

Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности

Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье изложены современные представления о механизмах действия прогестерона как протектора беременности. Рассмотрены особенности фармакокинетики прогестерона при использовании различных лекарственных форм препарата. Проанализированы преимущества и недостатки различных путей его введения (внутрь, внутримышечно, вагинально и сублингинально). Представлен обзор ряда клинических исследований по эффективности применения прогестерона вагинально и сублингинально при подготовке к беременности, при привычном невынашивании беременности и угрозе спонтанного аборта, в том числе в программах экстракорпорального оплодотворения. **Ключевые слова:** прогестерон, Лютелина, недостаточность лютеиновой фазы, бесплодие, спонтанный аборт, преждевременные роды, экстракорпоральное оплодотворение.

Результаты анализа демографических показателей за последние 15–20 лет свидетельствуют о том, что Украина находится в состоянии глубокого демографического кризиса. Особую значимость в свете этих данных имеет проблема невынашивания беременности: связанные с ней прямые репродуктивные потери каждый год составляют в Украине 36–40 тыс. неродившихся детей [1], что ставит исследования в данной области в ряд важнейших задач современной медицины.

При невынашивании беременности в 85% случаев на разных сроках выявляется недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [2], с учетом чего ведущей группой препаратов, применяющихся для подготовки к беременности и ее сохранения при НЛФ, являются препараты гормона желтого тела и его аналога, что является патофизиологически обоснованным способом профилактики и коррекции связанных с дефицитом прогестерона состояний.

Современные представления об эффектах прогестерона как протектора беременности систематизированы в обзорах и многочисленных статьях [3–6], в которых отмечено, что основными точками приложения / функциями прогестерона являются:

- **Подготовка к развитию беременности** [7–9]:

- стимуляция повышения предовуляторного уровня ЛГ;
- участие в разрыве стенки фолликула при овуляции;
- участие в продвижении оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе благодаря регуляции выработки простагландинов (PGE₂ и PGE_{2α});
- созревание эндометрия и подготовка к имплантации (секреторная фаза эндометрия);
- образование пиноподий, содержащих рецепторы для взаимодействия между эндометрием и бластоцистой, и формирование «окна имплантации»;
- синхронизация готовности эндометрия к имплантации и готовности эмбриона.

- **Стимуляция децидуализации эндометрия и улучшение условий для инвазии трофобласта** [9–11]:

- превращение секреторной стромы эндометрия в высокоспециализированную децидуальную ткань, продуцирующую экстрацеллюлярный матрикс, цитокины и ростовые факторы;

- содействие инвазии трофобласта в децидуальный слой матки, образованию полноценной плаценты и, таким образом, профилактике гипоксии плода и дисфункции плаценты вследствие недостаточной выработки прогестерона в более поздних сроках гестации;

- селективное подавление рецепторов прогестерона в эпителиальных клетках с сохранением в децидуальных и активация таким образом стромальной/децидуальной функции;

- регуляция синтеза протеинов (стромальных факторов – EGF и HB-EGF), готовящих эндометрий к инвазии трофобласта через интегриновые механизмы;

- экспрессия интегринов, способствующих адгезии плодного яйца (альфаVбета3) именно во время «окна имплантации» (6–10-й день после овуляции, или между 20–24-м днем цикла), – в конце ранней и в начале средней секреторной фазы.

- регуляция активности металлопротеиназ и их ингибиторов, регуляция экспрессии IL15 – стимулятора Т-клеточного звена иммунитета (индуцирует миграцию и инвазию клеток трофобласта) и колониестимулирующего фактора-1 (активирует инвазивную активность трофобласта);

- **Подавление реакции иммунологического отторжения плодного яйца** [10, 12–16]:

- поддержка гликоделина как блокатора иммунной реакции беременной на эмбрион;

- активация во время «окна имплантации» выработки децидуальными клетками и эндометриальными железами белка остеопонтина, который медирует прикрепление клеток и эмбрио-эндометриальную коммуникацию;

- активация Т-хелперных лимфоцитов (CD4+) и как следствие – повышение синтеза прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), который вызывает:

