

УДК 613.888.151.7-025.14:615-049.5
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.27

ПІДХОДИ ДО ВДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВІДПУСКУ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ З АПТЕКИ

К. О. Калько¹, О. Ф. Шкондіна²,
М. Ю. Гайнюк³, М. В. Савохіна⁴,
М. В. Зарічкова⁴, Ю. В. Тимченко⁴,
О. С. Шничак⁴

Приватний вищий навчальний заклад «Медико-
природничий університет»¹
(м. Миколаїв, Україна), Вінницький національний
медичний університет ім. М. І. Пирогова²
(м. Вінниця, Україна),
Івано-Франківський національний медичний
університет³
(м. Івано-Франківськ, Україна), Національний
фармацевтичний університет⁴
(м. Харків, Україна)

Резюме

Фармацевтичне консультування є важливою складовою ефективною діяльністю будь якого аптечного закладу, а комбіновані оральні контрацептиви (КОК) відносять до лікарських засобів задля забезпечення способу життя. Саме тому розробка ефективних підходів щодо фармацевтичної опіки при відпуску КОК з аптеки є актуальним та затребуваним для фармацевтичної галузі України.

Метою даної роботи був аналіз фармакобезпеки прийому КОК, особливостей їх сумісного застосування з іншими лікарськими засобами та розробка ключових підходів до фармацевтичного консультування при відпуску КОК з аптеки.

Матеріали та методи. Проведений аналіз здійснено із залученням платформи PubMed використовуючи такі пошукові терміни: *combined oral contraceptives, effectiveness, safety, contraindications to use, drug interactions, pharmaceutical care*. Пошук літературних джерел був обмежений часовим діапазоном з 2016 по 2025 рік із залученням джерел українською, англійською та норвежською мовами.

Результати та обговорення. Головний біль, нудота, запаморочення та болючість грудей належать до найбільш частих можливих побічних ефектів прийому КОК, тоді як артеріальна або венозна тромбоемболія – є рідкісними, але більш серйозними. Менш дослідженими та висвітленими на сьогодні є побічні ефекти КОК, які пов'язані з довгостроковими ризиками від прийому цих препаратів. Це обумовлено тим, що тривале застосування КОК жінками репродуктивного віку може призвести до метаболічних змін та порушенню ендокринного середовища організму, так зокрема фізіологічного бактеріального складу кишечника, що в подальшому знаходить своє відображення на психологічному стані пацієнтки та може проявлятися психологічними розладами. Особливу увагу слід приділяти поєднаному застосуванню КОК та психотропних лікарських засобів, оскільки останні за частотою характеризуються постійним прийомом.

Висновки. Проведений нами аналіз може бути використаний для розробки ключових підходів до фармацевтичного консультування при відпуску КОК з аптеки.

Ключові слова: комбіновані оральні контрацептиви, ефективність, фармакобезпека, сумісне застосування, фармацевтична опіка.

Вступ

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) відносяться до «лікарських засобів для забезпечення способу життя» [1]. Простіше кажучи – це лікарські засоби, які за власним бажанням приймають люди, які не є хворими. Це безумовно стосується застосування КОК з метою попередження непланової вагітності тобто для контрацепції.

На нашу думку, одним із ефективних шляхів поліпшення демографічної, а з часом і соціально-економічної ситуації в Україні, що нині значною мірою ускладнена військовими діями, є збільшення чисельності населення через зростання рівня народжуваності. Звичайно, не можна «заставити» жінок народжувати та взагалі відмовитися від будь яких методів контрацепції, оскільки саме оцінка можливості забезпечення певного рівня життя для майбутньої дитини у сім'ї відіграє

ключову роль в прийнятті рішення щодо її розширення. Тому повторюючись, ми розуміємо ключові фактори впливу на даний процес, однак все таки закликаємо до «небоязні» народжувати заради збереження життя на планеті та нашої держави і національності українців як таких.

Виходячи із всього вищевказаного, колектив авторів ні в якому разі ні нівелює групу КОК, як лікарські засоби, що впливають на репродуктивну систему, але в більшій мірі акцентує увагу на можливості їх застосування першочергово не як засобів контрацепції (особливо враховуючи ситуацію з дітонародженням в нашій державі), а саме з метою полегшення передменструальних дисфоричних розладів; лікування дисменореї, менорагії, ендометріозу, синдрому полікістозних яєчників, акне; лікування та корекції тяжких менструальних та міжменструальних кровотеч; «на-

лагодження» менструального циклу та ін. [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Також слід враховувати і профіль безпеки КОК, який на сьогодні навіть для препаратів, які представлені гестагенним компонентом IV покоління, не позбавлений побічних ефектів та протипоказів [9, 10, 11, 12]. За результатами попереднього проведеного нами опитування щодо обізнаності відвідувачів та спеціалістів фармації аптеки, що відпускають КОК, щодо їх можливих побічних ефектів встановлено недостатній рівень поінформованості – як самих відвідувачів, так і спеціалістів фармації, що здійснюють їх реалізацію [13].

