

Прогестеронотерапия в акушерстве и гинекологии

О.М. Бабенко¹, Е.Г. Яшина²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

²Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

Целью проведенного исследования было изучение эффективности и переносимости инъекционного прогестерона (ПГ) в этилолеате при подготовке к беременности и при лечении невынашивания беременности у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ). Для этого были обследованы 56 женщин с НЛФ и 28 здоровых (14 небеременных и 14 беременных) того же возраста и сроков беременности.

В результате проведенного исследования отмечена хорошая переносимость терапии инъекционным ПГ и высокая его эффективность (у 78,57% наступила беременность и у 95,45% она была сохранена до срока родов).

Авторы пришли к выводу, что инъекционный ПГ в этилолеате является эффективным и безопасным при подготовке к беременности и для лечения невынашивания беременности у женщин с НЛФ.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, прогестерон, невынашивание беременности.

Прогестерон (ПГ), бесспорно, является одним из главных гормонов женского организма. Дефицит его создает предпосылки к формированию почти всех дисгормональных заболеваний от рождения до полового угасания. Это и формирование нарушений менструального цикла в различные возрастные периоды жизни, и развитие патологии беременности (преждевременное ее прерывание). Очевидна роль ПГ в риске развития дисгормональных заболеваний грудных желез, предопухолевых и фоновых заболеваний шейки матки, тромбоза у женщин разного возраста [1].

Среди самых важных проблем современного акушерства одно из ведущих мест занимает проблема невынашивания беременности. И хотя успехи медицины в этой области значительные, частота патологии колеблется от 15% до 20% от общего числа беременностей и не имеет тенденции к снижению [2]. Частота привычного невынашивания составляет от 5% до 20% случаев самопроизвольного прерывания беременности. По данным МЗ Украины репродуктивные потери от невынашивания беременности ежегодно составляют 36–40 тыс. нерожденных желанных детей.

Оптимизация организма для инициации и поддержания беременности осуществляется одним гормоном – ПГ. По сути, изменения во всех системах организма, направленные на развитие и нормальное течение беременности, зависят от ПГ. На чем, собственно, основываются эти умозаключения? ПГ синтезируется в организме женщины только в периоды, когда организм готов инициировать беременность и во время самой беременности. В другое время синтез ПГ крайне незначителен. Таким образом, наличие высоких концентраций ПГ в организме, по сути, является единственным маркером готовности организма к беременности, все остальные изменения, отражающие эту готовность, являются следствием действия ПГ.

Объективно говоря, не существует ни одного соматического заболевания, при котором вынашивание беременности было бы всегда невозможно. Известны случаи вынашивания беременности при самых тяжелых патологиях. Но в то же

время не описано ни одной беременности, начавшейся и протекающей без ПГ.

Различные состояния могут быть причиной формирования прогестерондефицитного состояния. К ним, в частности, относятся: неадекватное созревание фолликула; неадекватная секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); нарушения в секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ); нарушения рецепции ПГ; дефект ферментных систем желтого тела [3, 4].

Существуют только два пути преодоления дефицита ПГ: обеспечение нормального созревания фолликула (индукция овуляции, в случае отсутствия, прямыми или непрямыми индукторами овуляции) и заместительная терапия прогестероном. Квинтэссенцией этих двух путей может быть сочетание терапии, направленной на формирование полноценной первой фазы со вспомогательной терапией ПГ – во второй фазе менструального цикла.

В последние десятилетия широко обсуждается тактика поддерживающей прогестагеновой терапии для решения различных проблем в акушерстве и гинекологии [2, 5–7]. Очевидна и необходимость создания новых препаратов с новыми способами введения и схемами дозирования. Но все ли сказано об известных и проверенных временем инъекционных лекарственных формах ПГ? Инъекционный ПГ используют более 45 лет для лечения пациенток с бесплодием и угрозой прерывания беременности [8].

В любой медицинской ситуации выбор терапии осуществляется в соответствии с основными принципами: она должна быть эффективной и безопасной. Мы бы уточнили. Именно в такой последовательности в гинекологии. В акушерстве – безопасность является основным принципом лечения. Хотя граница, конечно, условна. Именно поэтому главным критерием в выборе прогестероноидной терапии является натуральность препарата (идентичность эндогенному ПГ). В группе прогестинов только ПГ (прегнен-4-дион-3,20) секретируется яйцниками млекопитающих [9]. Хотя в промышленных условиях ПГ получают из диосгенина – стероидного вещества растительного происхождения, он ничем не отличается по химическому строению от ПГ яйчников.