- увеличение синтеза асимметричных антител, теряющих эффекторные функции в отношении антигенов плода (в отличие от симметричных антител, которые образуются при дефиците PIBF);

- торможение «проабортной» клеточной реакции, синтеза «антигравидарных» цитокинов Th1 лимфоцитами (при преобладании Th1 беременность прерывается);

- активация Th2-ответа – продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), которые блокируют провоспалительный и цитотоксический эффект, вызванный Th1 (смещение соотношения Th1/Th2 в сторону Th2 – полноценной инвазии трофобласта способствует преобладание Th2);

- синтез Th2-лимфоцитами цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-4, что ограничивает цитолитическую и антиапоптотическую активность децидуальных клеток;

- ингибирование цитотоксичности естественных киллеров (ЕК), с активацией которых связывают аборт у пациенток с нормальным хромосомным набором плода;

- блокирование экспрессии TNF_α повреждающего эндометрий, децидуальную оболочку и плаценту.

- **Уменьшение возбудимости матки** [17–22]:
 - увеличение потенциала покоя миометрия;
 - снижение чувствительности окситоциновых рецепторов (эффект метаболита прогестерона 5-альфа-прегнандиона, в него не превращаются синтетические прогестины);
 - регуляция биосинтеза релаксина, который снижает спонтанную, простагландин- и окситоцин-индуцированную сократимость миометрия;
 - снижение экспрессии стимулированных эстрогенами альфа-рецепторов миометрия;
 - снижение возбудимости миометрия за счет уменьшения экспрессии гена, кодирующего активность кальциевого канала;
 - токолитическое действие за счет снижения уровня простагландинов PGF26 и PGE в матке и снижения чувствительности миометрия к простагландинам.
- **Стимуляция гипертрофии мышечных волокон миометрия во время беременности.**
- **Расширение плацентарных сосудов через активацию продукции NO** [23] (эндотелиального релаксирующего фактора) и как следствие – снижение риска плацентарной дисфункции, при ее наличии – снижение нарушений гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса и проявлений фетоплацентарной недостаточности.
- **Трофическое действие** [24]:
 - удовлетворение высокой потребности плод-плацентарного комплекса в глюкозе через повышение глюкозы вследствие глюконеогенеза и определенной инсулинорезистентности тканей матери (вследствие умеренной глюкокортикоидной активности).
- **Образование цервикальной слизи, предотвращающей инфицирование плода и плаценты** [16].
- **Уменьшение тревожности за счет анксиолитического действия** [25].

Жестким требованиям по эффективности и безопасности для матери и плода в наибольшей мере отвечают препараты натурального прогестерона [26].

Натуральный прогестерон синтезируется из диосгенина – стероида растительного происхождения, экстрагируемого из ямса (рода *Dioscorea*), он полностью идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками [27]. Причиной отличий натурального и синтетических гестагенов являются особенности их метаболизма: только препараты натурального прогестерона являются субстратами для восстановленных 5 α - и 5 β -метаболических, оказывающих специфическое действие на миометрий, половую дифференцировку плода, кожу и клетки мозга [28].

Фармакокинетика прогестерона. Создание микронизированных форм прогестерона [29, 30], благодаря увеличению его биодоступности, расширило возможности введения препарата за счет создания новых лекарственных форм и новых путей его введения, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Основным преимуществом прогестерона для применения **внутри** является удобство применения, однако при этом в кровь абсорбируется всего 50–60% дозы вследствие метаболизма препарата из-за эффекта первого прохождения через печень. Биодоступность препарата зависит от приема пищи, различий в наполнении желудка, в кишечном кровообращении и пр., что в ряде случаев мешало созданию предсказуемых концентраций в сыворотке крови [31–36]. Не наблюдается также стабильного поддержания концентрации препарата в сыворотке крови: через 1 ч после приема внутрь капсулы препарата уровень прогестерона в сыворотке крови составлял 4,2 нг/мл, через 2 ч – 11,7 нг/мл, уже после 4 ч – 8,4 нг/мл, снижаясь к 8-му часу до 1,6 нг/мл [37]. Показатели сывороточного прогестерона после приема внутрь были ниже, чем после внутримышечного или вагинального введения [38–39] (таблица), причем даже при хорошем уровне концентрации в сыворотке, в эндометрии она была не очень высокой [40].

