

Сучасні форми мікронізованого прогестерону у практиці акушера-гінеколога

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю та Пленуму акушерів-гінекологів України «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (24-26 вересня, м. Київ)

Традиційно проблемі невиношування вагітності приділяється значна увага на всіх науково-практичних форумах. Пропонуємо читачам ознайомитися з доповідями провідних українських фахівців з даної проблеми в аспекті застосування мікронізованого прогестерону.

Доктор медичних наук, професор Харківського медичного університету Лариса Григорівна Назаренко представила доповідь «Фактори, що зумовлюють доцільність і ефективність прогестеронової підтримки при вагітності».



— За висновком Goodwin (1969), ідеальною вагітністю вважається така вагітність, на яку не здійснюється вплив факторів, що призводять до несприятливого результату гестаційного процесу для дитини.

У результаті пошуків визначення ознак нормальної вагітності сформовано критерії успішної вагітності, що дозволяють орієнтувати лікаря на розуміння категорії «норма вагітності». До таких критеріїв належать:

- виношування/доношування дитини;
- мінімальний ризик акушерських та перинатальних ускладнень;
- оптимальний психоемоційний стан жінки.

У 1900 р. науковцям стало зрозумілим, що розвиток вагітності неможливий без жовтого тіла, а ключем до успішної вагітності є прогестерон. У 1934-1935 рр. була визначена хімічна формула цього стероїду і дана йому назва — прогестаційний стероїдний кетон.

Епоха синтетичних прогестагенів бере свій початок з 1938 р. Постійне удосконалення молекули головного гормону вагітності призвело до створення спеціальних інноваційних форм мікронізованого прогестерону сублінгвальних і вагінальних таблеток, які володіють селективною дією на прогестеронові рецептори. В даному контексті слід зазначити, що уявлення про розміщення прогестеронових рецепторів зазнало істотних змін. Згідно з сучасними даними рецептори прогестерону містяться не лише в ендометрії, міометрії, преовуляторних і лютеїнізованих гранульозних клітинах, жовтому тілі, яєчках, грудних залозах, а й у ендотелії, тимусі, остеобластах, бронхах, легенях, підшлунковій залозі.

Клінічний сенс застосування прогестерону при вагітності полягає в підтримці вагітності, в тому числі на ранніх термінах; у запобіганні пізнім ускладненням; профілактиці укорочення шийки матки (ШМ); реалізації токолітичної дії; поліпшенні матково-плацентарного кровообігу; забезпеченні кращих неонатальних фіналів.

Крім того, прогестерон застосовується з метою реабілітації ендометрія у випадках травматичного пошкодження або ураження рецепторів до прогестерону та з метою регуляції активності субпопуляції імункомпетентних клітин. Гормон, володіючи седативним і протитривожним ефектом, впливає на когнітивну функцію, пам'ять, емоції.

Цільовими контингентами підтримки вагітності, у яких слід очікувати прогнозованого ризику проблемної вагітності, є жінки з недостатністю лютеїнової фази;

звичним (рецидивуючим) абортom в анамнезі; передчасними пологами в минулому; індукованою вагітністю та ЕКЗ; вкороченням ШМ (≤ 15 мм — ≤ 25 мм); спадковими та вродженими порушеннями сполучної тканини; жінки з низьким ростом (≤ 155 см).

Серед факторів ризику переривання вагітності особлива увага приділяється феномену вкорочення ШМ у II триместрі, в рамках вивчення якого світовою наукою робляться спроби пошуку відповідей на кілька важливих питань, а саме:

— Чи є даний феномен самостійним фактором?

— Чи є вкорочення ШМ одним із механізмів реалізації каскаду подій, які включають запалення, інфекцію, ішемію, передчасну активацію ендокринних систем плода?

— «Коротка ШМ» — окрема клінічна реальність або складова різних синдромів?

Згідно з сучасними поглядами на проблему вважається, що дострокове дозрівання ШМ у II триместрі може бути результатом наступного: втрати/недостатності сполучної тканини; клінічної маніфестації внутрішньоматкової інфекції; вроджених аномалій (гіпоплазія ШМ); первинних розладів тканин ШМ, які маніфестують як клінічна презентація цервікальної недостатності; ознаки, асоційованої з низькорослістю.

