

Оценка переносимости природного прогестерона, вводимого интравагинально, во время I триместра беременности

Томаш Пашковски

Медицинский Университет Люблина, Польша

Цель исследования: мониторинг всех возможных нежелательных явлений и оценка переносимости природного микронизированного прогестерона, вводимого интравагинально, у пациенток с симптомами угрозы выкидыша во время I триместра беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сорок девять пациенток принимали участие в исследование на основании соответствия следующим критериям включения:

- Подписание формы письменного информированного согласия на участие в исследовании.
- Возраст 18–40 лет.
- Внутриматочная беременность, I триместр.
- Симптомы угрозы выкидыша.
- Терапевтические показания для приема прогестерона.

Критериями исключения являлись:

- Несостоявшийся выкидыш, угрожающий или полный аборт
- Внематочная беременность.
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов изучаемых лекарственных препаратов.
- Наличие в анамнезе алкогольной и наркотической зависимости или других типов зависимости.
- Одновременное участие пациента в другом клиническом исследовании.

Внутриутробный возраст на момент включения пациенток в исследование варьировал в диапазоне 5–12 нед (среднее значение составляло 7 нед). Все пациентки, отобранные для исследования, были госпитализированы из-за развития симптомов угрозы выкидыша (маточное кровотечение слабой/умеренной степени тяжести, связанное с болью в нижней части живота или спине). Критерием приема прогестерона являлся, по крайней мере, один из следующих критериев:

- Клинически подтвержденная недостаточность лютеиновой фазы до беременности.
- Концентрация прогестерона ниже 45 нмоль/л, измеренная во время визита 1.
- Не менее 2 самопроизвольных абортов (до 12-й недели беременности) в анамнезе.
- Беременность путем экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов (IVF – ET).

В 47 случаях была выявлена одноплодная внутриутробная беременность, у 2 пациенток (4,1%) была обнаружена двуплодная беременность во время ультразвукового исследования на визите 1.

Среди включенных пациенток у 4 женщин беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных методов (IVF – ET). В табл. 1 представлена характеристика пациенток, включенных в исследование.

Пять пациенток (10,2%) из общего числа женщин, включенных в исследование, регулярно курили сигареты.

В табл. 2 и 3 представлен репродуктивный анамнез пациенток.

Четыре визита были включены в протокол исследования: скрининговый визит – отбор пациенток для включения в исследование, визит 2 – через 7 дней после стационарного лечения, визит 3 – во время выписки пациенток из больницы (визит 2 и 3 были объединены в соответствующих случаях) и визит 4 – через 4 нед после визита 3. Оценку течения беременности участниц проводили на основании следующего:

- данные истории болезни;
- бимануальное исследование и исследование с помощью зеркала;
- трансвагинальное УЗИ;
- мониторинг уровней бета-ХГЧ и прогестерона в сыворотке крови.

Кроме того, проводили мониторинг таких негормональных параметров в сыворотке крови: электролиты, измерения функций почек и печени, параметры свертываемости крови, уровень общего белка.

Одну вагинальную таблетку исследуемого препарата (интравагинальный прогестерон, таблетки 50 мг, Лютеина, производства компании «Адамед») вводили два раза в день каждые 12 ч.

Всем беременным, участвующим в исследовании, было предложено акушерское наблюдение до родов. Проспективное последующее наблюдение за развитием беременности проводили вплоть до родов, была собрана подробная информация о ходе беременности и исходе.

Было получено одобрение комитета по биоэтике в медицинском университете Люблина, также в Люблине было подписано соглашение о проведении исследования в соответствии с Административным приказом Независимой общественной клинической больницы № 4 (SPSK-4) (Университетская больница № 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациенток, включенных в исследование, были нормальные результаты лабораторных анализов негормональных параметров, проводимых на визите 1.

Таблица 1

Характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Мин.	Макс.	М	СО	Ме
Возраст	19	40	28,6	5,1	27
Рост	150	176	164,0	5,3	164
Масса тела	45	90	60,9	10,4	60
Индекс массы тела	17,2	34,4	22,7	4,0	22,0
Возраст наступления первой менструации	12	16	14,0	1,0	14

Мин.-Макс. – диапазон значений; М – среднее арифметическое значение; СО – стандартное отклонение; Ме – медианное значение.

