

# Сравнение эффективности применения инъекционных форм прогестерона в лечении угрозы прерывания беременности

Е.Н. Борис<sup>1,2,3</sup>, А.В. Сотниченко<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>3</sup>Центр доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

Частота преждевременного прерывания беременности в I триместре остается высокой, составляя основу перинатальных потерь, что и определило направление нашего исследования. В статье представлены результаты клинического исследования, в котором приняли участие 105 беременных. Исследование проводили в два этапа: клинико-лабораторное обследование с последующим лечением. Пациентки, соответствовавшие критериям включения, были пролечены инъекционными препаратами прогестеронового ряда в комплексной терапии угрозы прерывания беременности с последующим сравнением их эффективности.

**Ключевые слова:** угроза прерывания беременности, прогестерон.

В современном акушерстве и гинекологии угроза прерывания беременности, имеющая не только медицинское, но и социально-экономическое значение, остается одной из наиболее актуальных проблем [1, 5]. Несмотря на многочисленные медицинские, социальные и экологические предикторы прерывания беременности, в большинстве случаев невынашивание реализуется через сложные иммуногормональные механизмы, среди которых важную роль играет недостаточность прогестерона. Развитие недостаточности лютеиновой фазы, предполагает несколько путей или факторов, вовлекаемых в патологический процесс: снижение гонадотропин-рилизинг гормона, снижение фолликулостимулирующего гормона, неадекватный уровень лютеинизирующего гормона, неадекватный стероидогенез и нарушение рецепторного аппарата эндометрия [6, 9, 10].

Механизм прерывания беременности связан с теми изменениями, которые происходят в эндометрии в результате нарушения процессов секреторной трансформации, обусловленной недостаточностью продукции или неадекватностью реакции органа-мишени на прогестерон [2, 3, 7]. В эндометрии наблюдается недоразвитие желез, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена, белков, факторов роста, нарушения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, что и ведет к неадекватному развитию плодного яйца, в результате чего и происходит выкидыш [4, 8].

У части женщин с невынашиванием беременности недостаточность лютеиновой фазы связана не только с неполноценным стероидогенезом. Полагают также, что нарушения в рецепторном звене могут быть результатом нарушенной экспрессии гена рецепторов прогестерона [1, 7]. В настоящее время есть работы, в которых подчеркивается, что снижение уровня гормонов при беременности обусловлено не тем, что

у матери есть нарушения, а что неадекватное плодное яйцо не стимулирует мать к должной продукции гормонов [5, 7].

Поскольку одной из причин невынашивания беременности является лютеиновая недостаточность, одним из основных элементов терапии, направленной на сохранение беременности, является применение гестагенных препаратов. Прогестерон был синтезирован в 1934 году и с того времени применяется в клинической практике [3, 9].

Прогестерон – это гормон желтого тела яичника, который способствует образованию нормального секреторного эндометрия у женщин, вызывает переход слизистой оболочки матки с фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, которое необходимо для развития оплодотворенной яйцеклетки. Прогестерон уменьшает возбудимость и сократимость мышц матки и маточных труб, обладает частичной антиандрогенной активностью за счет регуляции образования активного метаболита дигидротестостерона, способствует увеличению диуреза за счет антиальдостеронового действия.

Прогестагены можно вводить различными путями:

- парентерально (масляные растворы могут вызывать болезненность в месте введения, развитие инфильтратов – олеом, которые могут привести даже к формированию некроза тканей; однако, инъекционный прогестерон на основе *этилолеата* не оказывает таких побочных действий);
- вагинально (но 15–80% женщин имеют специфические или неспецифические вагиниты и вагинозы, в результате чего нарушается усвояемость препарата, кроме того, вагинальные формы могут вызывать зуд, жжение во влагалище, отек наружных половых органов, дискомфорт – вытекание препарата);
- перорально (почти у каждой второй пациентки (50%) – гастриты и другие заболевания пищеварительного тракта, что затрудняет получение ожидаемого эффекта от применения препарата);
- трансдермально – требуется значительная поверхность, неудобства, связанные с этим;
- имплантаты, внутриматочные системы.