Вот почему раствор ПГ нашел применение в решении почти всех акушерско-гинекологических патологических состояний. Формой препарата с максимальной долгосрочной безопасностью заслуженно признан раствор прогестерона для инъекционного введения. А время, опыт и современные достижения фармакологии дали возможность создать этот препарат в новых растворимых формах. Так, компания «Фармак» выпускает линию препаратов Инжеста® (1%, 2,5%, 12,5%) – это натуральный ПГ в узкофракционной масляной основе в виде этилолеата. Благодаря новой улучшенной основе для внутримышечного введения, Инжеста® существенно отличается от ПГ на основе масла, а именно:

- имеет в 13 раз меньшую вязкость, что обеспечивает равномерное распределение препарата в месте введения и быструю абсорбцию;

- не способствует возникновению олеом и послеинъекционных абсцессов;
- обеспечивает безболезненность инъекций;
- имеет постоянный химический состав и не требует предварительного подогрева.

Согласно протоколу № 624 МЗ Украины от 3.11.2008 [10] показания для использования прогестагенов во время беременности следующие: наличие в анамнезе двух и более самопроизвольных прерываний беременности начиная с ранних сроков (привычный самопроизвольный аборт); доказанная до беременности недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ); излеченное бесплодие; беременность вследствие использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования: изучение эффективности и переносимости инъекционного ПГ в этилолеате (Инжеста®, ПАО «Фармак», Украина) при подготовке к беременности и при лечении невынашивания беременности у женщин с НЛФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клиническом наблюдении в условиях Донецкого регионального центра охраны материнства и детства участвовали 56 женщин в возрасте 25–42 лет без выраженной соматической патологии, с наличием НЛФ цикла. В планы всех обследованных пациенток входило наступление беременности. В качестве группы контроля обследованы 14 гинекологически здоровых женщин и 14 здоровых беременных того же возраста.

На этапе прегравидарной подготовки проведено комплексное клиническое обследование, контроль гормонального профиля, ультразвуковое мониторирование состояния эндометрия и работы яичников. Оценивали также психоэмоциональное состояние женщин и их отношение к комфортности терапии.

У пациенток с наступившей беременностью определяли влияние препаратов на течение беременности, учитывали исходы настоящей беременности и состояние новорожденных.

Кроме клинических показателей, у всех женщин до беременности определяли содержание ПГ, ФСГ, ЛГ и пролактина (ПРЛ), а во время беременности ПГ, эстрадиола (Э2) и плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови для характеристики состояния фетоплацентарного комплекса. Все исследования проводили в соответствии с инструкциями, которые прилагаются к наборам. Гормональные показатели сравнивали с таковыми гинекологически здоровых женщин или беременных.

Статистический анализ проводился с использованием методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин составил $27,15 \pm 1,32$ и $26,83 \pm 1,56$ года соответственно в основной и группе контроля ($p > 0,05$). Большинство из них (71,43% или 40 и 78,57% или 11 соответственно группам) были городскими жительницами, служащими (66,07 и 64,29% соответственно) и не имели профессиональных вредностей ($p > 0,05$).

Средний возраст наступления менархе у женщин основной группы не отличался от популяционного и составил $12,64 \pm 0,57$ года. Менструальный цикл у всех обследованных был регулярным, его длительность в среднем была $29,12 \pm 0,24$ дня, что было достоверно меньше, чем у женщин без НЛФ ($27,04 \pm 0,18$ дня) ($p < 0,05$). У большинства женщин с НЛФ очередная менструация наступала через 26–32 дня, хотя у части (16 или 28,57%) цикл был длиннее (до 35 дней), что может свидетельствовать о наличии изменений гормонального фона.

Только часть женщин основной группы (30 или 53,57%) имели беременности в анамнезе. В контроле таких женщин было больше (12 или 85,71%), хотя различия были достовер-

Гормональные показатели обследованных небеременных женщин

Показатель	Женщины с НЛФ, n=56	Здоровые, n=14
ПРЛ, нг/мл		
I фаза менструального цикла	$25,43 \pm 2,12^*$	$17,26 \pm 1,98$
II фаза менструального цикла	$31,16 \pm 2,23^*$	$15,33 \pm 2,65$
ПГ, нг/мл		
I фаза менструального цикла	$0,31 \pm 0,04^*$	$0,77 \pm 0,03$
II фаза менструального цикла	$3,75 \pm 0,16^*$	$16,48 \pm 1,43$
ФСГ, мМЕ/мл	$4,93 \pm 0,22^*$	$7,41 \pm 0,52$

Примечание: * – различия статистически достоверны относительно здоровых женщин ($p < 0,05$).

