

Г.І. Резніченко, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; О.В. Грищенко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна; О.В. Трохимович, д. мед. н., головний науковий співробітник відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Актуальні проблеми сучасної гінекологічної практики

За матеріалами конференції

Під час пленуму ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії (пам'яті друга і колеги професора А.В. Ткаченка)», що відбулися 27-28 жовтня в онлайн-форматі, експерти розглянули глобальні проблеми сучасної гінекологічної практики, пов'язані з генітальними захворюваннями у репродуктивному віці, плануванням та збереженням вагітності. **Ключові слова:** генітальний ендометріоз, аденоміоз, спонтанний аборт, передчасні пологи, загроза переривання вагітності, дієногест, мікронізований прогестерон.



Поширеність ендометріозу серед жінок фертильного віку, а також затримка із встановленням діагнозу, яка може призвести до безпліддя, змушують наукову гінекологічну спільноту шукати нові шляхи вирішення

цих питань. Професор кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук Галина Іванівна Резніченко у доповіді «Сучасні підходи до діагностики та консервативного лікування ендометріозу» представила актуальні дані щодо епідеміології захворювання та ефективні стратегії його лікування.

Генітальний ендометріоз є однією з найбільш актуальних проблем сучасної гінекологічної практики, оскільки, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ця хвороба уражає приблизно 10% (190 млн) жінок і дівчаток-підлітків репродуктивного

віку в усьому світі (Zondervan K.T. et al., 2020). Відомо, що частота безпліддя при генітальному ендометріозі приблизно у 3-4 рази перевищує частоту такого у популяції й діагностується у 20-48% інфертильних пацієнток. Водночас частота самовільного переривання вагітності (частіше у I триместрі) при ендометріозі коливається від 10 до 50% (Ярмолинська М.І. та співавт., 2013; Денисова Т.Г. та співавт., 2015).

Ендометріоз – це захворювання, що характеризується наявністю стромы ендометрія та залоз поза порожниною матки (Wu M.H. et al., 2015). Цей стан викликає безліч симптомів, включаючи тазовий біль, дисменорею, диспареунію та безпліддя, і, таким чином, суттєво погіршує якість життя пацієнток (Dunselman G.A.J. et al., 2014). Ендометріоз є основною причиною хронічного тазового болю у жінок (Simoens S. et al., 2012). Так, у 84% пацієнток захворювання супроводжується синдромом хронічного тазового болю та безпліддям, а у 26-70% – диспареунією. За даними M. Hirsch et al. (2020), у дівчаток-підлітків із симптомами тазового болю поширеність ендометріозу при лапароскопії

коливалася від 25 до 100%, що у середньому сягало 64%.

Ендометріоз не є хворобою, яка діагностується при першому візиті до лікаря. У поодиноких випадках, коли ендометріодні вогнища розташовані в доступних огляду локалізаціях (шийка матки, післяопераційний рубець), можна попередньо діагностувати ендометріоз, але й у цьому випадку потрібне додаткове, уточнююче обстеження. Лапароскопія з гістологічним підтвердженням є золотим стандартом діагностики ендометріозу. Європейське товариство репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) рекомендує клініцистам проводити гістологічне підтвердження діагнозу при лапароскопії й виключати злякисні процеси при біопсії у жінок, які перенесли оперативне лікування з приводу ендометріозу (Dunselman G. et al., 2014).

Після підтвердження діагнозу ендометріозу критичне значення для позитивного прогнозу має адекватний вибір терапії. Чинники, що впливають на цей вибір, включають вік жінки, репродуктивний статус, характер та тяжкість симптомів, стадію хвороби, попереднє лікування, вартість та побічні ефекти, а також можливість тривалої терапії. Прогестини, оральні контрацептиви, нестероїдні протизапальні препарати та інші анальгетики (зокрема, парацетамол із метою ефективного знеболення) застосовуються як фармакологічна терапія першої лінії за умови гістологічного підтвердження при лапароскопії (наказ МОЗ України від 6.04.2016 р. № 319). Відповідно до клінічних рекомендацій ESHRE (2022), призначення прогестагнів, комбінованих оральних контрацептивів, агоністів або антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ) слід розглядати як один із варіантів зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом. При цьому мають бути враховані можливі побічні ефекти від застосування препаратів, особливо незворотні (андрогенні ефекти, тромбоз та ін.).

