



Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal
Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)
1680-3051 (Online)

Засновник і видавець
ТОВ «МОРІОН»

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5490 від 22.06.2017 р.

Співзасновник
Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
Виходить 8 разів на рік
Заснований у жовтні 1997 р.

№ 5 (171) 2025

Затверджено

Вченою радою Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Протокол № 6 від 11.06.2025 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович
(головний редактор) (Україна)
Березін Олександр Євгенійович (Україна)
Валіпур Аршанг (Австрія)
Гіббс Тревор (Великобританія)
Губергріц Наталя Борисівна (Україна)
Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)
Фльор-Генрі П'єр (Канада)

Редакційна рада:

Волосовець Антон Олександрович (Україна)
Коваленко Володимир Миколайович (Україна)
Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)
Корнацький Василь Михайлович (Україна)
Морозова Ольга Григорівна (Україна)
Негріч Тетяна Іванівна (Україна)
Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)
Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)
Слонетський Борис Іванович (Україна)
Соколова Лариса Іванівна (Україна)

Завідуюча редакцією

Хоморецька Івета Борисівна

Editorial board:

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)
Berezin Alexander E. (Ukraine)
Valipour Arschang (Austria)
Gibbs Trevor (Great Britain)
Gubergits Natalya B. (Ukraine)
Ivanov Dmitry D. (Ukraine)
Flor-Henry Pierre (Canada)

Editorial council:

Volosovets Anton O. (Ukraine)
Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)
Kozyolkina Olexander A. (Ukraine)
Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)
Morozova Olga G. (Ukraine)
Nehrych Tetyana I. (Ukraine)
Nicolaidis Andrew N. (Cyprus)
Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)
Slonetsky Boris I. (Ukraine)
Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretska Ivetta B.

Київ • МОРІОН • 2025

З ТУРБОТОЮ ПРО ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Дисменорея: патогенез, резистентність до терапії
та нові клінічні докази

Г.І. Резніченко, О.О. Гордійчук, Р.А. Турсунов, Н.Ф. Одінасєва5

СУЧАСНА ГІНЕКОЛОГІЯ. ВИКЛИКИ ТА РІШЕННЯ

Попередження рецидивів та хронізації запальних
захворювань органів малого таза. Модельні клінічні випадки
та огляд медичної літератури

Є.І. Костенко, У.І. Боцюк 11

Оптимізація очікуваної тактики при фолікулярних кістах
з метою зменшення симптомів і прискорення регресії

Ю.М. Мельник, М.М. Криворук 17

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Вільні радикали як об'єкт спрямованої нейропротекторної дії
в неврології: як розірвати «зачароване коло» ішемічного каскаду

С.Г. Бурчинський25

Топірамат у міждисциплінарній практиці: сучасні показання
та оптимальні клінічні сценарії застосування

Л.Б. Мар'єнко 31

Німесулід: запитання та відповіді38

Фармакотерапія розладу з дефіцитом уваги та гіперактивності.
У фокусі уваги атомоксетин

І.А. Марценковський, І.І. Марценковська, Г.В. Макаренко42

Запаморочення під контролем:

від міфів до стійкості рожевого фламінго

Т.Л. Можина47

Біластин — надійний супутник пацієнта з алергічним ринітом:
сучасна доказова база та клінічне обґрунтування52

Невідкладні стани на відкритому просторі.

Що потрібно знати і вміти?

І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, І.В. Вербицький,
О.В. Іващенко, О.Г. Крамарєва, А.В. Бойко57

Сучасні міжнародні стандарти хірургічного лікування
пахвинних гриж (огляд літератури)

В.В. Скиба, В.Я. Стадник, І.В. Яцишин, О.В. Іванько, Н.В. Войтюк61

Хвороба Лайма: комплексний погляд на проблему

М.В. Пацеля, Є.М. Міхньова, Е.О. Мурзіна,
К.О. Бардова, О.В. Гаврилюк, Ю.В. Щербакіова,
В.М. Боровиков, О.О. Яворовська65

Ліпосомальні пегільовані форми препаратів у подоланні
хімієрезистентності місцево-поширеного раку молочної залози

О.В. Мовчан, А.О. Ляшенко 71

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінка ефективності інтраназального використання
розчину колоїдного срібла Дефлю® Сільвер Ніс
у комплексному лікуванні гострого вірусного риносинуситу
середньо-тяжкого перебігу для профілактики
бактеріальних ускладнень

Ю.В. Деєва75

Диклофенак vs лорноксикам у системній анальгезії:
доказовість, керованість, зручність. Чому Диклоберл® —
прагматичний вибір щоденної практики

Є.Д. Єгудіна84



Дисменорея: патогенез, резистентність до терапії та нові клінічні докази

Г.І. Резніченко¹, О.О. Гордійчук², Р.А. Турсунов³, Н.Ф. Одінаєва⁴

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

³Таджицький національний університет, Душанбе, Таджикистан

⁴Міський центр здоров'я «Істіклол», Душанбе, Таджикистан

Анотація. Дисменорея є однією з найпоширеніших гінекологічних проблем, що значно впливає на якість життя жінок репродуктивного віку, зумовлюючи втрату працездатності та зниження соціальної активності. Патогенез дисменореї багатофакторний, із залученням простагландинопосередкованих механізмів, локального запалення та гормональної регуляції. Резистентність, особливо до прогестинів, є поширеною проблемою при тривалому лікуванні, що обмежує ефективність стандартних гормональних методів. Нещодавно проведене рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в Японії вперше надало високоякісні докази ефективності комбінації естетролу (15 мг) та дроспіренону (3 мг) у циклічному режимі (препарат Дровеліс) для лікування як первинної, так і вторинної дисменореї. Через 16 тиж терапія забезпечила статистично значуще зниження інтенсивності болю за шкалою Narada, покращення показників якості життя та мінімальний вплив на параметри гемостазу. Особливістю естетролу є більш стабільна взаємодія з естрогеновими рецепторами та менша схильність до індукції десенситизації, що відкриває перспективи для довготривалого застосування без втрати ефективності. Отримані дані розширюють терапевтичні можливості при хронічних формах дисменореї та створюють передумови для подальших досліджень у сфері індивідуалізованої гормональної терапії.

