

# Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов. Обзор литературы

**С.А. Шурпяк**

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Частота преждевременного прерывания беременности в I и II триместрах продолжает оставаться высокой, составляя основу перинатальных потерь, что и определило направление исследований. В статье представлены данные об изучении эффективности и безопасности применения микронизированного прогестерона (Лютеина, «Адамед», Польша) у пациентов с угрозой прерывания беременности, привычным невынашиванием беременности и преждевременными родами. В ходе проведенного исследования установлено, что микронизированный прогестерон клинически эффективен при лечении угрозы прерывания беременности, а у беременных из группы высокого риска может профилактировать преждевременные роды.

**Ключевые слова:** интравагинальный путь введения, сублингвальный путь введения, прогестагены, микронизированный прогестерон, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, Лютеина.

Вопросы охраны материнства и детства являются приоритетными в современном здравоохранении. Среди них проблемы невынашивания беременности и синдрома потери плода относятся к наиболее актуальным и важным как в научно-практическом, так и медико-социальном аспектах [1–3]. В Украине от 15% до 23% диагностированных беременностей недонашивают до срока своевременных родов, при этом привычное невынашивание беременности составляет 3–5% всех беременностей [4].

Невзирая на значительные успехи, достигнутые в данном направлении, частота преждевременного прерывания беременности в I и II триместрах продолжает оставаться высокой, составляя основу перинатальных потерь [5]. Преждевременные роды, часто являясь следствием некупированной угрозы прерывания беременности или продолжения влияния факторов риска, занимают первое место среди причин неонатальной заболеваемости и смертности, обуславливая 75–95% случаев неонатальной смерти, не связанных с врожденными пороками развития. По данным ВОЗ ежегодно в мире из 122 млн новорожденных 8 млн детей умирают в неонатальном период, при этом около 60% составляют недоношенные дети [6].

В Украине на фоне кризисной демографической ситуации проблема невынашивания беременности приобрела особое значение. В нашей стране преждевременные роды являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Частота преждевременных родов на протяжении последних лет остается относительно постоянной и составляет приблизительно 5–7% общего количества родов. Заболеваемость недоношенных детей в 15–20 раз превышает заболеваемость доношенных, смертность – в 30 раз, достигая 60–70% всей перинатальной смертности.

Несмотря на многочисленность медицинских, социальных и экологических предикторов потери беременности, в большинстве случаев невынашивание реализуется через сложные взаимодействия иммунной и эндокринной систем, среди которых важную роль играет недостаточность прогестерона [6, 15].

Учитывая изложенные выше факты, не удивительно, что предупреждение невынашивания беременности стало одной из приоритетных задач перинатальной медицины. Наиболее целесообразной в этом плане является первичная профилактика самопроизвольных аборт и преждевременных родов, однако в силу социально-экономических и медицинских причин она не всегда возможна и недостаточно эффективна. В связи с этим вторичные меры предупреждения невынашивания беременности, реализуемые путем медикаментозной терапии преимущественно тремя группами препаратов – антипроستاгландинами, адреномиметиками и гестагенами, при этом последние остаются предметом изучения и дискуссии в отношении приоритетности их применения, эффективности и безопасности [8].

Естественный прогестерон можно принимать перорально, сублингвально, вагинально и внутримышечно. Как правило, при пероральном приеме наблюдается более высокая приверженность к лечению, однако возможно возникновение таких побочных явлений, как тошнота, головная боль, сонливость, при этом в ряде исследований установлен значительный разброс в показателях уровня концентрации прогестерона в крови, что объясняется индивидуальными различиями функционирования пищеварительного тракта [6]. При использовании прогестерона интравагинально наблюдается высокая концентрация препарата в матке и более низкая, но стабильная – в крови [9–12]. Внутримышечное введение хотя и обеспечивает оптимальные уровни прогестерона в крови, однако сопряжено с риском образования абсцессов, олеом и характеризуется меньшей приверженностью пациенток к лечению, особенно при необходимости более длительной терапии [6].

Сублингвальный путь введения имеет преимущества перорального и парентерального введения – высокую приверженность лечению, отсутствие прохождения через пищеварительный тракт, высокую концентрацию препарата в крови и отсутствие побочных эффектов, характерных для внутримышечного введения.