Прогестини (на основі синтетичного аналога прогестерону) знижують рівень естрогенів у сироватці крові, запобігаючи овуляції, і не спричиняють гіпоестрогенію (Irahara M. et al., 2007), на відміну від аналогів ГнРГ. Дієногест, похідне нортестостерону, має високу селективність щодо рецепторів прогестерону й контролює рівень естрогенів у крові. Цей препарат вперше був схвалений для лікування ендометріозу в Європі у 2009 р. й наразі широко використовується як монотерапія або у комбінації з естрогенами (Streuli I. et al., 2013). Дієногест зменшує ендогенну продукцію естрадіолу, пригнічуючи таким чином трофічні ефекти естрадіолу на еуто- й ектопічний ендометрій.

Мітрен (дієногест 2 мг) – це препарат, вироблений в Іспанії, який відповідає стандартам європейської якості й має клінічно доведену біоеквівалентність. Мітрен помірно інгібує секрецію гонадотропінів, проявляє потужну антипроліферативну дію, пригнічує неопластичні процеси при ендометріозі. При безперервному застосуванні дієногесту сприяє створенню гіпоестрогенного, гіпергестагенного ендокринного середовища, що зумовлює початкову децидуалізацію тканини ендометрія з подальшою атрофією ендометріодних вогнищ (Sasagawa S. et al., 2008). До переваг Мітрена, завдяки яким досягається виражений терапевтичний ефект при лікуванні ендометріозу, відносяться:

- особливий механізм блокування овуляції, спрямований на апоптоз

гранульозних клітин зростаючого фолікула;

- слабкий центральний ефект (інгібування синтезу фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів);

- помірне зниження продукції естрадіолу, рівень якого знаходиться в межах терапевтичного вікна, що дозволяє уникнути розвитку симптомів естрогенного дефіциту при збереженні вираженого антипроліферативного ефекту;

- препарат не проявляє значної андрогенної, мінерало- або глюкокортикоїдної активності *in vivo*, не знижує мінеральну щільність кісткової тканини й не викликає побічних ефектів, пов'язаних із гіпоестрогенією, а отже, може призначатися протягом тривалого періоду.

Нещодавно опубліковане дослідження N.J. Kim et al. (2022) продемонструвало, що в умовах *in vitro* дієногест індукував зниження життєздатності та проліферації стромальних клітин ендометрія людини зі збільшенням рівня естрадіолу, фактора некрозу пухлини α , інтерлейкінів 1 β та 32. Було доведено, що дієногест нормалізує простагландиновий склад перитонеального середовища та відновлює природну кілерну активність (Katsuki Y., Takano Y., 2018). Окрім того, тривале (протягом 24 міс) лікування дієногестом у дозі 2 мг на добу у жінок із тазовим болем, асоційованим з ендометріозом, може мати позитивний вплив на якість життя та сексуальну функцію (Capuso S. et al., 2019). Було доведено, що щоденний прийом Мітрена 2 мг впродовж 65 тиж забезпечує прогресуюче зменшення інтенсивності больових відчуттів, покращення якості життя пацієнток, відсутність клінічної симптоматики ще впродовж 6 міс після припинення лікування.

Доповідач зазначила, що регулярне застосування Мітрена протягом 3 міс сприяє зменшенню симптомів дисменореї (на 50%) та диспареунії (на 55%). Через 12 міс прийому препарату полегшення симптомів дисменореї відзначали 87% жінок, диспареунії – 72%, а через 24 міс купірування дисменореї відмічалася у 95,5% випадків. За даними ретроспективного когортного дослідження за участю 568 жінок із ендометріозом, застосування дієногесту в дозі 2 мг на добу сприяло ефективній профілактиці рецидиву захворювання й запобігало виникненню симптомів після хірургічного втручання у 96% випадків.

Мітрен слід приймати по 1 таблетці щодня безперервно, бажано в один і той же час, незалежно від прийому їжі.



Завідувач кафедри акушерства та гінекології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, доктор медичних наук, професор Ольга Валентинівна Грищенко у доповіді «Оптимізація підходів до збереження вагітності в умовах хронічного психоемоційного навантаження» висвітлює ключові підходи до пролонгування вагітності у пацієнток, які переживають стрес.