На сьогодні в Україні КОК відносяться до рецептурних лікарських засобів, які відпускаються з аптеки за призначенням лікаря. Однак, навіть враховуючи вище зазначене, має місце фармацевтична опіка зі сторони спеціаліста фармації при їх відпуску з аптеки. Це обумовлює доцільність надання якісної фармацевтичної опіки з донесенням до кінцевого споживача можливих побічних ефектів, протипоказів, варіантів фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії з іншими препаратами при одночасному прийомі при відпуску цих препаратів з аптеки.

Метою даної роботи є аналіз фармакобезпеки прийому КОК, особливостей їх сумісного застосування з іншими лікарськими засобами та розробка ключових підходів до фармацевтичного консультування при їх відпуску з аптеки.

Матеріали та методи

Розробка підходів до вдосконалення фармацевтичної опіки при відпуску КОК була проведена на основі проведеного аналізу першочергово щодо статусу цих препаратів, можливих побічних ефектів та протипоказань до застосування та особливо варіантів міжлікарської взаємодії на фармакокінетичному та фармакодинамічному рівні при їх сумісному використанні з іншими препаратами та ін. Проведений аналіз здійснено із залученням платформи PubMed використовуючи такі пошукові терміни: combined oral contraceptives, effectiveness, safety, contraindications to use, drug interactions, pharmaceutical care.

Пошук літературних джерел був обмежений часовим діапазоном з 2016 по 2025 рік із залученням джерел українською, англійською та норвежською мовами.

Результати та їх обговорення

В Україні усі зареєстровані КОК відносяться до препаратів рецептурного відпуску. Це передбачає, що ключовими пунктами фармацевтичної опіки при відпуску цих лікарських засобів з аптеки має бути ознайомлення відвідувачів з інформацією щодо:

- можливих побічних ефектів КОК;
- протипоказань для застосування КОК;
- можливої взаємодії КОК з іншими препаратами, їжею та алкоголем;
- способу застосування КОК та рекомендованих доз;

➤ терміну придатності препарату та умов його зберігання.

Що стосується найбільш поширених та загально-відомих побічних ефектів від прийому КОК, а саме – головного болю, нудоти, запаморочення та болючості грудей, а також рідкісних, але більш серйозних ризиків, зокрема артеріальної або венозної тромбоемболії, то ці ефекти на сьогодні є добре вивченими та гарно висвітленими у науковій літературі [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Однак, незважаючи на тисячі досліджень присвячених фармакобезпеці КОК, остаточної відповіді щодо довгострокових ризиків для здоров'я, пов'язаних із прийомом цих препаратів, не встановлено. Саме тому нами було проаналізовано та наводиться саме більш рідкісні випадки проявів тих чи інших побічних ефектів від застосування КОК, що буде особливо актуальним в розрізі фармацевтичного консультування відвідувачів аптеки, оскільки враховує більш рідкісні індивідуальні клінічні обставини кожної особи.

На сьогодні вже добре відомим є той факт, що тривале застосування гормональних контрацептивів жінками репродуктивного віку може призвести до метаболічних змін, які можуть сприяти зміні багатьох біохімічних параметрів. Так, зокрема у дослідженні Begum A et al. встановлено, що рівень глюкози в сироватці крові натще у пацієнок, що приймали КОК, був підвищеним ($p < 0,001$) порівняно з жінками, які не застосовували гормональну контрацепцію, тоді як вміст магнію ($p < 0,001$) навпаки [22].

