

# Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці

О.М. Гопчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено дані, які ілюструють розмаїття ефектів прогестерону та можливостей застосування різних його лікарських форм (сублінгвальної і вагінальної), зокрема препарату Лютеїна. Сублінгвальна та вагінальна форми дають можливість досягти найшвидшого ефекту, при цьому відсутній первинний метаболізм гормону в печінці, отже, не втрачається його концентрація і, таким чином, ця форма введення має найменш тривалий період напіввиведення, але при цьому високу біодоступність.

Вагінальна форма введення залежно від дози (50, 100 або 200 мг) може підтримувати високу концентрацію прогестерону в органі-мішені тривалий час (від 12 до 24 год).

Відповідно до даних біодоступності та наведених у статті клінічних та літературних відомостей препарат Лютеїна є сучасною дозованою формою для підтримки необхідної концентрації прогестерону в плазмі та органі-мішені. Завдяки наявності сублінгвальної та вагінальної лікарських форм та комбінації цих шляхів введення досягається більш висока клінічна ефективність та безпечність застосування мікронізованого прогестерону, тому препарат Лютеїна може бути рекомендований для широкого використання як в акушерській, так і в гінекологічній практиці.

**Ключові слова:** Лютеїна, сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону, вагінальна форма мікронізованого прогестерону, загроза переривання вагітності.

Людство довго було не в змозі вирішити проблему доставки в організм натурального прогестерону – необхідного компонента патогенетичної терапії при прогестреондефіцитних станах. Це вдалося зробити лише у 1935 р. Адольфу Бутенанду, автору розробки ін'єкційного масляного розчину прогестерону, за що він отримав Нобелівську премію. Але після створення масляного розчину прогестерону з'явилося нове завдання – знайти менш болісний, більш прийнятний для тривалого застосування спосіб доставки (у порівнянні з ін'єкціями масляного прогестерону). Створення синтетичних гестагенів стало, так би мовити, проміжним етапом на шляху доставки натурального (ідентичного ендогенному) прогестерону в організм. Так, наприклад, дідрогестерон був синтезований у 1961р. Лише через 20 років, у 1980 р., відкрили унікальну технологію мікронізації, яка дозволила забезпечити доставку в організм ідентичного ендогенного прогестерону безін'єкційним способом [17].

Прогестерон розпадається на велику кількість метаболітів. Основні етапи метаболізму – скорочення подвійного зв'язку в С4 і оксидних групах С3 і С20, гідроксилювання на рівні С16 і С21. Метаболіти кон'югуються сульфатами і глюкуронідами й екскретуються сечею. Найбільш важливі метаболіти, які циркулюють у крові, – це 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон і 20-дигідропрогестерон. Біотрансформація прогестерону в дезоксикортикостерон відбувається в основному в нирках і пропорційна концентрації прогестерону в сироватці крові. Дезоксикортикостерон – попередник альдостерону, який має сильний мінералокортикоїдний ефект, котрий зазвичай перебивається антиміне-

ралокортикоїдною активністю молекули прогестерону. Антимінералокортикоїдна активність 200 мг перорального мікронізованого прогестерону дорівнює активності 25–50 мг спіронолактону. У результаті всіх взаємодій натуральний мікронізований прогестерон профілактує затримку рідини в організмі жінки [2].

Слід зазначити, що природні метаболіти прогестерону 5 $\beta$ -прегненолон, 5 $\beta$ -прегнадіон мають властивості підсилювати токолітичні ефекти натурального прогестерону [22]. А 5 $\alpha$ -метаболіти, у тому числі 5 $\alpha$ -прегнанолон, зв'язуються з GABA-рецепторами головного мозку та чинять нейропротекторну, анксиолітичну і седативну дію.

Отже, 5 $\alpha$  і 5 $\beta$  – природні метаболіти натурального прогестерону – мають токолітичний і анксиолітичний ефекти.

Поза вагітності синтез прогестерону у другу фазу циклу є показником овуляторних циклів і спроможності жінки до зачаття. Серед багатьох впливів прогестерону на організм виділяють його основне значення – щомісячна підготовка статевих органів жінки до вагітності. Якщо вагітність не настала, жовте тіло зазнає зворотного розвитку і у відповідь на різке зниження рівня статевих гормонів виникає менструація.

