролактиному, потребують ретельного медичного нагляду (включаючи регулярну перевірку рівня пролактину).

Стани, що потребують спостереження

Пацієнтки, які мають будь-яке із зазначених нижче захворювань на даний момент або в анамнезі, у яких спостерігалось його погіршення протягом вагітності або попередньої гормональної терапії, повинні перебувати під ретельним наглядом. Це також стосується випадків, коли будь-який стан або захворювання, із вказаних нижче, з'являється вперше або загострюється під час ЗГТ препаратом Клімен®:

- лейоміома матки або ендометріоз;
- наявність факторів ризику розвитку тромбоемболії (див. нижче);
- наявність факторів ризику розвитку естроген-залежних пухлин, наприклад, випадки раку молочної залози у родичів першого ступеня;
- артеріальна гіпертензія;
- захворювання печінки;
- цукровий діабет із судинними ускладненнями або без;
- жовчокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильні) головні болі;
- системний червоний вовчак (СЧВ);
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз;
- мастопатія або інші доброякісні захворювання молочних залоз;
- розсіяний склероз;
- синдром Дубіна-Джонсона або синдром Ротора (див. нижче)

- серповидно-клітинна анемія;
- ідіопатична жовтяниця вагітних або тяжкий свербіж протягом вагітності чи гестаційний герпес в анамнезі;
- хорея Сиденгама;
- важке ожиріння;
- мала хорея;
- поява мігреноподібних головних болів;
- часті та незвично сильні головні болі, що виникають вперше або інші симптоми, що можуть бути продромальними ознаками порушень мозкового кровообігу;

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенне застосування естрогенів може провокувати появу або спричиняти погіршення симптомів ангіоневротичного набряку.

Підстави для негайної відміни терапії.

Лікування слід негайно припинити у разі виявлення будь-якого з протипоказань, а також у разі наявності зазначених нижче станів:

- жовтяниця або погіршення функції печінки;
- значне підвищення артеріального тиску;
- вагітність;
- симптоми тромбозу або підозра на тромбоз;
- посилення інтенсивності епілептичних нападів;
- раптові прояви порушень сприйняття (наприклад, зорові розлади, слухові розлади);
- гіперплазія ендометрія в анамнезі (див. нижче);
- рецидив холестатичної жовтяниці або холестатичного свербіжу, що спостерігалися вперше протягом вагітності або при попередньому застосуванні статевих стероїдів;
- незвично сильні головні болі, що виникають уперше або інші симптоми, що можуть бути продромальними ознаками порушень мозкового кровообігу.

Можливе синергетичне збільшення ризику тромбозу слід розглядати для жінок, у яких мають місце декілька факторів ризику одночасно або один із факторів ризику проявляється надмірно. У такому випадку ризик може бути більшим, ніж при наявності декількох факторів ризику одночасно. ЗГТ не слід призначати у разі негативного співвідношення користь/ризик.

Гіперплазія, ендометрія та рак.

У жінок зі збереженою маткою ризик гіперплазії ендометрія та раку підвищується впродовж відносно тривалої монотерапії естрогенами. Залежно від періоду застосування та дози естрогенів, повідомлялося про збільшення ризику розвитку раку ендометрія у жінок, які використовують монотерапію естрогенами, у 2-12 разів порівняно з жінками, які не застосовують ЗГТ (див. розділ «Побічні реакції»). Після завершення лікування підвищений ризик може зберігатися протягом щонайменше 10 років.

Супутнє циклічне застосування прогестагену курсами принаймні по 12 днів на місяць або 28-денний цикл застосування, або безперервна терапія з використанням естрогену і прогестагену у жінок зі збереженою маткою нейтралізує надмірний ризик, пов'язаний з монотерапією естрогенами.

Що стосується послідовних призначень препаратів ЗГТ із додатковим застосуванням прогестагену тільки впродовж 10 днів, немає достатніх даних, які б свідчили, що отримуваний захист ендометрію за допомогою прогестагену є аналогічним захисту, що забезпечується при 12-денному застосуванні прогестагену.

Протягом декількох перших місяців лікування можуть виникати міжменструальні кровотечі та кровомазання. У випадку частих, постійних або періодичних нерегулярних кровотеч або якщо кровотеча виникла через деякий час упродовж терапії чи зберігається після закінчення прийому препарату, необхідно провести обстеження з метою виявлення причин такої кровотечі та, у разі потреби, виконати біопсію ендометрія для виключення наявності злоякісних пухлин ендометрія.

Некомпенсована стимуляція естрогенами може призвести до передзлякисного або злякисного переродження залишкових осередків ендометріозу. У випадках, коли гістеректомія проводилася з метою хірургічного лікування ендометріозу, рекомендується прийом прогестагенів як доповнення до замісної терапії естрогенами, особливо якщо виявлено залишкові явища ендометріозу.

Рак молочної залози.

Сучасні дані свідчать про загальне збільшення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які отримують комбінації естрогену і прогестагену, що залежить від тривалості терапії. Це також може стосуватися і ЗГТ з використанням препаратів, що містять тільки естроген.

Комбінована терапія препаратами, що містять естроген і прогестаген

У ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження WHI та в епідеміологічних дослідженнях відзначали стійке підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовували естроген-прогестагенові комбінації у складі ЗГТ. Підвищення ризику спостерігалось приблизно через 3 роки (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування препаратами, що містять тільки естроген

У ході дослідження WHI не відзначали підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок після гістеректомії, які отримували монотерапію естрогенами. Як правило, в обсерваційних дослідженнях із вивчення монотерапії естрогенами ризик виникнення раку молочної залози дещо підвищувався, проте набагато менше, ніж у жінок, які користувалися комбінаціями естрогенів і прогестагенів (див. розділ «Побічні реакції»).

Підвищений ризик проявляється через декілька років застосування, а повертається до початкових вікових показників упродовж декількох років (максимум п'яти) після закінчення лікування.

ЗГТ, особливо комбінована терапія із застосуванням естрогенів та прогестагенів, підвищує щільність знімків при мамографічних дослідженнях,



що може у деяких випадках негативно впливати на радіологічне детектування раку молочної залози.

Рак яєчників.

Рак яєчників зустрічається набагато рідше, ніж рак молочної залози. Довготривале (щонайменше впродовж 5-10 років) застосування монопрепаратів естрогенів для ЗГТ асоціюється з незначним підвищенням ризику розвитку раку яєчників (див. розділ «Побічні реакції»). Результати деяких досліджень, у тому числі WHI, вказують, що відповідний ризик, пов'язаний із тривалим застосуванням комбінованої ЗГТ, є аналогічним або дещо нижчим (див. розділ «Побічні реакції»).

Венозна тромбоемболія

ЗГТ асоціюється з підвищенням ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ), особливо тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії. Вірогідність розвитку ВТЕ є вищою протягом першого року ЗГТ, ніж упродовж наступних років (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з тромбофілією в анамнезі мають підвищений ризик виникнення ВТЕ. Застосування ЗГТ може ще більше посилити цей ризик і тому протипоказане таким пацієнтам (див. розділ «Протипоказання»).

До факторів ризику, що загальновідомо пов'язані з ВТЕ, належать: застосування естрогенів, літній вік, великі оперативні втручання, тривалі періоди іммобілізації, надмірна маса тіла ( $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ ), вагітність/післяпологовий період, системний червоний вовчак (СЧВ) та рак. Питання про можливу роль варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ залишається суперечливим.

Після хірургічних втручань, як і для всіх пацієнтів, які перенесли операцію, слід розглянути можливість застосування профілактичних заходів з метою попередження ВТЕ. Якщо після планової операції рекомендується тривала іммобілізація, застосування ЗГТ слід припинити за 4–6 тижнів до втручання. Лікування можна починати знову тільки після повного відновлення рухового режиму у жінки.

Жінок, які не мають в анамнезі ВТЕ, доцільно перевірити на наявність тромбофілії, якщо їх родичі першого ступеня мали ВТЕ у молодому віці. Перед початком скринінгу пацієнтки повинні бути поінформовані про обмежену прогностичну цінність цієї процедури (можуть бути виявлені тільки деякі порушення, що призводять до тромбофілії). Застосування ЗГТ протипоказане, якщо встановлено тромбофілічний розлад та у сімейному анамнезі пацієнтки наявні випадки тромбозу або якщо виявлено серйозний тромбофілічний стан (наприклад, дефіцит антитромбіну, протеїну-S та/або протеїну-C чи їх комбінацію).

Перед початком застосування ЗГТ у жінок, які проходять безперервну терапію антикоагулянтами, необхідно провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

У разі виникнення ВТЕ після початку застосування ЗГТ прийом лікарського засобу потрібно відмінити. Пацієнтки мають бути поінформовані про необхідність негайно повідомляти лікаря при появі у них симптомів, що можуть вказувати на тромбоемболію (в тому числі болісний набряк нижньої кінцівки, раптовий біль у грудній клітині, задишка).

Ішемічна хвороба серця.

У ході рандомізованих контрольованих досліджень не виявлено свідчень, що комбінована ЗГТ з естрогеном та прогестагеном або терапія тільки естрогенами має протективні властивості щодо розвитку інфаркту міокарда, незалежно від наявності у жінок ішемічної хвороби серця.

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

Відносний ризик розвитку ішемічної хвороби серця дещо підвищується на тлі комбінованої ЗГТ із застосуванням естрогену та прогестагену. Оскільки початковий ризик розвитку ішемічної хвороби серця значною мірою залежить від віку, кількість додаткових випадків цього захворювання, що зумовлені застосуванням ЗГТ з естрогеном та прогестагеном, є дуже незначною у здорових жінок у пременопаузі. Однак ця кількість зростає зі збільшенням віку.

Монотерапія естрогенами.

У ході рандомізованих контрольованих досліджень не виявлено свідчень про підвищення ризику розвитку ішемічної хвороби серця у жінок, яким проведено гістеректомію, та які отримують монотерапію естрогенами.

Інсульт.

Застосування комбінованої естроген-прогестагенової терапії та монотерапії естрогенами асоціюється з підвищенням ризику розвитку інсульту у майже 1,5 раза. Відносний ризик не залежить від віку та часу, що пройшов після настання менопаузи. Однак, оскільки початковий ризик інсульту значною мірою залежить від віку пацієнток, у жінок, які отримують ЗГТ, зі збільшенням віку загальний ризик розвитку інсульту зростає (див. розділ «Побічні реакції»).