В Україні у структурі зареєстрованих загальних репродуктивних втрат за період з 2000 по 2021 рік пренатальні втрати до 22-го тижня гестації становили 74,1%, серед яких 57,9% – спонтанні аборти, 16,2% – медичні аборти у терміні від 12 до 22 тиж вагітності, 25,9% – фетоінфантильні втрати (із них: померлі діти першого року життя – 15,7%,

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ МІКРОНІЗОВАНИЙ ПРОГЕСТЕРОН

**ПРОГИНОРМ
ОВО ПЕРОРАЛЬНО**

**ПРОГИНОРМ
ГЕСТА ВАГІНАЛЬНО**

ПРОГИНОРМ ОВО (PROGINORM OVO)
Склад. Діюча речовина: progesterone; 1 капсула м'яка містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Гінекологічні. Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону, а саме: передменструальний синдром, порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція), фіброзно-кістозна мастопатія, передкліматеричний період. Замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією). Безплідність при лютеїновій недостатності. Акушерські. Профілактика звичного викидня або загроза викидня на фоні лютеїнової недостатності. Загроза передчасних пологів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невдалий або неповний аборт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. **Рестраційні посвідчення.** UA/15255/01/01, UA/15255/01/02. Термін дії посвідчення: необмежений з 16.03.2021. Наказ МОЗ № 43 від 11.01.2022.

ПРОГИНОРМ ГЕСТА (PROGINORM GESTA)
Склад. Діюча речовина: progesterone; 1 капсула м'яка містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону. Зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютеїнової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донорії яйцеклітин). Профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі. Неможливість або обмеження перорального застосування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невдалий або неповний аборт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. **Рестраційні посвідчення.** UA/15254/01/01, UA/15254/01/02. Термін дії посвідчення: необмежений з 02.07.2021. Наказ МОЗ № 43 від 11.01.2022.

Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші властивості містяться в повній інструкції для медичного застосування препарату.

Заявник: ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка, м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189 www.farmlyga.lt

Виробник: Laboratorias Leon Farma S.A., Полігоно Індустріаль Наватеке, вул. Ла Вальєна 6/Н, Вільякіламбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні: «УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1 Email: info@farmlyga.lt

Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Схвалено для друку в грудні 2022 р.

мертворождені – 10,2%) (Марушко Р. В. та співавт., 2022).

Систематичний огляд та метааналіз F. Qu et al. (2017) продемонстрував, що ризик викидня є значно вищим у жінок, які пережили психологічний стрес (фінансові або подружні проблеми, смерть, розлучення, фізичне й нефізичне насильство, заподіяне жінці її партнером, втрата соціальної підтримки). Жінки, які повідомляли про одну або більше недавніх негативних життєвих подій перед викиднем, мали вдвічі більший ризик виникнення хромосомно нормального спонтанного абортів (Boyles S.H. et al., 2000).

У профілактиці втрати вагітності провідна роль належить мікронізованому прогестерону, оскільки він є невід'ємною складовою для настання та підтримки здорової вагітності. Прогестерон природним чином виділяється жовтим тілом під час другої половини менструального циклу, а також на ранніх термінах вагітності, після чого плацента стає основним джерелом продукції цього гормону. Прогестерон готує ендометрій до імплантації ембріона (Malassiné A. et al., 2003), тому користь від його застосування є, якщо він вводиться вже з лютеїнової фази (ЛФ), а не після позитивного тесту на вагітність. Кокранівський огляд чотирьох невеликих досліджень продемонстрував значно нижчий ризик викиднів серед жінок, які отримували прогестерон, порівняно з тими вагітними, які отримували плацебо або не отримували лікування взагалі (відношення шансів [ВШ] 0,39; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,21-0,72) (Haas D.M. et al., 2013). Відмінності між групами прогестерону та плацебо були виявлені в активності (скоротливості) матки (23,6% проти 54,3% відповідно; $p < 0,05$) й у частоті виникнення передчасних пологів (13,8% проти 28,5% відповідно; $p < 0,05$). Так, у групі прогестерону частота передчасних пологів до 34-го тижня становила 2,7% проти групи плацебо, у якій передчасні пологи реєстрували у 18,5% пацієнток. Професор О.В. Грищенко акцентувала увагу на тому, що профілактичне застосування вагінального прогестерону зменшувало частоту скорочень матки та передчасних пологів у жінок із високим ризиком невиношування вагітності.