Порушення секретії прогестерону виникає при ановуляції або за відсутності жовтого тіла і відповідно прогестерону. У таких випадках у крові визначають лише незначні концентрації прогестерону, який синтезується в наднирниках. Такий стан називається гіпофункцією жовтого тіла або недостатністю лютеїнової фази (НЛФ), що клінічно проявляється безпліддям, передменструальним синдромом, мастопатією або циклічною мастодінією, розвитком гіперплазії ендометрія. Якщо настала вагітність, недостатність прогестерону може бути причиною загрози її переривання або невиношування, а також початком самовільних передчасних пологів.

## Роль прогестерону у збереженні вагітності

Загальновідома ключова роль прогестерону в гестаційному процесі, особливо для збереження вагітності. Запліднення яйцеклітини і утворення трофобласта попереджають лізис жовтого тіла. Його структура і гормональна активність підтримуються і стимулюються хоріонічним гонадотропіном. Прогестерон, який виробляє жовте тіло під час вагітності у все зростаючій кількості, забезпечує її розвиток і збереження протягом перших 8 тиж. Після 10-го тижня основним джерелом прогестерону стає трофобласт. Динаміка вмісту прогестерону у крові вагітної характеризується безперервним зростанням: від 25 нг/мл на 5-й день вагітності до 130–160 нг/мл наприкінці 38-го тижня. Після цього строку рівень гормону знижується [2]. Серед показників, що визначають мікроциркуляцію, в тому числі в судинах матки, найважливішими є в'язкість крові, гематокрит, концентрація високомолекулярних білків, адгезія та агрегація еритроцитів та тромбоцитів. Безумовно, універсальним регулювальним фактором мікроциркуляції є оксид азоту (NO). Дефіцит NO веде до порушення судинного тонуусу з розвитком вазоконстрикції, збільшення агрегації тромбоцитів, проліферативних змін в судинній стінці, активації прозапальних цитокінів. Означені ефекти й

погіршення реологічних властивостей крові призводить до зміни порогу тонічної активності міометрія, наслідком чого може стати втрата вагітності. Прогестерон у свою чергу нормалізує поріг збудження маткових м'язів, попереджає відторгнення ембріона, тобто забезпечує збереження вагітності.

### Вплив прогестерону на імунну систему

Велике значення має імуносупресивний ефект прогестерону для забезпечення толерантності імунної системи материнського організму до антигенів плода.

Необхідно зупинитись на ролі прогестерону у запобіганні імунного конфлікту між організмами матері й ембріона, що призвело б до його відторгнення. Прогестерон проявляє імуносупресивну активність, спрямовану на системи клітинної (Т-лімфоцити) і гуморальної (В-лімфоцити) імунної відповіді. Зокрема, він інгібує проліферацію лімфоцитів периферійної крові при стимуляції їх різними мітогенами – фітогемаглютиніном, конконаваліном-А, а також прозапальними цитокінами – фактором некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкінами-1 та ін., які є безпосередніми факторами пошкодження ендотелію [24]. Під час вагітності під впливом алогенних антигенів плода різко зростає кількість лімфоцитів периферійної крові, які мають рецептори до прогестерону, причому відносна кількість таких лімфоцитів при ранніх спонтанних абортгах і пізніх викиднях значно нижча, ніж при вагітності з нормальним перебігом.

Таким чином, *натуральний прогестерон* під час вагітності відіграє роль природного імунодепресанта: стримує розвиток Т-лімфоцитів, пригнічує їхню проліферативну відповідь, блокує реакції клітинної цитотоксичності і знижує ефективність фагоцитозу.

### Прогестерон і регуляція рівня андрогенів

Прогестерон здатний конкурувати з тестостероном за  $5\alpha$ -редуктазу. Цей фермент перетворює тестостерон у значно більш активний андроген –  $5\alpha$ -дигідротестостерон, а прогестерон – у  $5\alpha$ -дигідропрегестерон ( $5\alpha$ -прегнандіон). Завдяки конкурентним взаємодіям прогестерон послаблює утворення активного андрогенного метаболіту. Надлишок андрогенів при вагітності може мати несприятливий вплив на розвиток плода й обмін речовин. Захисна дія прогестерону по відношенню до андрогенів материнського організму досить суттєва, оскільки при вагітності активується утворення андрогенних стероїдів у корі наднирників (разом з кортикостероїдами) і вони вільно проникають до плода через плаценту [15]. Крім того, підвищений рівень ендогенних андрогенів у материнському організмі практично неминучий, якщо у жінки є вроджена гіперплазія кори наднирників, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [13, 15].