Пухлини печінки

Після застосування гормональних речовин, які містяться у препаратах для ЗГТ, у поодиноких випадках спостерігався розвиток доброякісних, а ще рідше – злоякісних пухлин печінки. В окремих випадках ці пухлини спричиняли внутрішньочеревні кровотечі, що загрожували життю. При болях у верхній частині живота, збільшенні печінки або ознаках внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці варто врахувати імовірність наявності пухлини печінки.

Можливий вплив на новонароджених чоловічої статі

Незважаючи на неможливість екстраполяції на людину результатів досліджень з вивчення репродуктивної токсичності, що проводилися на тваринах, слід враховувати той факт, що застосування препарату Клімен® на гормончутливому етапі диференціації статевих органів (приблизно з 45-ої доби вагітності або через 59 днів після початку останньої менструальноподібної кровотечі) може спричиняти явище фемінізації у плодів чоловічої статі.

Під час спостереження за новонародженими, матері яких у період вагітності застосовували ципротерону ацетат, не було виявлено жодних ознак

фемінізації. Незважаючи на це, вагітність є протипоказанням до застосування препарату Клімен®.

Інші патологічні стани.

Естрогени можуть спричинити затримку рідини в організмі; відповідно пацієнтки з порушенням функції серця або нирок потребують ретельного нагляду. Через можливість підвищення рівня циркулюючих діючих речовин препарату Клімен® у плазмі крові слід забезпечити ретельний моніторинг пацієток з термінальною стадією ниркової недостатності.

Жінки з гіпертригліцеридемією повинні перебувати під ретельним наглядом під час проведення ЗГТ естрогенами або комбінацією естрогенів та прогестагенів; у поодиноких випадках повідомлялося про значне підвищення рівня тригліцеридів плазми крові з наступним розвитком панкреатиту за аналогічних обставин на тлі застосування терапії естрогенами.

Естрогени спричиняють підвищення концентрації тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ), що призводить до збільшення загального рівня циркулюючих тиреоїдних гормонів, які визначаються показниками білково-зв'язаного йоду (БЗЙ), рівнем Т4 (вимірюється шляхом аналізу із використанням колонок або радіоімунного аналізу) або Т3 (вимірюється за допомогою радіоімунного аналізу). Захват Т3 зменшується, що вказує на підвищений рівень ТЗГ. Концентрації вільних Т3 і Т4 не змінюються. Рівні інших зв'язуючих білків у сироватці крові, таких як кортикостероїд-зв'язуючого глобуліну (КЗГ) та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) можуть зростати, що призводить до підвищення концентрації циркулюючих кортикостероїдів і статевих гормонів. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів не змінюються. Можуть зростати рівні інших білків плазми крові (ангіотензиногену/субстрату реніну, альфа 1-антитрипсину, церулоплазміну).

Застосування ЗГТ не поліпшує когнітивні функції. Немає свідчень, що застосування тривалої комбінованої ЗГТ або монотерапії естрогенами

підвищує ризик розвитку деменції у жінок, які на момент початку лікування були віком від 65 років.

Лейоміоми матки (міоми) можуть збільшуватися у розмірі під впливом естрогенів. Якщо це спостерігається, то лікування слід припинити.

У ході двох клінічних досліджень безперервно з комбінованими кон'югованими естрогенами та медроксипрогестерону ацетатом (МПА) було виявлено можливе підвищення ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) протягом першого року застосування та відсутність переваг після того. У ході одного клінічного дослідження лише з кон'югованими естрогенами виявлено потенційне зниження частоти ІХС у жінок віком 50-59 років та відсутність переваг у загальній кількості популяції дослідження. Як другий наслідок, у ході двох клінічних досліджень лише з кон'югованими естрогенами або у комбінації з МПА спостерігалось підвищення ризику інсульту на 30-40%.

Не відомо чи отримані дані можна також застосовувати для інших препаратів ЗГТ або непероральних шляхів введення.

Не було встановлено зв'язку між ЗГТ та розвитком артеріальної гіпертензії. Повідомлялося про незначні підвищення артеріального тиску у жінок, які проходили ЗГТ, але клінічно значущі підвищення зустрічаються рідко. Однак, якщо в окремих випадках протягом ЗГТ реєструються стабільні високі цифри артеріального тиску, слід розглянути можливість припинення ЗГТ.

Ретельне спостереження необхідне за пацієнтками з нетяжкими порушеннями функції печінки, включаючи гіпербілірубінемію, таку як синдром Дубіна-Джонсона або синдром Ротора, а також необхідно проводити періодичний контроль показників функції печінки. У разі погіршення показників функції печінки слід припинити ЗГТ.

Хоча ЗГТ може вплинути на периферичну резистентність до інсуліну та толерантність до глюкози, загалом зміна терапії пацієнткам із цукровим діабетом, які проходять ЗГТ, не потрібна. Але протягом ЗГТ необхідно

проводити ретельний моніторинг стану здоров'я жінок, хворих на цукровий діабет.

У деяких пацієнток на тлі ЗГТ можуть з'явитися небажані прояви естрогенної стимуляції, наприклад аномальна маточна кровотеча. Часті або постійні маточні кровотечі протягом лікування є показанням для проведення комплексної оцінки стану ендометрія.

Фіброзні пухлини матки (міоми) можуть збільшуватися у розмірі під впливом естрогенів. Якщо це спостерігається, лікування слід припинити.

Пацієнткам із пролактиновою необхідний ретельний медичний нагляд (включаючи періодичне визначення рівня пролактину).

Рекомендується припинити лікування, якщо під час терапії спостерігався рецидив ендометріозу.

Відомо, що естрогени збільшують літогенність жовчі. Деякі жінки схильні до розвитку жовчокам'яної хвороби під час лікування естрогенами.

У деяких випадках може спостерігатися хлоазма, особливо у жінок із хлоазмою вагітних в анамнезі. При проходженні курсу ЗГТ жінкам, схильним до виникнення хлоазми, варто уникати перебування на сонці чи ультрафіолетового опромінення.

Препарат Клімен® не слід застосовувати в якості контрацептивного засобу та він не захищає від ВІЛ. За потреби слід використовувати негормональні методи контрацепції (окрім календарного методу Огіно-Кнауса та температурного методу).

Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, фруктози, порушенням всмоктування глюкози-галактози, дефіцитом лактази або сахарази-ізомальтази не повинні застосовувати препарат Клімен®.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат Клімен® не слід призначати у період вагітності. Перед початком застосування препарату Клімен® необхідно виключити наявність вагітності. У разі настання вагітності під час лікування препаратом Клімен® слід негайно припинити його застосування.

Існують досить обмежені клінічні дані щодо застосування ципротерону ацетату вагітним, які вказують на відсутність жодних небажаних ефектів. Застосування ципротерону ацетату у високих дозах під час гормончутливого етапу диференціації статевих органів (приблизно з 45-ої доби вагітності) може спричиняти фемінізацію у плодів чоловічої статі. У дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Згідно з більшістю даних відповідних епідеміологічних досліджень щодо ненавмисного застосування комбінацій естрогенів і прогестагенів у період вагітності, тератогенна або фетотоксична дія не була виявлена.

Годування груддю. Препарат Клімен® не слід призначати у період годування груддю. Невелика кількість статевих гормонів може проникати у грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Клімен® не виявляє або виявляє незначний вплив на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

На початку лікування та при відновленні терапії з приводу постклімактеричних симптомів слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом якомога меншого часу (див. також розділ «Особливості застосування»).

Початок прийому препарату Клімен®.

Раніше лікування препаратами ЗГТ не проводилося.

Приймати по 1 таблетці, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю рідини, у період з 5-го по 25-й день циклу (перший день менструації відповідає першому дню циклу).

Пацієнткам з аменореєю або дуже нерегулярним менструальним циклом (передусім необхідно виключити наявність вагітності; див. розділ

«Застосування у період вагітності або годування груддю»), жінки у постменопаузі можуть розпочинати прийом препарату у будь-який день.

Перехід з іншого лікарського засобу на ЗГТ.

Жінки, які переходять з безперервної комбінованої ЗГТ, повинні розпочинати застосування препарату наступного дня після закінчення курсу лікування попереднім лікарським засобом. Жінкам, які переходять з циклічної ЗГТ, слід розпочинати застосування Клімен® наступного дня після закінчення перерви у прийомі попереднього препарату.

Дозування.

Приймати по 1 таблетці на день упродовж 21-го дня. Таблетки приймати цілими, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю рідини. Перші 11 днів приймати по 1 таблетці білого кольору на добу, впродовж наступних 10 днів застосовувати по 1 рожевій таблетці на добу.

Спосіб застосування.

Слід намагатися приймати таблетки в один і той же час.

Після закінчення першої упаковки пацієнтка робить семи-денну перерву у прийомі препарату, протягом якої відбувається менструальноподібна кровотеча. Таблетки з іншої упаковки препарату Клімен® починати приймати через 4 тижні після початку застосування препарату, тобто в той самий день тижня, і в подальшому дотримуються цього режиму.

Пропущені таблетки

Якщо запізнення в прийомі чергової таблетки менше 24 годин, слід прийняти її якомога швидше. Але якщо чергова таблетка не була прийнята протягом більше ніж 24 годин, не потрібно приймати додаткову таблетку.

Якщо було пропущено декілька таблеток поспіль, може розпочатися міжменструальна кровотеча.

Що робити, якщо кровотеча відсутня

Зі збільшенням тривалості застосування препарату зростає частота випадків відсутності кровотеч під час перерви у прийомі таблеток. У разі



підозри на вагітність використання препарату слід припинити до виключення наявності вагітності.

Додаткова інформація стосовно особливих груп пацієнтів.

Пацієнтки літнього віку.

Немає даних, які б вказували на необхідність корекції доз у пацієнток літнього віку. Стосовно застосування жінкам віком від 65 років, див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнти з печінковою недостатністю

Застосування препарату Клімен® не вивчали у пацієнток з печінковою недостатністю. Пацієнткам з тяжкими захворюваннями печінки застосування препарату Клімен® протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Застосування препарату Клімен® не вивчали у пацієнток з нирковою недостатністю. Корекція дози препарату (згідно з наявними даними) не потрібна.

Діти.

Препарат Клімен® не показаний для застосування дітям.

Передозування.

Дослідження з вивчення гострої токсичності показали відсутність будь-якого ризику розвитку гострих побічних ефектів при випадковому прийомі доз, що у декілька разів перевищують терапевтичну добову дозу.

Нудота, блювання, вагінальні кровотечі можуть бути ознаками передозування.

Побічні реакції.

Нижче наведені побічні реакції, що були зареєстровані у жінок, які отримували ЗГТ (постмаркетингові дані), але для яких зв'язок із застосуванням препарату Клімен® не був ні спростований, ні підтверджений.