Через, по крайней мере, 7 дней периода лечения интравагинальным прогестероном только у 13 (27,7%) из 47 пациенток все еще наблюдались симптомы угрозы выкидыша (боль в нижней части живота или спине) во время визита 3, в том числе у шести пациенток с вагинальными кровянистыми выделениями и у 7 женщин без маточного кровотечения. На визите 4 наблюдалось дальнейшее уменьшение выраженности симптомов угрозы выкидыша для беременности, где жалобы были отмечены только у 8 пациенток (17,8%), из которых у 7 была боль/спазмы в подчревной области без маточных кровотечений и у одной пациентки – выделения и боль.

Во время УЗИ, проведенного на визите 1, у 8 пациенток (16,3%) была выявлена патология плаценты в виде разрушения трофобластов (субтрофобластическая гематома). На визите 2 полное рассасывание субтрофобластической гематомы было обнаружено у 5 из указанных выше пациенток. На визите 3 трофобластические патологии сохранялись только у 2 из 45 женщин. В табл. 4 представлена информация о концентрации прогестерона в сыворотке крови у пациенток, измеренной во время визитов 1 и 3.

Концентрация прогестерона, измеренная в крови пациенток, включенных в исследование, во время визита 1, значительно отличалась от уровня прогестеронемии, измеренного во время визита 3 ($P<0,001$). Концентрация прогестерона, измеренная в крови во время визита 3, была значительно выше, чем концентрация, измеренная во время визита 1 ($P=0,014$).

В табл. 5 представлена концентрация бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), измеренная во время визита 1 и 3.

Концентрация β -ХГЧ, измеренная во время визита 1 и 3, значительно отличалась ($P<0,01$), повышаясь существенным образом ($P<0,001$) в течение беременности.

Значимое и соответствующее срокам задержки менструации увеличение копчико-теменного размера плода наблюдалось в период лечения интравагинальным прогестероном.

Перспективное последующее наблюдение за течением беременности и исходом в исследуемой популяции.

У шести (12,2%) женщин, включенных в исследование, исходом беременности был самопроизвольный выкидыш. В двух случаях это был поздний выкидыш (на 17-й и 21-й неделе беременности), а в остальных четырех случаях выкидыш произошел между 6-й и 11-й неделями беременности – у двух из указанных выше пациенток выкидыш произошел в период между визитами 1 и 3, а две другие женщины были выписаны без симптомов угрожающего аборта. Самопроизвольный выкидыш произошел через 7 и 20 дней после выписки из больницы соответственно.

В одном случае (2,0%) внутриутробная гибель плода была диагностирована на 30-й неделе беременности. Исходом беременности было мертворождение, с массой тела плода 760 г – макроскопическое исследование и аутопсия не выявили точную причину внутриутробной гибели.

Таблица 2
Наличие родов в анамнезе у женщин, включенных в исследование

Наличие родов в анамнезе	Число пациентов
0	33
1	13
2	3

Таблица 3
Самопроизвольный аборт в репродуктивном анамнезе женщин, включенных в исследование

Число выкидышей	Число пациентов
0	29
1	15
2	3
3	1
4	1

Таблица 4
Уровень прогестерона (в нг/мл) у женщин, включенных в исследование, во время визита 1 (прог.1) и визита 3 (прог.3).

	N	Мин.	Макс.	M	CO	Me
Прог.1	49	2,8	22,0	11,1	4,7	9,8
Прог.3	45	6,1	22,5	11,8	5,1	9,9

Наиболее частыми зарегистрированными осложнениями беременности у женщин, включенных в исследование, после 22-й недели беременности были:

- угрожающие преждевременные роды – 8 пациенток (18,6%);
- цервикальная недостаточность, требующая цервикального серкляжа, – 4 пациентки (9,3%);
- преэклампсия – 3 пациентки (7,0%);
- инфекции мочевых путей – 3 пациентки (7,0%).

Живорождение после 22-й недели наблюдалось в 42 случаях (85,7%). В этой группе женщин у двух (4,8%) роды состоялись до завершения 37-й недели (роды на 26-й и 33-й неделе соответственно; плоды с массой тела при рождении 800 и 1470 соответственно). Оба недоношенных ребенка женщин, включенных в исследование, умерли (на 1-й и 12-й день жизни). В обоих случаях причиной смерти младенцев стал респираторный дистресс-синдром в связи с недоношенностью.