Незважаючи на те що ін'єкційна форма гормону забезпечує точне дозування і високу біодоступність засобу, необхідність частих ін'єкцій, їхня болочість, нерідко місцеве запалення продовжують вважати недоліками цього способу. У першу чергу вони мають місце при призначенні прогестерону з метою збереження вагітності, у програмах допоміжної репродукції, в тому числі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), при підготовці ендометрія для реципієнтів при ЕКЗ із донатою ооцитів та при переносі в матку заморожених ембріонів, у програмах внутрішньоматкової інсеминації, з метою підтримки лютеїнової фази у спонтанних або індукованих циклах, у схемах замісної гормонотерапії в комбінації з естрогенами при клімактеричних порушеннях та ін. [26].

Пероральний шлях є переконливішим порівняно з ін'єкційним, але до недавнього часу він не був достатньо ефективним через часткову інактивацію препаратів прогестерону в печінці, але винайдення сублінгвальної форми вирішило цю проблему. Проблему біодоступності вагінального прогестерону вдалося вирішити шляхом створення

сучасних препаратів прогестерону, в тому числі гелів і таблеток для інтравагінального застосування [27]. Вагінальний шлях введення прогестерону має свою форму – *вагінальні таблетки або вагінальний гель*, тільки ці форми прогестерону *затверджені міжнародною організацією FDA* для вагінального застосування! <http://www.accessdata.fda.gov>

Отже, вагінальна форма Лютеїну – це таблетка, яка розчиняється у піхві протягом 5 хв та має адаптований рН до рН піхви [27]

Лютеїна – натуральний прогестерон в сублінгвальної та вагінальної формі, володіє високою біодоступністю, має багато переваг порівняно з іншими гестагенними препаратами. Препарат добре себе зарекомендував як в країнах Європи, так і СНД, має міжнародні та вітчизняні дослідження з ефективності та безпечності.

При вагінальному шляху введення вдається швидко досягти необхідних концентрацій прогестерону в тканинах матки. Bullettі із співавторами надали детальний опис механізму «первинного проходження крізь матку» (безпосередня пряма доставка прогестерону із піхви в матку) [20], що пояснює переваги таргетної дії препарату Лютеїна при вагінальному застосуванні. З ендометрія прогестерон залежно від потреби організму поступово надходить у систему кровообігу. Це дозволяє домогтись максимальної ефективності прогестерону при мінімальних побічних ефектах.

Лютеїну широко застосовують у гінекологічно-акушерській практиці. Так, у гінекології препарат ефективний у лікуванні гіперплазії ендометрія, дисфункціональних маткових кровотеч, аменореї, недостатності лютеїнової фази, перименструального синдрому, а також у складі замісної гормонотерапії менопаузальних розладів [4, 5, 12]. В акушерській практиці натуральний мікронізований прогестерон Лютеїна застосовують у разі загрози викидня, при звичному невиношуванні вагітності, з метою профілактики передчасних пологів (ПП) [6, 16, 21]. Прогестерон значно ефективний при вагітності на фоні порушень імунної системи, нейрообмінно-ендокринних розладів, а також при підвищеній скоротливості міометрія.

З 8-го до 12-го тижня гестації триває критичний період лютео-плацентарної передачі, і якщо процеси старіння жовтого тіла і дозрівання прогестеронсинтезувальної функції плаценти не будуть адекватно скоординовані, виникає дефіцит прогестерону. Медичне товариство матері і плода (2012) також відзначає, що застосування вагінального прогестерону супроводжується зниженням ризику ПП, перинатальної захворюваності і смертності та може бути запропоноване жінкам з одноплідною вагітністю, ПП в анамнезі та з короткою шийкою матки (визначеною на 18–24-у тижні вагітності) [7].

Вагінальний прогестерон як засіб для запобігання ПП включений до клінічних рекомендацій європейських, канадських і американських професійних асоціацій, що також свідчить про добру вивченість та доцільність його застосування у вагітних з ризиком ПП [23, 25, 28].

У рекомендаціях Американського конгресу акушерів і гінекологів (2008) відзначено, що для профілактики повторних ПП прогестерон слід призначати жінкам з одноплідною вагітністю, а також жінкам із самовільними ПП через передчасні переїми або передчасний розрив плодових оболонок.

Варто розглянути можливість призначення вагінального прогестерону жінкам без симптомів ПП із випадково виявленою дуже короткою шийкою матки (менше 15 мм). Європейські рекомендації наголошують на необхідності ранньої профілактики ПП мікронізованим прогестероном або 17-гідроксипрогестероном для запобігання рецидивів у жінок з ПП в анамнезі [3].