За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  –

Система Орган Клас

Часто ( $\geq 1/100$ )

Нечасто ( $\geq 1/1000$ ,

Поодинокі ( $\geq 1/10000$ ,

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

Метаболічні та аліментарні порушення: зміни маси тіла.

Психічні розлади: пригнічений настрій, відчуття стурбованості, зміни лібідо.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, мігрень.

З боку органів зору: порушення зору, непереносимість контактних лінз.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття.

З боку шлунково-кишкового тракту: абдомінальний біль, нудота, диспепсія, здуття, блювання.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, вузликова еритема, кропив'янка, гірсутизм, акне

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові судоми.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

зміни характеру менструальних кровотеч; збільшення або зменшення інтенсивності кровотеч відміни; міжменструальні кровотечі, що проявляються кровомазанням або навіть проривними кровотечами (ці порушення зазвичай зникають на тлі продовження лікування)

біль у молочних залозах, відчуття напруженості молочних залоз

дисменорея, зміни піхвової секреції, синдром, подібний до передменструального, збільшення молочних залоз

Загальні розлади та реакції у місці застосування

набряк

підвищена втомлюваність

Для опису певної побічної реакції застосовували найбільш прийнятний термін MedDRA (версія 8.0).

Синоніми та супутні стани не зазначені, однак повинні також враховуватися.

Рак молочної залози

У жінок, які отримують комбіновану естроген-прогестагенову терапію протягом періоду понад 5 років, ризик діагностування раку молочної залози був підвищений у 2 рази.

У пацієнок, які отримують монотерапію із застосуванням естрогену, ступінь підвищення ризику є дещо нижчим, ніж у пацієнок, які приймають комбіновані препарати естрогену та прогестагенів.

Ступінь ризику залежить від тривалості застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

Нижче наведено результати найбільшого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (WHI) та найбільшого епідеміологічного дослідження (MWS):

Дослідження MWS – оцінка додаткового ризику розвитку раку молочної залози через 5 років застосування ЗГТ

Вікова група (роки)

Додаткові випадки на 1000 жінок, які не застосовували ЗГТ, за п'ятирічний період \*

Відносний ризик#

Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, за п'ятирічний період (95% ДІ)

Монотерапія естрогенами

50-65

9-12

1,2

1-2 (0-3)

Комбінована естроген-прогестагенова терапія

50-65

9-12

1,7

6 (5-7)

\* відносно початкових даних щодо частоти виникнення у промислових країнах

# Відносний ризик загалом. Відносний ризик не є постійним значенням, він зростає зі збільшенням тривалості застосування.

Вказівка: оскільки початкові дані щодо частоти виникнення раку молочної залози в країнах ЄС можуть різнитися, відповідним чином варіюється й кількість додаткових випадків виникнення раку молочної залози.

Дослідження WHI в США – збільшення ризику розвитку раку молочної залози через 5 років ЗГТ

Вікова група (роки)

Кількість випадків на 1000 жінок з плацебо-групи за п'ятирічний період

Відносний ризик#

(95% ДІ)

Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, за п'ятирічний період (95% ДІ)

Монотерапія естрогенами (КЕЕ)

50-79

21

0,8 (0,7-1,0)

-4 (-6-0)\*

Комбінована естроген-прогестагенова терапія (КЕЕ + МПА) #

50-79

17

1,2 (1,0-1,5) +4 (0-9)

КЕЕ: кон'югований еквінний естроген; МПА: медроксипрогестерону ацетат

\* Дослідження WHI у жінок з видаленою маткою, які не показали збільшення ризику розвитку раку молочної залози.

# При обмеженні аналізу жінками, які не застосовували ЗГТ до початку дослідження, явного ризику протягом перших 5 років лікування не спостерігали; після 5 років ризик був вищим, ніж у тих, хто не приймав ЗГТ.

Рак ендометрія

Жінки у період постменопаузи зі збереженою маткою

Рак ендометрія розвивається у близько 5 з 1000 жінок зі збереженою маткою, які не проходять ЗГТ. У жінок зі збереженою маткою не рекомендується застосовувати монотерапію естрогенами через підвищення ризику розвитку раку ендометрія (див. розділ «Особливості застосування»).

Залежно від тривалості монотерапії естрогенами та дозами, що були призначені, підвищення ризику виникнення раку ендометрія в ході епідеміологічних досліджень коливалось від 5 до 55 додаткових випадків, діагностованих у кожної 1000 жінок віком від 50 до 65 років. Додавання прогестагенового компоненту до монотерапії із застосуванням естрогену протягом принаймні 12 днів на цикл може запобігти такому підвищенню ризику.

У ході дослідження MWS застосування протягом 5 років комбінованої (послідовної чи постійної) ЗГТ не підвищувало ризик виникнення раку ендометрія (відносний ризик 1,0 (95% ДІ 0,8 – 1,2)).

Рак яєчників.

Тривале застосування монопрепаратів естрогену та комбінованих естроген-прогестагенових лікарських засобів у складі ЗГТ асоціюється з незначним підвищенням ризику розвитку раку яєчників. У дослідженні MWS після 5 років застосування ЗГТ було виявлено 1 додатковий випадок захворювання на 2500 жінок, які отримували вказану терапію.

Венозна тромбоемболія.

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), в тому числі тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок, тромбозу вен таза або тромбоемболії легеневої артерії, під час ЗГТ зростає в 1,3–3 рази. Поява тромбозу є більш вірогідною протягом першого року лікування, ніж у подальшому (див. розділ «Особливості застосування»). Нижче представлено результати досліджень WHI.

Дослідження WHI – підвищення ризику ВТЕ через 5 років ЗГТ

Вікова група (роки)

Частота на 1000 жінок з плацебо-групи за п'ятирічний період

Відносний ризик

(95% ДІ)

Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, через 5 років

Пероральна монотерапія естрогенами\*

50-59

7

1,2 (0,6-2,4)

1 (-3-10)

Комбінована пероральна естроген-прогестагенова терапія

50-59

4

2,3 (1,2-4,3)

5 (1-13)

\*Дослідження у жінок з видаленою маткою

Ішемічна хвороба серця

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця дещо підвищений у жінок, які отримують комбіновану естроген- прогестагенову ЗГТ у віці понад 60 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Інсульт

Монотерапія естрогенами або комбінована естроген-прогестагенова терапії асоціюється з підвищенням ризику виникнення ішемічного інсульту

майже у 1,5 раз. Ризик виникнення геморагічного інсульту не підвищується на тлі ЗГТ. Згаданий відносний ризик не залежить від віку або тривалості застосування. Однак, оскільки показники ризику на початковому рівні значно залежать від віку, загальний ризик у жінок, які застосовують ЗГТ, підвищується зі збільшенням віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбіновані дослідження WHI – підвищення ризику ішемічного інсульту\* через 5 років застосування ЗГТ

Вікова група (роки)

Кількість випадків на 1000 жінок з плацебо-групи за п'ятирічний період

Відносний ризик

(95% ДІ)

Додаткові випадки на 1000 жінок, які застосовували ЗГТ, через 5 років  
50-59

8

1,3 (1,1-1,6)

3 (1-5)

\*Диференціація між ішемічним та геморагічним інсультом не проводилася.

Що робити при появі міжменструальної кровотечі

У жінок, які отримують замісну терапію, при появі рецидивуючих міжменструальних кровотеч необхідно проводити діагностичне обстеження (див. розділ «Особливості застосування»). Під час міжменструальної кровотечі слід продовжувати застосування препарату Клімен® з метою попередження розвитку більш інтенсивної кровотечі відміни. Для зупинки міжменструальної кровотечі може додатково застосовуватися естроген протягом 4-5 днів. Однак, якщо міжменструальну кровотечу не вдається спинити за допомогою згаданої додаткової терапії, або якщо декілька послідовних циклів відбуваються з нерегулярними інтервалами чи трапляються вперше після тривалого застосування препарату Клімен®,

необхідно провести ретельний гінекологічний огляд з можливим кюретажем. У таких випадках малоімовірно, що згадані нерегулярні кровотечі зумовлені лікарським засобом, оскільки зазначені явища у переважній більшості викликаються органічними причинами (в тому числі підслизовими міомами, поліпами) (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Пухлини печінки

У поодиноких випадках після застосування активних гормональних речовин, які містяться у препараті Клімен®<sup>®</sup>, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, що іноді призводили до небезпечних для життя внутрішньочеревних кровотеч. При сильних болях у верхній ділянці живота, збільшенні печінки або ознаках внутрішньочеревної кровотечі, під час проведення диференціальної діагностики необхідно враховувати можливість наявності пухлин печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Вуглеводний обмін

Залежно від типу та кількості діючих речовин, що містяться в цьому комбінованому естроген/прогестагеновому лікарському засобі, він може призводити до підвищення рівня глюкози плазми крові та зміни секреції інсуліну (зниження толерантності до глюкози). Оскільки вплив на вуглеводний обмін в даному випадку неможливо передбачити, жінки, хворі на цукровий діабет, потребують ретельного моніторингу. Потреба в інсуліні або пероральних протидіабетичних засобах може або знижуватися, або підвищуватися (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Крім цього, відзначалися інші побічні реакції, пов'язані із застосуванням терапії естрогенами і прогестагенами:

- захворювання жовчного міхура;
- розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: хлоазма, поліморфна еритема, судинна пурпура, екзема, випадіння волосся;



- можливість розвитку деменції у жінок віком від 65 років (див. розділ «Особливості застосування»);
- підвищення апетиту.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, що спостерігалися у жінок, які застосовували замісну гормональну терапію: зміни настрою, артеріальна гіпертензія, поява або загострення флебітів, порушення функції печінки, надмірна секреція цервікального слизу, збільшення розмірів лейоміом матки, виділення з молочних залоз, порфірія, зниження толерантності до глюкози, тривожні/депресивні симптоми, хорея, жовчокам'яна хвороба, м'язові судоми, біль у нижніх кінцівках, збільшення розміру міоми матки, нерегулярні кровотечі, затримка солі та води в організмі, діарея, екстропіон, носові кровотечі, цистит подібні симптоми, вагінальний кандидоз, ерозії шийки матки.

Повідомлялося про інші побічні реакції у рамках лікування естрогенами:

естрогензалежна доброякісна, а також злоякісна неоплазія, наприклад, рак ендометрія;

інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Комбі-упаковка №21: по 21 (21×1) таблетці, вкритій оболонкою (білого кольору №11 та рожевого кольору №10), у блістері з календарною шкалою; по 1 блістеру в паперовому мішечку у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Дельфарм Лілль С.А.С., Франція / Delpharm Lille SAS, France.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рue де Тауффлерс, З.І. де Раубаікс-Ест, 59390 Лус-Лез-Ланной, Франція/

Rue de Toufflers, Z.I. de Roubaix Est, 59390 Lys-Lez- Lannoy, France.