Ключові слова: дисменорея, ендометріоз, патогенез, резистентність до гормональної терапії, естетрол, дроспіренон, Дровеліс, комбіновані пероральні контрацептиви, знеболювальний ефект, якість життя, венозний тромбоз, безпека, клінічні дослідження, Narada score, естрогенові рецептори, резистентність до прогестинів, первинна дисменорея, вторинна дисменорея.

Дисменорея — один із найпоширеніших гінекологічних синдромів, який охоплює значну частину жіночого населення світу та чинить суттєвий вплив на якість життя пацієнток [1, 41]. Соціально-економічні наслідки дисменореї включають пропуски занять у школі, відсутність на роботі, зниження продуктивності та загального рівня функціонування [16, 33].

Патогенез дисменореї досі недостатньо вивчений, що ускладнює розробку ефективних терапевтичних стратегій, особливо у випадках, коли стандартна терапія, зокрема нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), не забезпечує належного полегшення болю [15].

Первинна дисменорея (ПД) проявляється спастичним болем внизу живота, іноді з іррадіацією в попереки чи стегна, та має поширеність у межах 16–90% залежно від популяції та методів оцінки [22, 35]. ПД не проявляється до овуляторних циклів (перші 6–12 міс після менархе), тому підлітки не відчувають дискомфорту на початкових циклах, біль виникає набагато пізніше. Аналогічно, жінки з ановуляторними симптомами не відчувають менструального дискомфорту [8].

Патофізіологічно як ПД, так і вторинна дисменорея (ВД) характеризуються підвищеною продукцією простагландину $F_2\alpha$ (PGF2 α) та простагландину E_2 (PGE2) (співвідношення PGF2 α / PGE2 значно збільшено при ПД), що зумовлює посилення скоротливості міометрія, зменшення маткового кровотоку, ішемію та активацію ноцицептивних шляхів. Крім того, у частини пацієнток формується центральна сенситизація болю, що підвищує ризик розвитку супутніх хронічних больових синдромів, зокрема синдрому подразненого кишечника [9]. З часом ін-

тенсивність симптомів може знижуватися, що пов'язують із вагітністю, застосуванням гормональних контрацептивів, стабілізацією гормонального фону та ефективними методами зниження стресу. Стандартна медикаментозна терапія НПЗП для блокування синтезу простагландинів [27] та комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) для зменшення обсягу менструальних виділень і регуляції циклу демонструють ефективність у 64–100% випадків [38].

На відміну від ПД, яка виникає з початком менструального циклу без органічної патології, має чітку циклічність та пов'язана з менструальним періодом, ВД часто супроводжується постійним або дифузним тазовим болем, що може не збігатися з фазами циклу [20]. Зазвичай вона виникає у жінок віком старше 24 років, у яких раніше не відмічено вираженого менструального болю, і супроводжується такими клінічними ознаками: збільшенням матки, диспареунією, а також відсутністю ефекту від стандартних анальгетиків чи гормональних засобів [17]. Однією з найпоширеніших причин ВД є ендометріоз, при якому ендометріоподібна тканина імплантується за межами порожнини матки, спричиняючи хронічне запалення, фіброз та адгезії. Його частота серед жінок із ВД досягає 70–90% [44].

Больовий синдром зазвичай має циклічний характер, найчастіше досягаючи піку в 1-шу добу менструації та зберігаючись 1–3 дні при ПД або має постійний характер різної інтенсивності при ВД.

Попри високу поширеність і вплив на щоденну активність, дисменорея часто залишається недооціненою та недостатньо лікованою [11]. Це пов'язано з тим, що значна частина молодих жінок не звертаються по медичну

допомогу, що пов'язано з культурними та соціальними установками, які нормалізують менструальний біль або спонукають до його замовчування [41, 2]. Таким чином, значна статистична варіабельність пов'язана з відмінностями в дизайні досліджень, характеристиках досліджуваних популяцій, культурних особливостях та індивідуальному порозі больової чутливості. Найвищу поширеність відзначають у молодих жінок віком до 24 років (70–90%), що може бути зумовлено особливостями гормонального фону в ранній репродуктивний період, стилем життя та психоемоційними чинниками, які впливають на сприйняття та толерантність до болю (таблиця) [7, 12].