Наличие клинических, лабораторных и цитологических признаков недостаточной функции желтого тела беременности и выработки плацентой прогестерона служит показанием для терапии препаратами прогестагенов (синонимы: прогестины, гестагены). С появлением и непрерывным совер-

шенствованием вспомогательных репродуктивных технологий область применения прогестагенов расширилась – их с успехом используют в программах оплодотворения *in vitro* (ЭКО) для поддержки лютеиновой фазы при индукции суперовуляции, а также в качестве заместительной терапии у женщин с нефункционирующими яичниками в программе донации яйцеклеток (например, при синдроме Шерешевского–Тернера). В этих случаях прогестагены незаменимы, поскольку при отсутствии или несостоятельности (недоразвитии, резистентности) яичников гормональная стимуляция продукции эндогенного прогестерона при помощи хорионического гормона человека (ХГЧ) лишена смысла.

Основными мишенями специфической гормональной активности прогестерона являются репродуктивные органы (матка, влагалище), грудные железы и центральная нервная система (ЦНС). Именно в них обнаружены самые высокие концентрации клеточных рецепторов прогестерона, через которые реализуются его биологические и фармакологические эффекты. Помимо специфической гестагенной активности, прогестерон проявляет высокую антиэстрогенную активность, умеренный антиандрогенный и достаточно выраженный антиминералокортикоидный эффекты, которые обусловлены взаимодействием с клеточными рецепторами андрогенов и альдостерона, с 5 $\alpha$ -редуктазой стероидов.

Прогестерон ингибирует вызываемую эстрогенами пролиферацию и корнизацию эпителия слизистой оболочки влагалища, уменьшает образование и повышает вязкость шеечной слизи. Он снижает тонус миометрия, его возбудимость. В грудных железах гормон оказывает влияние на железисто-альвеолярные структуры, подавляет пролиферативный и секреторный процессы в протоках грудных желез. Он участвует в регуляции секреции гонадотропных гормонов гипофиза по типу отрицательной обратной связи, ингибирует овуляцию путем воздействия на нейроэндокринные центры мозга, влияет на психофизиологические функции. Известны многочисленные проявления влияния прогестерона на иммунную систему (супрессия), обмен веществ, мочевыделительную функцию почек и т.д. Общеизвестна ключевая роль прогестерона в гестационном процессе, в частности, для сохранения беременности. Оплодотворение яйцеклетки и образование трофобласта предотвращают лизис желтого тела. Его структура и гормональная активность поддерживаются и стимулируются хорионическим гонадотропином. Прогестерон, вырабатываемый желтым телом во всевозрастающем количестве, обеспечивает развитие и сохранение беременности на протяжении первых 12 нед. После 12-й недели основным источником прогестерона становится трофобласт. Динамика содержания прогестерона в крови беременной характеризуется непрерывным ростом; с 25 нг/мл на 5-й день беременности до 130–160 нг/мл в конце 38-й недели. После этого срока уровень гормона снижается. Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, ее имплантации в эндометрий и последующего развития. Повышая порог возбудимости маточных мышц, он предотвращает отторжение эмбриона, т.е. обеспечивает сохранение беременности. Большое значение имеет иммуносупрессивный эффект прогестерона для обеспечения толерантности иммунной системы материнского организма к антигенам плода.

Различают натуральные и синтетические прогестагены. Из натуральных прогестагенов только прогестерон имеет практическое применение. Обычно его получают химическим путем, используя в качестве сырья (как и при производстве многих других стероидов) диосгенин, экстрагированный из растения диоскорея. Получаемый продукт ничем не отличается от природного прогестерона.

Среди синтетических аналогов максимальное химическое сходство с прогестероном имеет дидрогестерон (ретро-

прогестерон), в молекуле которого (в углеродном кольце В) имеется дополнительная двойная связь, а атом водорода, расположенный у 9-го углеродного атома, и метильная группа в позиции С19 пространственно инвертированы относительно аналогичных атомов в молекуле прогестерона. Эта, казалось бы, незначительная модификация структуры придает стероиду дополнительные свойства, которые нельзя не учитывать. Например, уменьшается в 25 раз, т.е. практически утрачивается присущая прогестерону способность блокировать действие натрийзадерживающего гормона альдостерона на уровне клеточных минералокортикоидных рецепторов в канальцах почек, миокарде, эндотелии сосудов. При наличии отеков это может оказаться неблагоприятным моментом. Отсутствует также присущее прогестерону мягкое и не опасное для плода женского, и тем более мужского пола, антиандрогенное действие, которое объясняют конкуренцией прогестерона с тестостероном в отношении фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, превращающего эндогенный тестостерон в активную форму – 5 $\alpha$ -дигидротестостерон. Последнее считается важным для предотвращения возможного вирулизирующего влияния эндогенных андрогенов на плод женского пола, особенно при их избытке у матери, например, в случае врожденной гиперплазии коры надпочечников или при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Не имея активных 5- $\alpha$ - и 5- $\beta$ -метаболитов, синтетические аналоги не оказывают благоприятного действия на развитие плода. С другой стороны, не будучи производным 19-нортестостерона (как многие синтетические прогестагены), дидрогестерон не обладает андрогенной активностью.