ными ($p > 0,05$). Среднее количество беременностей составило $1,98 \pm 0,15$ и $2,05 \pm 0,22$ ($p > 0,05$), тогда как родов было в среднем $0,77 \pm 0,09$ и $1,14 \pm 0,17$ соответственно по группам ($p < 0,05$). Данные показатели можно объяснить тем, что у многих женщин с НЛФ были самопроизвольные и искусственные аборты.

Из гинекологической патологии в анамнезе чаще всего регистрировались воспалительные заболевания тазовых органов (22 или 39,29%) и патология шейки матки (26 или 46,43%). Показатели в контрольной группе были ниже (3 или 21,42% и 4 или 28,57% соответственно), но различия оказались недостоверными, возможно, в связи с небольшими размерами выборки ($p > 0,05$). Серьезной соматической патологии в анамнезе не было, так как это являлось критерием исключения из исследования.

При анализе данных гормонального профиля выявлено, что у 23 (41%) женщин с НЛФ имелось статистически достоверное ($p < 0,05$) относительное повышение уровня ПРЛ как в I, так и во II фазе менструального цикла (таблица). Это согласуется с современными представлениями о гиперпролактинемии в генезе НЛФ [4].

Необходимо отметить, что хотя средние показатели концентрации ПГ и ФСГ у обследованных женщин находились в пределах референтных значений, они были достоверно ниже таковых у гинекологически здоровых женщин, имевших роды в анамнезе. Это, по-видимому, и поддерживало монофазность базальной температуры у всех наблюдаемых женщин.

Отличительной особенностью пациенток с НЛФ является наличие повышенной тревожности, масталгии, отекающего синдрома во II фазу цикла.

По данным ультразвукового контроля выявлено, что в перивульгарный период толщина эндометрия не превышала $7,34 \pm 0,22$ мм, тогда как у здоровых женщин данный показатель составил $8,56 \pm 0,17$ мм ($p < 0,05$).

Необходимость применения ПГ для коррекции данных изменений очевидна. Выбор препарата направлен на максимальную схожесть его с эндогенным гормоном желтого тела. В нашем случае мы отдали предпочтение именно инъекционному введению натурального ПГ, так как такой путь введения обеспечивает:

- быстрое действие и 100% биодоступность лекарственного вещества;
- точность и удобство дозирования;
- отсутствие воздействия пищеварительных ферментов, что имеет место при пероральном приеме ПГ.

Вводили препарат Инжеста® (2,5% раствор прогестерона, ПАО «Фармак», Украина) по 1 мл через день, начиная с 13–15 дня м.ц.

По данным гормонального мониторирования отмечена нормализация уровня ПРЛ, ПГ и ФСГ в корректированных

Оценка удовлетворенности терапией



Рисунок. Шкала удовлетворенности терапией в баллах

циклах на цифрах $17,41 \pm 3,11$ нг/мл, $19,48 \pm 2,52$ нг/мл и $6,15 \pm 0,52$ мМЕ/мл соответственно. В клиническом наблюдении – купированы симптомы отечности и масталгии у 89,3% (50 человек). Отмечено достоверное снижение уровня тревожности у всех наблюдаемых пациенток. Для оценки удовлетворенности терапией пациенткам было предложено заполнить визуальную шкалу в баллах. Средняя оценка в наблюдении составила $8,61 \pm 0,05$ балла.

В результате проведенной терапии у 44 (78,57%) женщин в течение 3 мес наступила беременность. У большинства из наблюдаемых пациенток она протекала с явлениями угрозы прерывания беременности с ранних сроков. Исходя из Национального клинического протокола женщинам с диагностированной до наступления беременности НЛФ и наличием признаков угрозы ее прерывания показана терапия ПГ [10]. Поэтому прогестеронотерапию у данной категории пациенток проводили по той же схеме, что и до беременности, вплоть до 12 нед, когда гормональную функцию берет на себя плацента.