Введення в організм екзогенних статевих гормонів, що містяться в КОК, може спричинити порушення нормального ендогенного середовища людини і, у свою чергу фізіологічного бактеріального складу кишечника. За результатами нещодавніх досліджень встановлено, що КОК мають здатність змінювати нормальний склад кишкової мікробіоти та проникність шлунково-кишкового тракту, що може спричинити як пов'язані, так і непов'язані з кишечником ускладнення. Так, зокрема зміни складу кишкового мікробіому потенційно можуть бути причиною погіршення психічного здоров'я, проявляючись такими симптомами як тривога, депресія та психіатричні розлади [23]. В іншому дослідженні, опублікованому Ciarcea J. et al. встановлено, що на тлі прийому КОК спостерігалось посилення симптомів депресії, тривоги та розладів харчової поведінки [24]. Крім того, обсерваційні дані даного огляду свідчили про те, що жінки, які приймають КОК, можуть бути більш схильні до вживання рецептурних психотропних препаратів. Окрім того, були відзначені спроби самогубства або здійснення самогубства. Також було виявлено, що прогестинові гормональні контрацептиви можуть становити вищий психіатричний ризик, ніж комбіновані форми [24]. Водночас результати іншого когортного дослідження, проведеного Lundin C et al., на вибірці жінок ($n = 739\,585$) віком 15-25 років у 2010-2017 роках, які не мали психіатричного діагнозу, досвіду застосування антидепресантів або протипоказань до КОК, ідентифікованих через Шведський реєстр рецептурних лікарських засобів, не підтвердили зв'язку між використанням КОК та розвитком депресії [25].

На сьогодні не однозначними є результати щодо впливу КОК на когнітивні процеси та функцію пам'яті. Однак, за результатами останніх досліджень не виявлено жодних доказів відносно того, що використання КОК негативно впливає на вербальну пам'ять, – навпаки, користувачі КОК показали кращі результати, ніж жінки з природним циклом у фолікулярній фазі [26]. Висновками даного дослідження є те, що жінки, які добре переносять КОК, не повинні турбуватися щодо потенційно негативного впливу цих препаратів на пам'ять.

Сучасні дані свідчать про те, що тривале застосування КОК може пригнічувати маркери резерву яєчників, включаючи антимюллерів гормон та кількість антральних фолікулів, що може негативно вплинути на реакцію яєчників та вихід ооцитів у пацієток, які проходять планову кріоконсервацію ооцитів для збереження майбутнього репродуктивного потенціалу. Припинення прийому КОК може покращити результати стимуляції яєчників, хоча ідеальна тривалість припинення невідома [27].

Натомість, в іншому сучасному дослідженні Farina S. et al. було встановлено онкопротекторну дію КОК щодо профілактики раку яєчників – одного з найбільш летальних гінекологічних новоутворень, розвиток якого асоціюється з гормональним дисбалансом, хронічним запаленням, оксидативним стресом, а також чинниками способу життя, такими як ожиріння, нездорове харчування та вплив забруднювачів довкілля. Згідно результатів даного дослідження [28] встановлено, що КОК відносяться до захисних факторів попередження розвитку раку яєчників, які через механізм зменшення овуляторного циклу чинять онкопротекцію, особливо у жінок генетично схильних до ризиків розвитку раку яєчників.

У нещодавньому дослідженні встановлено, що використання КОК, які містять 30-40 мкг естрогену, було пов'язано зі збільшенням частоти оклюзії вен сітківки у пацієток, які їх приймали, у порівнянні з групою плацебо, хоча абсолютне збільшення було низьким. Збільшення частоти оклюзії артерій сітківки не спостерігалось [29]. Також слід пам'ятати, що контрацептиви, що містять естроген, підвищують ризик серцево-судинних подій у жінок з гіпертонією та у курців [30].

При відпуску КОК з аптеки жінкам у перименопаузі слід доводити до відома, що прийом КОК пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку гастропарезу [31].

Враховуючи, що від 20 до 70% елітних спортсменок застосовують КОК, доцільним є врахування специфіки їх використання серед загальної популяції відвідувачок аптек [32, 33]. Високий рівень прихильності до цього методу контрацепції засвідчує добру переносимість та позитивний вплив на фізичний стан спортсменок [34]. Зокрема, на тлі застосування КОК відзначено достовірне поліпшення якості сну ($p = 0,039$) та підвищення рівня фізичної готовності до тренувань ($p = 0,010$) порівняно з групою жінок, які не використовують КОК [35].

Питання взаємодії КОК з іншими лікарськими засобами займає чільне місце, оскільки ці препарати метабо-

лізуються за участю системи цитохрому Р450. Особливо це потрібно враховувати при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які також проходять біотрансформацію за участю цієї системи, зокрема психотропними засобами.

Враховуючи те, що метаболізм КОК та психотропних препаратів є складним і часто невизначеним, на сьогодні виділяють два можливі варіанти міжлікарської взаємодії [36]. У першому випадку КОК діють як «ліки-жертви», тобто на їх активність впливають психотропні препарати при їх одночасному застосуванні; у другому випадку КОК діють як «злочинці», тобто самі впливають на активність психотропних препаратів [37].