***Клімонорм таб. №21***



Код товару: АА-00000785

Виробник: БАЙЕР ВАЙМАР ГМБХ И КО

Склад:

діючі речовини: естрадіолу валерат, левоноргестрел;

1 таблетка, вкрита оболонкою жовтого кольору, містить 2 мг естрадіолу валерату;

1 таблетка, вкрита оболонкою коричневого кольору, містить 2 мг естрадіолу валерату та 0,15 мг левоноргестрелу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, крохмаль картопляний, желатин, магнію стеарат, тальк, сахароза (цукроза), глюкози розчин, макрогол 35000, повідон К 25, магнію карбонат легкий, кальцію карбонат, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид бурий (Е 172), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: блискучі жовті округлі таблетки, вкриті оболонкою; блискучі коричневі округлі таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз. Комбіновані препарати, що містять естрогени та гестагени.

Код АТХ G03 F B09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина, синтетичний  $17\beta$ -естрадіолу валерат, розщеплюється в організмі до  $17\beta$ -естрадіолу.  $17\beta$ -естрадіол є ідентичним за своїми хімічними та біологічними властивостями ендogenous естрадіолу. Він заміщує гормони, які продукуються у недостатній кількості в організмі жінки у період менопаузи та мінімізує симптоми, характерні для вказаного періоду.

Завдяки циклічній комбінації естрадіолу валерату та левоноргестрелу інгібується мітогенна дія естрогену в ендометрії. Таким чином, знижується ризик розвитку гіперплазії та раку ендометрію, що спричиняється монотерапією естрогенами у жінок.

Дані клінічних досліджень

Зменшення симптомів дефіциту естрогенів і поліпшення профілю кровотеч. Зменшення вираженості клімактеричних розладів визначали протягом перших тижнів лікування. Кровотечі відміни виникали у 84,4 % циклів протягом першого року лікування. Середня тривалість кровотечі становила 5 днів.

Проривні кровотечі та/або кров'яністі виділення виникали у 12,9 % жінок протягом перших трьох місяців лікування та у 7,9 % жінок на 10-12-му місяцях лікування.

Аменорею (відсутність кровотечі або кров'янистих виділень) спостерігали у 6,4 % циклів протягом першого року лікування.

Фармакокінетика.

Естрадіолу валерат

Всмоктування. Після перорального прийому естрадіолу валерат повністю адсорбується зі шлунково-кишкового тракту.

Розподіл. Після перорального прийому 4 мг естрадіолу валерату, що відповідає 2 жовтим таблеткам першої фази застосування препарату Клімонорм, максимальний рівень естрадіолу досягається через 8–12 годин. Після перорального прийому 8 мг естрадіолу валерату максимальний рівень естрадіолу становить 40-52 пг/мл. Період напіввиведення з плазми крові в середньому становить близько 1 години. Естрадіол частково зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм. Перорально прийнятий естрадіол під час першого проходження через печінку метаболізується на 90 %, головним чином до естрону, естрону сульфату та естріолу, а також до вільних або метильованих катехолестрогенів. Процес метаболізму в основному відбувається в печінці, але також має місце і в інших тканинах.

Виведення. Виведення естрадіолу та його метаболітів (естрон та естріол) відбувається з сечею протягом 48 годин у вигляді кон'югатів із сірчаною та глюкуроною кислотою, а також у малій кількості – естрадіол у незмінному вигляді. Частина виводиться з калом.

Левоноргестрел

Всмоктування. Після перорального прийому левоноргестрел швидко та повністю адсорбується зі шлунково-кишкового тракту.

Розподіл. Після перорального прийому 0,3 мг левоноргестрелу, що відповідає 2 коричневим таблеткам другої фази застосування препарату

Клімонорм, максимальний рівень левоноргестрелу у плазмі крові становить близько 6 нг/мл та досягається через 1–2 години після прийому. Період напіввиведення становить 2 години у фазі розподілу та 10-24 годин у фазі елімінації. У плазмі крові 93-95 % левоноргестрелу зв'язується з альбуміном і більш специфічно - із глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС).

Метаболізм. Ефект першого проходження не виявлено.

Виведення. Плазмовий кліренс становить 106 мл/год/кг. Левоноргестрел виводиться у вигляді відновлених та/або гідроксильованих метаболітів, головним чином кон'югованих із сірчаною та глюкуроною кислотами. Виведення з організму відбувається у рівних частинах із сечею та калом. Невелика кількість левоноргестрелу проникає у грудне молоко.

Клінічні характеристики.

Показання.

Клімонорм призначений для замісної гормональної терапії (ЗГТ) у жінок, які страждають від симптомів естрогенодефіциту внаслідок менопаузи.

Існує обмежений досвід лікування жінок віком від 65 років.

Протипоказання.

Рак молочної залози нині або в минулому, або підозра на нього.

Злоякісні пухлини, що є естрогенозалежними (наприклад, рак ендометрію), або підозра на них.

Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.

Невилікувана гіперплазія ендометрію.

Венозна тромбоемболія нині або в анамнезі (наприклад, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії).

Наявні або нещодавно перенесені артеріальні тромбоемболічні порушення (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда).

Відома тромбофілія (наприклад, дефіцит протеїну С, S або антитромбіну, див. розділ «Особливості застосування»).

Високий ризик розвитку венозного або артеріального тромбозу.

Пухлини печінки (доброякісні або злоякісні) нині або в минулому.

Гострі захворювання печінки нині або в анамнезі до нормалізації лабораторних показників функціонального стану печінки.

Тяжкі захворювання печінки.

Відома гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Порфірія.

Тяжка гіпертригліцеридемія.

Вагітність чи підозрюванв вагітність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм естрогенів та гестагенів може посилюватися при супутньому прийомі препаратів-індукторів метаболізуючих ферментів, зокрема ферментів цитохром-Р450-залежної системи. До них належать протисудомні засоби (наприклад, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, топірамат, фелбамат, примідон) та препарати для лікування інфекційних захворювань (наприклад, рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренз), гризеофульвін, мепробамат, фенілбутазон та його солі.

Максимально індукція ферментів може не проявлятися протягом 2-3 тижнів, але потім може стати стійкою і тривати принаймні 4 тижні після припинення медикаментозної терапії.

Хоча ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори, проте при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами вони виявляють ензиміндукуючі властивості.

Лікарські засоби рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), можуть індукувати метаболізм естрогенів та гестагенів.

Посилений метаболізм естрогенів та гестагенів може призводити до зниження клінічної ефективності вказаних гормонів та зміни характеру маткової кровотечі.

Рівні діючих речовин препарату Клімонорм у плазмі крові можуть підвищуватися внаслідок супутнього прийому препаратів (наприклад,

кетоконазолу), що інгібують метаболізуючі ферменти. Естрогени можуть посилювати дію та побічні ефекти іміпраміну.

При одночасному застосуванні циклоспорину можуть підвищуватися рівні циклоспорину, креатиніну і трансаміназ у крові внаслідок зниження печінкового кліренсу циклоспорину.

Естрогени можуть призводити до посилення ефективності лікарських засобів, що містять кортикоїди.

При супутній замісній терапії тиреоїдними гормонами може збільшитися потреба у левотироксині.

Внаслідок зміни кишкової флори через одночасний прийом активованого вугілля і/або антибіотиків, наприклад, ампіциліну або тетрациклінів, може спостерігатися зниження рівня діючих речовин, зважаючи на це, ефективність препарату Клімонорм може знижуватися та спостерігатися збільшення кількості міжменструальних кровотеч.

Внаслідок впливу естрогену на толерантність до глюкози (зниження) та реакцію на інсулін може змінитися дозування пероральних протидіабетичних засобів або інсуліну чи потреба у них.

Естрогени можуть впливати на результати деяких лабораторних аналізів, таких як, показники функції щитовидної залози (див. розділ «Особливості застосування») або толерантність до глюкози.

Застосування статевих стероїдів може впливати на результати лабораторних досліджень, включаючи біохімічні показники функції печінки, наднирників, нирок, рівень білків (транспортів), наприклад, гормон, що зв'язує глобуліни, ліпіди/фракції ліпопротеїнів, показники метаболізму карбогідратів, показники коагуляції та фібринолізу. Зміни загалом залишаються в межах нормальних лабораторних показників.

Особливості застосування.

ЗГТ слід розпочинати лише для лікування тих симптомів, характерних для періоду постменопаузи, які серйозно впливають на якість життя. У будь-якому разі слід щонайменше щорічно проводити ретельний аналіз

співвідношення користь/ризик. ЗГТ слід продовжувати тільки у тому випадку, коли користь від застосування переважає існуючі ризики.

Існують лише обмежені дані щодо оцінки ризиків ЗГТ при передчасній менопаузі. Оскільки абсолютний ризик виникнення можливих побічних реакцій у жінок молодшого віку нижчий, співвідношення користь/ризик у жінок молодшого віку може бути сприятливішим, ніж у жінок старшого віку.

#### Медичні дослідження/контрольні дослідження

До початку або відновлення застосування ЗГТ слід ретельно зібрати повний персональний та сімейний анамнез пацієнтки. Об'єктивне обстеження (включаючи гінекологічний огляд та обстеження молочних залоз) повинно проводитися з урахуванням вище вказаних даних, а також протипоказань та застережень щодо застосування цього препарату. Під час лікування рекомендується проводити регулярні контрольні дослідження, частота та характер яких мають залежати від індивідуальних особливостей кожної жінки.

Жінкам слід пояснити, про які зміни у ділянці молочних залоз вони повинні повідомляти лікаря (див. «Рак молочних залоз» нижче). Дослідження, включаючи такі методи візуалізації, як мамографія, слід проводити відповідно до нормативів сучасної медичної практики з профілактичних заходів та згідно з клінічними потребами кожної жінки.

У деяких пацієток на фоні ЗГТ можуть з'явитися небажані прояви естргенної стимуляції, наприклад аномальна маточна кровотеча. Часті або постійні маточні кровотечі протягом лікування є показанням для проведення комплексної оцінки стану ендометрію.