У жінок з одним і більше викиднем в анамнезі вагінальний мікронізований прогестерон є ефективною стратегією щодо зниження ризику спонтанного абортів. Достовірно встановлено, що ризик майбутнього викидня пропорційно збільшується відповідно до кількості попередніх мимовільних абортів (Coomarasamy A. et al., 2020). Так, А. Coomarasamy et al. (2019) довели, що ефективність прогестерону є вищою при призначенні його пацієнткам із ≥ 3 викиднями в анамнезі. Автори дослідження вважають, що подвійні фактори ризику (кровотечі на ранньому терміні вагітності та ≥ 1 викидень в анамнезі) визначають жінок із високим ризиком невиношування вагітності, яким прогестерон може бути особливо корисний. На думку вчених, реалізація стратегії застосування мікронізованого прогестерону в дозі 400 мг двічі на добу у жінок із вагінального кровотечею та ≥ 1 викиднем в анамнезі, розпочатою з моменту виникнення кровотечі й продовженою до 16-го тижня гестації (включно), сприятиме збільшенню кількості живонароджених на 8450 немовлят на рік (у Сполученому Королівстві).

Доповідач зауважила, що призначення мікронізованого прогестерону в дозі 100 мг вагінально у жінок із групи ризику зменшує кількість передчасних пологів (до 34-го тижня вагітності) майже у 7 разів та вдвічі знижує ризик настання пологів раніше 38-го тижня порівняно із плацебо (da Fonseca E.V. et al., 2003). Наразі вагінальний мікронізований прогестерон включено до нових рекомендацій ESHRE (2019) із підтримки ЛФ при екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ) та інтрацитоплазматичній ін'єкції сперматозоїда (ICSI).

В Україні було проведено п'ять досліджень під керівництвом відомих експертів, зокрема В.В. Камінського, Л.Б. Маркіна,

Т.Ф. Татарчук та І.І. Воробйової, із метою оцінки ефективності препаратів мікронізованого прогестерону Прогинорм Геста та Прогинорм Ово. Учені дійшли висновку, що Прогинорм Геста має переваги над Утрожестаном при вагінальному застосуванні, оскільки профілактичне призначення Прогинорм Геста сприяло зменшенню випадків загрози переривання вагітності на 21,6% порівняно з контрольною групою Утрожестану.

При загрози викидня або для профілактики звичного викидня призначають Прогинорм Геста в дозі 400 мг на добу (200 мг 2 рази на добу вагінально). Для профілактики передчасних пологів у жінок із короткою шийкою матки або з передчасними пологами до 36-го тижня в анамнезі призначають 200 мг препарату на добу, при багатоплідній вагітності – 400 мг. При кровомазанні у терміні до 12-го тижня – 800 мг (400 мг 2 рази на добу вагінально до 16-го тижня, далі – за стандартною схемою). Жінкам із короткою шийкою матки може бути рекомендовано призначення вагінального мікронізованого прогестерону Прогинорм Геста з 18-го по 34-й тиждень гестації.



Ще однією проблемою сучасної жінки у репродуктивному віці, що може призводити до порушення фертильності, є аденіоміоз. Завідувач відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка

О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук Ольга Віталіївна Трохимович зупинилася на даних сучасних досліджень і поділилася власним клінічним досвідом ведення пацієнток із цієї патології.

Аденоміоз уражає 10% жінок репродуктивного віку в загальній групі пацієнток і діагностується у 40-50% жінок, які страждають від безплідності, та у 70-90% пацієнток із хронічним тазовим болем (наказ МОЗ України від 6.04.2016 р. № 319). Доведений негативний вплив аденоміозу на репродуктивну функцію жінок. Так, наявність ≥ 5 ультразвукових ознак цього захворювання асоційоване з достовірним триразовим підвищенням ризику безпліддя (Vered H. et al., 2017). Крім того, частота настання вагітності при ЕКЗ у жінок з аденоміозом знижена на 50% (Tremellen A. et al., 2013). М.Р. Vgoun et al. (2018) встановили, що це захворювання є причиною підвищення у 1,5 раза частоти передчасних пологів та низької маси тіла при народженні.