Важливим аспектом є питання поєднаного застосування КОК для жінок, які приймають протиепілептичні лікарські засоби. Основною причиною частих фармакокінетичних взаємодій між протиепілептичними препаратами та гормональними контрацептивами є індукція печінкових ферментів, обумовлена протиепілептичними засобами, а також стимуляція процесів глюкуронізації естрогенів, що може призводити до зниження ефективності контрацептивів. До протиепілептичних препаратів із сильними або помірними індукторними властивостями належать: карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, примідон; до лікарських засобів із помірними або слабкими індукторними властивостями відносяться: ценобат, клобазам, ескарибазепін, фелбамат, окскарбазепін, руфінамід, ламотриджин [38]. Так, зокрема за дослідженнями McCloskey LR et al. встановлено, що прийом КОК знижує сироваткові концентрації ламотриджину та вальпроєвої кислоти. Встановлено, що середня концентрація ламотриджину в сироватці крові після прийому плацебо була на 84% вищою, ніж на тлі застосування КОК. Так, у жінки з епілепсією розвинулися судоми під час 21-денного прийому етинілестрадіолу, яких можна було уникнути шляхом продовження монофазного лікування КОК без періоду неактивної таблетки. Відповідно, за результатами даного дослідження, рекомендується вимірювати концентрацію ламотриджину в сироватці крові щонайменше після 7 днів прийому етинілестрадіолу до досягнення стабільного рівня [30].

В іншому дослідженні встановлено, що ламотриджин та карбамазепін «взаємно» підвищують ризик неефективної контрацепції шляхом індукування вироблення глобуліну, що зв'язує статеві гормони та відповідно знижує концентрацію вільного прогестину [39].

Чи взаємодіє топірамат з гормональними контрацептивами, є суперечливим питанням. Наразі вважається, що вплив препарату на етинілестрадіол залежить від дози, оскільки при застосуванні доз нижче 200 мг суттєвих змін рівня гормонів не було виявлено. Однак при вищих дозах (200-800 мг) було виявлено збільшення екскреції етинілестрадіолу на 15-33%, тоді як змін у фармакокінетиці норетиндрону не виявлено [40].

Щодо поєднаного застосування КОК та протиепілептичних лікарських засобів необхідні майбутні клінічні та фармакокінетичні дослідження, щоб дослідити безпеку та ефективність використання контрацептивів серед жінок, які приймають ці психотропні препарати.

За результатами дослідження Tanja Boehnke et al. [40], яке включало об'єднаний аналіз чотирьох великих проспективних багатонаціональних когортних досліджень, проведених у 13 європейських країнах та США, було оцінено безпеку КОК у жінок, яким уперше призначали ці препарати на тлі супутнього застосування психотропних засобів. Дроспіренон, порівняно з левоноргестрелом, продемонстрував нижчий ризик побічних реакцій при одночасному застосуванні з психотропними препаратами, тоді як інші прогестини не виявили достовірних відмінностей. Загалом неефективність контрацепції серед усіх досліджуваних протестагенів зустрічалася досить рідко.

При відпуску КОК також необхідно уточнити, чи приймає пацієнтка препарати звіробою, оскільки останні здатні індукувати ізоформу ферменту P450, а саме CYP3A4—основний печінковий фермент, який метаболізує етинілестрадіол [41]. Фармакокінетичні дослідження лікування звіробою у поєднанні з КОК свідчать про неоднозначність отриманих результатів, однак припускається слабка або помірна індукція біотрансформації КОК, що може проявитися підвищеним ризиком кровотечі та значно нижчою концентрацією гормонів, що відповідно теоретично ставить під загрозу їх ефективність [42].

Зазвичай у більшості випадків вважається, що лікарські засоби, які використовуються для лікування цукрового діабету типу II, не впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку комбінованих оральних контрацептивів. Однак, новітні результати нещодавніх досліджень показують, що деякі сучасні протидіабетичні препарати можуть спричинити неефективність КОК [43].

Поєднане застосування КОК та антибіотиків є найбільш частою комбінацією сумісного застосування в США [44]. Існує припущення, що антибіотики можуть зменшувати кількість кишкової мікрофлори, яка бере участь у гідролізі кон'югатів естрогенів, що порушує ентерогепатичну циркуляцію стероїдних гормонів

і може знижувати ефективність КОК. Проте, згідно з сучасними даними, антибіотики широкого спектру дії, які не є індукторами ферментів, не впливають на ефективність гормональної контрацепції, і достовірних доказів взаємодії між ними та КОК на сьогодні не виявлено. Не було виявлено значного зниження рівня етинілестрадіолу у плазмі при одночасному застосуванні КОК з ампіциліном, ципрофлоксацином, кларитроміцином, доксицикліном, метронідазолом, офлоксацином, рокситроміцином, темфлаксоцином і тетрацикліном [44].