У нашій клініці було проведено вивчення впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) на такі параметри, як довжина й товщина її стінок, діаметр внутрішнього в'язка, товщина передньої стінки нижнього сегмента матки. Його результати показали, що в групі вагітних з НДСТ у терміні 11-13 тиж гестації відзначається зменшення товщини ШМ, діаметра внутрішнього з'язка, передньої стінки нижнього сегмента матки. В терміні гестації від 18 до 21 тиж була зафіксована картина прогресування дострокового дозрівання ШМ — на тлі істотного вкорочення відзначалося збільшення її товщини, діаметра внутрішнього з'язка та зменшення товщини передньої стінки нижнього сегмента.

Наступним етапом дослідження було вивчення впливу прогестерону на динаміку перебігу вагітності у жінок з НДСТ, підібраних за принципом «копія-пара», які отримували і не отримували мікронізований препарат Лютеїна.

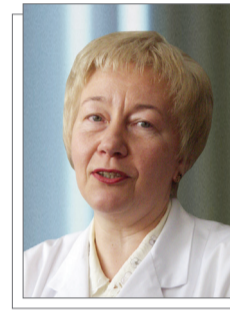
Порівняння двох груп вагітних показало суттєве зменшення частоти цервікальної недостатності, пізніх абортів і передчасних пологів серед пацієнток, які отримували мікронізований прогестерон.

Застосування прогестерону знижувало частоту розвитку прееклампсії та її важких форм, а також зменшувало кількість випадків передчасного відшарування нормально розташованої плаценти.

Аналогічні результати були отримані в дослідженні Д.М. Додд: застосування прогестерону (Лютеїна) статистично достовірно зменшувало ризик передчасних пологів до 34 і 37 тиж, неонатального

сепсису новонароджених вагою менше 2500 г, респіраторного дистрес-синдрому.

Завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Віра Іванівна Пирогова розповіла про ефективність та ризики гестагенової терапії невиношування вагітності.



— Невиношування вагітності є глобальною проблемою сучасного акушерства, з якою зустрічається кожен лікар щоденно. Де-факто кожний практикуючий акушер-гінеколог є перинатологом — лікарем, відповідальним не лише за усунення загрози переривання вагітності, а й за здоров'я жінки на прегравідарному етапі. Однак, незважаючи на всі зусилля медичної спільноти, частота невиношування вагітності залишається стабільно високою протягом багатьох років і становить, за даними ВООЗ, 15-20%. Переважна частина випадків переривання вагітності припадає на ранній ембріональний період. В Україні прямі репродуктивні втрати, пов'язані з невиношуванням вагітності, щороку становлять 36-40 тис. ненароджених бажаних дітей. Понад 30-40% випадків перинатальної патології та смертності зумовлені передчасними пологами. Не менш тривожною залишається динаміка зростання кількості дітей з критично низькою масою тіла, серед яких рання неонатальна смертність у 33 рази вища, ніж серед доношених дітей.

Серйозною проблемою у проведенні профілактичних та лікувальних заходів у пацієнток з невиношуванням вагітності залишається невизначеність у питаннях щодо прогнозованих ризиків, термінів вагітності, тактики вагітних

з допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ), доцільності проведення зберігаючої терапії при загрози переривання першої вагітності, вибору гестагена та шляхів його введення, прихильності до лікування пацієнткою та його тривалості. Розроблена оцінка ризиків втрати вагітності певною мірою дозволяє прийняти зважене рішення щодо цих дискусійних питань. Так, розроблені чіткі сонографічні та біохімічні ознаки несприятливого прогнозу вагітності. Наприклад, несприятливими прогностичними ультразвуковими ознаками є наявність порожнього плідного яйця діаметром 15 мм при терміні гестації 7 тиж або 21 мм — у терміні 8 тиж, невідповідність розмірів ембріона розмірам плідного яйця. Проте слід відзначити, що у багатьох країнах ставлення до УЗД є стриманим на ранніх термінах вагітності.

Одним із найбільш доведених засобів медикаментозної профілактики невиношування вагітності є терапія гестагенами, проведення якої обмежене контрольованими ризиками. Найбільш вагомими з них є ризики, пов'язані з безпекою (оцінка протипоказань, вибір шляху введення, одночасне застосування кількох гестагенів). Одним з найбільш невизначених питань безпеки залишається проблема функціонального тератогенезу — порушення статевої та інших форм поведінки, а також нейроендокринної регуляції у підлітків, народжених від матерів, які під час вагітності вживали медичні препарати, негативний вплив яких на вагітність не встановлений. Накопичені на сьогодні знання з цієї проблеми вимагають від лікаря уникати необґрунтованого застосування будь-яких медикаментів під час вагітності, а також забороняють використовувати два й більше аналогів прогестерону одночасно. Вважається ефективним та безпечним застосування мікронізованого прогестерону у жінок зі звичним невиношуванням у I та II триместрах вагітності з метою профілактики та лікування спонтанних абортів.