Впервые в Украине выпущен натуральный инъекционный препарат прогестерона – Инжеста® (ПАО «Фармак», Украина), в котором масляная основа заменена инновационной формой – этилолеатом. Этилолеат не образует инфильтратов и не вызывает болезненности в месте введения. Этилолеат – этерифицированная олеиновая кислота (входит в состав большинства липидов человека, в том числе в состав мембраны клетки). Этилолеат состоит из олеиновой кислоты (синте-

Сравнительная характеристика эффективности лечения женщин с угрозой прерывания беременности

Основные симптомы	Основная группа до и после лечения, n=55				Группа сравнения до и после лечения, n=50			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Ноющая боль внизу живота	48±6,47	87,3±5,07	3±0,40	5,5±3,07*	44±6,22	88±6,22	11±1,56	22±5,86*
Кровянистые выделения из влагалища	28±3,78	50,9±6,74	-	-	22±3,11	44±7,02	-	-
Утолщение миометрия	51±6,88	-	-	1,8±1,79*	46±6,51	92±3,84	9±1,27	18±5,43*
Признаки отслойки плодного яйца	28±3,78	50,9±6,74	-	-	23±3,25	46±7,04	2±0,28	4±2,77*

\*Примечание: p<0,05.

зируется в организме человека, 81% олеиновой кислоты находится в оливковом масле) и этилового спирта (0,004% эндогенного алкоголя находится в норме в организме человека). Этилолеат рекомендован Международной Фармакопеей как растворитель для инъекций. Инжеста® (ПАО «Фармак», Украина) всасывается в кровь путем пассивной диффузии (до 20 мин), что обеспечивает длительный терапевтический эффект (на протяжении суток) (Международная Фармакопея).

**Цель исследования:** оценка эффективности и переносимости инъекционного препарата прогестерона Инжеста® (ПАО «Фармак») при его эндогенной недостаточности у пациенток с угрозой прерывания беременности в I триместре, который использовали в комплексной терапии, в сравнении с масляным раствором прогестерона.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, в гинекологических отделениях Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины было обследовано и пролечено 105 женщин с угрозой прерывания беременности. Беременные принимали терапию согласно действующему клиническому протоколу МЗ Украины.

Пациентки были рандомизированы на две группы – основную и группу сравнения. Основную группу составили 55 женщин, которым парентерально вводили препарат Инжеста® в суточной дозе 25 мг в составе комплексной терапии угрозы прерывания беременности, а в группе сравнения были 50 пациенток, которым парентерально вводили 2,5% масляный раствор прогестерона по общепринятой методике. Средний возраст обследованных составил от 25 до 45 лет.

Всем включенным в исследование при поступлении на стационарное лечение было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало оценку их клинического состояния, сбор анамнеза, жалоб, определение уровня прогестерона в сыворотке крови методом ИФА, внешнего осмотра и влагалищного осмотра в зеркалах, кольпоскопию, бактериологическое и бактериоскопическое, а также кольпцитологическое исследования выделений, ультразвуковое исследование (УЗИ). При эхографическом исследовании измеряли толщину миометрия, определяли размер и локализацию ретрохориальной гематомы.

Критерием выздоровления являлись нормализация лабораторных показателей, отсутствие жалоб и признаков угрозы прерывания беременности при УЗИ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все женщины, которые принимали участие в исследовании, были сходны по возрасту, социальному положению

и репродуктивному анамнезу. Характеристики клинической картины пациенток в обеих группах были однородными. Частота различных признаков и симптомов угрозы прерывания беременности (например, ноющая боль внизу живота, кровянистые выделения из влагалища, утолщение миометрия, признаки отслойки плодного яйца при УЗИ) были подобными у всех женщин (табл. 1). Динамика эффективности лечения в основной и группе сравнения отражена в табл. 1.

Нами было проведено сравнение выраженности симптомов в основной и контрольной группах до и после лечения.

Женщины основной группы при первичном обследовании жаловались на: ноющую боль внизу живота, которая была диагностирована у 48 пациенток (87,3%), кровянистые выделения из влагалища – у 28 женщин (50,9%). После лечения незначительная ноющая боль внизу живота беспокоила только 3 пациенток (5,5%), кровянистые выделения из влагалища прекратились у всех 55 женщин (100%).

У 50 женщин группы сравнения до лечения ноющая боль внизу живота беспокоила 44 пациенток (88%), после – 11 (22%), соответственно кровянистые выделения из влагалища – 22 женщины (44%), после терапии жалоб не предъявляли.

При УЗИ в основной группе до лечения определяли утолщение миометрия у 51 беременной (92,7±3,51%), признаки отслойки плодного яйца у 28 женщин (50,9±6,74%). Во время последнего контрольного УЗИ признаков угрозы прерывания беременности не было выявлено ни у одной женщины.

В группе сравнения утолщение миометрия определяли у 46 беременных (92±3,84%), признаки отслойки плодного яйца у 23 женщин (46±7,04%) до лечения, после – только у 9 женщин (18±5,43%) выявлено утолщение миометрия при УЗИ.