За останніми результатами Robert Hermann et al., сумісне застосування антинеопластичного засобу кладрибіну з КОК, що використовується з метою фармакокорекції рецидивуючого розсіяного склерозу, не призводить до змін фармакокінетики естрогенового компоненту КОК на прикладі енілестрадіолу та протестагену (левоноргестрел). Тому не очікується, що супутнє застосування препарату кладрибін знизить ефективність КОК на основі етинілестрадіолу/левоноргестролу, як засобу контрацепції у жінок із розсіяним склерозом [45].

Важливим аспектом, що впливає на ефективність та безпечність застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК), є хронофармакологічний фактор. Час добового прийому препарату має значення для субстратного метаболізму, когнітивної функції та рівня фізичної активності у жінок, що підтверджено результатами рандомізованого клінічного дослідження [46]. Згідно із сучасними рекомендаціями, КОК слід приймати щоденно в один і той самий час, бажано у вечірній період, що сприяє зниженню ризику розвитку побічних реакцій і підвищує прихильність до терапії.

Проведений нами аналіз надає цінні реальні дані щодо фармакобезпеки прийому КОК, потенційної взаємодії з іншими лікарськими засобами та може бути використаний для розробки ключових підходів до фармацевтичного консультування при відпуску КОК з аптеки.

Література:

1. Ріттер ДМ, Флавер Р, Гендерсон Г, Лоук ЮГ, Мак'юен Д, Ранг ГП. Фармакологія за Рангом і Дейлом. Т 2. Київ: ВСВ «Медицина»; 2022. 342 с.
2. Smith CA, Gosnell E, Karatas TB, Deitelzweig C, Collins EMB, Yeung H. Hormonal Therapies for Acne: A Comprehensive Update for Dermatologists. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(1):45-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01324-8>. PMID: 39751745; PMCID: PMC11785877.
3. Grandi G, Guariglia G, Facchinetti F. The role of combined oral contraceptives containing norgestimate for acne vulgaris treatment: a review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2023;28(3):184-91. DOI: <https://doi.org/10.1080/13625187.2023.2197539>. PMID: 37042197.
4. Carlini SV, Lanza di Scalea T, McNally ST, Lester J, Deligiannidis KM. Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2024;22(1):81-96. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.23021035>. PMID: 38694162; PMCID: PMC11058916.
5. Cantrell W, Easley L, Squitieri K. Steroids Used to Treat Acne Vulgaris: A Review of Efficacy, Safety, and Clinical Considerations. *J Drugs Dermatol*. 2024;23(6):404-9. DOI: <https://doi.org/10.36849/jdd.7846>. PMID: 38834219.
6. Ciccone N, Kovacheff MB, Frey BN. The pharmacotherapeutic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(1):145-51. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2114345>. PMID: 35974667.
7. Selmi C, La Marca A. Oral hormonal therapy as treatment option for abnormal uterine bleeding. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2023;28(6):285-94. DOI: <https://doi.org/10.1080/13625187.2023.2270098>. PMID: 37955241.
8. Alesi S, Forslund M, Melin J, Romualdi D, Pena A, Tay CT, et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2023;63:102162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102162>. Erratum in: *EClinicalMedicine*. 2024;79:103009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103009>. PMID: 37583655; PMCID: PMC10424142.