Порушення співвідношення естрогенних і прогестеронових рецепторів при аденоміозі може спричинити підвищення резистентності до прогестерону (Maignien C. et al., 2017). Дієногест (Мітрен) сприяє зменшенню запальних процесів шляхом зниження продукції простагландинів, а також зниженню рівня прозапальних цитокінів (Grandi G. et al., 2016). Застосування дієногесту допомагає подолати резистентність до прогестерону шляхом нормалізації співвідношення естрогенних і прогестеронових рецепторів (Llarena N. et al., 2017). Ще однією властивістю дієногесту є збільшення кількості натуральних кілерів в еутопічному ендометрії при аденоміозі (Louise E. et al., 2018). Доведено, що терапія дієногестом вдвічі підвищує ефективність циклів ЕКЗ при аденоміозі різного ступеня тяжкості, у т. ч. у пацієнток із тривалою безплідністю та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі (Hayashi A. et al., 2012).

Ретроспективне дослідження S. Vannuccini et al. (2019) продемонструвало, що аденоміоз асоційований зі збільшенням ризику викидня у II триместрі (ВШ 11,2; 95% ДІ 2,2-71,2), розвитком преєклампсії (ВШ 21,0; 95% ДІ 4,8-124,5) та аномальним розташуванням плаценти (ВШ 4,9; 95% ДІ 1,4-16,3). Згідно з висновками дослідження, аденоміоз призводить до

підвищеного ризику розвитку передчасних пологів і передчасного розриву плідних оболонок.

Відповідно до клінічного протоколу з акушерської допомоги при невиношуванні вагітності, мікронізований прогестерон рекомендований для терапії загрозового абортів. Серед основних переваг вагінального застосування мікронізованого прогестерону виділяють (Maher M.A. et al., 2013) такі:

- швидка всмоктуваність і відсутність інактивації в печінці, що забезпечує високу біодоступність;
- менші коливання концентрації гормону в крові при більш тривалій дії, що забезпечує стабільну концентрацію препарату у крові у період між уведеннями;
- створення клінічно ефективних концентрацій у матці за умови невисоких концентрацій у системному кровотоці завдяки хорошій резорбції з піхви через лімфатичну й венозну системи (ефект «першого проходження»).

Важливим аспектом застосування препаратів прогестерону у I триместрі вагітності є відсутність тератогенності та ембріотоксичності. Так, плацебо-контрольоване дослідження PROMISE не виявило збільшення ризику вроджених аномалій плода у жінок, які отримували вагінальний прогестерон у дозі 800 мг на добу. Багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження PRISM продемонструвало тенденцію до вищої частоти збереження вагітності й збільшення показника живонародженості при старті терапії загрози абортів у терміні 6-9 тиж гестації. Було встановлено, що у підгрупі жінок із викиднями в анамнезі (≥ 3) частота живонародженості складала 72% у тих жінок, які отримували лікування прогестероном, проти 57% у групі плацебо (ВШ 1,28; 95% ДІ 1,08-1,51) (Coomarasamy A. et al., 2019).

Доповідач представила результати власного дослідження ефективності застосування вагінальної форми мікронізованого прогестерону Прогинорм Геста при лікуванні загрозового викидня та профілактиці ранньої втрати вагітності у жінок з аденоміозом. До основної групи були включені жінки, які з метою лікування аденоміозу приймали препарат Мітрен (дієногест) 2 мг на добу протягом 6 міс, а на етапі прегравідарної підготовки їм призначався Прогинорм Геста (мікронізований прогестерон) у дозі 200-300 мг на добу протягом 10 днів (з 16-го по 25-й день менструального циклу включно) від 3 до 6 міс. За умови настання вагітності добова доза Прогинорм Геста підвищувалася до 400-800 мг залежно від концентрації прогестерону й вираженості ознак загрози переривання вагітності. Жінкам із контрольною групою проводилася тільки терапія препаратом Прогинорм Геста на прегравідарному етапі. За результатами дослідження, клінічне покращення (зменшення або відсутність болю та кров'янистих виділень) спостерігалось через $6,4 \pm 0,5$ днів в обох групах; позитивна еходинаміка відмічалася через $9,6 \pm 1,2$ днів у 60% жінок в обох групах; хороша переносимість препарату Прогинорм Геста та відсутність будь-яких побічних ефектів також були відмічені пацієнтками як основної, так і контрольної групи. Таким чином, ефективність лікування в контрольній групі за результатами дослідження складала 100%, в основній – 93,3%, водночас репродуктивні втрати в основній групі становили 6,6%.