Дисменорея є мультифакторним станом, у розвитку якого беруть участь як немодифіковані, так і модифіковані чинники, причому низка з них є спільними для первинної та вторинної її форм. Немодифіковані фактори включають молодий вік (найвища поширеність ПД виявлена у жінок віком до 24 років, тоді як ВД частіше розвивається у старшому репродуктивному віці), обтяжений сімейний анамнез дисменореї, ранній початок менархе (<12 років), тривалі та/або рясні менструації (>7 днів). У жінок, які не народжували, частіше відзначають більш інтенсивний больовий синдром, що пов'язують з підвищеною скоротливою активністю міометрія, вищою продукцією простагландинів та відмінностями в гормональній регуляції. Для ВД специфічними немодифікованими чинниками є наявність структурних або запальних хвороб органів малого таза, таких як ендометріоз, аденоміоз, міома матки, хронічний сальпінгоофорит, поліпи ендометрія, функціональні та органічні кісти яєчників, а також вроджені аномалії розвитку матки [19].

Модифіковані фактори пов'язані з поведінкою та способом життя. Серед них дефіцит або надмірна маса тіла (індекс маси тіла <20 або >30 кг/м²), недостатнє споживання омега-3 поліненасичених жирних кислот, тютюнопаління (нікотин спричиняє вазоконстрикцію і знижує кровопостачання матки), надмірне вживання кофеїну, низька фізична активність, а також хронічний психоемоційний

стрес і депресивні розлади [43]. Психоемоційні чинники здатні модулювати секрецію гонадотропінів, впливати на синтез та дію прогестерону, змінювати рівень простагландинів і, таким чином, впливати на ноцицептивні механізми болю [40].

Враховуючи патогенез, клінічне ведення ВД передбачає першочергово виявлення та лікування основної патології, наприклад, при ендометріозі та міомі матки може включати комбіновану терапію: гормональну супресію (комбіновані контрацептиви, агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), прогестини) або хірургічне лікування з метою видалення вогнищ, при ПД — консервативні методи лікування із застосуванням аналогічних груп препаратів, а також негормональні методи лікування, фізіотерапія.

Попри високу ефективність стандартної терапії дисменореї, існують групи пацієнток, для яких деякі методи є неприйнятними через протипоказання або низьку відповідь на лікування [27]. Це особливо актуально при ВД, коли біль резистентний до консервативного лікування саме за рахунок анатомічних особливостей: мальформації мюллерових проток та інші, фіксована ретроверсія матки, кісти яєчників, внутрішньоматкові спіралі, стеноз шийки матки, оваріоцеле та варикозне розширення інших вен малого таза тощо.

При неефективності НПЗП чи гормональних контрацептивів доцільно розглядати альтернативні або додаткові методи, які можуть бути використані за рахунок препаратів з іншими прогестинами або дозами та видами естрогенів. Це підкреслює необхідність подальших досліджень патогенезу дисменореї та розробки персоналізованих стратегій лікування, що враховують індивідуальні біологічні та психосоціальні фактори.

Сучасні підходи до лікування дисменореї є наступними: фармакологічні, нефармакологічні, хірургічні та інноваційні. Фармакотерапія дисменореї спрямована насамперед на контроль больового синдрому та зменшен-

Таблиця Особливості симптомів первинної та вторинної дисменореї [21, 23]

Параметр	Первинна дисменорея (ПД)	Вторинна дисменорея (ВД)
Час виникнення	Після встановлення овуляторних циклів (6–12 міс після менархе)	Розвивається через кілька років після менархе
Характер болю	Локалізація внизу живота по середній лінії, спазмоподібний, циклічний біль	Хронічний тазовий біль до та під час менструації
Час появи болю	Починається за 1–2 дні до менструації, найсильніший у перший день	Посилюється за 2–3 дні до менструації, погіршується при рясних виділеннях
Тривалість болю	8–72 год	Може тривати довше, залежно від причини
Інтенсивність болю	Від помірного до сильного, іноді як перейми	Часто дуже інтенсивний, виснажливий, обмежує повсякденну активність
Супутні симптоми	Нудота, блювання, діарея, головний біль, запаморочення	Диспареунія, безпліддя, рясні менструальні кровотечі, здуття живота
Психологічні прояви	Нервозність, пригніченість, дратівливість, безсоння	Тривожність, депресія, емоційні розлади
Причини	Надлишкова продукція простагландинів PGF _{2α} та PGE ₂ , підвищений рівень вазопресину	Ендометріоз, аденоміоз, запальні захворювання органів малого таза, міома матки, поліпи ендометрія, вроджені аномалії матки, фіксована ретроверсія, кісти яєчників, внутрішньоматкові засоби, стеноз шийки матки, тазовий варикоцеле
Патофізіологія	Підвищена скоротливість матки та ішемія ендометрія	Патологічні зміни органів малого таза, що впливають на репродуктивну систему
Методи лікування	НПЗП, антипростагландинові препарати, гормональні контрацептиви	Лікування основного захворювання: медикаментозне, хірургічне або комбіноване
Діагностика	Анамнез, клінічний огляд	Гінекологічний огляд, УЗД, гістеросальпінгографія, лабораторні дослідження
Вплив на повсякденне життя	Може суттєво знижувати активність	Часто призводить до пропусків роботи або навчання, погіршення якості життя
Ускладнення	Рідко викликає серйозні ускладнення	Може спричиняти безпліддя або хронічний тазовий біль

ня вираженості запального процесу. Найбільш вивченою групою є НПЗП, які інгібують циклооксигеназу та блокують синтез простагландинів, тим самим знижуючи скоротливу активність міометрія та ішемію тканин [27]. Додатково можуть застосовуватись ацеклофенак та, у певних випадках, міорелаксанти для зменшення вираженості спастичного компонента болю. Вибір конкретного засобу визначається індивідуальними особливостями пацієнтки, супутньою патологією та профілем безпеки. Необхідно враховувати, що існує резистентність до ацетилсаліцилової кислоти (тому що саме її вивчали, але це не виключає резистентності і до інших НПЗП), яка зумовлена генетичними особливостями, проблемами з абсорбцією або іншими метаболічними факторами, що впливають на фармакокінетику препарату [30, 31].