К недостаткам энтерального приема препарата относят более высокую частоту таких побочных эффектов, как сонливость, головокружение, тошнота и рвота, а также то, что прием прогестерона внутрь может быть затруднен при гастрите и других заболеваниях ЖКТ [34, 41] и невозможен при рвоте беременных при гестозе.

Преимуществом **внутримышечного (в/м) введения прогестерона** является высокая биодоступность. При сравнительном исследовании параметров фармакокинетики после внутримышечной инъекции и при оральном применении было установлено, что внутримышечное применение способствует более быстрому, выраженному и длительному, благодаря депо в жировой ткани, его накоплению в сыворотке крови (см. таблицу) [33]. Для создания эффективных концентраций требуются небольшие дозы препарата: концентрация гормона в сыворотке, наблюдавшаяся в лютеиновой фазе, создается после инъекции 25 мг прогестерона [43].

В то же время применение препарата в/м неудобно (требуется помощь медперсонала) и ассоциируется с большим количеством побочных эффектов. Помимо системных, он оказывает также местные побочные эффекты: кровоизлияния в мышцу, боль в месте инъекции; масляные растворы могут способствовать также появлению олеогранулем, имеется болезненность в месте введения (кроме растворов в этилолеате); описаны случаи эозинофильной пневмонии; препарат не должен применяться у женщин с аллергией на арахисовое масло. Такая форма введения препарата является менее предпочтительной с точки зрения пациенток [44, 45].

С учетом сказанного, в последнее время более широко применяется **вагинальный прогестерон**, более предпочтительный в ряде клинических ситуаций, что обусловлено, прежде всего, его фармакокинетическими характеристиками. Так, показано [39, 46], что при вагинальном применении концентрации прогестерона в плазме создаются более чем в 3 раза более высокие, чем при оральном приеме, что объясняется хорошим всасыванием препарата со слизистой оболочки влагалища и отсутствием эффекта первого прохождения его через печень в связи с особенностями анатомии венозных сосудов данной локализации. В то же время эти концентрации ниже, чем после внутримышечного введения [39], поэтому для достижения уровня гормона в сыворотке, соответствующего лютеиновой фазе, эквивалентными являются дозы прогестерона для вагинального и внутримышечного введения соответственно 100 мг и 25 мг [43]. В ряде работ было показано, что относительно низкие дозы гестагенов (50, 100 и 200 мг) при применении вагинально создают клинически эффективные концентрации в матке, несмотря на невысокий уровень гормона в плазме крови [47, 48], что объясняют накоплением гормона в высоких концентрациях именно в эндометрии, причем в концентрациях даже более высоких, чем при внутримышечном введении: после вагинального введения 200 мг прогестерона в эндометрии создавалась концентрация $11,50 \pm 2,60$ нг/мг, а после внутримышечной инъекции 50 мг препарата – намного меньшая – $0,30 \pm 0,10$ нг/мг [49, 50]. Подобное несоответствие объясняют «эффектом первого прохождения через матку» – накоплением препарата в высокой концентрации в матке благодаря хорошей резорбции из влагалища через его богатую венозную и лимфатическую систему [51–54]. Благодаря этой особенности фармакокинетики вагинально применяемый прогестерон отличается высокой клинической эффективностью. Не менее ценна особенность вагинального микронизированного прогестерона, которая также имеет значение для его клинической эффективности, – создание стабильной концентрации препарата в сыворотке крови между введениями [18].