#### Стани, які вимагають нагляду

Пацієнтка потребує регулярного контролю, якщо в анамнезі або нині в неї спостерігаються один із зазначених нижче станів або захворювань. Також жінка потребує регулярного контролю, якщо протягом вагітності або попереднього гормонального лікування/ЗГТ із застосуванням препарату



Клімонорм вона визначала виникнення/погіршення наведених нижче станів або захворювань:

- лейоміома (міома матки) або ендометріоз;
- фактори ризику виникнення тромбоемболічних порушень (див. нижче);
- фактори ризику розвитку естрогенозалежних пухлин, наприклад, раку молочної залози, у родичів першого ступеня;
- артеріальна гіпертензія;
- цукровий діабет із судинними ускладненнями або без них;
- жовчокам'яна хвороба;
- мігрень або (сильний) головний біль;
- системний червоний вовчак;
- гіперплазія ендометрію в анамнезі (див. нижче);
- епілепсія;
- астма;
- отосклероз;
- фібрознокістозна мастопатія;
- синдром Дабіна-Джонсона або Ротора;
- рецидив холестатичної жовтяниці або холестатичного свербіжу, що вперше виникли під час вагітності або при попередньому застосуванні стероїдних статевих гормонів;
- важке ожиріння;
- мала хорія;
- спадковий ангіоневротичний набряк;
- серповидноклітинна анемія.

Ситуації, що вимагають негайного припинення лікування

Лікування необхідно негайно припинити у разі виникнення будь-якого протипоказання або зазначених нижче станів:

- жовтяниця або порушення функції печінки;

- значне підвищення артеріального тиску;
- поява мігреноподібного головного болю;
- вагітність;
- рецидив холестатичної жовтяниці або холестатичного свербіжу, що вперше виникли під час вагітності або при попередньому застосуванні стероїдних статевих гормонів;
- мігрень або часті та незвично сильні головні болі, що виникають вперше або інші симптоми, що можуть бути продромальними ознаками порушень мозкового кровообігу;
- симптоми тромбозу або підозра на них;
- порушення чіткості зору та інші подібні розлади.
- Гіперплазія та рак ендометрію

У жінок з невидаленою маткою ризик виникнення гіперплазії та раку ендометрію підвищується при тривалій монотерапії естрогенами. Залежно від тривалості лікування та дози естрогену (див. розділ «Побічні реакції») спостерігається зростання у 2-12 разів ризику розвитку раку ендометрію у жінок при монотерапії естрогенами порівняно з жінками, які не застосовують ЗГТ. Після завершення лікування цей ризик може залишатися високим протягом щонайменше 10 років. Додатковий циклічний прийом гестагену протягом щонайменше 12 днів на місяць або протягом 28-денного циклу, або безперервне комбіноване лікування естрогеном та гестагеном у жінок з невидаленою маткою компенсує додатковий ризик, який виникає внаслідок проведення монотерапії естрогеном.

Протягом перших місяців лікування можуть спостерігатися проривні кровотечі або кровомазання. У разі, якщо проривні кровотечі або кровомазання з'являються після певного часу проведення терапії або продовжуються після припинення лікування, слід визначити причину їх виникнення, що може включати біопсію ендометрію для виключення наявності злоякісних пухлин ендометрію.

Фіброзні пухлини матки (міоми) можуть збільшуватися у розмірі під впливом естрогенів. Якщо це спостерігається, лікування слід припинити.

Якщо протягом лікування спостерігається розвиток ендометріозу, рекомендується припинити терапію.

Рак молочної залози.

Існуючі дані вказують на підвищений ризик виникнення раку молочної залози, який залежить від тривалості застосування у жінок, які застосовують комбінації естрогенів та гестагенів. Можливо, це також стосується і ЗГТ із застосуванням монопрепаратів естрогенів.

Комбінована терапія із застосуванням естрогену та гестагену

Результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження «Ініціатива здоров'я жінок» (WHI) та епідеміологічного дослідження вказують на зростання ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які в рамках ЗГТ застосовували комбінації естрогенів та гестагенів. Підвищений ризик стає очевидним приблизно через 3 роки (див. розділ «Побічні реакції»).

Монотерапія із застосуванням естрогенів

Результати дослідження WHI не засвідчили підвищення ризику розвитку раку молочної залози у жінок з видаленою маткою при проведенні монотерапії із застосуванням естрогенів. Результати спостережень вказують у більшості випадків на незначно підвищений ризик розвитку раку молочної залози при проведенні монотерапії із застосуванням естрогенів, який був значно нижчим, ніж ризик у жінок, які застосовували комбінацію естрогенів та гестагенів (див. розділ «Побічні реакції»).

Підвищений ризик проявляється через кілька років застосування, проте через кілька (не пізніше, ніж через 5) років після завершення лікування повертається до початкового рівня, що відповідає віку.

ЗГТ, особливо комбіноване лікування естрогеном/гестагеном, підвищує щільність тканин молочної залози, що може негативно впливати на радіологічне діагностування раку молочної залози під час проведення мамографічного дослідження.

### Рак яєчників

Рак яєчників виникає набагато рідше, ніж рак молочної залози. При тривалій (не менше 5 –10 років) монотерапії естрогенами у жінок в рамках ЗГТ дещо підвищувався ризик розвитку раку яєчників (див. розділ «Побічні реакції»). Результати деяких досліджень, включаючи дослідження WHI, вказують на те, що відповідний ризик у разі довготривалого застосування комбінованої ЗГТ є аналогічним або дещо нижчим (див. розділ «Побічні реакції»).

### Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

ЗГТ пов'язується з незначним підвищенням ризику виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) (тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА)). Протягом першого року ЗГТ виникнення ВТЕ є імовірнішим, ніж пізніше (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтки з відомою тромбофілією мають підвищений ризик виникнення ВТЕ. ЗГТ може підвищувати цей ризик, а тому є протипоказаною у таких пацієнток (див. розділ «Протипоказання»).

У контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні та в епідеміологічних дослідженнях було визначено зростання ризику в 2 - 3 рази у жінок, які проходили курс ЗГТ порівняно з жінками, які його не проходили. За оцінками у 1000 жінок, які не отримують терапію вказаними гормональними препаратами, за 5-річний період виникає близько 3 випадків ВТЕ у віковій категорії від 50 до 59 років і 8 випадків у віковій категорії від 60 до 69 років. Відповідно до такої оцінки у 1000 здорових жінок, які користуватимуться лікарським засобом для ЗГТ протягом 5 років, виникатиме від 2 до 6 додаткових випадків (оптимальний показник = 4) ВТЕ у віковій категорії від 50 до 59 років та від 5 до 15 випадків (оптимальний показник = 9) у віковій категорії від 60 до 69 років.

До загальновизнаних факторів ризику розвитку ВТЕ належать застосування естрогенів, літній вік, великі оперативні втручання, довготривала іммобілізація, значний надлишок маси тіла ( $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ ),

вагітність/післяпологовий період, системний червоний вовчак та рак. Питання про можливу роль варикозного розширення вен у розвитку ВТЕ залишається суперечливим.

Можливе синергетичне збільшення ризику тромбозу слід розглядати для жінок, у яких мають місце декілька факторів ризику одночасно або один із факторів ризику більш виражений. У такому випадку цей підвищений ризик може бути більшим, ніж при наявності декількох факторів ризику одночасно. ЗГТ не слід призначати у разі негативної оцінки співвідношення користь/ризик.

Ризик розвитку ВТЕ може тимчасово підвищуватися внаслідок тривалої іммобілізації, важкої травми або великого хірургічного втручання. Для пацієнтів, які застосовують ЗГТ, як і для всіх пацієнтів після оперативних втручань, необхідно проводити профілактичні заходи щодо запобігання розвитку ВТЕ. Залежно від причини та тривалості іммобілізації слід розглянути тимчасове припинення застосування ЗГТ.

ЗГТ може бути продовжена лише після повного відновлення рухової активності жінки.

У жінок без ВТЕ в анамнезі, але родичі першого ступеня яких у молодому віці хворіли на ВТЕ, слід розглянути питання про проведення скринінгового дослідження тромбофілії. Перед цим необхідно повідомити жінці, що вказане дослідження має обмежену інформативність (ідентифікується лише частина порушень, що можуть призвести до підвищеної схильності до тромбофілії). Якщо встановлено підвищену схильність до утворення тромбів, відомо про випадки тромбозу у родичів або встановлене порушення є серйозним (наприклад, дефіцит антитромбіну, протеїну S та/або C, або має місце комбінація вказаних станів), проведення ЗГТ є протипоказаним.

Жінки, які отримують лікування антикоагулянтами, потребують ретельного аналізу співвідношення користі та ризику застосування ЗГТ.

Якщо ВТЕ розвивається після початку ЗГТ, застосування препарату слід відмінити. Пацієнткам необхідно вказати на те, що вони повинні негайно звернутися до лікаря, якщо помітили можливі симптоми розвитку тромбоемболії (особливо болісний набряк нижніх кінцівок, раптовий біль у ділянці грудної клітини, задишку).

#### Ішемічна хвороба серця (ІХС)

Результати рандомізованих контрольованих досліджень не продемонстрували, що комбінована ЗГТ із застосуванням естрогенів/гестагенів або монотерапія естрогенами захищають жінок від інфаркту міокарда незалежно від наявності або відсутності у них ІХС.

Результати двох великих клінічних досліджень (дослідження WHI та HERS (Дослідження серця та естроген/прогестинової замісної терапії)) вказують на зростання ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи протягом першого року їх застосування, при цьому не було виявлено переваг для загального стану здоров'я жінок. Існує мало даних контрольованих рандомізованих досліджень для інших лікарських засобів, що використовують для ЗГТ, в яких вивчали вплив на захворювання серцево-судинної системи або летальність.

#### Комбінована терапія із застосуванням естрогенів/гестагенів

Відносний ризик розвитку ІХС при проведенні комбінованої терапії із застосуванням естрогенів/гестагенів є дещо підвищеним. Оскільки вихідний ризик розвитку ІХС значною мірою залежить від віку, кількість випадків що додатково виникають, пов'язаних із ЗГТ із застосуванням естрогенів/гестагенів, у здорових жінок до менопаузального періоду дуже незначна. Проте їх кількість зростає із підвищенням віку.

#### Монотерапія із застосуванням естрогенів

Результати рандомізованих контрольованих досліджень не вказують на підвищення ризику розвитку ІХС у жінок із видаленою маткою при проведенні монотерапії естрогенами.

#### Інсульт

Комбіноване лікування із застосуванням естрогенів/гестагенів та монотерапія естрогенами пов'язані з підвищенням ризику виникнення інсульту у 1,5 раза. Відносний ризик не залежить від віку та проміжку часу, який пройшов від початку менопаузи. Оскільки основний ризик виникнення інсульту значною мірою залежить від віку, загальний ризик виникнення інсульту у жінок у разі проведення ЗГТ зростає з віком (див. розділ «Побічні реакції»).