Анализ содержания ПГ в сыворотке крови у беременных свидетельствует, что у женщин с угрожающим абортom уровень ПГ был достоверно ниже, чем у женщин с нормально протекающей беременностью ($58,21 \pm 6,13$ нмоль/л по сравнению с $84,64 \pm 8,92$ нмоль/л, $p < 0,05$). Под влиянием проведенной терапии у всех женщин улучшилось самочувствие, нормализовалось настроение, снизился тонус матки и исчезла или значительно уменьшалась боль в животе, достоверно повысился уровень ПГ ($97,22 \pm 8,16$ нмоль/л по сравнению с $93,67 \pm 9,55$ нмоль/л, $p > 0,05$).

У женщин с угрозой прерывания беременности содержание Э2 в крови значительно превышало уровень у здоровых ($41,52 \pm 2,17$ нмоль/л и $21,33 \pm 1,82$ нмоль/л, $p < 0,05$). Под влиянием проведенной терапии содержание гормона у женщин снижалось, достигая показателя у здоровых.

В результате проведенного лечения удалось сохранить беременность у 95,45% женщин, получавших Инжеста® (2,5% раствор ПГ). Побочные эффекты препарата в ходе исследования не зарегистрированы.

Сведения об авторах

Бабенко Оксана Михайловна – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, г. Донецк, просп. Ильича, 16; тел.: (062) 311-63-63

Яшина Елена Григорьевна – Донецкий региональный центр охраны материнства и детства, 83014, г. Донецк, ул. Панфилова, 3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Писарева О.П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности/ Писарева О.П.// Здоровье Женщины. – 2012. – № 1. – С. 21–23.
 2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности/ Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. – М.:Пресс. – 2010. – 315 с.
 3. Татарчук Т.Ф. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы/ Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.Н.// Репродук-

тивная гинекология. – 201. – № 2. – С. 34–41.
 4. Татарчук Т.Ф. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста на фоне гиперпролактинемии/ Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В., Тутченко Т.Н.// Здоровье женщины. – 2008. – № 2. – С. 72–77.
 5. Haas D.M. Progesterone for preventing miscarriage./ Haas DM, Ramsey P.S.//Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. – Issue 2. –

Art. No.: CD003511; DOI: 10.1002/14651858.
 6. El-Zibdeh M.Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion/ El-Zibdeh M.Y.// Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. – 2005. – № 97, Vol. 5. – P. 431–434.
 7. Beyens M.N. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study / Beyens M.N., Guy C., Ratrema M., Ollagnier M. // Therapie. – 2003. – № 58. – P. 505–511.
 8. Jerome H. Check. Luteal Phase Support in assisted reproductive tech-

nology treatment: focus on Endometrin® (progesterone) vaginal insert/ Jerome H. Check. //Ther Clin Risk Manag. – 2009. – Vol. 5. – P. 403–407.
 9. Брюно де Линьер. Натуральный прогестерон и его особенности/ Брюно де Линьер// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С. 27–30.
 10. Наказ МОЗ здоров'я України від 03.11.2008 № 624. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невыношування вагітності».

ВЫВОДЫ

1. Терапия препаратом Инжеста® является эффективной и безопасной при подготовке к беременности и для лечения невынашивания беременности у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы.

2. Высокая эффективность, хорошая переносимость и удовлетворенность пациентов результатами лечения препаратом Инжеста® (ПАО «Фармак», Украина) позволяют рекомендовать препарат к использованию в практике акушеров-гинекологов.

Прогестеронотерапія в акушерстві та гінекології

О.М. Бабенко, О.Г. Яшина

Метою проведеного дослідження було вивчення ефективності та переносимості ін'єкційного прогестерону (ПГ) в етилолеаті при підготовці до вагітності і при лікуванні невиношування вагітності у жінок з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ). Для цього були обстежені 56 жінок з НЛФ і 28 здорових (14 невагітних і 14 вагітних) того самого віку і термінів вагітності.

У результаті проведеного дослідження відзначена добра переносимість терапії ін'єкційним ПГ і висока його ефективність (у 78,57% настала вагітність і у 95,45% вона була збережена до терміну пологів).

Автори дійшли до висновку, що ін'єкційний ПГ в етилолеаті є ефективним і безпечним при підготовці до вагітності і для лікування невиношування вагітності у жінок з НЛФ.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, прогестерон, невиношування вагітності.

Progesterone therapy in obstetrics and gynecology

О.М. Babenko, E.G. Yashin

The aim of the study was to investigate the efficacy and tolerability of injectable progesterone in ethyloleate for preparation to pregnancy and treatment of threatening abortion in women with luteal phase insufficiency (LFI). Were examined 56 women with LFI and 28 healthy individuals (14 non-pregnant and 14 pregnant women) of the same age and terms of pregnancy.