Швидкість настання ефекту при загрозі переривання вагітності (ЗПВ)

Діагноз	Обґрунтування	Лютеїна сублінгвально
Загроза переривання вагітності (ЗПВ)	Максимальна біодоступність протягом 30 хв [19] Швидке зниження симптомів ЗПВ на другий день терапії [18] Відсутність пресистемного метаболізму в печінці [19]	100 мг × 3-4 роки на добу

Таблиця 2

Довготривала терапія препаратом Лютеїна

Діагноз/Показник	Обґрунтування	Лютеїна вагінально
ЗПВ. Звичне невиношування	86,7% успішної пролонгації вагітності до 37-38 тиж [16]	100 мг × 2 рази на день; до 300 мг на добу
Після гострого періоду ЗПВ	Зменшення скарг, відсутність УЗД-маркерів ЗПВ [16]	100 мг на добу
Прегравідарна підготовка	Покращання плацентажії, зниження частоти розвитку гестаційних та акушерських ускладнень [16]	50-100 мг × 2 рази на добу з 16-го по 25-й день МЦ
Профілактика ПП	Зниження ризику ПП. На терміні до 34 тиж [23] скорочує неонатальну захворюваність	100-200 мг × 1 раз на добу до 36 тиж
ПП і коротка шийка матки	Знижує ПП і неонатальну захворюваність і смертність [3]	100-200 мг × 1 раз на добу до 36 тиж
Індукована вагітність (програма ЕКЗ)	Підвищує частоту настання вагітності та знижує ризик виникнення ЗПВ, що настала після лікування методами ЕКЗ [28]	200 мг × 2 рази на добу (до 77-го дня після трансферу ембріона)

### Клінічні аспекти застосування прогестерону

Використання гестагенів при загрозі викидня регламентується Клінічним протоколом з акушерської допомоги «Невиношування вагітності» (доповнення до Наказу МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.) [14]. Згідно з ним для лікування загрозового абортів за наявності показань використовують різноманітні препарати прогестерону: масляний розчин для внутрішньом'язового застосування, мікронізований прогестерон для вагінального і перорального застосування, синтетичні похідні прогестерону для ентального застосування. Перша і на сьогодні єдина сублінгвальна форма прогестерону – таблетки Лютеїна – була зареєстрована вже після створення Клінічного протоколу в Україні, у 2009 р. Дози і терміни використання гестагенів Протоколом не регламентовані.

Важливою умовою, що визначає вибір препарату для лікування, є його безпека. У роботі [3] було проведено моніторинг усіх можливих небажаних проявів і оцінювання переносимості природного мікронізованого прогестерону (Лютеїна, сублінгвальні і вагінальні таблетки) у пацієнок з симптомами загрози викидня у I триместрі вагітності. Отримані результати клінічного дослідження свідчили про відсутність місцевих або системних побічних реакцій.

### Застосування препарату Лютеїна. Форми, дози

#### Акушерство

#### Коли потрібна швидка або тривала терапія

З метою збереження вагітності при загрозі її переривання рекомендують щоденне сублінгвальне застосування Лютеїни по 300–400 мг на добу (табл. 1). Основна мета такої терапії – швидке зняття симптомів загрози, що забезпечує швидкість всмоктування та високу біодоступність сублінгвальної форми прогестерону. Вітчизняний досвід свідчить про те, що вживання Лютеїни аж до 28–30 тиж вагітності значно знижує ризик пізнього викидня і передчасних пологів, що вочевидь пов'язано з токолітичними ефектами даного препарату [5, 7].

Особливо ефективна схема комбінованої терапії загрози ПП сублінгвальною формою Лютеїни в дозі 300 мг на добу з подальшим застосуванням вагінальної форми 100–200 мг на добу [7].

Для тривалого застосування з метою лікування ЗПВ, ПП, ускладнень при короткій шийці матки або їхньої профілактики рекомендована вагінальна форма Лютеїни [6, 7, 16] (табл. 2).

Сьогодні велику увагу приділяють застосуванню натурального прогестерону (Лютеїна) при загрозі передчасних пологів. Попередження ПП стало однією з основних завдань перинатальної медицини [9]. Лікування цієї патології полягає у використанні лікарських засобів, серед яких найпоширенішими є β-міметики. Однак вони спричинюють розвиток деяких побічних ефектів, в основному з боку серцево-судинної системи матері.

Токолітична дія прогестерону: блокує ефект окситоцину, α-адренергічну стимуляцію; зменшує кількість рецепторів до окситоцину, синтез і число рецепторів до простагландину F2α; контролює рівень естрогенів, інгібує утворення синцитію.