При сравнении (по данным, приведенным в инструкциях на препараты) сывороточных концентраций прогестерона, создаваемых при введении различных его лекарственных форм (вагинальных таблеток ЛЮТЕИНА [55] и капсул, применяе-

Показатели фармакокинетики микронизированного прогестерона при использовании различных путей введения

Путь введения и доза	Максимальная концентрация в сыворотке крови, С _{max}	Время создания	TS, ч
<i>Применение в дозе 100 мг</i>			
Вагинально (табл.)* [47, 55]	10,9±4,2 нг/мл	6–7 ч	13,7±1,05
Вагинально (капс.) [37]	9,7 нг/мл	1–3 ч	
Сублингвально* [56]	до 13,5 нг/мл	1–4 ч	около 6–7 ч
Сублингвально [27]	17,6±3,8 нг/мл	30–60 мин	-
<i>Применение в дозе 200 мг</i>			
Внутрь [33, 37]	4,3–11,7 нг/мл	2 ч	
Внутрь, 200 мг [33]	4,3 нг/мл	2,5 ч	
Внутримышечно 50 мг [33]	14,3 нг/мл	8,7 ч	

Примечание: * – данные по Лютеину.

мых вагинально [37], обращают на себя внимание более высокие концентрации прогестерона в сыворотке крови, которые создаются после введения вагинальных таблеток и составляют, соответственно, 10,9 и 9,7 нг/мл прогестерона (см. таблицу).

Что не менее важно, вагинальные формы микронизированного прогестерона отличаются лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с наблюдавшимися при применении гормонального препарата другими путями (внутримышечно, внутрь) [58, 59]: клинический опыт свидетельствует, что диспептические расстройства возникают в 2 раза реже, боль в животе – в 2,3 раза, головная боль – в 1,8 раза, сонливость – в 6 раз реже, чем в группах сравнения; метаболические эффекты микронизированного вагинального прогестерона также были выражены слабее, чем при системном энтеральном применении [60]. К недостаткам вагинальной лекарственной формы можно отнести возникающие иногда ощущения дискомфорта, раздражения и жжения, а также неудобство применения этой лекарственной формы при вагинальных кровотечениях (если кровотечение сильное, препарат может вымываться) [61, 62]. Определены некоторые ограничения по применению прогестерона вагинально. Как было показано в нерандомизированном исследовании [63], его использование в лечении женщин с цервикальной дисплазией I степени замедляло регрессию дисплазии, что ассоциировалось с более длительным ее лечением/ прогрессированием/ потребностью в хирургическом лечении, однако в инструкции к препарату цервикальная дисплазия как противопоказание не зафиксирована.

С учетом сказанного, анализируя соотношение «польза–риск», в последнее время большинство авторов более предпочтительным считают вагинальный путь введения, основным преимуществом которого является возможность применения меньших доз прогестерона, обеспечивающих высокий уровень терапевтического действия – благодаря эффекту первого прохождения через матку и вызывающих меньшее количество системных и местных побочных эффектов вследствие меньших сывороточных концентраций гормона [64].

Для достижения быстрого и сильного эффекта с минимальным побочным действием возможен также выбор сублингвального пути введения микронизированного прогестерона [55, 65].

В 2009 г. в Украине зарегистрирована инновационная лекарственная форма прогестерона – **таблетки для сублингвального применения** Лютеина 50 мг (Адамед, Польша). Благодаря отсутствию эффекта первого прохождения через печень и хорошей абсорбции с места введения, при их использовании создается высокая концентрация в сыворотке крови – на 39% – 71% превышающая концентрацию при вагинальном введении таблеток и капсул [37, 47, 55–57], а также существенно более высокая, чем создаваемая при энтеральном приеме удвоенной (!) дозы [33, 37], однако сопоставимая с концентрацией, возникающей при парентеральном введении [33, 56, 57] (см. таблицу).

Как установлено [56], для регуляции секреторного обмена эндометрия и сохранения беременности требуются концентрации прогестерона в сыворотке крови в пределах 12–15 нг/мл, соответствующие физиологической ранней лютеальной фазе. Надежное достижение такой концентрации также является преимуществом сублингвальных лекарственных форм перед применяемыми энтерально (см. таблицу), что подтверждается результатами исследований [65] по сравнению уровней прогестерона в сыворотке крови после введения микронизированного прогестерона сублингвально (Лютеина, сублингвальные таблетки, 100 мг 3 раза в день) и дидрогестерона внутрь (10 мг 3 раза в день): в группе получавших Лютеину уровень прогестерона в сыворотке крови был выше на 23%.