У масштабному рандомізованому клінічному дослідженні (дослідження WHI) було виявлено зростання ризику гострих порушень мозкового кровообігу (як вторинної кінцевої точки) у здорових жінок при ЗГТ із застосуванням комбінації кон'югованих еквінних естрогенів та медроксипрогестерона ацетату (МПА) у безперервному режимі.

За оцінками у 1000 жінок, яким не призначають ЗГТ, за період у 5 років виникає близько 3 випадків гострих порушень мозкового кровообігу у віковій категорії від 50 до 59 років та 11 випадків у віковій категорії від 60 до 69 років. Серед 1000 жінок, які протягом 5 років будуть приймати комбінацію кон'югованих еквінних естрогенів та МПА, кількість додаткових порушень мозкового кровообігу буде такою: у віковій категорії від 50 до 59 років виникатиме від 0 до 3 випадків (оптимальний показник = 1), а у віковій категорії від 60 до 69 років - від 1 до 9 випадків (оптимальний показник = 4).

#### Інші стани

Лікування препаратом не має контрацептивного ефекту та не захищає від ВІЛ.

Застосування естрогенів може призводити до затримки рідини. Зважаючи на це, пацієнтки з функціональним порушенням серцевої або ниркової діяльності повинні перебувати під ретельним наглядом. Необхідно пильно стежити за станом пацієнток із термінальною нирковою недостатністю, оскільки очікується, що в цих випадках підвищуються рівні циркулюючих діючих речовин препарату Клімонорм.

У рідкісних випадках можуть виникати хлоазми, особливо у жінок із хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінкам зі схильністю до хлоазми, або з хлоазмою в анамнезі слід звести до мінімуму перебування на відкритому сонці або вплив ультрафіолетового опромінювання.

Відомо, що естрогени сприяють утворенню конкрементів у жовчовидільній системі. У деяких жінок виявляється схильність до розвитку захворювань жовчного міхура протягом періоду прийому естрогенів.

У рідкісних випадках після застосування гормональних речовин, таких як ті, що входять до складу препаратів для ЗГТ, спостерігалися доброякісні та, ще рідше, злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини призводили до загрозової для життя кровотечі у черевній порожнині.

Не було встановлено зв'язку між ЗГТ та розвитком артеріальної гіпертензії. Повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у жінок, які проходили ЗГТ, але клінічно значимі підвищення зустрічаються рідко. Однак, якщо в окремих випадках протягом ЗГТ реєструються стабільні високі цифри артеріального тиску, слід розглянути можливість припинення ЗГТ.

Ретельне спостереження необхідне за пацієнтками з нетяжкими порушеннями функції печінки, включаючи гіпербілірубінемію, таку як синдром Дабіна-Джонсона або синдром Ротора, а також необхідно проводити періодичний контроль показників функції печінки. У разі погіршення показників функції печінки слід припинити ЗГТ. Хоча ЗГТ може вплинути на периферичну резистентність до інсуліну та толерантність до глюкози, загалом зміна терапії пацієнткам із цукровим діабетом, які проходять ЗГТ, не потрібна. Але протягом ЗГТ необхідно проводити ретельний моніторинг стану здоров'я жінок, хворих на цукровий діабет.

Пацієнткам із пролактиномою необхідний ретельний медичний нагляд (включаючи періодичне визначення рівня пролактину).



Жінки із гіпертригліцеридемією в анамнезі потребують особливого спостереження під час монотерапії естрогенами або ЗГТ із застосуванням комбінації естроген/прогестоген, оскільки при монотерапії естрогенами при наявності цього стану були зареєстровані окремі випадки значного зростання рівня тригліцеридів у плазмі крові, що призводить до розвитку панкреатиту.

Естрогени підвищують рівень глобуліну, що зв'язує тироксин, що призводить до зростання циркулюючого загального тиреоїдного гормону, який визначається за допомогою йоду, зв'язаного з білками, рівнем Т4 (хроматографічне розділення або радіоімунологічне дослідження) або рівнем Т3 (радіоімунологічне дослідження). Поглинання Т3 смолою знижується, що відображає підвищення тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ). Концентрації вільних Т4 і Т3 залишаються без змін. Можуть підвищуватися рівні інших протеїнів у сироватці крові, наприклад, глобуліну, що зв'язує кортикоїди (ГЗК), глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), внаслідок чого зростають концентрації циркулюючих кортикостероїдів та статевих стероїдів відповідно. Концентрації вільних або біологічно активних гормонів залишаються без змін. Можуть зростати рівні інших протеїнів у плазмі крові (ангіотензіноген/субстрату реніну, альфа-1-антитрипсину, церулоплазміну).

Відсутні дані щодо покращення когнітивної функції. Проте деякі дані вказують на підвищення ризику можливого розвитку деменції у жінок, які розпочинають безперервну комбіновану ЗГТ або монотерапію естрогенами у віці від 65 років.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Інші допоміжні речовини

Пацієнткам з рідкою спадковою непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактази або недостатністю сахарози-ізомальтази протипоказаний прийом препарату Клімонорм.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клімонорм не слід призначати у період вагітності або годування груддю. Якщо вагітність настала під час лікування препаратом Клімонорм, лікування необхідно негайно припинити.

Клінічні дані, що базуються на обмеженій кількості випадків вагітності, не вказують на негативну дію левоноргестрелу на плід.

Результати більшості епідеміологічних досліджень на даний момент не вказують на тератогенну або фетотоксичну дію комбінацій естрогену/гестагену при їх випадковому прийомі у період вагітності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив на можливість керувати автомобілем і працювати з механізмами не виявлений.

Спосіб застосування та дози.

Клімонорм – препарат для ЗГТ, який слід приймати циклічно.

Протягом перших 9 днів щоденно приймати по 1 таблетці жовтого кольору, після того протягом 12 днів щоденно приймати по 1 таблетці коричневого кольору.

Після того, як протягом 3 тижнів будуть прийняті всі таблетки, настає семиденна перерва без прийому таблеток. У цей період слід очікувати появи чергової менструальноподібної кровотечі.

Після семиденної перерви розпочинати прийом таблеток з наступної упаковки незалежно від того, скінчилася або ще продовжується менструальноподібна кровотеча.

Як розпочинати застосування препарату Клімонорм

Якщо препарати для ЗГТ не застосовували у попередній період

Прийом препарату можна розпочинати у будь-який день.

Перехід з іншого препарату для ЗГТ

При переході з комбінованого препарату для безперервної замісної гормональної терапії жінки можуть починати лікування після завершення циклу попередньої терапії. Якщо жінки переходять з циклічної замісної

гормональної терапії, починати приймати препарат Клімонорм слід після перерви в прийомі таблеток.

Як на початку, так і для продовження лікування симптомів постменопаузального періоду слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом якомога коротшого періоду часу (див. розділ «Особливості застосування»).

Пропуск у прийомі таблетки

У разі пропуску прийому таблетки її слід прийняти протягом наступних 12 годин.

В іншому випадку слід продовжити прийом таблеток у визначений час наступного дня, не приймаючи забуту таблетку. При пропусках у застосуванні таблеток зростає імовірність настання раптових кровотеч або кровомазання.

Спосіб та тривалість застосування

Рекомендується приймати препарат Клімонорм в один і той самий час кожного дня, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини. Для уникнення розладів шлунково-кишкового тракту рекомендується приймати таблетки ввечері.

Тривалість курсу лікування визначає лікар.

Діти.

Не застосовувати цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми передозування. Нудота, блювання, відчуття напруженості молочних залоз та вагінальні кровотечі можуть бути ознаками передозування.

Терапевтичні заходи при передозуванні. При необхідності лікування має бути симптоматичним.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначається наступним чином: дуже часто ( $^3 1/10$ ), часто ( $^3 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $^3 1/1000 - < 1/100$ ), поодинокі ( $^3$

1/10000 - < 1/1000), рідкісні (< 1/10000), частота невідома (частота не може бути оцінена на підставі наявних даних).

У клінічних дослідження участю 588 жінок і даних постмаркетингового спостереження, що включають 10115 жінок, повідомляли про наступні побічні ефекти, які, можливо, є пов'язаними з застосуванням препарату.

Системи та органи	Часто	Нечасто	Поодинокі
Обстеження		Підвищення рівня глюкози крові, анемія, зміна маси тіла, гіпербілірубінемія	
Розлади з боку нервової системи	Головний біль/мігрень	Зниження пам'яті*, затьмарення свідомості/запаморочення	Розлади сну
Розлади з боку органів зору		Порушення зору	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		Нудота/блювання, здуття живота, абдомінальний біль, запор*, диспептичні симптоми	
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		Акне/себорея, свербіж	Втрата волосся
Інфекції та інвазії		Інфекції органів дихання/бронхіт	
Судинні розлади	Артеріальна гіпертензія	Тахікардія/серцебиття, варикозне розширення вен, гемороїдальні вузли, порушення з боку серцево-судинної системи	Тромбоз**, поверхневий тромбофлебіт, артеріальна гіпотензія
Загальні розлади		Припливи, втома, набряк/відчуття тяжкості в ногах, біль у тазовій ділянці	
Розлади з боку імунної системи		Реакції гіперчутливості/алергія	
Розлади з боку печінки та жовчовивідних		Холангіт, холецистит, порушення функції	

шляхів		печінки	
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Неоплазія молочної залози (доброякісні захворювання молочних залоз), відчуття напруженості/біль у молочних залозах	Міжменструальні кровотечі/ порушення менструального циклу, мастит*, вагініт*, цервікальна гіперплазія*/ дисплазія*, гіпертрофія ендометрію, гіперплазія ендометрію*, вульвовагініти, рак молочної залози	
Психічні розлади		Лабільність настрою, що включає стривоженість та депресію	Зміни лібідо

\* Єдине зареєстроване небажане явище, для якого причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу, можливо, потрапляє в категорію «нечасто» принаймні на підставі малого розміру вибірки клінічних досліджень (n=588).

Фармакологічна дія препаратів включає специфічну естрогенну дію:

- вони викликають проліферацію ендометрії в першій половині менструального циклу;
- стимулюють розвиток матки і вторинних жіночих статевих ознак при їх недорозвиненні;
- підвищують чутливість міометрія до ацетилхоліну й окситоцину;
- підсилюють спонтанні скорочення матки;
- гальмують секрецію гонадотропінів аденогіпофізом;
- усувають розлади в клімактеричний період або після гінекологічних операцій.