При вживанні Лютеїни (100 мг) сублінгвально відзначались максимальні рівні прогестерону у крові і меншою мірою – у плаценті приблизно через 30 хв. Ураховуючи доведене раніше існування градієнта концентрації прогестерону залежно від близькості до плаценти, можна пояснити більш високі рівні прогестерону на ділянках міометрія поруч з плацентою за рахунок дифузії гормону з плаценти у міометрій.

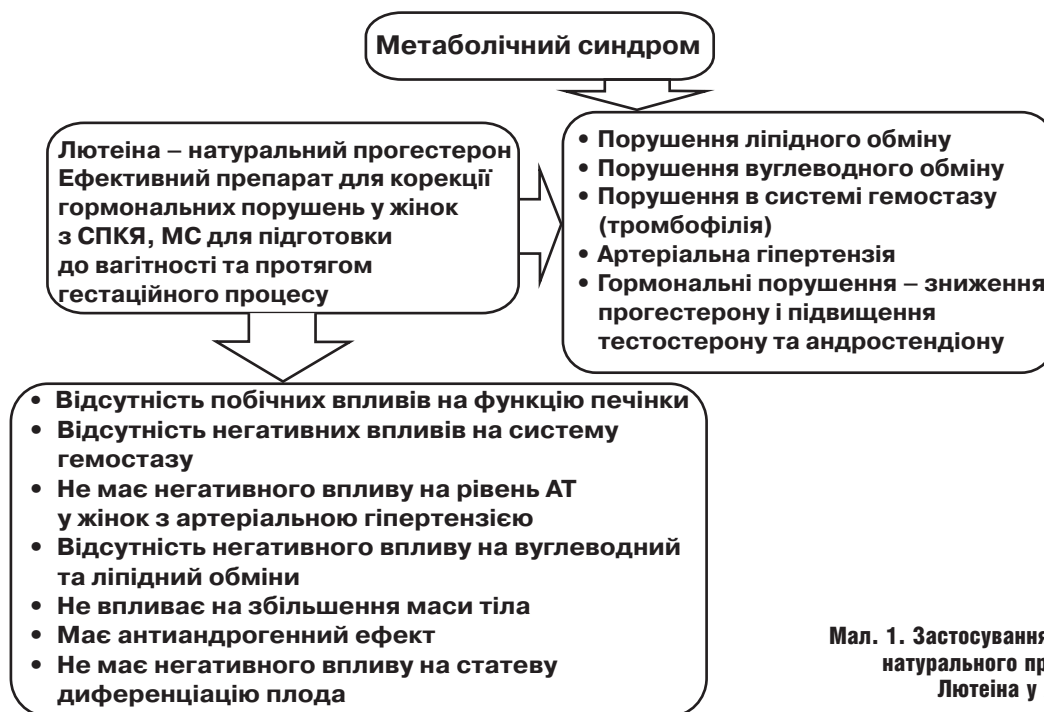
Одночасно у плаценті знижується рівень естрогенів. Локальні зміни естрогенів у міометрії відповідають градієнту концентрації, притаманного прогестерону.

Токолітична дія прогестерону достатня у 80% випадків для попередження ПП, хоча дія прогестерону, вжитого сублінгвально, не така інтенсивна і не така швидка, як при внутрішньовенному введенні β-міметиків. Рівень прогестерону збільшується приблизно на 50% через 30 хв після сублінгвального вживання 100 мг мікронізованого прогестерону. Число маткових скорочень також зменшується практично на 50% через 1 год після початку лікування.

Наступне вживання прогестерону доцільно призначати через 4–8 год залежно від ступеня клінічних проявів загрози ПП. У наступні дні препарат призначають кожні 8 год, потім дозу зменшують до 100–200 мг на добу.

Поєднане застосування β-міметиків і мікронізованого прогестерону дозволяє значно скоротити час внутрішньовенної інфузії токолітиків (у 1,8–2 рази) і суттєво зменшити їхню загальну дозу (у 3,5 разу).

Показаннями для інтравагінального використання Лютеїни, крім невиношування вагітності, є також безпліддя,



**Мал. 1. Застосування препарату натурального прогестерону Лутеїна у жінок з МС**

пов'язане з недостатністю жовтого тіла, і необхідність підтримки лутеїнової фази при виконанні допоміжних репродуктивних технологій. З метою поповнення дефіциту прогестерону у спонтанному або індукованому менструальному циклі Лутеїну призначають по 100–200 мг на добу протягом двох вживань, починаючи з 16-го дня циклу протягом 10 днів. При затримці менструації або настанні вагітності вживання препарату слід відновити. При застосуванні Лутеїни в циклах ЕКЗ препарат вводять у подвійній дозі, починаючи з дня ін'єкції хоріонічного гонадотропіну до 12 тиж вагітності.