Спікер зазначила, що біоеквівалентність препаратів мікронізованого прогестерону Прогинорм Геста та Прогинорм Ово до пероральної та вагінальної форм референтного прогестерону Утрожестан є клінічно доведеною (Child T. et al., 2018).

Базуючись на позитивних результатах досліджень ефективності призначення мікронізованого прогестерону жінкам у прегравідарному періоді та під час вагітності, Прогинорм Геста є патогенетично обґрунтованою терапією для підтримки ЛФ циклу, профілактики загрозового викидня й ранньої втрати вагітності,

а також для запобігання передчасним пологам. Пацієнтки з діагностованим ендометріозом отримують переваги від застосування Мітрени (дієногест 2 мг) як у полегшенні симптомів захворювання, так і для ефективної профілактики рецидивів.

Підготувала Дарина Чернікова

Довідка від редакції

Ефективність та біодоступність препаратів мікронізованого прогестерону безпосередньо залежить від їх складу, зокрема допоміжних речовин, що сприяють транспортуванню молекули прогестерону до місця дії. У звіті Управління з контролю за виробами медичного призначення Австралії (Therapeutic Goods Administration, TGA) 2017 року, яке відповідальне за проведення оцінки та контролю якості лікарських засобів й інших терапевтичних продуктів, чітко визначені критерії еталонного складу мікронізованого прогестерону для перорального та вагінального введення.

Перший мікронізований прогестерон був створений на основі арахісової олії у 1980 році, тоді він використовувався як засіб для запобігання передчасним пологам. Протягом наступних 20 років переважно всі дослідження біодоступності були проведені з використанням препарату, що містить арахісову олію, адже саме вона була компонентом оригінальної запропонованої рецептури (Simon J.A. et al., 1993). Згідно з результатами порівняння профілів розчинності *in vitro* з метою демонстрації біоеквівалентності арахісової та соняшникової олій, показник в'язкості олії арахісу є на 30% вищим, ніж олії соняшнику (кінематична в'язкість соняшникової олії при температурі 20 °C складає $58,4 \text{ мм}^2/\text{с}$, тоді як арахісової – $75,9 \text{ мм}^2/\text{с}$). Для клінічної практики це означає, що препарат прогестерону на основі арахісової олії довше затримується у піхві, забезпечуючи більшу біодоступність.

J.T. Hargrove et al. (1989) оцінювали комбінацію процесів мікронізації та суспендування в довголанцюгових жирних кислотах як способів впливу на абсорбцію пероральної форми прогестерону. Учені встановили, що саме суспензія мікронізованого прогестерону в олії сприяє значному підвищенню концентрації циркулюючого гормону. Ліпофільні молекули поглинаються з кишкового тракту й транспортуються у системний кровоток різними шляхами. Більшість ліпофільних молекул, які транспортуються по лімфатичних шляхах, знаходяться у тригліцеридному ядрі хіломікрона. Ступінь лімфатичної абсорбції залежить від шляху введення препарату та засобу його транспортування. Щодо застосування олії для транспортування молекули діючої речовини було встановлено, що швидкість початку синтезу хіломікрона прямо пропорційно залежить від ступеня ненасиченості жирної кислоти. Так, дослідження M. Cheema et al. (1987) на моделі тварин продемонструвало, що лінолева кислота та арахісова олія забезпечують найвищу концентрацію хіломікрона в лімфі. Враховуючи дані TGA, результати клінічних досліджень та фізичні властивості рослинних олій, склад препаратів мікронізованого прогестерону для перорального й вагінального використання на основі арахісової олії можна розглядати як еталонний. Таким чином, саме Прогинорм Геста і Прогинорм Ово відповідають еталонному складу препарату мікронізованого прогестерону.