Гормональну терапію застосовують як у лікуванні ПД, так і ВД, особливо при ендометріозі та гормональному дисбалансі. До ефективних методів належать комбіновані пероральні контрацептиви, внутрішньоматкові системи з левоноргестрелом, прогестини, агоністи та антагоністи ГнРГ [1]. Механізм дії цих препаратів полягає у пригніченні овуляції та зменшенні менструальної десквамації ендометрія, що супроводжується зниженням рівня простагландинів та інших медіаторів запалення.

Нефармакологічні методи використовуються як додаткові або альтернативні: регулярна фізична активність, корекція харчування (зменшення вживання трансжирів і збільшення омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК)), методи релаксації (йога, медитація, дихальні практики), а також місцеве теплове лікування, яке доведено знижує інтенсивність болю [36].

Інноваційні та перспективні підходи включають розробку нових протизапальних сполук, таргетних біологічних препаратів, модулаторів цитокінових шляхів і селективних інгібіторів простагландинового каскаду, які можуть забезпечити більш точний вплив на патогенетичні механізми та зменшити побічні ефекти [44].

Стандартним першим кроком у лікуванні ПД є застосування НПЗП та гормональних контрацептивів. НПЗП пригнічують синтез простагландинів — ключових медіаторів скоротливої активності матки і больового синдрому під час менструації. Гормональні контрацептиви регулюють або пригнічують овуляцію та зменшують об'єм менструальної кровотечі, що сприяє зниженню інтенсивності болю. Кокранівський огляд рандомізованих контрольованих досліджень підтвердив високу ефективність НПЗП як терапії 1-ї лінії при ПД. Зокрема, інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) продемонстрували значне зменшення вираженості симптомів при мінімальних побічних ефектах [27]. Для досягнення оптимального ефекту рекомендується починати прийом НПЗП за 1–2 дні до початку менструації [37]. Однак приблизно у 20–25% жінок ці препарати можуть бути неефективними або спричиняти побічні реакції від легких (нудота, запаморочення) до серйозніших (гастроінтестинальні виразки, порушення функції печінки чи нирок, проблеми з кровообігом) [29–31]. Незважаючи на потенційні ризики, короткотривале застосування НПЗП (2–3 дні) зазвичай не викликає тяжких ускладнень [34], і вони залишаються більш ефективними за плацебо в контролі больового синдрому [18].

Аертал® — препарат на основі ацеклофенаку, похідного диклофенаку, що належить до групи НПЗП. Механізм дії ацеклофенаку полягає у пригніченні ферменту ЦОГ, що відповідає за синтез простагландинів, основних медіаторів

запалення, болю та лихоманки. Аертал® (ацеклофенак) є неселективним інгібітором ЦОГ, але з помірною перевагою щодо блокади ізоформи ЦОГ-2 порівняно з класичними неселективними НПЗП, що може зумовлювати дещо покращену переносимість з боку шлунково-кишкового тракту, у 2,5 рази нижчий ризик розвитку шлункових ускладнень порівняно з диклофенаком, нижчий ризик шлунково-кишкової кровотечі при тривалому застосуванні, кращу переносимість при хронічному застосуванні. Цей препарат ефективно зменшує вираженість запалення і болю, що робить його корисним у лікуванні дисменореї [14].

Аертал® добре абсорбується при пероральному прийомі, чинить тривалу дію, що дозволяє застосовувати його двічі на добу для досягнення стабільного терапевтичного ефекту. Для лікування больових синдромів рекомендована доза ацеклофенаку становить 100 мг двічі на добу, але доза може бути індивідуально знижена. Такий режим забезпечує ефективний контроль симптомів з мінімальними побічними реакціями.

Серед інноваційних комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) особливу позицію посідає препарат Дровеліс, унікальний тим, що містить природний естроген естетрол (Е4) у комбінації з дроспіреноном. Цей склад поєднує високу ефективність контрацепції із зниженням ризиком розвитку небажаних ефектів, що часто асоціюються з класичними препаратами на основі етинілестрадіолу. Дровеліс є значним кроком уперед у контрацептивній терапії, поєднуючи природний естроген з високою селективністю та прогестин з вираженими антимінералокортикоїдними та антиандрогенними властивостями. Це забезпечує одночасно високу ефективність контрацепції, покращений профіль безпеки та зниження побічних ефектів, що традиційно асоціюються з гормональними контрацептивами. Цей препарат особливо рекомендовується жінкам із передменструальним синдромом (ПМС) / передменструальним дисфоричним розладом (ПМДР), а також тим, хто потребує кращої переносимості гормональної терапії без втрати контрацептивної ефективності на фоні низьких метаболічних та тромболітичних ризиків.