У вагітних з АФС застосування Лутеїни має особливе значення, оскільки відомо, що АФА надто гетерогенні як за своєю структурою, так і за ефектами: низка з них має анти-ХГЛ-ефект, тобто пригнічує продукцію хоріонічного гонадотропіну, внаслідок чого виникає недостатня прогестеронова підтримка вагітності. У такій ситуації введення ззовні ХГЛ неефективне, єдиний можливий шлях – заміщення дефіциту прогестерону. Оскільки гормональний препарат повинен використовуватись в умовах тромбофілії, то до нього пред'являють і особливі умови – він не повинен мати потенційно протромботичний ефект: цій умові відповідає Лутеїна. Через те що АФА не тільки на гормональному рівні втручаються у перебіг вагітності, змінюють адгезивні властивості передімплантаційного ембріону, але й змінюють властивості екстрацелюлярного матриксу слизової оболонки ендометрія, спричинюють тромбування «ранніх» судин плаценти, тому абсолютно необхідно призначати Лутеїну не ізольовано, а в поєднанні з низькомолекулярним гепарином (НМГ) [10].

Наведені вище властивості натурального прогестерону Лутеїна зумовлюють його ефективність і безпеку не тільки у вагітних з ендокринними факторами, але й у вагітних з тромбофілією, ендотеліопатією, притаманних гіпергомоцистемією [11].

*Позитивні особливості Лутеїни як натурального прогестерону у вагітних з тромбофілією, у тому числі і з гіпергомоцистемією:*

- відсутність побічних метаболічних впливів на систему гемостазу;
- відсутність побічних ефектів на функцію печінки;

- відсутність негативного ефекту на вуглеводний та ліпідний обміни;
- антицитокіновий ефект (зниження рівня прозапальних цитокінів IL-1, TNF- $\alpha$ );
- відсутність негативного впливу на статеву диференціювання плода;
- фізіологічна регуляція рівня андрогенів (антиандрогенний ефект);
- токолітичний ефект;
- відсутність ребаунд-ефекту;
- відсутність антигонадотропного ефекту;
- позитивний нейротропний ефект.

У пацієнок з метаболічним синдромом (МС) і СПКЯ практично завжди спостерігається відносна або абсолютна прогестеронова недостатність [1]. При виявленні у жінок з МС дефіциту прогестерону, а також неповноцінності лутеїнової фази (НЛФ), рекомендується призначати Лутеїну [4].

Лутеїна має ефект «контролю» за рівнем андрогенів, здатність знижувати активність андрогенів при гіперандрогенії і зберігати вагітність, а також, що має принципове значення, не впливає негативно на статеву диференціювання мозку плода [19]. Це вкрай важливо для подальшого правильного розвитку статевої системи дитини, його репродуктивного і психічного здоров'я у період дорослого життя [5].

Незалежно від способу введення мікронізований прогестерон не має антигонадотропної активності і не пригнічує продукцію прогестерону яєчниками, також не має ребаунд-ефекту у разі відміни. Важливою властивістю препарату є відсутність негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обміни, згортання крові, артеріальний тиск. Маючи легку гіпотензивну дію за рахунок антиальдостеронового ефекту, препарат Лутеїна не затримує рідину в організмі, не впливає на збільшення маси тіла, а також не зумовлює розвиток депресії, як препарати синтетичних прогестинів, і на відміну від масляного розчину прогестерону (ін'єкційна форма) добре переноситься без розвитку непередбачуваних побічних ефектів. Усі ці властивості Лутеїни відіграють важливу роль у випадках застосування його у жінок з ожирінням і МС (мал. 1) [5].

Адекватні дози для корекції гінекологічної патології

Діагноз	Обґрунтування	Лютеїна вагінально	Лютеїна сублінгвально
НЛФ	Забезпечує адекватну секреторну трансформацію ендометрія [8] Ефективний та безпечний препарат для корекції НЛФ [5]	50-100 мг × 2 рази на добу з 16-го по 25-й день МЦ	50 мг × 3 рази на добу з 16-го по 25-й день МЦ
Гіперплазія ендометрія	Ефективна терапія гіперпластичних процесів ендометрія [4] Стійкий ефект і безрецидивність терапії [12]	100 мг × 2 рази на добу з 5-го по 25-й день МЦ	50 мг × 3-4 рази на добу з 5-го по 25-й день МЦ

### Дози і форми введення Лютеїни

Для досягнення максимальної ефективності терапії та комфорту застосування препарат Лютеїна має окрему сублінгвальну форму для сублінгвального застосування та окрему вагінальну форму для вагінального застосування.