Терапія загрози вивідня мікронізованим прогестероном на ранніх термінах вагітності проводиться з метою блокади



Рис. Різниця в проходженні біохімічно-активних бар'єрів організму залежно від шляхів введення препарату

імунних реакцій відторгнення трофо-бласта, забезпечення повноцінної імплантації, токолітичного ефекту. На сьогодні в практичній медицині віддають перевагу сучасним формам інтравагінального та сублінгвального введення прогестерону. Інтравагінальне застосування прогестерону ефективно усуває прояви дефіциту ендogenous прогестерону; забезпечує повноцінну трансформацію ендометрія з пригніченням проліферативних процесів; нормалізує синтез ензимів та ліполітичних ферментів, що забезпечують повноцінну десквамацію; скорочує синтез простагландинів; знижує поріг збудливості ендометрія. Однак застосування вагінальної форми прогестерону нерідко зменшує прихильність до лікування. Головними причинами відмови від даного способу введення препарату є невпевненість в ефективності, важкість інтерпретації піхвових виділень, рецидиви бактеріального вагінозу, прояви кандидозу, неприйнятність вагінального введення препарату.

Сублінгвальний шлях введення препарату є розумною альтернативою, оскільки не поступається за ефективністю іншим способам введення медикаментів та має переваги не проходити первинний метаболізм у печінці, при цьому має максимальну біодоступність і швидкість дій (рис.). Відома на українському фармацевтичному ринку польська фармацевтична компанія «Адамед» пропонує якісний препарат мікронізованого прогестерону Лютеїна, який має вагінальну та сублінгвальну форми випуску.

При викиднях чи загрози переривання вагітності препарат вводять інтравагінально по 50-150 мг (1-3 таблетки) двічі на день. У випадку викиднів введення Лютеїна варто розпочати під час циклу, коли планується вагітність, або й раніше. Лікування слід продовжувати безперервно, приблизно до 18-20-го тижня вагітності. У програмах штучного запліднення вводять інтравагінально по 150-200 мг прогестерону (3-4 таблетки) двічі на день. Терапію продовжують безперервно до 77-го дня після переміщення зародка. Слід враховувати, що при режимі застосування препарату 3 рази на добу сублінгвально час досягнення максимальної концентрації в крові (T_{max}) досягається за 1-4 год, тоді як при режимі застосування 2 рази на добу інтравагінально T_{max} досягається за 6-7 год. Відрізняється й час напіввиведення: 6-7 год для сублінгвального застосування та 13 год для інтравагінального. Завершують лікування шляхом поступового зменшення дози.

Під час застосування Лютеїна, що містить прогестерон, ідентичний ендogenous гормону, побічні дії спостерігалися вкрай рідко.

Завідувач відділенням проблем здоров'я жінки фертильного віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктор медичних наук Василь Васильович Подольський представив доповідь «Стан імунітету у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу».

Зміни умов існування сучасної жінки, підвищення її ролі в житті суспільства, окрім позитивного загальноосвітнього значення мають і певні негативні впливи. Насамперед це пов'язано зі значним фізичним, психоемоційним та стресорним навантаженням на жіночий організм. Багатьма закордонними та вітчизняними вченими доведено, що ці фактори не просто впливають на стан здоров'я, а й негативно діють саме на репродуктивну функцію жінок фертильного віку. Стрес та його вплив



на стан різних органів і систем організму може мати різко негативні наслідки.

Основною регулюючою системою організму є вегетативна нервова система, яка не залишається осторонь стресорних навантажень, оскільки являє собою механізм, що виконує адаптивну функцію. Вегетативна нервова система відіграє значну роль у забезпеченні гомеостазу організму різних форм фізичної та психічної діяльності. Зміни вегетативного гомеостазу можуть бути проявами синдрому вегетативної дисфункції при інших соматичних захворюваннях, таких як ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет.

Клінічна картина соматоформної вегетативної дисфункції дозволяє погодитися з виділеними раніше формами її прояву, такими як кардіальна, гіпертонічна і гіпотонічна.