В то же время целесообразность применения в период беременности прогестерона в микронизированном виде для вагинального применения или же кристаллического прогестерона в виде масляного раствора для внутримышечных инъекций признана во всем мире. Вопрос о допустимости применения синтетических прогестагенов – производных 19-нортестостерона – в США, Австралии и ряде других стран решен однозначно: они включены в категорию абсолютно противопоказанных лекарственных средств, ввиду того что, по данным экспериментальных и клинических исследований, являются потенциально тератогенными (Н. Черкасский, 2001). В ежегодном издании Американской медицинской ассоциации Drug Rvaluations еще 7 лет назад прогестерон (в форме вагинальных суппозиториях и масляного раствора для инъекций) упоминался как единственный прогестаген, который можно использовать при угрозе выкидыша и привычном невынашивании беременности. Такое отношение к синтетическим прогестагенам сохраняется даже в том случае, если в экспериментальных исследованиях тератогенный эффект не обнаружен.

В Европе этот вопрос продолжает обсуждаться и решается по-разному в разных странах, что видно на примере даже такого ближайшего аналога прогестерона, как дидрогестерон (дюофастон). Если в России, Украине, Великобритании, Венгрии разрешено его применение с целью сохранения беременности и в программах IVF, то в Германии, Франции, Испании, Греции, Швейцарии, Австрии, Бельгии, Ирландии, Финляндии и других странах, по данным справочной фармакологической литературы, противопоказано или не фигурирует в списке показаний к применению.

В странах постсоветского пространства в отношении синтетических прогестагенов наблюдается другая крайность. В известном справочном руководстве М.Д. Машковского (1998 г.) среди прогестагенов, используемых для сохранения беременности, кроме прогестерона и **17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона** капроната описаны аллилэстренол, ацетомепрегенол, причем аллилэстренол рекомендуется применять вплоть до седьмого месяца беременности.

Сегодня этот вопрос приобретает особую остроту, поскольку представления о потенциальной тератогенности лекарственных средств значительно расширились (А.Г. Резников, 1994, 1998, 2001). Появилось такое понятие, как «функциональный тератогенез» (термин предложен проф. Г. Дорнером, Германия). Проблема состоит в том, что отсутствие маскулинизирующего или феминизирующего действия лекарственного препарата, применяемого в период беременности, на морфогенез половых органов плода недостаточно для заключения о его безопасности. Результаты многочисленных экспериментов и ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что применение некоторых гормональных, антигормональных и нейротропных препаратов в период так называемого программирования у плода развития полового и других форм поведения, а также нейроэндокринной регуляции овариального цикла (половая дифференциация мозга – ПДМ) может нарушать этот процесс. Вызванные этими препаратами патологические изменения обнаруживаются только по достижении половой зрелости и сохраняются на протяжении всего репродуктивного периода жизни индивидуума.

**Цель обзора:** анализ накопленных данных относительно применения микронизированного прогестерона с сублингинальным и интравагинальным путями введения (Лютеина «Адамед», Польша).

В исследовании, проведенном R. Miles (1994), сравнивали концентрацию прогестерона в эндометрии при различных путях введения в организм: внутримышечном и интравагинальном. В ходе исследования было отмечено, что при интравагинальном пути введения концентрация активного вещества в эндометрии была почти в 10 раз выше.

В одном из исследований (Cicinelli E., 2001), в котором использовали прогестерон, меченный изотопом  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом, пациенткам одной группы его вводили внутривенно, а другой – интравагинально. В группе интравагинального введения исключили возможность проникновения контрастного вещества через канал шейки матки в полость матки. При внутривенном введении слабое контрастирование матки отмечалось через 6 ч, а при интравагинальном матка контрастировалась уже через час. Приведенные результаты подтверждают возможность резорбции прогестерона непосредственно слизистой оболочкой влагалища.