Отже, виходячи з правил фармакології, кожний шлях застосування повинен мати свою форму, яка адаптована для даного шляху введення.

Наприклад, якщо у дослідженні йдеться про призначення вагінального прогестерону, то в якій формі прогестерон може застосовуватися: масляній, желатиновій, крем, гель чи таблетка?

Правило просте, для вагінального шляху – вагінальна форма!

При сублінгвальному введенні 50 мг препарату максимальна концентрація відзначається через 30 хв, але потім поступово знижується до низьких значень через 6–7 год. При вагінальному введенні максимальна концентрація досягається через 4–6 год, але тримається на досить високому рівні до 12 год, при цьому середня концентрація прогестерону в плазмі становить 10,9 нг/мл [8].

Таким чином, при застосуванні 100 мг Лютеїни на добу концентрація препарату дорівнює концентрації прогестерону в лютеїнову фазу циклу. При застосуванні доз, які перебільшують 100 мг, концентрація прогестерону аналогічна такій у I триместрі вагітності [19].

При застосуванні 200 мг Лютеїни вагінально стабільна концентрація прогестерону може підтримуватися протягом 24 год, що робить цю форму унікальною і досить зручною у використанні (інструкція).

При вагінальному шляху введення Лютеїни збільшується біодоступність препарату: накопичуючись у матці й ендометрії, він поступово підвищує рівень прогестерону в плазмі крові [8].

### Гінекологія

*Коли не потрібні високі дози*

Ураховуючи наступні дані, ми вважаємо за можливе використання цього препарату при таких порушеннях менструальної функції (МЦ):

1. При ановуляторних циклах (ураховуючи d ендометрія 7,5–9 мм) по 50 мг × 2 рази на день під язик з 16-го дня циклу × 10 діб. При d ендометрія 9–10 мм і більше – по 100 мг (2 пігулки) × 2 рази на день з 14-го дня циклу × 12 діб.

2. При дисменорей – по 50 мг × 2 рази на день з 18-го дня циклу × 7 діб. При d ендометрія 9–10 мм і більше – по 100 мг × 2 рази на день з 18-го дня циклу × 7 діб.

3. З метою профілактики ювенільних кровотеч, після зупинки кровотечі (гормональними або негормональними методами) – по 100 мг × 2 рази на день з 12-го або 14-го дня циклу × 12–14 діб.

Лікування цих порушень необхідно проводити протягом 3–9 менструальних циклів.

Для корекції патології статевої сфери препарат Лютеїна призначають (табл. 3):

1. При НЛФ для забезпечення секреторної трансформації ендометрія – по 50 мг під язик × 3 рази на день (або вагінально по 50–100 мг × 2 рази на день) з 16-го по 25-й день циклу.

2. Для ефективної терапії гіперпластичних процесів ендометрія – по 50 мг × 3–4 рази на день сублінгвально (або вагінально по 100 мг × 2 рази на день) з 5-го по 25-й день циклу.

Слід зазначити, що сублінгвальна Лютеїна фактично не має побічних впливів, добре переноситься і може застосовуватися тривалий час.

Своєчасна профілактика та лікування порушень менструальної функції дає можливість зберегти репродуктивне здоров'я, а патогенетичне адекватне використання прогестерону сприяє формуванню двофазного менструального циклу, усуненню дисменореї та маткових кровотеч.

### ВИСНОВКИ

Безумовно, ендогенний прогестерон – найважливіший гормон вагітності, який забезпечує успішну трансплантацію ембріона, контролює імунні реакції матері по відношенню до плода, регулює маткові скорочення і компетентність шийки матки. Клінічна ефективність Лютеїни продемонстрована для випадків абсолютної і відносної недостатності прогестерону, препарат дозволений для застосування під час гестації. Ранній початок замісного лікування при дефіциті ендогенного прогестерону дозволяє попередити пізні ускладнення вагітності (передчасні пологи, прееклампсія).

