

Ефективна, безпечна і раціональна фармакотерапія ендогенного дефіциту прогестерону

В.І. Опришко, В.Й. Мамчур, Д.С. Носівець, Г.В. Прохач, Г.С. Курт-Аметова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

На сьогодні найбільш частим ускладненням фармакотерапії є алергічна реакція, так звана лікарська, або медикаментозна, алергія. Алергічну реакцію можуть викликати як діючі речовини, так і допоміжні компоненти, що входять до складу препарату для забезпечення певної лікарської форми і його фізико-хімічних властивостей. Для вагінальних препаратів прогестерону характерна велика різноманітність лікарських форм: гелі, таблетки і желатинові капсули для інтравагінального введення. Відомо, що безпека й ефективність фармакотерапії залежать від активної діючої речовини, лікарської форми та основи препарату для інтравагінального введення, а також показників прихильності до медикаментозної терапії. Водночас основа (допоміжні речовини) може слугувати причиною розвитку побічних реакцій. Авторами статті на підставі аналітичного огляду вітчизняної та зарубіжної літератури проаналізовано ефективну, безпечну і раціональну фармакотерапію ендогенного дефіциту прогестерону.

Показано, що для поліпшення біодоступності натурального прогестерону сьогодні застосовують мікронізацію – спосіб підвищення розчинності за допомогою зменшення розміру часток лікарської речовини. Завдяки високому ступеню розчинності речовини знижується ризик можливих побічних ефектів, що дозволяє збільшити безпеку препарату.

Описано особливості лікарських форми для вагінального введення. На підставі проведеного аналізу різних форм прогестерону обґрунтовано клінічну ефективність натурального прогестерону для вагінального введення.

Авторами встановлено, що застосування прогестерону в сублінгвальної і вагінальної формах є найбільш раціональним з точки зору зручності, ефективності та безпеки.

Ключові слова: лікарська алергія, прогестерон, сублінгвальна лікарська форма, вагінальна лікарська форма, біодоступність лікарських речовин.

Effective, safe and rational pharmacotherapy of endogenous progesterone deficiency

V.I. Opryshko, V.I. Mamchur, D.S. Nosivets, A.V. Prokhach, A.S. Kurt-Ametova

Today, the most frequent complication of pharmacotherapy is an allergic reaction, the so-called drug or drug allergy. An allergic reaction can be caused both by the active ingredients and by the excipients included in the composition of the drug to provide a certain dosage form and its physicochemical properties. Vaginal progesterone preparations are characterized by a large variety of dosage forms: gels, tablets and gelatin capsules for intravaginal administration. It is known that the safety and efficacy of pharmacotherapy depend on the active substance, the dosage form, and the base of the intravaginal preparation, as well as the indices of adherence to medication therapy. At the same time, the base - excipients can cause the development of adverse reactions.

The authors of the article, based on an analytical review of domestic and foreign literature, analyzed effective, safe and rational pharmacotherapy of endogenous progesterone deficiency.

It is shown that micronization is currently used to improve the bioavailability of natural progesterone – a method of increasing solubility by reducing the particle size of the drug substance. Due to the high solubility of the substance, the risk of possible side effects is reduced, which allows increasing the safety of the drug.

The peculiarity of the dosage form for vaginal administration is described. On the basis of the analysis of various forms of progesterone, the clinical efficacy of natural progesterone for vaginal administration has been substantiated.

The authors found that the use of progesterone in sublingual and vaginal forms is the most rational in terms of convenience, efficacy and safety.

Keywords: drug allergy, progesterone, sublingual dosage form, vaginal dosage form, bioavailability of medicinal substances.

Эффективная, безопасная и рациональная фармакотерапия эндогенного дефицита прогестерона

В.И. Опришко, В.И. Мамчур, Д.С. Носивец, А.В. Прохач, А.С. Курт-Аметова

На сегодня наиболее частым осложнением фармакотерапии является аллергическая реакция, так называемая лекарственная, или медикаментозная, аллергия. Алергическую реакцию могут вызывать как действующие вещества, так и вспомогательные компоненты, входящие в состав препарата для обеспечения определенной лекарственной формы и его физико-химических свойств. Для вагинальных препаратов прогестерона характерно большое разнообразие лекарственных форм: гели, таблетки и желатиновые капсулы для интравагинального введения. Известно, что безопасность и эффективность фармакотерапии зависят от активного действующего вещества, лекарственной формы и основы препарата для интравагинального введения, а также показателей приверженности медикаментозной терапии. В то же время основа (вспомогательные вещества) может служить причиной развития побочных реакций.