Поряд із впливом на репродуктивну функцію естрогенів викликають затримку азоту, натрію, рідини, знижують рівень холестерину, підсилюють гемокоагуляцію, збільшують синтез простагландинів, сприяють розширенню

судин. Естрогени беруть участь в утворенні та підтриманні міцності кісткової тканини. За сучасними даними, остеобласти й остеокласти містять специфічні рецептори Е. Вони чинять пряму антиандрогенну дію. Естрогени беруть участь у гуморальній регуляції ЦНС, можуть пригнічувати ріст деяких гормонзалежних пухлин, оскільки за принципом зворотного зв'язку інгібують продукцію і вихід у кров фолікулостимулювального і лютеїнізуючого гормонів. Показання до застосування препаратів е. наведені у таблиці.

Таблиця. застосування естрогенних препаратів

Показання	Препарати
Недостатня функція яєчників (аменорея, дисменорея, посткастраційні розлади)	Етинілестрадіол, естрон, естрадіол, естрогени кон'юговані, гексестрол, диместрол
Безпліддя, слабка родова діяльність, переношена вагітність, клімактеричний період; іноді – при спазмах периферичних судин, для профілактики і лікування остеопорозу в жінок у період менопаузи	Естріол, етинілестрадіол, естрон, естрадіол, естрогени кон'юговані, гексестрол, диместрол
Атрофія слизової оболонки піхви	Естріол
Клімактеричні розлади	Естріол, етинілестрадіол, естрон, естрадіол, естрогени кон'юговані, гексестрол, диместрол
Рак молочної залози	Етинілестрадіол, гексестрол, диместрол
Рак передміхурової залози	Етинілестрадіол, гексестрол, диместрол

### ВИСНОВКИ ДО ІІІ РОЗДІЛУ

Здоров'я жінки прямо залежить від рівня естрогенів – статевих гормонів. З віком їх синтез стає складнішим, а концентрація знижується. Це спричиняє багато вікових проблем. Тут можуть врятувати синтетичні гормони (та сама терапія, яка заміщує гормони) або ж допомога від природи.

Фітоестрогени – рослинні сполуки, за будовою та дією подібні до жіночих гормонів. Фітоестрогени здатні уповільнити вікові зміни та покращити протікання клімаксу. Вони допомагають зменшити частоту «припливів», нормалізувати психоемоційний стан і сон.

Курс фітоестрогенів може знизити ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань, а в поєднанні з кальцієм і вітаміном D дозволить уповільнити розвиток остеопорозу.

### **ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

Естроген – основний жіночий статевий гормон, який забезпечує вторинні статеві ознаки і впливає на розвиток і функціонування жіночої статевої системи. На додаток до своєї незамінної ролі у розвитку жіночої репродуктивної системи естроген також бере участь у підтримці функцій цих тканин та органів у період статевого дозрівання, дорослішання та вагітності. Е2 майже завжди міститься в організмі жінок репродуктивного віку, тоді як естріол (Е3) синтезується плацентою і в першу чергу надходить у період вагітності і відіграє важливу роль у підтримці вагітності на ранніх термінах. Під час вагітності рівень Е3 зростає до 1000 разів, а рівень естрону та Е2 – до 100 разів.

В організмі людини все взаємопов'язано, тому для забезпечення життєдіяльності необхідна чітка регуляція всіх процесів, що протікають у ньому. Один з механізмів даної регуляції заснований на керуючому впливі специфічних речовин – гормонів. Спрощено, гормони є хімічними «командами» тих органів, діяльністю яких вони повинні управляти (так званих «органів-мішеней»). Так, наприклад, соматотропний гормон, впливаючи на кістки кістяка, викликає їх зростання.

Гормони виробляються органами, які називаються залозами внутрішньої секреції – це своєрідні «менеджери», які відповідають за регуляцію тих чи інших процесів. Для правильного функціонування органів і систем організму, необхідний поєднаний вплив цілого ряду гормонів, що передбачає узгоджену роботу залоз внутрішньої секреції. Гормональна регуляція репродуктивної системи є одним із найбільш складно організованих, особливо в жінок, і здійснюється за допомогою так званих статевих гормонів. Лабораторне визначення даних речовин може дати цінну інформацію при діагностиці захворювань статевої системи.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анатомія людини. Курс лекцій / Костиленко Ю. П., Старченко І. І., Прилуцький О. К., Гринь В. Г. : навч. пос. для студ. стомат. фак. вищих медичних навчальних закладів України IV рівня акредитації. Полтава, 2015. 188 с.
2. Анатомія людини: нац. підруч. для студ. ВМНЗ IV р. а. : У 3 т. Т. 3 / А. С. Головацький, В. Г. Черкасов, М. Р. Сапін [та ін.] ; за ред. В. Г. Черкасова, А. С. Головацького. Вид. 5-е, доопрац. Вінниця : Нова Книга, 2018. 374 с. : кольор. іл.
3. Анатомія людини: нац. підруч. для студ. ВМНЗ IV р. а. : У 3 т. Т. 2 / А. С. Головацький, В. Г. Черкасов, М. Р. Сапін [та ін.] ; за ред. В. Г. Черкасова, А. С. Головацького. Вид. 5-е, доопр. Вінниця : Нова Книга, 2017. 454 с. : іл.
4. Анатомія та фізіологія з патологією / За ред. Я.І. Федонюка, Л.С. Білика, Н.Х. Микули. Т.: Укрмедкнига, 2010. 680 с.
5. Аппаратная косметология. / [Башура А.Г., Тиманюк В.А. и др.]. Харьков, 2014. 365 с.
6. Байцар Р. І., Кордіяка Ю. М. Актуальні проблеми та перспективи розвитку косметичної галузі. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Автоматика, вимірювання та керування.* 2015. № 821. С. 44-49.
7. Біловол А. М., Ткаченко С. Г., Татузян Є. Г. Фізіотерапія в косметології: навч. посібник. Харків : ХНМУ, 2017. 116 с.
8. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. : підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В Ніженковська, М.М. Корда та ін. ; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К. : ВСВ «Медицина», 2016. 544 с.
9. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. нац. підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю. І. Губський [та ін.] ; за ред.: Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської ; рец.: Л. І. Остапченко, О. Г. Резніков, В. О. Калібабчук. - 2-ге вид., випр. Київ :



Медицина, 2017. 544 с.

10. Біохімія шкіри та її придатків: навчальний посібник для студентів з курсу спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» / К. В. Александрова, Н. П. Рудько, О. Б. Макоїд, О. Ю. Черчесова, Д. А. Васильєв. Запоріжжя : [ЗДМУ], 2021. 96 с.

11. Бондар Я.Я., Файфура В.В. Патологічна анатомія і патологічна фізіологія людини: Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2000, 494 с.

12. Бондаренко В.В., Федорич Л.Я. Передчасне старіння шкіри: причини виникнення та методи лікування (огляд). *Косметологія*. № 1. Березень 2006. URL: [http://www.vitapol.com.ua/user\\_files/pdfs/uzdvk/439447504576426\\_2809200912\\_0847.pdf](http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/uzdvk/439447504576426_2809200912_0847.pdf)

13. Гонський Я. І., Максимчук Т. П., Калинський М. І. Біохімія людини: Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. 744 с.

14. Гормони старіння і гормони юності. URL: <https://almedika.company/ua/a395100-gormony-stareniya-gormony.html>

15. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник. Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 508 с.

16. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>

17. Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумернокосметичної промисловості: Постанова Головного державного санітарного лікаря України від 01 липня 1999 року № 27. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0027588-99>

18. Дерматологія і венерологія: Підручник для мед. ВНЗ I-III р.а. Затверджено МОЗ / Степаненко В. І., Чоботарь А. І., Бондарь С. О. К.: ВСВ Медицина, 2015. 336 с.

19. Дерматологія та венерологія: навч. посіб. для підгот. студ. закл. ВМО зі спец. «Медицина» з тем, які винесено для самоств. роботи / О. І. Денисенко, М. П. Перепічка, М. Ю. Гаєвська [та ін.]. Чернівці :БДМУ,

2019. 166 с. Бібліогр.: с. 166.

20. Дерматологія, венерологія: підручник / [В. І. Степаненко, М. М. Шупенько, П. М. Недобой та ін.] ; за ред. В. І. Степаненка ; М-во охорони здоров'я України,

21. Естрогени в продуктах харчування: список трав, таблиця продуктів. URL: <https://supercomputer.com.ua/?p=30595>

22. Зміни шкіри від старіння – UI HEALTH CARE. URL: <https://wua.bono.odessa.ua/articles/zmini-shkiri-vid-starinnja-ui-health-care.html>

23. Ігнашкіна Т. Б., Душина Л. М., Москалець Т. А. Світовий ринок парфумернокосметичної продукції: сучасні тенденції та перспективи розвитку // Інфраструктура ринку. 2020. Вип. 41. С. 87-93.

24. Імунологія: підручник / Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко та ін.; за ред. Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. 565 с.

25. Історія косметології і ароматології / під заг. кер. О. І. Панасенко. Навч. пос. Запоріжжя, 2014. 119 с

26. Клімен® (Climen®). URL: <https://compendium.com.ua/dec/269675/>

27. Клімонорм таб. №21. URL: <https://sanitas.ua/product/439>

28. Клінічна косметологія: навч.-метод. посіб. для студентів вищ. навч. закладів. / О. В. Крайдашенко, О.О. Свинтозельский, О.А. Михайлик. Запоріжжя : [ЗДМУ], 2017. 80 с.

29. Кордіяка С. М. Вдосконалення нормативно-технічного забезпечення випробувань та якості косметичних засобів : дис. ... канд. техн. наук : 05.01.02 / Львів, 2016. С. 22-26.

30. Косілова С. Є. Пошук нових методів лікування та профілактики атрофічного вагініту у період постменопаузи. *Здоров'я жінчини*. 2019. № 1. С. 110–112.

31. Котуранова Т. В., Семенова О. О. Проблеми та перспективи розвитку косметологічних послуг в Україні. Економічний простір. Збірник наукових праць ([www.eprostir.dp.ua](http://www.eprostir.dp.ua)). № 119. Дніпропетровськ: ПДАБА,

2017. С. 77-85.

32. Лебединець В. О., Казакова І. С. Актуальні тенденції розвитку ринку косметичної продукції в Україні. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. Харків, 2017. С. 125-128. с.

33. Масіброда Н.Г., Тарасюк О.К., Сторожук М. С. Метаболізм естрогенів. Фактори, які сприяють порушенню обміну естрогенів. *Наукові огляди. Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. №1, Ч. 2 (Т. 21). С. 356-361 URL: [https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik\\_2017\\_21\(1\)\\_Ch.2.pdf](https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik_2017_21(1)_Ch.2.pdf)

34. Мінцер О. П., Заліський В. М. Системна біологія старіння: моделювання молекулярних механізмів розвитку вікових захворювань. Концептуальний аналітичний огляд. *Медична інформатика та інженерія*. 2019. № 2. С. 4 -24.