После лечения в обеих группах выявлена позитивная динамика в клинической симптоматике, данные статистически вероятны (p<0,05), что отображено в табл. 1.

Установлено, что Инжеста® в составе комплексной терапии, которую использовали парентерально, и масляный раствор прогестерона с идентичным способом введения обладают клинической эффективностью согласно объективным данным. Однако показатели клинического выздоровления составили 91,5% эффективности для Инжеста® и 83,4% для масляного раствора прогестерона, что свидетельствует о преимуществе комплексной терапии, в состав которой входит Инжеста® (см. табл. 1).

На момент госпитализации в стационар средняя концентрация прогестерона в сыворотке крови методом ИФА у беременных основной группы была на уровне 42,5±3,61 нмоль/л, на момент выписки она возросла до 106,3±9,32 нмоль/л, то есть на 156,8%; в группе сравнения с

**Динамика кольпоцитогамм основной группы женщин с угрозой прерывания беременности до и после лечения препаратом Инжеста®**

Кольпоцитологические типы	Основная группа до и после лечения, n=55			
	До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Лютеиновый	1±0,13	1,8±1,79*	18±2,43	32,7±6,33*
Прекорнификационный	34±4,58	61,8±6,56*	3±0,40	5,5±3,07*
Корнификационный	8±1,07	14,5±4,75*	1±0,13	1,8±1,79*
Цитолитический	3±0,40	5,5±3,07*	5±0,67	9,1±3,88*
Навикулярный	12±1,62	21,8±6,21*	46±6,20	83,6±4,99*
Воспалительный	8±1,07	14,5±4,75*	-	-
Смешанный	18±2,43	32,7±6,33*	3±0,40	5,5±3,07*

\*Примечание: p<0,05.

**Динамика кольпоцитогамм группы сравнения у женщин с угрозой прерывания беременности до и после лечения парентеральным раствором прогестероном**

Кольпоцитологические типы	Группа сравнения до и после лечения, n=50			
	До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Лютеиновый	2±0,28	4±2,77*	39±5,52	78±5,86*
Прекорнификационный	41±5,80	82±5,43*	6±0,85	12±4,60*
Корнификационный	39±5,52	78±5,86*	2±0,28	4±2,77*
Цитолитический	9±1,27	18±5,43*	13±1,84	26±6,20*
Навикулярный	14±1,98	28±6,35*	38±5,37	76±6,04*
Воспалительный	9±1,27	18±5,43*	1±0,44	2±1,98*
Смешанный	14±1,98	28±6,35*	6±0,85	12±4,60*

\*Примечание: p<0,05.

43,2±2,8 нмоль/л до 89,2±5,7 нмоль/л соответственно на 105,8%.

Изменения кольпоцитологической картины при угрозе прерывания беременности могут быть связаны с уменьшением продукции прогестерона, изменением соотношения между прогестероном и эстрогенами, а также в сочетании снижении их продукции. Диагностическая ценность метода особенно велика в связи с тем, что патологические кольпоцитологические изменения нередко предшествуют клиническим проявлениям угрозы прерывания беременности, что дает возможность назначать своевременно адекватную терапию.

При кольпоцитологическом исследовании на момент поступления ЭИ у женщин, которые принимали препарат Инжеста®, составлял 28,2±1,8%, КИ – 29,8±1,8%, а при контроле снизились соответственно до 6,9±0,9% и 7,3±1,2%. В группе сравнения до лечения ЭИ составлял 29,3±2,1%, КИ – 30,2±1,8%, после – соответственно 7,6±1,5% и 8,2±1,7%.

При этом значительно уменьшилась частота воспалительного (0 женщин и 2±1,98), корнификационного (1,8±1,79 и 4±2,77) и прекокорнификационного (5,5±3,07 и 12±4,60) типа кольпоцитогамм с выраженным возрастанием частоты выявления навикулярного (83,6±4,99 и 76±6,04) типа, у женщин обеих групп с угрозой прерывания беременности, что полностью отображено в табл. 2, 3.

Проведенные нами исследования, представленные в табл. 2 и 3, показали, что применение препарата Инжеста® (ПАО «Фармак»), который использовали парентерально в составе комплексной терапии, и масляного раствора прогестерона, также с парентеральным приемом, имеют

сравнительную клиническую эффективность согласно показателям типов мазков при кольпоцитологическом исследовании выделений с объективными преимуществами первой схемы.