Авторами статьи на основе аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы проанализирована эффективная, безопасная и рациональная фармакотерапия эндогенного дефицита прогестерона.

Показано, что для улучшения биодоступности натурального прогестерона сегодня применяется микронизация – способ повышения растворимости с помощью уменьшения размера частиц лекарственного вещества. Благодаря высокой степени растворимости вещества снижается риск возможных побочных эффектов, что позволяет увеличить безопасность препарата.

Описана особенность лекарственной формы для вагинального введения. На основе проведенного анализа различных форм прогестерона обоснована клиническая эффективность натурального прогестерона для вагинального введения.

Авторами установлено, что применение прогестерона в сублінгвальної і вагінальної формах является наиболее рациональным с точки зрения удобства, эффективности и безопасности.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, прогестерон, сублінгвальная лекарственная форма, вагинальная лекарственная форма, биодоступность лекарственных веществ.

Відомо, що клінічна ефективність препарату ґрунтується на доведеній безпеці лікарських засобів. За даними різних досліджень, проведених у США і Канаді, побічні реакції при фармакотерапії посідають 5-е і 6-е місце у структурі смертності населення (J. Lazaoui зі співавт., 1998; В.К. Лепашин, А.В. Астахова, 2004; В.П. Вікторов зі співавт., 2007). Частота розвитку побічних реакцій при застосуванні лікарських препаратів досягає 17% у госпіталізованих хворих і 4–6% – в амбулаторних [1].

На сьогодні найбільш частим ускладненням фармакотерапії є алергічна реакція, так звана лікарська, або медикаментозна, алергія. Це підвищена специфічна імунна реакція організму на повторне введення лікарського препарату, яка супроводжується загальними або місцевими клінічними проявами. За даними Д.К. Новікова та співавт. (2012), лікарська алергія зустрічається частіше у жінок у віці 31–40 років, а серед міського населення – у 30 жінок і 14,2 чоловіків на 1000 осіб, водночас у сільського – у 20,3 та 11 на 1000 осіб відповідно [2].

Алергічну реакцію можуть викликати як діючі речовини, так і допоміжні компоненти, що входять до складу препарату для забезпечення певної лікарської форми і його фізико-хімічних властивостей.

Розглянемо це на прикладі препаратів прогестерону. Прогестерон незаперечно є головним гормоном вагітності, за допомогою якого жінки виношують плід. На сьогодні не викликає сумнівів доцільність нормалізації рівня прогестерону в усіх клінічних ситуаціях, що супроводжуються дефіцитом даного гормону: прогестеронова недостатність не тільки створює передумови для невиношування вагітності і ПР, але й зумовлює підвищення ризику розвитку раку грудної залози, тромбоемболій у матері, а також може мати негативні наслідки для здоров'я новонародженого.

Сьогодні в клінічній практиці найчастіше для доставки прогестерону в системний кровотік застосовують інтравагінальний шлях введення, позаяк він має низку переваг: відсутність ефекту першого проходження через печінку, відносно велика площа всмоктування (80–110 см²), багата васкуляризація і порівняно низька ферментативна активність вагінального виділення [3].

Для вагінальних препаратів прогестерону характерна велика різноманітність лікарських форм: гелі, таблетки і желатинові капсули для інтравагінального введення. Відомо, що безпека й ефективність фармакотерапії залежать від активної діючої речовини, лікарської форми та основи препарату для інтравагінального введення, а також показників прихильності до медикаментозної терапії. Водночас основа (допоміжні речовини), як уже було відзначено вище, може слугувати причиною розвитку побічних реакцій. Так, однією з лікарських форм прогестерону є вагінальні *м'які желатинові капсули*, які містять рідку масляну фазу. До недоліків такої лікарської форми можна віднести не тільки відсутність виражених біоадгезивних властивостей, наявність додаткових компонентів, витікання вмісту капсули, що створює незручності при застосуванні, але і те, що в якості рідкої масляної фази виробники можуть використовувати арахісову олію.