В табл. 7 содержатся сводные данные об исходах беременности у этих пациенток.

Кесарево сечение было проведено в 18 (41,9%) из 43 случаев родов в группе исследования. Наиболее частым зарегистрированным показанием для оперативного родоразрешения в этой

Таблица 5
Уровни β -ХГЧ (β мМЕ/мл), измеренные в сыворотке крови у пациенток, включенных в исследование, во время визита 1 (β -ХГЧ1) и визита 3 (β -ХГЧ3)

Показатель	N	Мин.	Макс.	M	CO	Me
β -ХГЧ1	49	834,00	387141,00	87401,06	76600,18	76958,00
β -ХГЧ3	45	6178,00	251587,00	116789,64	61600,84	107756,00

Таблица 6
Копчико-теменной размер плода (КТР), измеренный с помощью трансвагинального УЗИ во время визитов 1 и 3

КТР (мм)	N	Мин.	Макс.	M	CO	Me
Визит 1	49	1,20	78,00	23,42	19,68	16,00
Визит 3	45	7,00	81,00	29,94	19,51	22,00

Данные об исходах беременности у женщин с родами в срок

Показатели	N	Мин.	Макс.	M	CO	Me
Неделя беременности	40	38	41	39,5	3,6	39
Масса тела при рождении (г)	40	2460	4460	3443,2	714,0	3388
Рост (см)	40	50	61	53,6	5,1	53
Окружность головы (см)	40	30	36	33,8	3,0	34
Окружность живота (см)	40	30	38	33,8	4,7	34
Масса плаценты (г)	40	420	900	591,0	132,1	605
Оценка по шкале Апгар (через 2 мин)	40	8	10	9,7	1,4	10

группе была внутриутробная асфиксия плода (4 случая – 22,2%) и отсутствие прогресса в родах (в 3 случаях – 16,7%). В группе исследования не было каких-либо осложнений после кесарева сечения.

Среди младенцев, рожденных в срок, 7 (17,5%) имели массу тела при рождении ниже 3000 г. У пяти из семи этих случаев матери курили во время беременности. Все эти младенцы имели оценку 8 и выше по шкале Апгар через 2 мин.

У всех младенцев, рожденных в срок, не было врожденных патологий или других клинически значимых неонатальных осложнений во время пребывания в больнице после родов. Все матери, включенные в исследование, начали грудное вскармливание рожденных доношенных младенцев.

Полученные результаты клинического исследования свидетельствуют об очень хорошей переносимости лечения прогестероном в форме интравагинальных таблеток (Лютеина, 50 мг, «Адамед»). Ни у одной из пациенток исследования не наблюдалось местных или системных побочных реакций. Отсутствовали местные реакции, такие, как ощущение жжения, зуд влагалища/вульвы или патологические выделения, появившиеся у пациенток, включенных в исследование, во время госпитализации, и зарегистрированные в дневниках пациенток во время лечения на дому. Не наблюдалось признаков местного раздражения влагалища/вульвы или инфекции этой области во вре-

мя исследования с помощью зеркал. Во время лечения ни у одной из пациенток не было зарегистрировано системных побочных эффектов у связанных с прогестагенотерапией.

У четырех пациенток (8,2%) интравагинальное введение микронизированного прогестерона было временно изменено на пероральный прием прогестерона в связи с интенсификацией маточного кровотечения, так что интравагинальное введение может быть продолжено после снижения интенсивности кровотечения.