9. Toziuk OYu, Kalko KO, Savokhina MV, Bukataru YuS, Kolesnik OV, Bondarev YeV, et al. Pharmaceutical safety of the use of combined oral contraceptives (literature review). *Clinical and experimental pathology*. 2024;23(3):47-52. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.3.89.2024.08>
10. Калько КО, Буденкова ГО, Березняков АВ, Халєєва ОЛ. Побічні ефекти комбінованих оральних контрацептивів: огляд літератури. *Лікарська справа*. 2024;1:58-65. DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-06>
11. Li B, Xu X, Xu K, Ni J, Wang C, Zhang T. Comparative effectiveness and safety of different progestins in combined oral contraceptives: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-025-08050-2>. PMID: 40392265.
12. Chen H, Chun D, Lingineni K, Guzy S, Cristofolletti R, Hoechel J, et al. Development of breakthrough bleeding model of combined-oral contraceptives utilizing model-based meta-analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2024;13(11):2016-25. DOI: <https://doi.org/10.1002/psp4.13261>. PMID: 39551952; PMCID: PMC11578130.
13. Калько КО, Букадару ЮС, Гайнюк МБ, Буденкова ГО, Савахіна МВ, Перижняк АІ, та ін. Дослідження обізнаності відвідувачів аптеки та спеціалістів фармації щодо побічних ефектів комбінованих оральних контрацептивів та підходи до удосконалення фармацевтичної опіки при їх відпуску з аптеки. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2024;23(3):10-6. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.3.89.2024.02>
14. Genazzani AR, Fidecicchi T, Arduini D, Giannini A, Simoncini T. Hormonal and natural contraceptives: a review on efficacy and risks of different methods for an informed choice. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2247093. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2247093>. PMID: 37599373.
15. Fadeyi O, Randhawa A, Shankar A, Garabetian C, Singh H, Topacio A. Thromboembolism Triggered by a Combination of Electronic Cigarettes and Oral Contraceptives: A Case Report and Review of Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023;11:23247096231181072. DOI: <https://doi.org/10.1177/23247096231181072>. PMID: 37314028; PMCID: PMC10286531.
16. Smith DK, Thompson B, Keefer S, Haskell H. Combined Oral Contraceptives for Primary Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 2024;109(6):515-6. PMID: 38905547.
17. Skeith L, Bates SM. Estrogen, progestin, and beyond: thrombotic risk and contraceptive choices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):644-51. DOI: <https://doi.org/10.1182/hematology.2024000591>. PMID: 39644023; PMCID: PMC11665608.
18. de Barros VIPVL, de Oliveira ALML, do Nascimento DJ, Zlotnik E, Teruchkin MM, Marques MA, et al. Use of hormones and risk of venous thromboembolism. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2024;46: e-FPS02. DOI: <https://doi.org/10.6162/rbgo/2024fps02>. PMID: 38765519; PMCID: PMC11075397.
19. Kraft MZ, Rojczyk P, Weiss T, Derntl B, Kikinis Z, Croy I, et al. Symptoms of mental disorders and oral contraception use: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2024;72:101111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101111>. PMID: 37967755.
20. Barcellona D, Grandone E, Marongiu F. Hormones and thrombosis: the dark side of the moon. *Blood Transfus*. 2024;22(1):46-54. DOI: <https://doi.org/10.2450/bloodtransfus.535>. PMID: 37235737; PMCID: PMC10812887.
21. Vlesko G, Meznerics FA, Hegyi P, Teutsch B, Unicsovics M, Sipos Z, et al. Comparison of Combined Parenteral and Oral Hormonal Contraceptives: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Med*. 2024;13(2):575. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13020575>. PMID: 38276081; PMCID: PMC10816843.
22. Begum A, Nessa A, Wahed F, Suchi SS, Sadia S, Paul M, et al. Status of Fasting Serum Glucose and Serum Magnesium among Women Having Low Dose Oral Contraceptive Pill. *Mymensingh Med J*. 2025;34(2):319-23. PMID: 40160044.
23. Zim A, Bommareddy A. Estrogen-Gut-Brain Axis: Examining the Role of Combined Oral Contraceptives on Mental Health Through Their Impact on the Gut Microbiome. *Cureus*. 2025;17(3): e81354. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.81354>. PMID: 40291231; PMCID: PMC12034237.
24. Ciarcia J, Huckins LM. Oral Contraceptives and the Risk of Psychiatric Side Effects: A Review. *Complex Psychiatry*. 2024;10(1-4):36-44. DOI: <https://doi.org/10.1159/000539515>. PMID: 39148498; PMCID: PMC11324216.
25. Lundin C, Wikman A, Lampa E, Bixo M, Gemzell-Danielsson K, Wikman P, et al. There is no association between combined oral hormonal contraceptives and depression: a Swedish register-based cohort study. *BJOG*. 2022;129(6):917-25. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17028>. PMID: 34837324.
26. Hochheim MC, Frokjaer VG, Larsen SV, Dam VH. Effect of combined oral contraceptive use on verbal memory function in healthy women. *Arch Womens Ment Health*. 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s00737-025-01592-z>. PMID: 40387905.
27. Tsai S, Pereira N. Bona fide diminished ovarian reserve or profound ovarian suppression by long-term oral contraceptive use? *BMJ Case Rep*. 2025;18(1): e262693. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2024-262693>. PMID: 39753279.
28. Farina S, Sabatelli A, Boccia S, Scambia G. Environment, lifestyle, and cancer in women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.70156>. PMID: 40277318.
29. Niazi S, Gnesin F, Jawad BN, Niazi Z, Lokkegaard E, Morch L, et al. Hormonal Contraception and Retinal Vascular Occlusion Risk. *Am J Ophthalmol*. 2025: S0002-9394(25)00261-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.05.027>. PMID: 40441504.
30. McCloskey LR, Wisner KL, Cattan MK, Betcher HK, Stika CS, Kiley JW. Contraception for Women With Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. 2021;178(3):247-55. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020154>. PMID: 33167674.
31. Khalil J, Hill H, Einstadter D, Fass R. Combined oral contraceptives are associated with increased risk of developing gastroparesis in pre-menopausal women. *Dig Liver Dis*. 2025;57(5):604-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.01.190>. PMID: 39894732.
32. Collomp K, Olivier A, Teulier C, Bonnigal J, Crepin N, Buisson C, et al. Hormonal and metabolic responses across phases of combined oral contraceptive use and menstrual cycle in young elite female athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00421-025-05745-x>. PMID: 40059245.
33. Wang Q, Hunter S, Lee RL, Chan SW. The effectiveness of a mobile application-based programme for rehabilitation after total hip or knee arthroplasty: A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2023;140:104455. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2023.104455>. PMID: 36821950.