Данные исследования E.V. Da Fonseca подтвердили результаты, свидетельствующие об эффективности прогестерона в предупреждении преждевременных родов [13–17]. Реальный механизм его действия еще не полностью ясен. Однако его клиническая эффективность подтвердилась в данном исследовании снижением числа преждевременных родов с 28,1% в группе плацебо до 13,8% – в группе прогестерона. Различие между двумя группами не может быть объяснено с точки зрения эпидемиологических характеристик, акушерского анамнеза, частоты разрыва плодного пузыря, поскольку эти параметры статистически не отличались. Высокую частоту спонтанных преждевременных родов у пациенток связывают с наличием в анамнезе, как минимум, одних преждевременных родов. Роль прогестерона в пролонгировании беременности окончательно не выяснена. Известно, что прогестерон подавляет действие эстрогенов, ингибируя активность их рецепторов; оказывает прямое действие на биометрические процессы в матке через ее клеточные рецепторы [18–20]. Таким образом, сократительная способность находится под влиянием прогестерона, что доказано в эксперименте на примере стимулируемой электричеством матке кроликов и крыс. В процессе беременности перед самыми родами у некоторых млекопитающих происходит снижение уровня прогестерона и волнообразное возрастание секреции эстрогена и возникают окситоциновые рецепторы в миометрии [20]. Однако у приматов таких изменений не происходит [18, 20]. У людей соотношение

прогестерон–эстроген в сыворотке крови перед родами значительно не изменяется. Уровень прогестерона в крови не снижается, нет выраженных экстраплацентарных мест выработки прогестерона [13, 14]. Однако отмечается уменьшение числа рецепторов прогестерона в миометрии в родах. Этот механизм может играть роль в запуске родов у женщин как при обычной беременности, так и при недоношенности [14, 20–22]. Таким образом, концепция снижения уровня прогестерона перед родами как проблема биологического феномена у людей не может быть оставлена без внимания. Во-первых, такие механизмы доминируют в мире млекопитающих. Во-вторых, во время нормального менструального цикла снижение уровня прогестерона происходит после овуляции и перед ней [13, 14, 21]. В-третьих, удаление желтого тела до 8 нед беременности приводит к спонтанному аборт, аборт также следует за применением фармакологических антипрогестероновых агентов в ранние сроки беременности [15, 16].

В то же время S. Daya [15], P. Goldstein и соавторы [26] раздельно провели мета-анализ по оценке эффективности прогестинтов, и пришли к противоположным заключениям, так как использовали различные агенты. По данным S. Daya, натуральный прогестерон оказался эффективным для предотвращения преждевременных родов, в то время как P. Goldstein, применявший различные синтетические гестагены, получил негативные результаты. Еще одно исследование с применением мета-анализа провел M. Keirse [7]. Он доказал, что  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона капроат является эффективным в профилактике преждевременных родов и преждевременных родовений со степенью 0,43 (0,2–0,89) и 0,5 (0,3–0,85) соответственно. Возможность родов в срок была выше в группе, получавшей прогестерон,  $\beta$ -миметические средства были более эффективны при их совместном применении с прогестероном по сравнению с группой плацебо. Этот важный результат свидетельствует о том, что стероиды могли бы использоваться для стимуляции синтеза сурфактанта альвеолярными клетками второго типа в этот период. В данном исследовании установлено, что вагинальное применение прогестерона у беременных с высоким риском может снижать частоту преждевременных родов.

В исследовании изучали эффективность применения микронизированного прогестерона для интравагинального введения (Лютеина, «Адамед», Польша) у 30 женщин с маточной одноплодной беременностью и привычным невынашиванием беременности. У женщин, получавших в I и II триместре интравагинально натуральный прогестерон, не отмечено ни одного случая прерывания беременности до 22 нед. У 2 из 30 пациенток в сроке 32–33 нед возникла угроза преждевременных родов. У 26 пациенток беременность завершилась рождением живых доношенных детей с массой тела от 3000,0 до 3450,0 г. Проведенное исследование продемонстрировало клиническую эффективность интравагинального пути введения прогестерона в лечении угрозы прерывания беременности. При своевременно начатой терапии удается пролонгировать беременность до срока 37–38 нед у 86,7% пациенток с начальным низким уровнем эндогенного прогестерона в сыворотке крови [28].

В другом исследовании, в котором изучали особенности и преимущества интравагинального применения гестагенов в клинике невынашивания беременности [27], была продемонстрирована хорошая переносимость прогестерона для интравагинального применения и отсутствие местных и системных побочных реакций. Также при интравагинальном пути введения прогестерона отмечена высокая клиническая эффективность в купировании угрозы прерывания беременности: в течение первых семи дней симптоматика редуцировалась у 10% пациенток, через 5 нед – у 33%. А при своевременно начатой терапии удается пролонгировать беременность у 100% пациенток с исходным низким уровнем эндогенного прогестерона в сыворотке крови.

В то же время в исследовании оценивали влияние микро-низированного прогестерона с вагинальным путем введения в период лютеиновой фазы на формирование пиноподий – маркера окна имплантации в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [29]. Результаты данного исследования свидетельствуют о необходимости проведения поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ с целью повышения рецептивности эндометрия к нидации бластоцисты. А использование микро-низированного вагинального прогестерона (Лютеина) в дозе 500 мг/сут обеспечивает более полноценное развитие пиноподий в период окна имплантации.