Естетрол (Е4) — природний, унікальний естроген із тканинно-селективною дією, який продукується виключно плацентою людини в період вагітності. Хімічно він відрізняється від класичних естрогенів (наприклад етинілестрадіолу) структурними особливостями, що визначають його селективність і безпеку. Унікальною фармакодинамічною характеристикою естетролу є його пріоритетна активація ядерних альфа-естрогенових рецепторів (ERα) при мінімальній взаємодії з мембранними рецепторами ER [4, 5]. Ця тканинна селективність знижує активацію позануклеарних швидких сигнальних шляхів, що традиційно асоціюються із підвищеним ризиком тромбозів та онкогенезу [13, 39]. Більш того, естетрол не метаболізується в шкідливі 2- та 4-гідроксильовані метаболіти, які утворюються при перетворенні етинілестрадіолу в печінці і мають пряму кореляцію з активацією тромбозитарної агрегації та ризиком кардіоваскулярних ускладнень [5, 13, 28]. Комбінація естетролу та дроспіренону в препараті Дровеліс забезпечує збалансований вплив на репродуктивну систему та системний метаболізм. За рахунок тканинно-селективної дії естетролу знижується ризик тромбоемболії, порушень ліпідного профілю, негативного впливу на печінку та серцево-судинну систему, які притаманні традиційним КПК із етинілестрадіолом [5, 28].

Клінічні дослідження, зокрема рандомізовані контрольовані дослідження фази III, підтвердили, що естетрол

у комбінації з дроспіреноном забезпечує достатній контроль циклу [23, 24].

Дроспіренон — синтетичний прогестин, структурно близький до спіролактону, із яскраво вираженою антимінералокортикоїдною активністю. Цей ефект блокує альдостеронові рецептори, що веде до зниження затримки рідини і натрію в організмі, допомагаючи запобігти таким частим побічним ефектам КПК, покращуючи якість життя жінок під час застосування контрацептивів, особливо з масталгією, акне або ПМС, або тих, хто боїться збільшення маси тіла [42]. Крім того, дроспіренон має антиандрогенні властивості, знижуючи вплив тестостерону на сальні залози і шкіру, що зумовлює зменшення вираженості себореї, акне та загальне поліпшення стану шкіри [3]. Ці властивості роблять дроспіренон оптимальним компонентом для пацієнток із ПМС та ПМДР, адже препарат позитивно впливає не лише на фізичні симптоми, але й на емоційний фон, знижуючи тривожність, депресію та дратівливість, які часто супроводжують ПМДР [25, 26].

У великих рандомізованих клінічних дослідженнях ефективність препарату Дровеліс у запобіганні вагітності перевищувала 99%, а профіль безпеки показав значно нижчу частоту тромбозів порівняно з КПК на основі етинілестрадіолу. Більше того, пацієнтки відзначали поліпшення емоційного та фізичного стану, що підтверджено стандартизованими шкалами якості життя. Естетрол характеризується високою біодоступністю (>90%) і тривалістю напіввиведення близько 28 год, що дозволяє підтримувати стабільний рівень гормону в крові без значних коливань і також сприяє кращій переносимості. Період напіввиведення Дроспіренону становить близько 30–35 год, що забезпечує стабільну прогестагенну дію. Обидва компоненти мінімізують вплив на обмінні процеси печінки та ризик порушень метаболізму, що критично для жінок із підвищеним ризиком розвитку метаболічних і серцево-судинних ускладнень [5, 26].

У 2025 р. опубліковане багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження [32] стало важливим проривом у лікуванні дисменореї завдяки застосуванню комбінації естетролу (15 мг) та дроспіренону (3 мг) — препарату Дровеліс. Це дослідження стало першим, що продемонструвало клінічно значущий і статистично підтверджений ефект комбінації естетролу з дроспіреноном як інноваційної гормональної терапії у жінок репродуктивного віку з ПД та ВД. Дизайн дослідження включав 162 пацієнтки японського походження з підтвердженим діагнозом дисменореї, які отримували Дровеліс у циклічному режимі протягом 16 тиж, із подальшим 36-тижневим відкритим продовженням для групи, що починала із плацебо. За результатами подвійного сліпого періоду виявлено, що терапія Дровелісом забезпечує суттєве зниження максимальної інтенсивності менструального болю на 2,3 бала за шкалою Харади, що значно перевищує зниження на 1,4 бала у групі плацебо ($p < 0,001$). Важливо, що 64,3% пацієнток, які отримували препарат, досягли клінічно значущого зменшення вираженості болю (≥ 2 бали) порівняно з лише 28,4% у контрольній групі. Клінічний вплив препарату Дровеліс виходить за межі простого зменшення вираженості болю. Об'єктивні гінекологічні оцінки свідчили про покращення таких параметрів, як зниження тазової чутливості, покращення рухливості матки та регрес ущільнень у позадувагіналь-

ному просторі — ключових аспектів, що відображають зниження запального та спазматичного компонента патології. Пацієнтки також відзначали значне підвищення якості життя, зокрема зменшення порушень сну та обмежень у повсякденній активності, що є критично важливим для збереження функціональної здатності в робочому і соціальному контексті.

Профіль безпеки препарату заслуговує на окрему увагу. Попри властиві гормональним контрацептивам побічні ефекти, у пацієнток, які отримували Дровеліс, частота виникнення небажаних явищ не перевищувала таку плацебо. Важливо, що випадки венозної тромбоемболії не зафіксовані, а вплив на параметри гемостазу був мінімальним, що корелює з унікальним молекулярним профілем естетролу — природного естрогену з тканинно-селективною дією, який не метаболізується у шкідливі окисдовані форми, що пов'язують із підвищеним ризиком тромбозів і канцерогенезу.