У желатинових капсулах прогестерону для перорального застосування також використовують рослинні олії, в тому числі і з арахісу. Здавалося б, що в цьому поганого? Навпаки, це ж натуральний продукт! Адже арахіс широко використовується в їжу. За даними FDA (2020), щорічно близько 30 тис. осіб у США потребують невідкладної допомоги, а 150 вмирають через алергічні реакції на харчові продукти. При цьому вісім основних продуктів харчування – молоко, яйця, риба, ракоподібні молюски, горіхи, арахіс, пшениця і соєві боби – викликають 90% випадків харчової алергії, а алергія на арахіс є головною причиною смерті, пов'язаної з харчовою анафілаксією у США. Також слід зазначити, що кількість ді-

тей у США з алергією на арахіс з 1997 до 2018 року збільшилася більш ніж утричі, арахіс лідує серед інших продуктів, що викликають алергію [4].

Можливо, це пояснюється збільшенням вживання арахісу в їжу, дуже часто у замаскованій формі. Рання сенсibiliзація була описана у немовлят, які ніколи не вживали арахіс у звичайній формі, але в яких була очевидна сенсibiliзація внутрішньоутробно або через материнське молоко, що містить рослинні жири (арахісову олію), або через лікарські препарати в масляному розчині. Але таким лікарським препаратом у вагітної найчастіше якраз і буде прогестерон, який застосовують тривало при веденні вагітних із загрозою невиношування. Прогестерон у желатинових капсулах, де основою є арахісова олія! Адже недарма фармацевтична компанія-виробник оригінального препарату після тривалих досліджень замінила арахісову на соняшникову олію, яка не має високого ризику алергогенності. Проте це не збільшило і без того низьку біодоступність желатинових капсул прогестерону. Лікар повинен знати це і розуміти. Адже, призначаючи прогестерон, він повинен пам'ятати не тільки про безпеку жінки, але й про безпеку майбутньої дитини, про якість її життя у подальшому! Про це слід задуматися!

У зв'язку з тим, що за останні 15 років алергія на арахіс стала серйозною алергологічною проблемою, FDA були розроблені рекомендації щодо впровадження в раціон немовлят арахісу. Так, було зазначено, що упаковка продуктів дитячого харчування, які містять арахіс, повинна обов'язково включати цю інформацію. Поточні рекомендації FDA говорять, що деякі діти з групи ризику повинні вживати продукти, які містять арахіс, на ранньому етапі для запобігання харчової алергії, що може бути відображено на упаковці. У заяві також зазначається, що «для немовлят з тяжкою екземою та/або алергією на яйця, які вже їдять тверду їжу, введення продуктів, що містять мелений арахіс, у віці від 4 до 10 місяців і подальше вживання може знизити ризик розвитку алергії на арахіс. Якщо у вашої дитини тяжка форма екземи і/або алергії на яйця, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж давати їжу, що містить мелений арахіс» [5, 6].

Крім того, FDA навіть схвалила перший препарат для лікування алергії на арахіс – ОІТ (оральна імунотерапія) – Palforzia. Відзначено, що Palforzia не слід призначати пацієнтам з неконтрольованою астмою, не можна використовувати для екстреного лікування алергічних реакцій, зокрема анафілаксії. Крім того, FDA вимагає, щоб пацієнти вживали першу дозу цього препарату і кожну збільшену дозу під наглядом у сертифікованому медичному центрі, а лікарі та їхні пацієнти повинні брати участь у спеціальній програмі безпеки [7].

Проте сам прецедент створення такого препарату свідчить про те, наскільки серйозне сьогодні ставлення до алергії на арахіс і його продукти. При цьому необхідно розуміти, що оральна імунотерапія Palforzia не має нічого спільного із застосуванням препаратів з арахісовою олією як з допоміжною речовиною!

Слід зазначити, що в країнах Європи також здійснюється регуляція застосування арахісової олії як у косметичних засобах, так і в лікарських препаратах. Зокрема, Науковий комітет з безпеки споживачів (Scientific Committee on Consumer Safety) виніс вердикт: «На сьогодні не існує відомого безпечного порогу, при якому шкіра суб'єктів, які страждають на алергію на арахіс, може безпечно піддаватися впливу білків арахісу. SCCS визнає, що це викликає занепокоєння, але недостатньо даних для визначення безпечного рівня впливу на шкіру несенсибілізованого населення. Однак з урахуванням документально підтверджених безпечних рівнів перорального споживання арахісового білка сенсibiliзованими особами і з урахуванням здатності галузі очищати арахісову олію нижче рівня білка 0,5 ppm, SCCS може прийняти це значення як максимально допустиму концентрацію в рафінованій арахісовій олії» [8].