В ходе исследования изучали особые причины потери беременности во II триместре [30]. Был проведен анализ серийных ультразвуковых исследований, изучена зависимость длины шейки матки от наличия дисплазии соединительной ткани. Установлено, что наличие недифференцированных соединительнотканых дисплазий (НДСТ) у беременной является предпосылкой бессимптомного укорочения шейки матки и цервикальной недостаточностью, что дает основания дополнить подход к профилактике потери беременности во II триместре с позиций прогнозируемого риска, ассоциированного с врожденной аномалией соединительной ткани. В группу риска цервикальной недостаточностью, по мнению авторов, следует включить женщин с НДСТ, с укорочением шейки матки менее 30 мм в сроке до 22 нед, с формированием воронкообразной дилатации канала шейки матки до 50% его длины. В то же время профилактическое использование вагинального микро-низированного прогестерона женщинами с НДСТ приводит к снижению у них риска цервикальной недостаточности и преждевременных родов. Авторы считают, что учитывая распространенность дисплазий, которая составляет около 30%, такой подход дает реальную возможность снизить показатель недоношенности на популяционном уровне. Получение данные согласуются с мнением о том, что преимущества прогестерона могут проявляться по-разному в различных группах риска.

По мнению коллектива авторов, в украинской популяции, с учетом ассоциативной связи недонашивания с НДСТ, следует расширить общепринятые показания к назначению прогестерона (преждевременные роды в анамнезе, экстремальное укорочение шейки менее 15 мм, многоплодная беременность и др.), рассматривая прогестероновую поддержку беременных с НДСТ как способ профилактики преждевременных родов.

О.М. Феськов и соавторы [31] провели исследование по использованию препарата Лютеина для лечения бесплодия эндокринного генеза у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии. Комплексное обследование и лечение выполнено у 90 пациенток с эндокринным бесплодием с наличием гиперпластических процессов в эндометрии, которые были разделены на 2 клинические группы по 45 человек в каждой. Для индукции овуляции пациенткам обеих групп назначали Клостилбегит по стандартной методике, но во второй группе проводили предварительную коррекцию гиперпластических процессов эндометрия назначением Лютеина. Предложенный метод подготовки женщин с эндокринным бесплодием в сочетании с гиперпластическими процессами в эндометрии способствовал увеличению числа наступления беременности с 33,6% до 62,2% и уменьшению самопроизвольных абортов в сроке до 12 нед – с 37,5% до 14,2%.

По данным Кокрановской библиотеки [32], был проведен обзор, посвященный влиянию прогестерона на преждевременные роды, в ходе которого были проанализированы 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2714 женщин и 3452 новорожденных. Анализ показал, что применение прогестерона (в некоторых исследованиях внутримышечно, в некоторых – вагинально)

имеет позитивное воздействие, в том числе пролонгирует беременность.

Особый интерес вызывает исследование, проведенное профессором Т. Пашковским, по оценке переносимости применения природного прогестерона Лютеина при его интравагинальном введении в I триместре беременности.

Срок беременности на момент включения пациенток в исследование колебался от 5 до 12 нед (средний показатель – 7 нед). Все выбранные для исследования пациентки были госпитализированы в связи с появлением симптомов угрозы выкидыша (незначительное / обильное кровотечение из матки с сопутствующими болевыми ощущениями в подчревной области).

Полученные результаты исследований подтверждают, что беременность, осложненная симптомами угрозы выкидыша, является беременностью с высокой степенью риска, которая требует особенного гинекологического наблюдения до момента родов. У пациенток, прошедших курс лечения интравагинальным прогестероном в I триместре беременности, не наблюдались осложнения в околоплодной период, а у их детей отсутствовали врожденные дефекты. Ни одно из осложнений беременности и родов, отмеченное в исследуемой группе, не имело вероятной причинно-следственной связи с применением прогестерона. 81,6% исследуемых пациенток доносили беременность до срока и родили здоровых новорожденных. Результаты исследования свидетельствуют об очень хорошей как местной, так и системной переносимости прогестерона при его использовании в форме интравагинальных таблеток на ранних стадиях беременности.