Системные побочные эффекты микронизированного прогестерона при сублингвальном применении были незначительны [56]: отмечались единичные случаи сонливости, нарушений концентрации внимания, страха, депрессивные состояния, головная боль, головокружение, тошнота, редко – дисменорея, кровомазание, аменорея, покраснение кожи, угри, аллергические реакции, холестатическая желтуха.

Благодаря описанным фармакокинетическим преимуществам сублингвальной лекарственной формы – отсутствию эффекта первичного прохождения через печень и исключению пресистемного метаболизма, удобству применения (в том числе при рвоте) и хорошей переносимости, она может стать хорошей альтернативой другим лекарственным формам прогестерона, прежде всего энтеральным и препаратам для в/м введения, применяемым для поддержки беременности.

Клинические аспекты применения прогестерона. Использование гестагенов при угрозе выкидыша регламентируется Клиническим протоколом по акушерской помощи «Невынашивание беременности» (дополнение к приказу МЗ Украины № 624 от 03.11.2008) [66]. В соответствии с ним, для лечения угрожающего абортa при наличии показаний используются различные препараты прогестерона: масляный раствор для внутримышечного применения, микронизированный прогестерон для вагинального и перорального применения, синтетические производные прогестерона для энтерального применения. Первая и на данный момент единственная сублингвальная форма прогестерона – таблетки Лютеина – была зарегистрирована уже после создания Клинического протокола в Украине, в 2009 г. Дозы и сроки использования гестагенов протоколом не регламентированы.

При вагинальном применении микронизированного прогестерона (Лютеина, вагинальные таблетки, 100 мг 2 раза в день) при угрозе прерывания беременности в сроке от 4–5 до 10–11 нед. у получавших препарат в I и II триместрах не отмечалось прерывания беременности до 22-й недели, была продемонстрирована высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость интравагинальных таблеток. Через 5 нед. лечения редуцирование симптоматики позволило уменьшить дозу для дальнейшего при-

менения до 50–100 мг [67]. Один из механизмов благоприятного воздействия прогестерона был раскрыт в рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании [68], в котором сравнивали эффекты различных форм прогестерона на маточно-плацентарное кровообращение на ранних стадиях беременности (до 12 нед). Использование вагинального (Лютеина), но не орального прогестерона (дидрогестерон), способствовало снижению индекса пульсации спиральных артерий и индекса резистентности. Анализ индексов сопротивления спиральной артерии свидетельствовал, что применение именно вагинального прогестерона лучше снижало повышенное сосудистое сопротивление в данных сосудах, улучшая доставку кислорода и питательных веществ к эмбриону, что делает более предпочтительным применение именно вагинальной лекарственной формы.

Группой очень высокого риска по невынашиванию беременности являются женщины с лейомиомой матки (угроза прерывания беременности почти в 75% случаев!). Сублингвальную форму микронизированного прогестерона (Лютеина) применяли по 100 мг 3 раза в день, препарат сравнения (дидрогестерон) использовали по 10 мг 3 раза в день внутрь [65]. При использовании прогестерона сублингвально отмечались достоверно более быстрый регресс УЗ-маркеров угрозы прерывания беременности (нормализация толщины миометрия, регресс ретрохориальной гематомы), было отмечено меньшее количество осложнений беременности и меньшая продолжительность пребывания в стационаре. Концентрация прогестерона в плазме крови при приеме Лютеины была достоверно выше (на 23,9%), что, в свою очередь, опосредованно свидетельствовало о более высокой его концентрации в матке, необходимой для сохранения беременности.