Отже, клінічні результати цього дослідження свідчать, що Дровеліс — не просто новий контрацептив, а науково обґрунтований терапевтичний засіб із потенціалом значно покращити лікування дисменореї, особливо у випадках, коли традиційні препарати виявляються недостатньо ефективними або мають неприйнятний профіль ризиків.

Однією з ключових проблем у лікуванні дисменореї є резистентність до гормональної терапії, особливо до прогестинів. Аналіз літератури підтверджує, що приблизно у третини пацієнток застосування КПК або чистих прогестинів не приносить задовільного ефекту, що зумовлено феноменом прогестеронові резистентності. Цей стан пов'язаний з дисфункціональною регуляцією рецепторів прогестерону (PR), хронічним запаленням, порушеннями епігенетичного характеру, надмірною естрогенною активністю й іншими факторами: знижена експресія рецептора PR-В, дефіцит коактиваторів, епігенетичні модифікації, а також порушення в сигнальних шляхах, що регулюють реакцію на прогестерон [5, 6, 10].

На відміну від традиційних естрогенів, естетрол (Е4) демонструє в лабораторних умовах більш стабільну взаємодію з рецепторами й меншу схильність до десенситизації. Хоча наразі ґрунтовних клінічних даних стосовно подолання естрогенної резистентності немає, експериментальні *in vitro* моделі показують, що естетрол може підтримувати стабільний сигнальний каскад, що дає наукову основу для майбутніх клінічних досліджень у пацієнток із хронічними станами, такими як дисменорея або ендометріоз. Це відкриває перспективу для тривалої ефективності терапії без втрати чутливості рецептора — важливої мотивації подальших досліджень у клінічній практиці.

Комбінація естетролу та дроспіренону (Дровеліс) відкриває нові можливості для індивідуалізованого підходу до пацієнток із менструальним болем, з огляду на покращений баланс ефективності і безпеки, а також позитивний вплив на якість життя. Цей проривний підхід відповідає сучасним вимогам доказової медицини та враховує актуальні проблеми ведення дисменореї — хронічного, часто недооціненого стану, що суттєво знижує якість життя мільйонів жінок у світі. Результати нових досліджень мають потенціал змінити стандарти лікування, пропонуючи клініцистам новий інструмент із доведеною ефективністю, що може бути інтегрований у сучасні протоколи ведення пацієнток із ПД та ВД.

Висновки

Дисменорея є однією з найпоширеніших гінекологічних скарг серед жінок репродуктивного віку, проте часто залишається недооціненою як у суспільстві, так і серед медичних фахівців. За епідеміологічними даними, у близько 90% молодих жінок можуть відмічатися симптоми ПД, а ВД найчастіше зумовлена ендометріозом, що значно обмежує фізичну активність, погіршує працездатність і якість життя. Хронічний больовий синдром, пов'язаний із дисменореєю, впливає не лише на репродуктивне здоров'я, а й на психоемоційний стан, соціальну активність та економічну продуктивність жінок. Сучасне ведення пацієнток із дисменореєю потребує багатокompонентного підходу, що враховує як патофізіологію болю, так і потенційні механізми резистентності до гормональної терапії. Дані рандомізованих контрольованих досліджень показали, що комбінація естетролу (E4) 15 мг та дроспіренону (DRSP) 3 мг у циклічному режимі (24/4), як у препараті Дровеліс, забезпечує статистично значуще зниження інтенсивності болю, покращення якості життя та об'єктивних гінекологічних показників у жінок із як ПД, так і ВД. Естетрол, на відміну від етинілестрадіолу, має селективний та фізіологічно ближчий механізм дії на естрогенові рецептори, з меншим впливом на печінковий синтез факторів згортання крові та потенційно нижчим ризиком венозних тромбоемболій. Експериментальні дані свідчать про меншу схильність до виклику десенситизації рецепторів, що робить можливим підтримання терапевтичного ефекту в довготривалій перспективі — важлива перевага при лікуванні хронічних гінекологічних станів. Профіль безпеки Дровелісу є сприятливим: у клінічних дослідженнях не зафіксовано випадків венозної тромбоемболії. У разі вираженого гострого болю на початку лікування або при супутньому міофасціальному синдромі може бути доцільним короткострокове застосування НПЗП, зокрема Аертал®, для зниження інтенсивності запального компонента болю.

Отже, Дровеліс відкриває нові можливості в менеджменті дисменореї, поєднуючи ефективний контроль симптомів, сприятливий профіль безпеки та потенціал подолання гормональної резистентності, що робить його перспективним вибором для тривалої персоналізованої терапії.