Также Krzysztof Czajkowski и соавторы получили интересные данные относительно маточно-плацентарного кровотока на ранних сроках беременности, осложненной угрозой прерывания, при сопутствующем применении вагинального микро-низированного прогестерона или перорального дидрогестерона. Исследователи установили, что применение вагинального прогестерона, но не лечение пероральным дидрогестероном, приводило к снижению пульсации спиральной артерии и индекса резистентности, а также систоло-диастолического соотношения. Незначительное уменьшение индекса пульсации и индекса резистентности маточной артерии наблюдалось в период более 9 нед, и не было связано со схемой терапии. Лечение дидрогестероном сопровождалось только уменьшением систоло-диастолического соотношения маточной артерии. Что свидетельствует о том, что сопутствующий прием вагинального прогестерона нормализует повышенную сосудистую сопротивляемость в данных сосудах, что может привести потенциально к улучшению доставки кислорода и питательных веществ к эмбриону [33].

Также, говоря об использовании прогестерона, следует вспомнить рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth (2008). Согласно им, лечение прогестероном показано беременным с предшествующим анамнезом невынашивания беременности, преждевременных родов, а также тем, у которых при трансвагинальном ультразвуковом исследовании на 22–26-й неделе беременности длина шейки матки была менее 15 мм. Терапия прогестероном должна начинаться после 20 нед и завершаться при уменьшении риска прерывания беременности. При отягощенном анамнезе рекомендовано назначать прогестерон интравагинально в суточной дозе 100 мг в день, а беременным с длиной шейки матки менее 15 мм на 22–26-й неделе доза препарата должна составлять 200 мг.

Комитет Экспертов Польской Ассоциации Гинекологов по вопросу места прогестерона в современной гинекологии и

акушерстве акцентирует внимание на следующих ключевых вопросах применения прогестагенов:

1. Вагинальное применение микронизированного прогестерона имеет преимущество над пероральным или внутримышечным в связи с более выгодным профилем безопасности и переносимости.

2. Благодаря уникальной фармакодинамической характеристике прогестеронотерапию вагинальными таблетками можно проводить двумя дозами в сутки.

3. Вагинальное применение прогестерона в форме таблеток дает более чем 10-кратное повышение концентрации прогестерона в эндометрии при 7-кратно меньшем уровне в сыворотке крови в сравнении с внутримышечным введением. Это является возможным благодаря механизму, описываемому в литературе как «влагалищно-маточная транспортная система». В результате этого вагинальная прогестеронотерапия связана с минимальной, по сравнению с другими формами введения, нагрузкой для организма гормоном и его метаболитами.

4. Долгосрочное использование прогестерона в форме вагинальных таблеток не влияет на параметры функций печени, липидный профиль сыворотки крови и на уровни ФСГ, ЛГ, кортизола и альдостерона [34].

Также следует отметить, что на рынке Украины присутствует уникальный по способу введения микронизированный прогестерон Лутеина, который обладает рядом преимуществ:

- Имеет уникальные формы выпуска: таблетки сублингвальные, вагинальные, что дает возможность модификации путей введения для исключения первичного метаболизма в печени.

- Высокая биодоступность как при вагинальном, так и сублингвальном пути введения.
- Максимальная концентрация в тканях при вагинальном применении и стабильная концентрация в крови при сублингвальном приеме.
- Наличие возможности для индивидуального подбора дозировки в зависимости от показаний и ожидаемого терапевтического эффекта.
- Единственный микронизированный прогестерон в дозировке 50 мг обеспечивает удобство применения и коррекции дозы при необходимости.
- Характеризуется отсутствием нежелательных метаболических эффектов: андрогенного, глюкокортикоидного, минералокортикоидного, эстрогенного.
- Препарат также не влияет на свертывающую систему крови, углеводный обмен, липидный обмен; не вызывает задержку жидкости, развитие гирсутизма; не приводит к увеличению массы тела; не имеет тератогенного и эмбриотоксического действия.

## ВЫВОДЫ

Проведенный анализ демонстрирует хорошую переносимость микронизированного прогестерона для интравагинального применения и отсутствие местных и системных побочных реакций. Интравагинальный путь введения показал высокую клиническую эффективность в купировании угрозы прерывания беременности. Кроме того, вагинальное применение микронизированного прогестерона у беременных с высоким риском может снижать частоту преждевременных родов. Однако механизмы действия прогестерона еще полностью не ясны и необходимо дальнейшее изучение в этом направлении.

## Сучасні форми натурального прогестерону з різноманітними шляхами введення при лікуванні загрози переривання вагітності та попередження передчасних пологів.

### Огляд літератури

**С.О. Шурпяк**

Частота передчасного переривання вагітності у I і II триместрах продовжує залишатися високою, складаючи основу перинатальних втрат, що визначило напрямок досліджень. У статті представлені дані стосовно вивчення ефективності та безпеки застосування микронізованого прогестерону (Лутеїна, «Адамед», Польща) у пацієнтів із загрозою переривання вагітності, звичним невиношуванням вагітності та передчасними пологами. Проведене дослідження демонструє, що микронізований прогестерон є клінічно ефективним у лікуванні загрози переривання вагітності. А у вагітних з групи високого ризику може профілактувати передчасні пологи.