The study showed that women well tolerated therapy by injectable progesterone and it was highly effective (78,57% became pregnant and 95,45% of them delivered in term).

The authors concluded that the injectable progesterone in ethyloleate is effective and safe in preparation to pregnancy and for the treatment of threatening abortion in women with luteal phase insufficiency.

Key words: luteal phase insufficiency, progesterone, miscarriage.

Інжеста®

натуральний прогестерон
у вузькофракційній масляній
основі у вигляді етилолеату^{1,2}



**Ін'єкційний прогестерон використовується для лікування
безпліддя та загрози викидня понад 45 років³**

Інжеста®

Склад: діюча речовина: hydroxyprogesterone caproate; 1 мл розчину містить гідроксипрогестерону капроату в перерахуванні на 100% речовину 125 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Патологічні процеси, обумовлені недостатністю жовтого тіла: загроза викидня; первинна та вторинна аменорея; поліменорея; дисфункціональні маткові кровотечі; гіперпластичні процеси в ендометрії, ендометріоз. **Противоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; порушення функції печінки, гепатит, цироз печінки, доброякісна гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця в період вагітності або в анамнезі; нервові розлади з явищами депресії, тахікардія; схильність до тромбоемболії; вагітність (за винятком випадків невиношування в I триместрі вагітності); період годування груддю. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай добре переноситься, в поодиноких випадках можливі такі побічні ефекти: з боку ендокринної системи: збільшення маси тіла, біль та нагубання молочних залоз, нерегулярні маткові кровотечі, олігоменорея; рідко при тривалому застосуванні – зниження лібідо; з боку ЦНС: головний біль, депресія, підвищена стомлюваність, безсоння, парестезії; з боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску, тахікардія, задишка; з боку травної системи: нудота, блювання, порушення функції печінки, жовтяниця; з боку обміну речовин: набряки, альбумінурія, погана переносимість глюкози; з боку шкіри та підшкірної тканини: акне, можливі алергічні реакції на шкірі – висипання, свербіж, кропив'янка; дуже рідко – ангіоневротичний набряк; з боку органів зору: порушення зору, тромбоз сітківки, запалення зорових нервів. Надмірна кількість прогестеронів може спричинити вірилізацію плода жіночої статі (аж до невизначеності статевої належності).

Література:

1. Международная Фармакопея. 2 изд. М.
2. Жигало Ф.А. Неводні розчинники: характеристика, властивості та застосування в технології лікарських форм. – Львів, 2002.
3. Jerome H Check. Luteal Phase Support in assisted reproductive technology treatment: focus on Endometrin® (progesterone) vaginal insert//Ther Clin Risk Manag. 2009; 5: 403-407.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Інжеста®.

Інжеста Оксі®

Склад: діюча речовина: progesterone; 1 мл розчину містить прогестерону в перерахуванні на 100% речовину 10 мг або 25 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Аменорея, дисфункціональні (ановуляторні) маткові кровотечі; загроза викидня, безпліддя, невиношування вагітності при недостатній функції жовтого тіла; альгодисменорея. **Противоказання.** Печінкова та ниркова недостатність, гепатит, схильність до тромбозів, нервові розлади з явищами депресії, період годування груддю. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай добре переноситься, у поодиноких випадках можливі прояви таких побічних реакцій: з боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску; неврологічні порушення: головний біль, запаморочення, сонливість, депресія; боку репродуктивної системи та молочних залоз: зниження лібідо, набухання молочних залоз, ациклічні кров'янисті виділення, олігоменорея, гірсутизм; етаболічні та аліментарні порушення: збільшення або втрата маси тіла, набряки, альбумінурія; з боку шкіри і м'яких тканин: алергічні прояви на шкірі, ультроформна еритема, свербіж; загальні порушення та стан місяця ін'єкції: реакції гіперчутливості, біль та припухлість у місці ін'єкції.

Інформаційний матеріал для лікарів (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики)

РП №UA/8926/01/01, РП №UA/8926/01/02, РП №UA/8922/01/01
від 04.09.08, наказ №511. Зміни внесені МОЗ України 21.09.12 №734.

Виробник ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63,
м. Київ, 04080; тел.: (044) 496-97-00.
www.farmak.ua