Критерием выбора дозы прогестерона может быть, по мнению [69], не только выраженность клинических признаков угрозы прерывания беременности, но и уровень гормона в сыворотке. Беременным с нормальным уровнем гормона назначали по 50 мг микронизированного прогестерона (Лютеина, вагинальные таблетки) 2 раза в день, у беременных с дефицитом прогестерона до 35% использовали по 100 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки, а женщинам с дефицитом прогестерона более 53% назначали по 150 мг прогестерона (3 таблетки) 2 раза в сутки. Под действием препарата была ликвидирована угроза выкидыша в I группе на 100%, во II–III группах сохранили беременность в 86% и 62% случаев, что объясняли изначально неблагоприятным в них прогнозом беременности.

Важным условием, определяющим выбор препарата для лечения, является его безопасность. В работе [70] был проведен мониторинг всех возможных нежелательных явлений и оценка переносимости природного микронизированного прогестерона (Лютеина, вагинальные таблетки) у пациенток с симптомами угрозы выкидыша во время I триместра беременности. Полученные результаты клинического исследования свидетельствовали об отсутствии местных или системных побочных реакций.

Режим применения препарата Лютеина вагинальные таблетки при привычном и угрожающем выкидышах: вводят 50–150 мг прогестерона (1–3 вагинальные таблетки по 50 мг) 2 раза в день. В случае привычных выкидышей введение Лютеины нужно начать во время цикла, когда запланирована беременность, или раньше. Лечение нужно продолжать непрерывно приблизительно до 18–20-й недели беременности [55].

Режим применения препарата Лютеина сублингвальные таблетки при привычном невынашивании и угрозе самопроизвольного аборта: применяют по 100 мг прогестерона (2 сублингвальные таблетки Лютеина по 50 мг) 3–4 раза в день. В случае привычного невынашивания применение Лютеины нужно начать во время цикла, в котором запланирована беременность, или раньше (прегравидарная подготовка за 3–4 мес). Лечение нужно продолжать непрерывно приблизительно до 18–20-й недели беременности [56].

Общепризнанным является факт, что при полиэтиологической природе **преждевременных родов (ПР)** именно снижение выработки прогестерона яичниками и плацентой приводит к повышению риска прерывания беременности на различных сроках ее развития. Результаты многочисленных исследований проблемы ПР [4, 71–74] нашли отражение в ряде международных практических рекомендаций и стандартов. В соответствии с указаниями комитета Американской коллегии акушеров и гинекологов (2008), всем женщинам со спонтанными ПР в анамнезе для профилактики повторного случая ПР целесообразно использовать препараты прогестерона [75]. В рекомендациях Польской гинекологической ассоциации (2012) рекомендуется применение гестагенов для профилактики преждевременных родов в *одноплодных* беременностях: 1) у беременных с ПР в анамнезе и шейкой матки длиной *более* 25 см – 17-альфа-гидроксипрогестерона капроат внутримышечно в дозировке 250 мг/нед; 2) у беременных с ПР в анамнезе и/или шейкой матки длиной *менее* 25 см – вагинально прогестерон 90–200 мг/сут [14]. В соответствии с приказом № 624 МЗ Украины (2008), при лечении привычного невынашивания беременности для профилактики ПР рекомендуется лечение состояний, которые сопровождаются дефицитом эндогенного прогестерона (недостаточностью лютеиновой фазы).

Применение прогестерона при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Даже при одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) частота самопроизвольных абортов составляет 20–45%, частота ПР – 18–36%, причем одной из причин этого является дефицит прогестерона [23]. В Кокрановском обзоре [76] была подтверждена целесообразность поддержки лютеиновой фазы при ЭКО с использованием агонистов ГнРГ: клинические данные об исходах ЭКО были существенно лучше при дополнительном использовании гонадотропина хорионического (ГХЧ) или прогестерона по сравнению с использованием только ГнРГ. Наименее эффективным оказался пероральный прием, результаты при внутримышечном и вагинальном пути введения статистически не отличались [76, 77]. Одним из механизмов протективного действия прогестерона является адекватная подготовка эндометрия к имплантации. Полноценное развитие пиноподий – маркера «окна имплантации» – было отмечено при использовании микронизированного прогестерона (Лютеина, вагинальные таблетки, 500 мг/сут в 2 приема) [78]. Было установлено [79], что у женщин, страдающих бесплодием в сочетании с очаговым аденомиозом, применение Лютеины вагинально по 100 мг 2 раза в день (5–25-й день менструального цикла, 3 мес) с целью подготовки к программе ЭКО приводило к подавлению секреции эстрогенов и пролиферативных процессов в эндометриодных гетеротопиях, что способствовало повышению частоты имплантаций на 12% и благоприятно сказывалось на частоте вынашивания беременности и исходе родов. При использовании протоколов, в которых не использовались аналоги ГнРГ (без дефекта лютеиновой фазы), потребности в применении гестагенов не было [80–82].