Максимальні концентрації в крові при застосуванні різних препаратів прогестерону орально/сублінгвально

Препарат	Доза	C max
Утрожестан (соняшникова олія)	200 мг	11,75 нг/мл через 2 год
Прогіном ОВО (арахісова олія)	200 мг	11,75 нг/мл через 2 год
Лютеїна сублінгвально	100 мг	C _{ср} = 13,5 нг/мл C max(17,6±3,8 нг/мл) через 30 хв

Іншими словами, в медицині і косметології рекомендують застосовувати тільки рафіновану арахісову олію зі строго контрольованою кількістю арахісового білка – головного алергічного компонента. Але в інструкції до препаратів якраз і немає цієї інформації, в допоміжних речовинах позначається просто арахісова олія. І тут вже стоїть питання довіри до виробника, питання ризиків, пов'язаних зі здоров'ям як жінки, так і дитини. Адже наявність арахісової олії у вагінальних свічках може призводити до виникнення у сенсibilізованих жінок алергічного вагініту (не бактеріального), тобто місцевої алергічної реакції на арахісову олію. А про шкоду для її майбутньої дитини зазначено вище.

Необхідно зауважити, що в Додатку до керівництва Європейської комісії «Допоміжні речовини на етикетці і листку-вкладці до лікарських засобів для людини» зазначено, що якщо в якості допоміжної речовини використовують арахісову олію, то зобов'язані в інструкції вказувати, що цей лікарський препарат не можна застосовувати людям, у яких є алергія на арахіс або сою [9]. Це ще раз підтверджує, наскільки серйозно ставиться до цього питання світове медичне співтовариство.

Основа, або фармацевтична композиція допоміжних речовин (наповнювачів) лікарського препарату, виконує дві основні функції: з одного боку, відповідає за хімічну рівновагу і фізичну стабільність препарату під час його зберігання, з іншого – задає початкову фармакокінетику при використанні препарату, визначаючи час, місце і концентрацію активних речовин у кровотоці – biodostupність. Саме від цього показника значною мірою залежить терапевтичний ефект препарату! Це і швидкість всмоктування, і кількість активної речовини в крові.

Для лікаря завжди дуже важливо отримати достатній терапевтичний ефект, який залежить від високої biodostupності та ефективності препарату. На сьогодні у всьому світі особлива увага приділяється безпеці лікарських засобів. Оскільки в нашій клінічній практиці ми маємо справу з двома суб'єктами (матір'ю і дитиною), то ефективність необхідна для одного, а безпека – для двох.

Для поліпшення biodostupності натурального прогестерону на сьогодні застосовують мікронізацію – спосіб підвищення розчинності за допомогою зменшення розміру часток лікарської речовини. Для призначення мікронізованого препарату прогестерону лікар повинен бути впевнений у його високій biodostupності (збільшена площа всмоктування і ступінь проникнення препарату в судинне русло). А завдяки високому ступеню розчинності речовини знижується ризик можливих побічних ефектів, що дозволяє збільшити безпеку препарату (F.A. Kind et al., 1999). Але тут слід пам'ятати про те, що на biodostupність препарату впливають також допоміжні речовини.

Як впливає масло на biodostupність прогестерону при пероральному вживанні? Як відомо, дуже низька biodostupність прогестерону при пероральному застосуванні пов'язана з тим, що він погано всмоктується з травного тракту і піддається інтенсивному метаболізму, що призводить до майже повної інактивації під час першого проходження через печінку. Прогестерон є ліпофільним з'єднанням, і було висловлено припущення, що суспензія прогестерону в олії може по-

ліпшити його абсорбцію лімфатичною системою, тим самим дозволяючи частині перорального прогестерону обходити перший прохід через печінку і, отже, підвищувати його biodostupність [10]. Але згідно з інструкцією до препаратів прогестерону ми маємо дещо іншу картину (табл. 1).

Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що сублінгвальний шлях таблетованої форми прогестерону – найбільш раціональний вибір: стабільний гормональний фон і відсутність первинного проходження через печінку сприяють максимальній концентрації препарату в плазмі крові з найменшим ризиком розвитку побічних ефектів. Хороший кровообіг слизової оболонки порожнини рота забезпечує швидку резорбцію препарату. Ефект настає вже через 30 хв. Препарат не піддається впливу HCL у шлунку. Сублінгвальний шлях повторює фізіологію в організмі жінки, а завдяки високому ступеню розчинності речовини знижується ризик розвитку можливих побічних ефектів, що дозволяє збільшити безпеку препарату (F.A. Kind et al., 1999).

Сублінгвальна – єдина у світі інноваційна форма мікронізованого прогестерону, яка дозволяє досягти максимальної концентрації у плазмі, уникаючи метаболізму в печінці, допомагаючи досягти як системної дії на організм матері (анксиолітик), так і необхідного позитивного ефекту на розвиток плода.

Для так званої адресної доставки лікарської речовини до органів-мішеней свій вибір слід зупинити на вагінальній формі препарату. FDA затверджено тільки дві лікарські форми прогестерону для цього шляху введення – вагінальні таблетки і/або вагінальний гель – як форми, що забезпечують найбільш високу biodostupність препарату, найвищу концентрацію гормону в крові, а значить і в органах-мішенях (<http://www.accessdata.fda.gov>).

Особливість таблеток і гелю для інтравагінального використання пов'язана з тим, що під час розроблення певної лікарської форми, яку будуть застосовувати через відповідний шлях введення, задіяні спеціальні технології і певні допоміжні речовини, які можуть істотно впливати на фармакологічну активність лікарського засобу та споживчі якості препарату [11].

Відомо, що допоміжний склад і технологія виробництва таблеток Лютеїна (фармацевтична компанія «Адамед», Польща) сприяють підвищенню терапевтичної ефективності основних складових препарату, забезпечують максимальний контакт слизової оболонки піхви з речовинами і достатню тривалість їхньої присутності в порожнині матки, водночас мінімізують роздратування слизової оболонки від лікарського засобу. Зазначені особливості забезпечуються наступними властивостями лікарської форми таблеток:

- компактна подовжена форма таблетки збільшує площу контакту зі слизовою оболонкою: вона зручно розташовується у піхві, мінімізуючи відчуття чужорідного тіла всередині;
- таблетка має гладеньку глянсову поверхню і округлі краї, «ковзає» після введення, не дратуючи слизову оболонку. Ця особливість таблетки обумовлена наявністю в її складі стеарату магнею, який вводиться в кінці технологічного процесу виробництва таблетки. Представ-

Максимальні концентрації у крові при застосуванні різних препаратів прогестерону вагінально

Препарат	Доза	Концентрація у крові	C max
Утрожестан (соняшникова олія)	100 мг	Сср = 9,7 нг/мл	1–3 год
	≥200 мг	~ I триместр вагітності (?)	
Прогіноорм Геста (арахісова олія)	100 мг	Сср = 9,7 нг/мл	2–6 год
	≥200 мг	~ I триместр вагітності (?)	
Лютеїна (суха вагінальна таблетка)	100 мг	Сср = 10,9±4,2 нг/мл (15,1 нг/мл)	6 год
	200 мг	Сср = 9 нг/мл (підтримка 24 год у разі вживання один раз на добу)	2–6 год

ляючи собою сукупність «тонких» частинок, стеарат магнію шарами розподіляється по поверхні «матричної» таблетки: плівка, що утворюється, забезпечує тривалий змащуючий ефект;

- таблетка не розпадається при контакті із залозистим секретом піхви, а починає повільно пошарово розчинятися, що обумовлено її спеціальною структурою. Зокрема, на початковому етапі виробництва вагінальної таблетки створюються дворівневі гранули, які містять активні речовини;
- гранули строго калібрують за розміром («некондиційні» відсіюють), після чого обволікують спеціальною сумішшю (полімолекулярний компонент, розпушувач і зв'язуюча речовина), яка створює структуру «матричної» таблетки: гранули активних речовин скріплюються сполучними «містками». У вологому середовищі ці «містки» починають поступово (пошарово) розчинятися. Ці властивості вагінальних таблеток жорстко контролюються як на етапі виробництва препарату, так і в його готовій лікарській формі.