Список використаної літератури

1. ACOG (2018) ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet. Gynecol.*, 132(6): e249–e258. doi: 10.1097/AOG.0000000000002978.
2. Armour M., Parry K., Manohar N. et al. (2019) The Prevalence and Academic Impact of Dysmenorrhea in 21,573 Young Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Womens Health*, 28(8): 1161–1171. doi: 10.1089/jwh.2018.7615.
3. Battipaglia C., Fellicello L., Genazzani A.D. et al. (2023) Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 19(12): 871–879. doi.org/10.1080/17425255.2023.2279752.
4. Benoit T., Valera M.C., Fontaine C. et al. (2017) Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor Activation. *Am. J. Pathol.*, 187(11): 2499–2507. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.07.013.
5. Bitzer J., Bouchard C., Zatik J. et al. (2024) Effects of E4/DRSP on self-reported physical and emotional premenstrual and menstrual symptoms: data from the phase 3 clinical trial in Europe. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 29(4): 150–159. doi.org/10.1080/13625187.2024.2359117.
6. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C. et al. (2019) Endometriosis. *Endocr. Rev.*, 40(4): 1048–1079. doi: 10.1210/er.2018-00242.
7. Burnett M., Lemyre M. (2017) No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 39(7): 585–595. doi: 10.1016/j.jogc.2016.12.023.
8. Clemenza S., Vannuccini S., Capezzuoli T. et al. (2021) Is primary dysmenorrhea a precursor of future endometriosis development? *Gynecol. Endocrin.*, 37: 287–293. doi: 10.1080/09513590.2021.1878134.
9. Dawood M.Y. (2006) Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet. Gynecol.*, 108(2): 428–441. doi: 10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c.
10. Donne J., Dolmans M.M. (2021) Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *J. Clin. Med.*, 10(5): 1085. doi: 10.3390/jcm10051085.
11. Feng X., Wang X. (2018) Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: a network meta-analysis. *Mol. Pain*, 14: 1744806918770320. doi: 10.1177/1744806918770320.
12. Francavilla R., Petraroli M., Messina G. et al. (2023) Dysmenorrhea: epidemiology, causes and current state of the art for treatment. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 50: 274. doi: 10.31083/j.ceog5012274.
13. Frizzetti F., Fidecchi T., Guevara M.M.M., Simoncini T. (2021) Estetrol: A New Choice for Contraception. *J. Clin. Med.*, 10(23): 5625. doi.org/10.3390/jcm10235625.
14. Grover A., Pawar E., Singh G.K. et al. (2022) Acedofenac, a preferential COX-2 inhibitor — appraisal of safety and tolerability. *J. Evolution Med. Dent. Sci.*, 11(07): 690698. DOI: 10.14260/jemds.v11i7.148.
15. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. (2015) What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum. Reprod. Update*, 21(6): 762–778. doi: 10.1093/humupd/dmv039.
16. Ju H., Jones M., Mishra G. (2014) The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol. Rev.*, 36: 104–113. doi: 10.1093/epirev/mxt009.
17. Kartal Y.A., Akyuz E.Y. (2018) The effect of diet on primary dysmenorrhea in university students: a randomized controlled clinical trial. *Pak. J. Med. Sci.*, 34: 1478–1482. doi: 10.12669/pjms.346.16477.
18. Kashefi F., Khajehei M., Tabatabaei-Hehr M. et al. (2014) Comparison of the effect of ginger and zinc sulfate on primary dysmenorrhea: a placebo-controlled randomized trial. *Pain Manage Nurs.*, 15: 826–833. doi: 10.1016/j.pmn.2013.09.001.
19. Koren G., Ormoy A. (2018) Clinical implications of selective serotonin reuptake inhibitors-selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors pharmacogenetics during pregnancy and lactation. *Pharmacogenomics*, 19: 1139–1145. doi: 10.2217/pgs-2018-0076.
20. Kossai M., Penault-Llorca F. (2020) Role of hormones in common benign uterine lesions: endometrial polyps, leiomyomas, and adenomyosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1242: 37–58. doi: 10.1007/978-3-030-38474-6_3.
21. Krzemińska P., Kołodziej J., Biniewicz A. (2024) Primary and secondary dysmenorrhea: symptoms, risk factors, diagnosis, and treatment — review. *Quality Sport*, 21: 53346. doi: 10.12775/QS.2024.21.53346.
22. Latthe P., Mignini L., Gray R. et al. (2006) Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*, 332(7544): 749–755. doi: 10.1136/bmj.38748.697465.55.
23. Lee J.Y., Kim J.H., Lee I.S. (2019) A literature review on syndrome differentiation of dysmenorrhea. *J. Korean Obstet. Gynecol.*, 32: 48–72. DOI: 10.15204/JKOBGY.2019.32.1.048.
24. Lee A., Syed Y.Y. (2022) Drugs (2022) 82: 1117–1125 Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. *Adis J.* doi.org/10.6084/m9.figshare.19768738.v1.
25. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. (2012) Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
26. Ma S., Song S.J. (2023) Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 6(6): CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub5.
27. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. (2015) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015(7): CD001751. doi: 10.1002/14651858.CD001751.pub3.
28. Mawet M., Maillard C., Klipping C. et al. (2015) Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 20(6): 463–475. doi: 10.3109/13625187.2015.1068934.
29. Nie W., Xu P., Hao C. et al. (2020) Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(19): e19881. doi: 10.1097/MD.00000000000019881.