В программах донорства ооцита женщины-реципиенты нуждаются в применении прогестерона, причем для нормальной развития эндометрия они нуждаются в использовании также и эстрогенов, чередующихся с прогестероном [83, 84]. При оценке различных лекарственных форм и путей введения прогестерона в циклах донации ооцита установлено, что показатели сывороточного прогестерона после орального его применения были ниже, чем после внутримышечного или вагинального введения [39]; лекарственная форма прогестерона для сублингвального применения, в отличие от орального, имела эффективность, сопоставимую с наблюдавшейся при внутримышечном введении [85].

В США, Европе [86] и других странах микронизированный вагинальный прогестерон одобрен для поддержки беременности в I триместре у пациенток после ВРТ. 408 центров в

82 странах мира (284 600 циклов ЭКО; Западная Европа, США, Канада, Африка и др.) в 77% случаев назначали своим пациенткам именно вагинальный прогестерон. Важно, что синтетические гестагены (в т.ч. дидрогестерон) не фигурируют среди назначений репродуктологов в этих странах [87, 88]. Рекомендации по продолжительности применения прогестерона при ЭКО варьируют: рекомендуются как короткие, так и более длительные курсы его применения.

Режим применения препарата Лютеина вагинальные таблетки в программах искусственного оплодотворения: вводят вагинально по 150–200 мг прогестерона (3–4 таблетки) 2 раза в день. Лечение продолжают непрерывно до 77-го дня после перемещения зародыша. Завершают лечение путем постепенного уменьшения дозы [55].

Режим применения препарата Лютеина сублингвальные таблетки в программах оплодотворения in vitro (экстракорпорального): применяют по 100–150 мг прогестерона 3–4 раза в день сублингвально [56].

Одним из широко применяемых препаратов микронизированного прогестерона является Лютеина (Адамед, Польша), зарегистрированный в Украине с 2006 г.

Подводя итоги проведенного анализа литературы, можно выделить несколько заслуживающих внимания отличительных особенностей этого препарата:

1. Содержит натуральный прогестерон, идентичный вырабатываемому в организме.

2. Микронизированная форма прогестерона в препарате обеспечивает хорошее проникновение через слизистые оболочки и, соответственно, высокую его биодоступность.

3. Имеет 2 лекарственных формы: вагинальные таблетки по 50 мг и сублингвальные таблетки по 50 мг, что позволяет выбрать путь введения, более предпочитаемый пациенткой.

4. Сублингвальная лекарственная форма является инновационной для прогестерона и имеется *только* у препарата Лютеина (Адамед).

5. Обе лекарственные формы – сублингвальная и вагинальная – обеспечивают попадание микронизированного прогестерона в организм, минуя печень, что позволяет избежать эффекта «первого прохождения через печень», увеличить биодоступность микронизированного прогестерона, уменьшить применяемые дозировки, нагрузку на печень и, соответственно, риск проявления гепатотоксичности.