У нашій клініці проведено дослідження, у якому були обстежені жінки щодо визначення стану імунної системи при порушеннях вегетативного гомеостазу. Учасниці дослідження були розподілені на три групи: до I групи увійшли пацієнтки із синдромом вегетативної дисфункції, до II – пацієнтки з соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи (нейроциркуляторна астенія), III становила група контролю. У свою чергу учасниці II групи були розподілені на три підгрупи: гіпертонічну, гіпотонічну, кардинальну. Усі жінки мали зміни репродуктивного здоров'я (безпліддя, лейоміому).

При порівнянні двох груп обстежених жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я в рівнях хемокину MCP-1 (моноцитарний хемотоксичний білок-1) різниці не було виявлено, тоді як у другій групі фактор некрозу пухлини (ФНП) був значно підвищений у співставленні з показниками жінок першої групи (61,9 пг/мл проти 33,7 пг/мл). Також ці показники були значно вищі, ніж у жінок контрольної групи. В обох основних групах показники IgG, IgA, IgM були приблизно рівні, але істотно відрізнялися від таких у групі контролю.

Наступні дослідження були присвячені визначенню імуноглобулінів, цитокінів у сироватці крові. Більш детальний аналіз було проведено у жінок II групи, у яких не було виявлено суттєвих відмінностей у показниках MCP-1. Натомість суттєві відмінності спостерігалися відносно рівнів ФНП. Значне підвищення рівнів ФНП відзначали у групі жінок з гіпертонічним типом соматотропної дисфункції вегетативної нервової системи.

У жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я спостерігалися зміни показників сироваткових імуноглобулінів. Зокрема підвищення рівнів IgG при гіпертонічному та кардіологічному типах дисфункції вегетативної нервової системи порівняно з контролем та підвищенням рівнем IgA у всіх групах, що вказує на наявність патогенетичного механізму контролю концентрації прозапальних хемокинів. Рівні IgM були підвищеними в підгрупах з гіпотонічними та гіпертонічними типами соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

Результати наших досліджень показали, що у обстежених жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я психоемоційний стан характеризується

підвищеною нервовістю, дратівливістю (27% випадків), відчуттям невпевненості у собі (33%) і при взаєминах з оточуючими (41%), відчуттям страху нерозуміння (51%), відчуттям незручності після суперечок (64%), страхом критики з боку оточуючих (28%), низькою самооцінкою (22%), підвищеною нервовою напругою на роботі (34%). Частина жінок відмічала фізичну та психічну виснаженість (18%). Це свідчить про те, що серед жінок популяції спостерігалася підвищена нервова напруга та психічна виснаженість, які могли бути передумовою для зміни психічного стану і стати факторами ризику, порушень репродуктивної сфери. Поряд з переліченими змінами в організмі хворої жінки відбуваються ендокринні розлади, зокрема, у системі «гіпоталамус – гіпофіз – щитовидна залоза – надниркові залози» та в яєчниках. У таких жінок у більшості випадків мають місце ановуляторні цикли, недостатність лютеїнової фази (НЛФ), двофазні менструальні цикли є рідкістю.

При цьому слід враховувати, що НЛФ може бути пов'язана не лише з дефіцитом прогестерону – у багатьох випадках цей стан зумовлений ураженням рецепторного апарату ендометрію на фоні нормального рівня головного гормону, відповідального за секреторну трансформацію та вагітність, а в 70% випадків звичного невиношування вагітності ураження рецепторного апарату пов'язане з хронічним ендометритом. Проте важливо розуміти, що неплідність у всіх цих випадках реалізується через абсолютну або відносну прогестеронову недостатність, що актуалізує питання її корекції. Сьогодні серед лікарів набуває популярності препарат прогестерону Лютеїна, який окрім вагінальної має сублінгвальну форму випуску, що вигідно вирізняє його

серед інших аналогів. Сублінгвальна форма прогестерону забезпечує найбільш швидкий шлях досягнення ефекту; високу біодоступність; концентрацію в органі-мішені та плазмі крові, яка в декілька разів вища, ніж при звичайному пероральному прийомі; безпеку і добру переносимість. Серед додаткових переваг можна відзначити відсутність первинного метаболізму у печінці. Препарат може використовуватися як на ранніх термінах вагітності, так і на пізніх.