**Ключові слова:** інтравагінальний шлях введення, сублінгвальний шлях введення, прогестагени, микронізований прогестерон, загроза переривання вагітності, передчасні пологи, Лутеїна.

## Modern forms of natural progesterone with different routes of administration in the treatment of threatened abortion and prevention of preterm birth.

### Literature Review

**S.A. Shurpyak**

The frequency of premature termination of pregnancy in the I and II trimesters of pregnancy remains high, providing a basis for perinatal losses, which determined the direction of research. The article presents data about efficacy and safety of micronized progesterone (Luteina, «Adamed», Poland) in patients with threatened abortion, recurrent miscarriage and premature birth. The study shows that micronized progesterone clinically effective in the treatment of threatened abortion. And in high risk group may prevent premature labor.

**Key words:** intravaginal route of administration, sublingual route of administration, progestogens micronized progesterone, threatened miscarriage, premature birth, Luteina .

## Сведения об авторе

**Шурпяк Сергей Александрович** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 70-17-44

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Моїсеєнко Р.О. Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні / Р.О. Моїсеєнко // Здоровье женщины. – 2008. – № 4 (36). – С. 64–70  
2. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / [Чайка В.К., Демина Т.Н., Коломийцева А.Г. и др.]. – Севастополь: Вебер, 2001. – 268 с

3. Шубина Т.И. Плацентарная недостаточность и комплексный подход к ее лечению в клинике привычного невынашивания / Т.И. Шубина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 36–41.

4. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2009 р. Міністерство ох-

рони здоров'я. Центр медичної статистики. – К., 2010. – 211 с.

5. Weiss J.L., Malone F.D., Vidaver J., Ball R.H., Nyberg D., Comstock C.H. et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study / Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – № 190. – P. 745–750.

6. Di Renzo G.C., Mattei A., Gojnic M., Gerli S. Progesterone and pregnancy / Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 17. – P. 598–600.

7. Keirse M.J.N. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 149–154.



- ♦ **Загрозливий викидень<sup>1</sup>**
- ♦ **Профілактика загрози викидня<sup>1</sup>**
- ♦ **Звичне невиношування<sup>1</sup>**
- ♦ **Програми ЕКЗ<sup>1</sup>**
- ♦ **Безпліддя<sup>1</sup>**
- ♦ **Джерело 5α- та 5β-метаболітів для фізіологічного розвитку плоду<sup>1</sup>**
- ♦ **Швидке досягнення максимальної концентрації в органах-мішенях минаючи печінковий метаболізм<sup>1</sup>**
- ♦ **Токолітична дія для збереження вагітності<sup>1</sup>**
- ♦ **Окрема вагінальна та сублінгвальна форми<sup>1</sup>**



#### ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ №30

**Склад:** 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг

**Показання:** порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляційні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозливі викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Концентрації прогестерону в тканинах ендометрія, виражені в нг/мг білка, вищі після вагінального введення, ніж після внутрішньом'язового. З ендометрія прогестерон поступово вивільняється в систему кровообігу залежно від потреб організму.

**Побічні реакції:** в окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації і уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату. Злоякісні пухлини молочних залоз.  
Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01



#### ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ №30

**Склад:** 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг

**Показання:** порушення менструального циклу, дисменореї, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки. При штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеальною недостатністю, звичному невиношуванні та загрозі самовільного аборт, передменопаузальний період, вторинна аменорея, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, ЗГТ). Не чинить маскулінізуючої, вірилізуючої, кортикоїдної та анаболічної дії. Концентрації прогестерону в сироватці крові в межах 12 – 15 нг/мл, що відповідають фізіологічній ранній лютеальній фазі, достатні для здійснення секреторного обміну ендометрія і збереження вагітності.