Клініко-фармакологічні особливості сучасних лікарських форм мікронізованого прогестерону, що використовуються під час вагітності
Н.В. Хом'як, В.І. Мамчур, Е.В. Хом'як

У статті викладені сучасні уявлення про механізми дії прогестерону як протектора вагітності. Розглянуті особливості фармакокінетики прогестерону при використанні різних лікарських форм препарату. Проаналізовані переваги і недоліки різних шляхів його введення (всередину, внутрішньом'язово, вагінально та сублінгвально). Представлений огляд ряду клінічних досліджень ефективності застосування прогестерону вагінально та сублінгвально при підготовці до вагітності, при звичному невиношуванні вагітності та загрози мимовільного аборт, у тому числі в програмах екстракорпорального запліднення

Ключові слова: прогестерон, Лютеїна, недостатність лютеїнової фази, безпліддя, мимовільний аборт, передчасні пологи, екстракорпоральне запліднення.

6. При использовании вагинальных таблеток, благодаря всасыванию через обширную сеть венозных и лимфатических сосудов, создается «эффект первого прохождения через матку»: при невысоких концентрациях прогестерона в сыворотке крови создаются высокие концентрации в эндометрии, обеспечивая высокую клиническую эффективность прогестерона при использовании в небольших дозах.

7. При использовании вагинальных таблеток, благодаря высокому уровню прогестерона в сыворотке крови, препарат проявляет хорошую переносимость, практически не вызывая системных метаболических побочных эффектов, характерных для энтеральных и парентеральных лекарственных форм прогестерона (влияния на свертываемость крови, углеводный и липидный обмен, задержку жидкости и пр.).

8. При использовании вагинальных таблеток редко встречаются местные побочные эффекты.

9. При использовании сублингвальных таблеток сохраняются преимущества энтеральной лекарственной формы (удобство применения, соответственно – более высокое качество жизни), но нет ее главного недостатка – эффекта «первого прохождения через печень», следствиями которого являются снижение биодоступности прогестерона и потребность в повышении дозы.

10. Дозировка 50 мг в обоих видах таблеток – сублингвальных и вагинальных – позволяет обеспечить подбор дозы препарата в зависимости от конкретной ситуации, поддержание его концентрации в организме на нужном уровне (прием сублингвальных таблеток 3–4 раза в день), а также создает возможность постепенной отмены препарата, которая нередко рекомендуется при использовании гормональных препаратов.

11. Активность препарата Лютеина при использовании для поддержки лютеиновой фазы изучена в ряде исследований, где препарат сравнивался с референтными препаратами и показал сходную или более высокую клиническую эффективность.

12. Микронизированный прогестерон – действующее вещество препарата Лютеина – не обладает тератогенной и мутагенной активностью.

13. Существенным преимуществом препарата Лютеина является его ценовая доступность, что, наряду с отмеченными выше эффективностью и хорошей переносимостью, является немаловажным критерием при выборе препарата для длительного лечения.

Clinico-pharmacological features of modern medicinal forms of micronized progesterone used during pregnancy
N.V. Homyak, V.I. Mamchur, E.V. Khomiak

The article describes the current concepts of the progesterone's mechanisms of action as a protector of pregnancy. The features of the pharmacokinetics of progesterone using a variety medicinal forms of the drug. The advantages and disadvantages of different ways of administration (oral, intramuscular, vaginal and sublingual) are described. Presents an overview of a number of clinical studies on the efficacy of progesterone's vaginal and sublingual administration in preparing for pregnancy, habitual miscarriage, and the threat of spontaneous abortion, including in vitro fertilization programs.

Key words: progesterone, Luteina, luteal phase deficiency, infertility, spontaneous abortion, preterm birth, in vitro fertilization.

Сведения об авторах

Хом'як Ніна Владимировна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: nina.homyak@i.ua

Мамчур Виталий Иосифович – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: vmamchur@dma.dp.ua

Хом'як Елена Валерьевна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: helena.med@rambler.ru

Список литературы находится в редакции



Лютеина

Микронизированный прогестерон

СОВРЕМЕННЫЕ ФОРМЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА

Доступный прогестерон на рынке Украины в вагинальной и сублингвальной формах³

- Угроза выкидыша¹
- Профилактика угрозы выкидыша¹
- Привычное невынашивание¹
- Программа ЭКО¹
- Бесплодие¹

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

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



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



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

ADAMED



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

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