На фармацевтичному ринку України вагінальні форми прогестерону представлені також м'якими желатиновими капсулами для інтравагінального введення. Як впливає олія на біодоступність прогестерону при вагінальному застосуванні? Порівняння інструкцій різних прогестеронів у желатинових капсулах на основі арахісової або соняшникової олії і вагінальної таблетки продемонструвало відсутність відмінностей у біодоступності прогестерону при вагінальному застосуванні желатинових капсул і високу біодоступність вагінальної таблетки, а також її здатність підтримувати високу концентрацію прогестерону протягом 24 год при одноразовому застосуванні таблетки 200 мг (табл. 2) [12].

Напрошується висновок, що олія не збільшує всмоктування прогестерону слизової оболонки піхви і його біодоступність. Крім того, можна припустити, що желатинові кап-

сули, розпадаючись у піхві, можуть залишатися на слизовій оболонці та накопичуватися. Жінці доводиться або проводити більш ретельну і часту гігієну, або це призведе до «желатинових корок» у піхві. Частий душ, особливо з використанням миючих засобів, є однією з причин виникнення бактеріального вагінозу (вимивання і подальше порушення флори). Препарати прогестерону у великих дозах вагінально використовують під час вагітності. Виникнення бактеріального вагінозу у вагітної є фактором ризику внутрішньоутробних інфекцій, ПР, що вимагає обов'язкового лікування.

Очевидно, що застосування прогестерону в сублінгвальній і вагінальній формах є найбільш раціональним з точки зору зручності, ефективності та безпеки.

Натуральний прогестерон у сублінгвальних і вагінальних таблетках, що ідентичний ендогенному, не пригнічує овуляцію, не чинить антигонадотропний ефект, компенсує дефіцит прогестерону при недостатності лютеїнової фази. Крім того, висока ефективність препарату Лютеїна зберігається навіть при застосуванні у невеликих дозах.

Основною перевагою сублінгвальних і вагінальних таблеток мікронізованого прогестерону, безумовно, є варіативність необхідного ефекту впливу, що досягається за рахунок наявності сублінгвальної (швидкість – через 30 хв після вживання) та вагінальної форм (тривалість – протягом 14–24 год після застосування) препарату. У результаті ми маємо препарат, що має високу біодоступність і максимальну концентрацію в органах-мішенях, а також високу швидкість настання терапевтичного ефекту. Препарат Лютеїна первинно не проходить через печінку, що дозволяє домогтися максимальної концентрації у плазмі крові [13, 14].

На фармацевтичному ринку України існують препарати прогестерону в різних лікарських формах. Лікаряю є з чого вибирати. Але при цьому важливо керуватися головним принципом – не нашкодь. Лікарський препарат повинен бути не тільки ефективним, але й безпечним!

Відомості про авторів

Опришко Валентина Іванівна – Кафедра фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49005, м. Дніпро, пл. Соборна, 4; тел.: (068) 857-53-54. E-mail: valentina_pharma@ukr.net

<http://orcid.org/0000-0002-8369-5439>

<https://scholar.google.com.ua/citations?user=W0PATJYAAAAJ&hl=ru>

Мамчур Віталій Йосипович – Кафедра фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49005, м. Дніпро, пл. Соборна, 4; тел.: (096) 910-12-95

<https://scholar.google.com.ua/citations?user=VWzz4o8AAAAJ&hl=ru>

Носівець Дмитро Сергійович – Кафедра фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49005, м. Дніпро, пл. Соборна, 4; тел.: (067) 739-91-17. E-mail: dsnosivets@ukr.net

<http://orcid.org/0000-0001-9954-6027>

<http://scholar.google.com.ua/citations?user=6RpuVu0AAAAJ&hl=ru&oi=ao>

Прохач Ганна Володимирівна – Кафедра онкології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49005, м. Дніпро, пл. Соборна, 14

Курт-Аметова Ганна Сергіївна – Кафедра фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49005, м. Дніпро, пл. Соборна, 4