34. Ryall S, Ohrling H, Stellingwerff T, Black S, Reilly K, Thornton JS. Contraception Choice for Female Endurance Athletes: What's Sport Got to Do With It? A Cross-Sectional Survey. *Sports Med.* 2024;54(12):3181-97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-024-02078-1>. PMID: 39217588; PMCID: PMC11608295.
35. Engseth TP, Osborne JO, Solli GS, Morseth B, Andersson EP, De Martin Topranin V, et al. Influence of menstrual- and hormonal contraceptive cycle on self-reported symptom severity and recovery measures across an annual season in female endurance athletes: The FENDURA project. *J Sports Sci.* 2025;43(2):151-61. DOI: <https://doi.org/10.1080/02640414.2024.2434347>. PMID: 39639446.
36. Berry-Bibee EN, Kim MJ, Simmons KB, Tepper NK, Riley HE, Pagano HP, et al. Drug interactions between hormonal contraceptives and psychotropic drugs: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):650-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.011>. PMID: 27444984; PMCID: PMC11283812.
37. Schoretsanitis G, Deligiannidis KM, Paulzen M, Spina E, de Leon J. Drug-drug interactions between psychotropic medications and oral contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(6):395-411. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2106214>. PMID: 35876180.
38. Reiter L, Nakken KO. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2016;136(1):32-4. Norwegian. DOI: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.14.1559>. PMID: 26757657.
39. Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:113-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)00006-8](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)00006-8). PMID: 18929078.
40. Boehnke T, Franke C, Bauerfeind A, Heinemann K, Kolberg-Liedtke C, Koelkebeck K. Impact of progestin type on the risk of drug interactions between combined oral contraceptives and psychotropic drugs: A pooled analysis of real-world data. *Contraception.* 2025;144:110786. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2024.110786>. PMID: 39708942.
41. Hlengwa N, Muller CJF, Basson AK, Bowles S, Louw J, Awortwe C. Herbal supplements interactions with oral oestrogen-based contraceptive metabolism and transport. *Phytother Res.* 2020;34(7):1519-29. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6623>. PMID: 32017271.
42. Berry-Bibee EN, Kim MJ, Tepper NK, Riley HE, Curtis KM. Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):668-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.010>. PMID: 27444983; PMCID: PMC11283811.
43. Panou T, Gouveri E, Gereade A, Tsikouras P, Papazoglou D, Papanas N. Contraception and Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2025;133(5):268-77. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2561-9460>. PMID: 40101796.
44. Li L, Yang X, Tran D, Seo SK, Lu Y. Combined Oral Contraceptives As Victims of Drug Interactions. *Drug Metab Dispos.* 2023;51(6):718-32. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.122.000854>. PMID: 36963837; PMCID: PMC10197201.
45. Hermann R, Hellwig K, Gaikwad S, Galazka A, Bytyqi A, Jack D, et al. Effect of Cladribine Tablets on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive in Pre-Menopausal Women With Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Transl Sci.* 2025;18(4): e70204. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.70204>. PMID: 40170281; PMCID: PMC11961393.
46. Martin D, Bargh M, Pennington K. Effect of oral contraceptive consumption timing on substrate metabolism, cognition, and exercise performance in females: a randomised controlled trial. *Eur J Appl Physiol.* 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00421-025-05733-1>. PMID: 40029411.