**Побічні реакції:** у поодиноких випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію).

**Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату.

Період годування груддю. Злоякісні пухлини молочних залоз та репродуктивної системи. Невизначені кровотечі зі статевих шляхів.  
Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.  
Паб'яницький фармацевтичний завод  
Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ "Адамед", Польща.  
Представництво в Україні: 01015, г. Київ, вул. Редутна, 10  
тел./факс (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна, таблетки вагінальні; інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна, таблетки сублінгвальні. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного використання препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

8. Costabile L., Gerli S., Manna C., Rossetti D., Di Renzo G.C., Unfer V. A prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles / *Fertil. Steril.* – 2001. – № 76. – P. 394–396.
9. Cicinelli E., Schonauer L.M., Galantino P., Matteo M.G., Cassetta R., Pinto V. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone / *Hum. Reprod.* – 2000. – № 15 (suppl.) – P. 59–65.
10. Cicinelli E., Ziegler D. New hypothesis: transvaginal progesterone: evidence for a new functional «portal system» flowing from the vagina to the uterus / *Hum. Reprod. Update.* – 1999 – № 5. – P. 365–372.
11. Gibbons W.E., Toner J.P., Hamacher P., Kolm P. Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program / *Fertil. Steril.* – 1998. – № 69. – P. 96–101.
12. Miles R., Paulson R.J., Lobo R.A., Press M.F., Dahmouh L., Sauer M.V. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study / *Fertil. Steril.* – 1994. – № 62. – P. 485–490.
13. Keelan J.A., Myatt L., Mitchell M.D. Endocrinology and paracrinology of parturition. In: *Preterm labor*. Philadelphia: Churchill Livingstone 1977; 457–491.
14. Mazor M., Hershkomitz R., Cham W. et al. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone and estradiol ratios. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 171: 251–256.
15. Daya S. Efficacy of pregestarone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: a meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 96: 275–280.
16. Chack J.F.I., Lee G., Epstein R., Vetter B. Increased rate of preterm deliveries in untreated women with luteal phase deficiencies. *Gynaecol Obstet Invest* 1992; 33: 183–184.
17. Papiernik-Berkhauer E. Etude en double aveugle d'un medicament prevenant la survenue prematuree de l'accouchement chez les femmes a risque eleve d'accouchement premature. In: *Edition Shering, Serie 4, fiche*; 65–68.
18. Amon E. Preterm labour. In: E.A. Reece, J.C. Hobbins, eds. *Medicine of the fetus and mothers*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 1529–1579.
19. Fuchs F., Stakeman G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynaecol* 1960; 79: 172.
20. Fuchs A.R., Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 948–957.
21. Cunningham F.G., Macdonald P.G., Gant N.F. et al. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In: *William's obstetrics*. 20 ed. New Jersey: Prentice-Hall International 1997; 797–826.
22. Bittar E.R., Yamasaki A.A., Sasaki S., Zugaib V. Cervical fetal fibronectin in patients at increase risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynaecol* 1996; 175: 178–181.
23. Johnson J.W.C., Austin R.L., Jones G.S. et al. Efficacy of 17a-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975; 239: 675–680.
24. Yemini M., Borestein R., Drazzen E. et al. Prevention of premature labor by 17a-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynaecol* 1985; 151: 574–577.
25. Papiernik-Berkhauer E. Etude en double aveugle d'un medicament prevenant la survenue prematuree de l'accouchement chez les femmes a risque eleve d'accouchement premature. In: *Edition Shering, Serie 4, fiche*; 65–68.
26. Goldstein P., Berrier P., Rosen J. et al. A meta-analysis of randomized control trials of progesterone agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 265–274.
27. Пирогова В.І. і соавт., Особенности и преимущества интравагинального применения гестагенов в клинике невынашивания беременности (часть II); *Здоровья України*, № 13–14. – 2008.
28. Пирогова В.І. і соавт., Гестагени при звичному невиношуванні вагітності; *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – Т. I, № 2. – 2011. – 154–158.
29. Гольмамедова Д. і соавт. Особенности формирования эндометриальных пиноподий при поддержке лютеиновой фазы вагинальным микронизированным прогестероном // *Жіночий Лікар*, № 5, 2010. – С. 18–23.
30. Назаренко Л.Г. і соавт. Особые проблемы потери беременности во втором триместре // *Здоровье женщины*, № 4 (70)/2012.
31. Феськов О.М., і соавт. Використання препарату лютеїна для лікування ендокринної безплідності у жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії / *Матеріали конференції с міжнародним участим «Актуальні вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии»*, Судак, 20–22 мая, 2009, Труды КГМУ. – Т. 145, ч. II. – С. 284–286.
32. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004947. DOI:10.1002/14651858.CD004947.pub2.
33. Krzysztof Czajkowski M.D., Ph.D et al. Маточно-плацентарное кровообращение на ранних сроках беременности, осложненной угрозой прерывания, при сопутствующем применении вагинального микронизированного прогестерона или перорального дидрогестерона // *Репродуктивная эндокринология*, 2007.
34. Позиция Комитета Экспертов Польского Комитета Экспертов по дидрогестерону; о дидрогестероносодержащей гинекологии и акушерстве; *Przegląd menopauzalny* 6/2004.

Статья поступила в редакцию 13.12.2013