После проведенного лечения беременность была успешно пролонгирована у всех беременных с признаками угрозы прерывания беременности. Показатели клинического выздоровления составили 93,4% у беременных, получавших препарат Инжеста® (ПАО «Фармак»), и 79,8% у беременных, получавших масляный раствор прогестерона, что также свидетельствует о преимуществах первой схемы.

Следует также отметить, что осложнений и побочных эффектов в основной группе не наблюдалось, тогда как в группе сравнения у 10 (20%) беременных в месте инъекции наблюдались отек и покраснение, а у 2 (4%) пациенток развились олеомы, требующие дополнительного лечения.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование еще раз подтверждает, что препараты прогестеронового ряда являются эффективными средствами лечения угрозы прерывания беременности у женщин с доказанной прогестероновой недостаточностью. Высокая эффективность, хорошая переносимость и отсутствие осложнений, в особенности олеом, а также экономическая доступность и высокая комплаентность пациенток, которым был назначен препарат Инжеста® («Фармак», Украина) позволяют рекомендовать его к широкому применению в клинической практике акушера-гинеколога в качестве препарата выбора у женщин с угрозой прерывания беременности.

# Інжеста®

натуральний прогестерон  
у вузькофракційній масляній  
основі у вигляді етилолеату<sup>1,2</sup>



**Ін'єкційний прогестерон використовується для лікування  
безпліддя та загрози викидня понад 45 років<sup>3</sup>**

**Інжеста®**

**Склад:** діюча речовина: hydroxyprogesterone caproate; 1 мл розчину містить гідроксипрогестерону капронату 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. **Протипоказання.** 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 тромбоутворення; 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).

**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. **Протипоказання.** 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'яністі 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, ультьормна еритема, свербіж; загальні порушення та стан місця ін'єкції: реакції гіперчутливості, біль та припухлість у місці ін'єкції.

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

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®.

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](http://www.farmak.ua)

**Фармак**

**Порівняння ефективності застосування ін'єкційних форм прогестерону у лікуванні загрози переривання вагітності**  
**О.М. Борис, Г.В. Сотніченко**

Частота передчасного переривання вагітності в I триместрі залишається високою, складає основу перинатальних втрат, що і визначило напрямок нашого дослідження. У статті наведені результати клінічного дослідження, в якому взяли участь 105 вагітних. Дослідження проводили в два етапи: клініко-лабораторне дослідження з наступним лікуванням. Пацієнтки, що відповідали критеріям включення, були проліковані ін'єкційними препаратами прогестеронового ряду в комплексній терапії загрози переривання вагітності з наступним порівнянням їхньої ефективності.

**Ключові слова:** загроза переривання вагітності, прогестерон.

**A comparison the efficacy of injectable forms of progesterone in the treatment of threatened abortion**  
**E.N. Boris, A.V. Sotnichenko**

The frequency of premature termination of pregnancy in the first trimester remains high, providing a basis for perinatal losses, which determined the direction of our research. The article presents the results of a clinical study in which 105 pregnant women participated. The study was conducted in two stages: clinical and laboratory examination, followed by treatment. Patients who met the inclusion criteria were treated with injectable drugs progesterone series in the complex therapy of threatened abortion, and then comparing their effectiveness.

**Key words:** threatened miscarriage, progesterone.

**Сведения об авторах**

**Борис Елена Николаевна** – Центр доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л.Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

**Сотніченко Анна Владиславовна** – Центр доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л.Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Брюно де Линьер. Натуральный прогестерон и его особенности / Брюно де Линьер // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2.
2. Клінічний протокол з акушерської допомоги № 624.
3. Писарева О.П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности / Писарева О.П. // Здоровье женщины. – 2012. – № 1. – С. 21–23.
4. Резников А.Г. Лекарственная терапия во время беременности с точки зрения безопасности для плода / А.Г. Резников, В.И. Медведь, И.Б. Манухин и др. // Здоров'я України, 2011. – № 2. – С. 20–22.
5. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. – М.:Пресс. – 2010. – 315 с.
6. Схемы лечения. Акушерство и гинекология / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова // М.: Литера. – 2007. – С. 353–356.
7. Ankum WM. Management of first trimester miscarriage. // Br J Hosp Med (Lond). 2008 Jul; 69 (7): 380–3.
8. Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection // Maturitas. – 2009. – Vol. 65. – Suppl. – P. 29–34.
9. Di Renzo G.C. Progesterone and pregnancy / G.C. Di Renzo, A. Mattei, M. Gojnic // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 17. – P. 598–600.
10. Goldstein S.R. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 184, № 2. – P. 294–297.

Статья поступила в редакцию 15.07.2014