APPROACHES TO IMPROVING PHARMACEUTICAL CARE WHEN DISPENSING COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES FROM THE PHARMACY

K. Kalko¹, O. Shkondina², M. Gaynyuk³, M. Savokhina⁴, M. Zarichkova⁴, Yu. Tymchenko⁴, O. Shpychak⁴

Private Higher Educational Institution «Medical and Natural Sciences University»¹
(Mykolaiv, Ukraine),
Vinnitsa National Medical University named Pirogov²
(Vinnitsa, Ukraine)
Ivano-Frankivsk National Medical University³
(Ivano-Frankivsk, Ukraine),
National Pharmaceutical University⁴
(Kharkiv, Ukraine)

Summary.

Pharmaceutical counselling represents a critical component of effective pharmacy practice, particularly for lifestyle medications such as combined oral contraceptives (COCs). The development of optimized pharmaceutical care approaches for COC dispensing remains both relevant and necessary for the Ukrainian pharmaceutical sector.

The aim of this study was to analyse COC pharmacological safety profiles, examine co-administration considerations with other medications, and establish evidence-based pharmaceutical counselling protocols for community pharmacy settings.

Materials and methods of the study. We conducted a systematic literature analysis using the PubMed database with the following search parameters: combined oral contraceptives, effectiveness, safety, contraindications, drug interactions, and pharmaceutical care. The search was limited to publications from 2016 to 2025 in Ukrainian, English, and Norwegian languages.

Results and discussion. The most frequently reported adverse effects of COCs include headache, nausea, dizziness, and breast tenderness, while more severe complications such as arterial or venous thromboembolism occur less commonly. Current research inadequately addresses the long-term risks associated with COC use, particularly concerning metabolic alterations and disruptions to the body's endogenous environment. Of specific concern are the potential impacts on gut microbiota composition and subsequent psychological manifestations, which may develop with prolonged COC use in reproductive-aged women. Special consideration must be given to concomitant administration of COCs with psychotropic medications, given their typically chronic usage patterns.

Conclusions. These findings provide a foundation for developing standardized pharmaceutical counselling protocols for COC dispensing in community pharmacy practice.

Key words: Combined Oral Contraceptives; Efficacy, Pharmacological Safety; Co-administration, Pharmaceutical Care.

Контактна інформація:

Калько Катерина Олександрівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри медсестринства та громадського здоров'я Приватного вищого навчального закладу «Медико-природничого університету» (м. Миколаїв, Україна).

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204394077>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/614526>

Шкондіна Олена Феліксівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри епідеміології Вінницького Національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: alenushkavaleria@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7719-2587>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204069049&origin=recordpage>

Гайнюк Мар'яна Богданівна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна).

e-mail: m.hainiuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0338-4997>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57410157400>

Савохіна Марина Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет (м. Харків, Україна)

e-mail: marinadoc10@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-9707>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58773773300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HKN-4608-2023?edit=orcid-syncing>

Зарічкова Марія Володимирівна – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри організації, економіки та управління фармацією Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна).

e-mail: zarichkova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7980-5669>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55177026200>

Тимченко Юрій Володимирович – кандидат медичних наук, асистент кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна).

e-mail: utimcenko58@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-8815>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223282041>

Шпичак Олег Сергійович – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна).

e-mail: shpychak.oleg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>

Contact Information:

Kateryna Kalko – candidate of pharmaceutical sciences, PhD, associate professor of the Department of Nursing and Public Health, private higher educational institution «Medical and Natural Sciences University» (Mykolaiv, Ukraine).

e-mail: ketrin27kalko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204394077>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/614526>

Olena Shkondina – PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Vinnytsya Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: alenushkavaleria@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7719-2587>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204069049&origin=recordpage>

Mariana Hainiuk – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology of Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

e-mail: m.hainiuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0338-4997>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57410157400>

Maryna Savokhina – candidate of medical sciences, associate professor of Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine).

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-9707>

e-mail: marinadoc10@gmail.com

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58773773300>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/HKN-4608-2023?edit=orcid-syncing>

Mariya Zarichkova – Doctor of Pharmaceutical Sciences. Professor of Department of Organization, Economics and Pharmacy Management The Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) is a structural unit of the National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine).

e-mail: zarichkova@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7980-5669>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55177026200>

Yuriy Tymchenko – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National Pharmaceutical University (Kharkiv, Ukraine).

e-mail: utimcenko58@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-8815>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223282041>

Oleg Shpychak – Doctor of Pharmaceutical Sciences. Professor of Department of Pharmaceutical Technology, Standardization and Certification of Drugs The Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) is a structural unit of the National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine).

e-mail: shpychak.oleg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>



Надійшло до редакції 25.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.