Групою польських авторів (Т. Пашковський та співавт.) проведено міжнародне клінічне дослідження «Лютеїна при вагітності», метою якого було спостереження всіх потенційних побічних явищ з оцінкою переносимості натурального прогестерону Лютеїна при його інтравагінальному введенні пацієнткам з симптомами загрози викидня під час першого триместру вагітності. В дослідження були включені 49 пацієнток, які відповідали наступним критеріям: вік 18-40 років, внутрішньоматкова вагітність у I триместрі, симптоми загрози викидня, показання до застосування прогестерону. Критеріями застосування прогестерону була наявність принаймні однієї з клінічних ознак: клінічно задокументований лютеальний дефіцит перед настанням вагітності; концентрація прогестерону нижче 45 нмоль/л; наявність в анамнезі двох та більше спонтанних викиднів у терміні до 12 тиж; вагітність в результаті ДРТ. Результати дослідження показали, що 81,6% пацієнток основної групи доносили вагітність до строку і народили здорових дітей. У жодної з пацієнток не зазначалися системні побічні реакції.

Підготувала **Наталія Карпенко**



Лютеїна

Мікронізований прогестерон

СОВРЕМЕННЫЕ ФОРМЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА

Доступный прогестерон на рынке Украины в вагинальной и сублингвальной формах³

- Предсказуемая высокая надежность сохранения беременности^{1,2}**
- Отсутствие первичного печеночного метаболизма – низкая гормональная нагрузка на организм^{1,2,4}**
- Хорошая местная и системная переносимость вагинальной и сублингвальной формы^{1,2,4}**

ВАГИНАЛЬНАЯ И СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ФОРМЫ ПРИМЕНЯЮТСЯ НА РАННИХ И ПОЗДНИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ^{1,2}

ТАБЛЕТКИ ВАГИНАЛЬНЫЕ №30. Состав: 1 таблетка содержит прогестерона микронизированного – 50 мг. Показания: нарушение менструального цикла, болезненные менструации, ановуляторные циклы, предменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз матки, бесплодие, угроза выкидыша и привычные выкидыши, недостаточность лютеиновой фазы в перименопаузальный период, а также в заместительной гормональной терапии и программах искусственного оплодотворения. Концентрация прогестерона в тканях эндометрия, выраженная в мг/мг белка, выше после вагинального введения по сравнению с внутримышечным введением. В зависимости от потребностей организма, прогестерон постепенно высвобождается с эндометрия в систему кровообращения. Побочные реакции: в единичных случаях наблюдались сонливость, нарушение внимания и другие (смотрите полную инструкцию). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, злокачественные опухоли молочных желез. Регистрационное свидетельство: UA/5244/01/01.

ТАБЛЕТКИ СУБЛИНГВАЛЬНЫЕ №30. Состав: 1 таблетка содержит прогестерона микронизированного – 50 мг. Показания: нарушение менструального цикла, дисменорея, ановуляторные циклы, предменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз матки. При искусственном оплодотворении, бесплодии, связанном с лютеиновой недостаточностью, привычным невынашиванием и угрозе самопроизвольного аборта, в перименопаузальный период, при вторичной аменорее, для предотвращения гипертрофии эндометрия у женщин, принимающих эстрогены (например, ЗГТ). Не оказывает маскулинизирующего, вирилизующего, кортикоидного и анаболического действия. Концентрация прогестерона в сыворотке крови в пределах 12–15 нг/мл, что отвечает физиологической ранней лютеиновой фазе, достаточная для осуществления секреторного обмена эндометрия и сохранения беременности. Побочные реакции: в единичных случаях сонливость, нарушение концентрации и другие (смотрите полную инструкцию). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, период кормления грудью, злокачественные опухоли молочных желез и репродуктивной системы, когда не определены причины кровотечения из половых органов. Регистрационное свидетельство: UA/5244/02/01.

Производитель: ООО «АДАМЕД», Польша.
Паблицкий фармацевтический завод
Польфа АО, Польша.
Зависитель: ООО «АДАМЕД», Польша.
Представительство в Украине:
 01015, г. Киев, ул. Редутная, 10
 Тел./Факс: +38 044 280 57 16, 280 57 84

1. Инструкция по применению препарата Лютеїна: таблетки вагинальные. Инструкция по применению препарата Лютеїна: таблетки сублингвальные.
 2. Шурлиг С.А. Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов. Здоровье женщины. №10 (86), 2013.
 3. Согласно данным розничного аудита системы исследования рынка «Фармакстор» от 20.05.2014.
 4. Professor Tomasz Paszkowski, M.D., Ph.D. Evaluation of Tolerability of Natural Progesterone Administered Intravaginally during the First Trimester of Pregnancy. Women's Health, №1 (87), 2014.
 Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата. Информация предназначена для профессиональной деятельности специалистов сферы здоровья.