30. Oladosu F.A., Tu F.F., Hellman K.M. (2018) Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 218(4): 390–400. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.108.
31. Oladosu F.A., Tu F.F., Hellman K.M. (2018) Abdominal skeletal muscle activity precedes spontaneous menstrual cramping pain in primary dysmenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 91: e1–e7.
32. Osuga Y., Kobayashi T., Hirakawa A. et al. (2025) Efficacy and safety of estetrol (15 mg)/drospirenone (3 mg) combination in a cyclic regimen for the treatment of primary and secondary dysmenorrhea: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. *Fertil. Steril.*, 123(4): 700–708. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.11.003.
33. Ozder A., Salduz Z. (2020) The prevalence of dysmenorrhea and its effects on female university students' quality of life: what can we do in primary care. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 13: 6496–6505.
34. Özgül S., Üzelpasaci E., Orhan C. et al. (2018) Short-term effects of connective tissue manipulation in women with primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Complement. Ther. Clin. Pract.*, 33: 1–6. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.07.007.
35. Pramanik P., Pramanik P. (2023) Association of psychological distress with primary dysmenorrhea among adolescents living in West Bengal, India. *Asian J. Med. Health*, 21: 92–101. DOI: 10.9734/AJMAH/2023/v21i8842.
36. Proctor M.L., Murphy P.A. (2001) Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3: CD002124. doi: 10.1002/14651858.CD002124.
37. Sohail R., Mathew M., Patel K.K. et al. (2023) Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract: a narrative review. *Cureus*, 15: e37080. doi: 10.7759/cureus.37080.
38. Tu C.H., Lin C.L., Yang S.T. et al. (2020) Hormonal contraceptive treatment may reduce the risk of fibromyalgia in women with dysmenorrhea: a cohort study. *J. Pers. Med.*, 10: 280. doi: 10.3390/jpm10040280.
39. Valéra M.C., Noirrit-Esclassan E., Dupuis M. et al. (2018) Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol. Cell Endocrinol.*, 477: 132–139. doi: 10.1016/j.mce.2018.06.010.
40. Wang Y.J., Wang Y.Z., Yeh M.L. (2016) A prospective comparison study of heart rate variability during menses in young women with dysmenorrhea. *Biol. Res. Nurs.*, 18: 465–472. doi: 10.1177/1099800416640875.
41. WHO statement on menstrual health and rights 50th session of the Human Rights Council Panel discussion on menstrual hygiene management, human rights and gender equality 22 June 2022. www.who.int/news/item/22-06-2022-who-statement-on-menstrual-health-and-rights.
42. Wiegatz L., Kuhl H. (2006) Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 11(3): 153–161. doi: 10.1080/13625180600772741.
43. Wiest E.F., Walsh-Wilcox M.T., Walker M.K. (2017) Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against cigarette smoke-induced oxidative stress and vascular dysfunction. *Toxicol. Sci.*, 156: 300–310. doi: 10.1093/toxsci/kfw255.
44. Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K. et al. (2018) Endometriosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 4(1): 9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5.

Dysmenorrhea: Pathogenesis, Therapy Resistance, and New Clinical Evidence

H.I. Reznichenko¹, O.O. Gordiichuk², R.A. Tursunov³, N.F. Odinaeva⁴

¹Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, Ukraine

²National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

³Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan

⁴City Health Center «Istiklol», Dushanbe, Tajikistan

Abstract. Dysmenorrhea is one of the most prevalent gynecological conditions, significantly affecting the quality of life of women of reproductive age, leading to work productivity loss and reduced social activity. Its pathogenesis is multifactorial, involving prostaglandin-mediated mechanisms, local inflammation, and hormonal regulation. Resistance, particularly to progestins, is a common challenge during long-term treatment, limiting the efficacy of standard hormonal approaches. A recently conducted randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Japan has, for the first time, provided high-quality evidence supporting the efficacy of the cyclic regimen combining estetrol (15 mg) and drospirenone (3 mg) (Drovelis®) for both primary and secondary dysmenorrhea. After 16 weeks, therapy achieved a statistically significant reduction in pain intensity measured by the Harada score, improvements in quality-of-life indicators, and minimal impact on hemostatic parameters. Estetrol demonstrates more stable interaction with estrogen receptors and a lower tendency to induce desensitization, which supports the potential for long-term use without loss of efficacy. These findings expand therapeutic options for chronic forms of dysmenorrhea and provide a basis for further research in individualized hormonal therapy.

Key words: dysmenorrhea, endometriosis, pathogenesis, resistance to hormonal therapy, estetrol, drospirenone, Drovelis®, combined oral contraceptives, analgesic effect, quality of life, venous thrombosis, safety, clinical trials, Harada score, estrogen receptors, progestin resistance, primary dysmenorrhea, secondary dysmenorrhea.

Інформація про авторів:

Резніченко Галина Іванівна — докторка медичних наук, професорка кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Запоріжжя, Україна, заслужена лікарка України, голова Запорізького осередку Асоціації акушерів-гінекологів України. E-mail: reznichenkog17@gmail.com

Гордіичук Ольга Олександрівна — лікарка-неврологиня, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри неврології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

Турсунов Рустам Абдусаматович — кандидат медичних наук, заступник декана з науки та міжнародних зв'язків медичного факультету Таджицького національного університету, Душанбе, Таджикистан. orcid.org/0000-0002-5518-6258

Одінаєва Нігіна Фарходовна — докторка медичних наук, лікарка акушерка-гінекологиня відділення реанімації міського центру здоров'я «Істиклол», Душанбе, Таджикистан. orcid.org/0009-0009-5542-4234

Information about the authors:

Reznichenko Halyna I. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, Ukraine, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Zaporizhia Branch of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. E-mail: reznichenkog17@gmail.com

Gordiichuk Olha O. — PhD, neurologist, Department of Neurology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Tursunov Rustam A. — MD, CSc, Deputy Dean for Science and International Relations of the Medical Faculty of the Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan. orcid.org/0000-0002-5518-6258

Odinaeva Nigina F. — MD, DSc, obstetrician-gynecologist of the Department Resuscitation of the City Health Center «Istiklol», Dushanbe, Tajikistan. orcid.org/0009-0009-5542-4234

Надійшла до редакції/Received: 11.08.2025

Прийнято до друку/Accepted: 13.08.2025