Information about author

Opryshko Valentyna I. – Department of pharmacology and clinical pharmacology, SI «Dnepropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine», 49005, Dnipro, 4 Sobornaya Sq.; tel.: (068) 857-53-54. *E-mail: valentina_pharma@ukr.net*
<http://orcid.org/0000-0002-8369-5439>
<https://scholar.google.com.ua/citations?user=B0PATJYAAAAJ&hl=ru>

Mamchur Vitalii I. – Department of pharmacology and clinical pharmacology, SI «Dnepropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine», 49005, Dnipro, 4 Sobornaya Sq.; tel.: (096) 910-12-95

Nosivets Dmytro S. – Department of pharmacology and clinical pharmacology, SI «Dnepropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine», 49005, Dnipro, 4 Sobornaya Sq.; tel.: (067) 739-91-17. *E-mail: dsnosivets@ukr.net*
<http://orcid.org/0000-0001-9954-6027>
<http://scholar.google.com.ua/citations?user=6RpuVu0AAAAJ&hl=ru&oi=ao>

Prohach Anna V. – Department of Oncology, SI «Dnepropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine», 49005, Dnipro, 14 Sobornaya Sq.

Kurt-Ametova Anna S. – Department of pharmacology and clinical pharmacology, SI «Dnepropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine», 49005, Dnipro, 4 Sobornaya Sq.

Сведения об авторах

Опрышко Валентина Ивановна – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49005, г. Днепр, пл. Соборная, 4; тел.: (068) 857-53-54. *E-mail: valentina_pharma@ukr.net*
<http://orcid.org/0000-0002-8369-5439>
<https://scholar.google.com.ua/citations?user=B0PATJYAAAAJ&hl=ru>

Мамчур Виталий Иосифович – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49005, г. Днепр, пл. Соборная, 4; тел.: (096) 910-12-95
<https://scholar.google.com.ua/citations?user=VWzz4o8AAAAJ&hl=ru>

Носивец Дмитрий Сергеевич – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49005, г. Днепр, пл. Соборная, 4; тел.: (067) 739-91-17. *E-mail: dsnosivets@ukr.net*
<http://orcid.org/0000-0001-9954-6027>
<http://scholar.google.com.ua/citations?user=6RpuVu0AAAAJ&hl=ru&oi=ao>

Прохач Анна Владимировна – Кафедра онкологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49005, г. Днепр, пл. Соборная, 14

Курт-Аметова Анна Сергеевна – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49005, г. Днепр, пл. Соборная, 4

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторов, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
2. Новиков Д.К., Новикова В.И., Новиков П.Д. Аллергические реакции на лекарства и медикаменты. Пособие. – Витебск: ВГМУ, 2012. – 48 с.
3. Katz D.F., Yuan A., Gao Y. Vaginal drug distribution modeling. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:2–13. DOI: [org/10.1016/j.addr.2015.04.017](http://orcid.org/10.1016/j.addr.2015.04.017).
4. Food Allergen Labeling And Consumer Protection Act of 2004 (FALCPA) Public Law 108-282, Title II.
5. Food Allergen Labeling And Consumer Protection Act of 2004 (FALCPA) Public Law 108-282, Title I.
6. Kuzemchak S. The FDA Is Now Allowing a Peanut-Allergy Claim on Baby Food Packaging September 08, 2017.
7. FDA News Release FDA approves first drug for treatment of peanut allergy for children January 31, 2020.
8. Peanut Oil Allergy Factsheet Nov 2017 Document Reference ACFS29Next review date Nov 2020 ©The Anaphylaxis Campaign 2012.
9. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labeling and package leaflet of medicinal products for human use' 22 November 2019.
10. Different routes of progesterone administration and polycystic ovary syndrome: a review of the literature/ Unfer V, Casini ML, Marelli G, [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 119–127.
11. Алексеев К.В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм / К.В. Алексеев // *Фармацевтические технологии и упаковка. Лекарства по GMP.* – 2009.
12. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet / T. Levy, S. Gurevitch, I. Bar-Hava [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 14, N 3. – P. 606–610.
13. Опрышко В.И., Носивец Д.С. Инновации и тренды в клинической фармакологии вагинальных форм гестагенов // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2016. – № 5 (102). – С. 55–61.
14. Опрышко В.И., Носивец Д.С. Оригинальность форм микронизированного прогестерона // *3 турботою про Жінку.* – 2016. – № 8 (74). – С. 10–11.

Статья надійшла до редакції 24.02.2021