35. Мокін Б. І., Мокін О. Б. Методика та організація наукових досліджень : навчальний посібник. Вінниця : ВНТУ, 2014. С. 20-30.

36. Надлишок естрогену у жінок: вплив на організм, ознаки підвищеної норми. URL: <https://eko.org.ua/nadlishok-estrogenu-u-zhinok-vpliv-na-organizm-oznaki-pidvishheni%20normi/>

37. Одоєвський О.Д. Морфофункціональні особливості жіночої шкіри. *Вісник дерматології і венерології*. 2010. № 3. С. 8-11.

38. Пешук Л.В., Бавіка Л.І., Демідов І.М. Технологія парфумерно-косметичних продуктів. К.: Центр учбової літератури, 2007. 376 с.

39. Продукти, які допоможуть зберегти молодість і красу. URL: <https://np.pl.ua/2019/03/produkty-iaki-dopomozhut-zberehty-molodist-i-krasu-nazvaly-eksperty/>

40. Рассоха І. М. Конспект лекцій з навчальної дисципліни «Методологія та організація наукових досліджень». Харк. нац. акад. міськ. госп-ва. Х.: ХНАМГ, 2011. 76 с.

41. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / ред. І.І. Маврова // Довідник лікаря «Дерматолог-Венеролог». К.

ТОВ Доктор-Медіа. 2007. С. 101-108.

42. Філіппов М.М. Психофізіологія людини. Навчальний посібник. Київ: МАУП, 2003. 137с.

43. Хімейчук Л. О., Сенишин Н. Ю., Буянова І. О. Сучасна косметологія як галузь медицини. Галицький лікарський вісник. 2014, Т. 21. № 1. С. 73-75.

44. Шегедин М.Б., Нужна Т.О. / Дерматологія, венерологія та клінічна оцінка результатів лабораторних досліджень: підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів III рівнів акредитації. К. : Медицина, 2010. 502 с.

45. Юдін М. А. Сучасне уявлення про інволюційні зміни в шкірі. *Український журнал дерматовенерологічної косметології*. 2008. № 4 (31). С. 7–11.

# Додатки

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій  
Кафедра косметології і ароматології  
Рівень вищої освіти другий магістерський  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма ОП Технології парфумерно-косметичних засобів

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувач кафедри косметології і**  
**ароматології**

Олександр БАШУРА  
«04» квітня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ**  
**ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Ірини ГАВВИ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: Вплив естрогенів на процеси старіння шкіри

керівник кваліфікаційної роботи Олександр БАШУРА д.фарм.н., професор  
(прізвище, ім'я, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом НФаУ від “ 01 ” листопада 2022 року № 239

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи робота викладена на 68 сторінках машинопису і складається зі вступу, трьох розділів, списку використаних джерел, що містить 45 найменувань. Обсяг основного тексту 63 сторінки

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) здійснити аналіз та узагальнити дані інформаційних джерел щодо естрогенів у науковій літературі; проаналізувати номенклатуру фармацевтичного ринку України щодо лікарських препаратів для профілактики та лікування гіпоестрогенових станів.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):

рисунок – 2

таблиці – 2

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата			
		завдання видав		завдання прийняв	
1.	Олександр БАШУРА, завідувач каф. КіА	04.04.22		04.04.22	
2.	Олександр БАШУРА, завідувач каф. КіА	06.05.22		06.05.22	
3.	Олександр БАШУРА, завідувач каф. КіА	01.06.22		01.06.22	

7. Дата видачі завдання \_\_\_\_\_ 04.04.22 \_\_\_\_\_

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Огляд літературних джерел.	квітень	виконано
2.	Розробка методології дослідження.	квітень	виконано
3.	Сбір анамнезу у пацієнтів досліджуваної групи. Оформлення необхідної документації.	травень	виконано
4.	Розробка індивідуальних схем корекції. Підпис листа інформаційної згоди.	травень	виконано
5.	Інструментальні дослідження стану шкіри пацієнтів досліджуваної групи до впровадження схем корекції	травень	виконано
6.	Впровадження схем косметичного догляду	травень-листопад	виконано
7.	Інструментальні дослідження стану шкіри пацієнтів досліджуваної групи після впровадження схем корекції.	листопад	виконано
8.	Викладення основного матеріалу.	грудень	виконано
9.	Оформлення магістерської роботи.	грудень	виконано
10.	Оформлення документів до захисту.	січень	виконано

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Ірина ГАВВА

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Олександр БАШУРА

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 01 листопада 2022 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
8.	Гавва Ірина Віталіївна	Вплив естрогенів на процеси старіння шкіри	Effect of estrogens on skin aging processes	проф. Башура О.Г.	проф. Єрмоменко Р.Ф.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій \_\_\_\_\_ О.І. Набока





**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 109632 від «14» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Гавви Ірини Віталіївни, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вплив естрогенів на процеси старіння шкіри / Effect of estrogens on skin aging processes», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**1%**

**15%**

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Ірини ГАВВИ**

на тему: «**Вплив естрогенів на процеси старіння шкіри**»

**Актуальність теми.** Отже, наш організм – це складна система, в якій всі процеси взаємопов'язані і налагоджені природою. Найменші збої в його роботі відбиваються на функціонуванні всієї системи, в тому числі і нашій зовнішності. Початкові дані, такі як колір волосся і тип статури, записані в ДНК-коді і не змінюються протягом життя, а те, наскільки пружною виглядає наша шкіра і струнким тіло, багато в чому залежить від рівня гормонів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Розглянуто основні аспекти взаємозв'язку гормональних порушень з косметичними недоліками шкіри у жінок в умовах косметологічних установ. Проведена діагностика стану шкірних покривів із застосуванням біофізичних методів дослідження. Ефективність розроблених схем перевірялась на різних етапах їх впровадження. Показники, що підлягали контролю, у всіх пацієнтів відзначали позитивну динаміку, що є свідченням ефективності застосовуваних схем.

**Оцінка роботи.** Роботу виконано на високому професійному рівні, розв'язано поставлені цілі та впроваджено завдання дослідження. У роботі використано методологію наукового пізнання. Послідовно застосовані загальнонаукові методи: аналіз (проспективний та ретроспективний), синтез (порівняльно-порівняльний), а також приватно-наукові методи (клінічні, інструментальні, соціометричні, статистичні). Автором виконано весь обсяг досліджень: проведено дослідження функціональних показників шкіри, проведено обробку та аналіз отриманої інформації, складена база даних та вироблена її статистична обробка.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** При проведенні експерименту Ірина ГАВВА продемонструвала гарні знання в сфері практичної косметології та справилась з поставленою задачею, виявивши при цьому здібності до проведення самостійних досліджень. Роботу рекомендовано до захисту

**Науковий керівник:**

**проф. Олександр БАШУРА**

«09» грудня 2022 р.

**РЕЦЕНЗІЯ**

**на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Ірини ГАВВИ**

**на тему: «Вплив естрогенів на процеси старіння шкіри»**

**Актуальність теми.** Жінка – це перш за все істота гормональна. Саме гормони керують нашим самопочуттям та настроєм, формують нашу зовнішність. Бездоганно чиста шкіра, блискуче волосся та здоров'я – результат стабільного гормонального фону. Отже, рівень гормонів у жіночому організмі визначає, як довго триватиме її молодість, здоров'я та якість життя. Без їхнього балансу безсила і косметологія, і пластична хірургія.

**Теоретичний рівень роботи.** У роботі наведено моніторинг спеціалізованих літературних джерел медичного, фармацевтичного і косметологічного профілю. Розглянуто основні аспекти корекції косметичних недоліків у жінок з порушенням гормонального фону в умовах косметологічних установ. Складені індивідуальні карти клієнтів, пацієнти ознайомлені з протоколами проведення процедур. Проведена діагностика стану шкірних покривів із застосуванням біофізичних методів дослідження.

**Пропозиції автора по темі дослідження.** Враховуючи особливості підходу до корекції косметичних недоліків у жінок з порушенням гормонального фону, автором була наведена концепція досліджень, яка дозволила розробити індивідуальні ефективні й безпечні схеми корекції в умовах косметологічних установ. Вибрано об'єкти досліджень, які обумовлюють ефективність впровадження розроблених схем корекції в умовах косметологічних установ. Відпрацьовано основні методи досліджень, які дозволяють проконтролювати й довести ефективність впровадження розроблених схем корекції в умовах косметологічних установ.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Після проведення курсу процедур у пацієнтів досліджуваної групи спостерігали позитивну динаміку клінічних та біофізичних показників шкіри.

**Недоліки роботи.** Відсутні публікації автора за темою роботи.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Робота виконана на високому професійному рівні, відповідає усім вимогам і може бути представлена в Державну екзаменаційну комісію для захисту.

**Рецензент**

**проф. Римма ЄРЬОМЕНКО**

«12» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг з протоколу  
засідання кафедри косметології і ароматології НФаУ  
№ 5 від 15 грудня 2022 року**

**Голова:** завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Башура О.Г.

**Секретар:** доц. Мартинюк Т.В.

**ПРИСУТНІ:** зав. каф., проф. Башура О.Г., проф. Філіпцова О.В., доц. Кран О.С., доц. Мартинюк Т.В., доц. Шмелькова К.С., доц. Петровська Л.С., доц. Алмакаєв М.С., ас. Миргород В.С.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

**СЛУХАЛИ:** Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «*Вплив естрогенів на процеси старіння шкіри*» здобувача вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску Ірини ГАВВИ

Науковий (-ві) керівник (-ки) проф. Олександр БАШУРА  
Рецензент проф. Римма ЄРЬОМЕНКО

**УХВАЛИЛИ:** Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу 01а дв групи Ірини ГАВВИ

(прізвище, ім'я)

на тему: «*Вплив естрогенів на процеси старіння шкіри*»

**Голова**

завідувач кафедри,  
доктор фарм. наук, проф.

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Олександр БАШУРА

**Секретар**

доцент

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Тетяна МАРТИНЮК

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Ірина ГАВВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я  
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація  
освітньою програмою Технології парфумерно-косметичних засобів  
на тему: Вплив естрогенів на процеси старіння шкіри

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Ольга НАБОКА

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Ірина ГАВВА продемонструвала гарні знання в сфері практичної косметології та справилась з поставленою задачею, виявивши при цьому здібності до проведення самостійних досліджень.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Олександр БАШУРА

«09» грудня 2022 р.

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Ірина ГАВВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри  
косметології і ароматології

\_\_\_\_\_

Олександр БАШУРА

«15» грудня 2022 р.

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор медичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Наталія БЕЗДІТКО/