Полученные результаты исследования подтверждают, что беременность, осложненная симптомами угрозы выкидыша, является беременностью высокого риска, требующей специального гинекологического наблюдения до родов. У тех пациенток, которые прошли курс лечения интравагинальным прогестероном во время I триместра беременности, не наблюдалось каких-либо осложнений в перинатальный период, а их дети не имели врожденных дефектов. Все осложнения беременности и родов, наблюдаемые в группе исследования, не имели какой-либо причинной связи с приемом прогестерона. 81,6% пациенток, включенных в исследование, родили здоровых младенцев в срок. Исследование показало очень хорошую местную и системную переносимость прогестерона, вводимого в форме интравагинальных таблеток, на ранних стадиях беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000; 95:403–6 // Цинелли Е., де Циглер Д., Буллетти С. и др. Прямой транспорт прогестерона из влагалища в матку. *Obstet Gynecol* 2000; 95:403–6.
- Condos G. The management of early pregnancy complications. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; 18: 37–57. // Кондус Г. Лечение осложнений на ранних сроках беременности. Надлежащая практика и исследование в клиническом акушерстве и гинекологии 2004; 18: 37–57.
- Fanchin R, de Ziegler D, Bergeron C, et al. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997; 90:396–401. // Фанчин Р., де Циглер Д., Бергерон С. и др. Трансвагинальное введение прогестерона. *Gynecol* 1997; 90:396–401.
- Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Hum Reprod* 1999; 14:606–10. // Леви Т., Гуревич С., Бар-Хава И. и др. Фармакокинетика природного прогестерона, вводимого в форме вагинальной таблетки. *Hum Reprod* 1999; 14:606–10.
- Shantha S, Brooks-Gunn J, Locke RJ, Warren MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Women's Health Gender-based Med* 2001; 10:991–7 // Шанта С., Брукс-Гунн Джей, Локке Р. Джей, Воррен М.Р. Природный вагинальный прогестерон связан с минимальными психологическими побочными эффектами: предварительное исследование. *Журнал женского здоровья и медицины* 2001; 10:991–7.
- Russu M, Stanculescu R, Paun M, et al. Pregnancy outcome after preconceptual and during window of implantation vaginal micronized progesterone administration in recurrent pregnancy loss. 14th World Congress of Gynecological Endocrinology. II Congresso ISGE Italia, Firenze March 4–7 2010. Abstract book. // Руссу М., Станцунеску Р., Пон М. и др. Исход

- беременности после введения микронизированного прогестерона в период до зачатия и во время окна имплантации при повторных случаях невынашивания беременности. 14 Международный конгресс гинекологической эндокринологии. II Congresso ISGE Италия, Флоренция март 4–7 2010. Сборник тезисов.
- Lijun D, Denglu Y, Weiyue Z, et al. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes. *Early Human Development* 2010; 6:41–43. // Лиун Д., Денглу Ю., Вейюэ З. и др. Влияние лечение прогестероном в связи с угрожающим абортom на ранних стадиях беременности на акушерский и перинатальный исход. Раннее развитие человека 2010; 6:41–43.
- Panfilova O, Shakhovskaya E, Bitsadze V, et al. Effects of Utrogestan on hemostasis in pregnant women with threatened miscarriage. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009; 107:449–450. // Панфилова О., Шаховская Е., Бицадзе В. и др. Влия-

- ние Утрожестана на гемостаз у беременных женщин с угрожающим выкидышем. *Международный журнал гинекологии и акушерства* 2009; 107:449–450.
- Shantha S, Brooks-Gunn J, Locke RJ, Warren MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Women's Health Gender-based Med* 2001; 10: 991–7. // Шанта С., Брукс-Гунн Джей, Локке Р. Джей, Воррен М.Р. Природный вагинальный прогестерон связан с минимальными психологическими побочными эффектами: предварительное исследование. *Журнал женского здоровья и медицины* 2001; 10:991–7.
- Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD005943. Вахаби Х.А., Фаяд А.А., Эсмаил С.А., Ал Цидан Р.А. Прогестерон в лечение угрожающих выкидышей. *Кокрановская база данных систематических обзоров*, 2011 дек. 7; (12):CD005943.

Статья поступила в редакцию 30.01.2014

Лютеїна

Мікронізований прогестерон

СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ



- ❖ **Загрозливий викидень¹**
- ❖ **Профілактика загрози викидня¹**
- ❖ **Звичне невиношування¹**
- ❖ **Програми ЕКЗ¹**
- ❖ **Безпліддя¹**
- ❖ **Джерело 5α- та 5β-метаболітів для фізіологічного розвитку плода¹**
- ❖ **Швидке досягнення максимальної концентрації в органах-мішенях минаючи печінковий метаболізм¹**
- ❖ **Токолітична дія для збереження вагітності¹**
- ❖ **Окрема вагінальна та сублінгвальна форми¹**



ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ №30

Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг

Показання: порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні 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 невиношуванню та загрози самовільного абортів, передменопаузальний період, вторинна аменорея, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, ЗГТ). Не чинить маскулізуючої, вірлізуючої, 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

ADAMED



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.