Підводячи підсумки щодо ефективності препарату Лютеїна при різних формах ендокринного безпліддя, для підтримки імплантації ембріона і збереження вагітності у I триместрі, при здійсненні екстракорпорального запліднення в програмі донації яйцеклітин, а також при екстракорпоральному заплідненні і стимулюванні циклів аналогами Гн-РГ слід зазначити, що препарат не збільшує ризик розвитку гіперстимуляції і більш зручний у застосуванні порівняно зі щоденними ін'єкціями прогестерону. Лютеїна ефективна при передменструальному синдромі, дисфункціональних маткових кровотечах, вторинній аменорей і контролі за ростом ендометрія, характеризується кращим профілем безпеки відносно впливу на процеси обміну у порівнянні з іншими синтетичними прогестинами.

Мікронізований прогестерон (Лютеїна) має високу біодоступність не тільки при вагінальному способі введення, але і при сублінгвальному вживанні. Відповідно до даних біодоступності та наведених клінічних та літературних відомостей препарат Лютеїна є сучасною дозованою формою для підтримання необхідної концентрації прогестерону. Завдяки наявності сублінгвальної та вагінальної лікарських форм та комбінації цих шляхів введення досягається більш висока клінічна ефективність та безпечність застосування мікронізованого прогестерону, тому препарат Лютеїна може бути рекомендований для широкого використання як в акушерській, так і в гінекологічній практиці.

## Дифференцированный подход к применению прогестерона в акушерско-гинекологической практике

**Е.Н. Гопчук**

В статье представлены результаты, которые иллюстрируют разнообразие эффектов прогестерона и возможностей применения разных его лекарственных форм (сублингвальной и вагинальной), в частности препарат Лютеина. Сублингвальная и вагинальная формы позволяют достичь быстрого эффекта, при этом отсутствует первичный метаболизм гормона в печени, а значит, не теряется его концентрация и, таким образом, эта форма введения имеет наименее длительный период полувыведения, но высокую биодоступность. Вагинальная форма, в зависимости от дозы (50, 100 или 200 мг) может поддерживать высокую концентрацию прогестерона в органе-мишени длительный период (от 12 до 24 ч).

В соответствии с данными о биодоступности и представленными в статье клиническими и литературными сведениями препарат Лютеина – современная дозированная лекарственная форма поддержания необходимой концентрации прогестерона в плазме и органе-мишени. Благодаря наличию сублингвальной и вагинальной лекарственных форм и комбинации этих путей введения достигается максимально быстрый терапевтический эффект в экстренных ситуациях, поэтому препарат Лютеина является оптимальным препаратом прогестерона для вагинального (и/или сублингвального) применения для поддержания необходимой концентрации гормона в тканях и может быть рекомендован для широкого использования как в акушерской, так и в гинекологической практике.

**Ключевые слова:** Лютеина, сублингвальная форма микронизированного прогестерона, вагинальная форма микронизированного прогестерона, угроза прерывания беременности.

## Differentiated approach to the use of progesterone in obstetric and gynecologic practice

**E.N. Gopchuk**

The use of combined treatment algorithm different dosage forms (sublingual and vaginal) managed to increase the therapeutic effect of micronized progesterone. The results related to the rapid action of sublingual and then supporting the action of the vaginal forms of Luteina formulation. Sublingual shape allows achieving a rapid effect, there is no primary hormone metabolism in the liver, and hence its concentration is not lost, and thus, this form of administration is the least long half-life.

Due to reaching maximum concentrations within 30 minutes after sublingual administration and rapid effect in emergency situations, Luteina is an alternative preparation vaginal application of progesterone to maintain the required concentration. With the combination of sublingual and vaginal routes of administration increases the clinical effectiveness and safety of micronized progesterone in obstetric practice, so lutein drug can be recommended for widespread use.

**Key words:** Luteina, a sublingual form of micronized progesterone, a vaginal form of micronized progesterone, the threat of termination of pregnancy.

### Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – Женская консультация ЦРБ Печерского района, Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). – СПб., 2005. – 440 с.
- Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Стулева Н.С., Машкова Т.М. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 2. – С. 79–88.
- Борис Е.Н., Каминский А.В. Порівняльне оцінювання ефективності застосування микронізованого прогестерону перорально, інтравагінально і сублингвально в циклах допоміжних репродуктивних технологій і в І триместрі вагітностей, що настали // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99).
- Булавенко О.В., Дзись Н.П., Фурман О.В. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39).
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П. Клинический подход к коррекции недостаточности лютеиновой фазы препаратом Лютеина // Репродуктивное здоровье. – 2015. – № 3.
- Галич С.Р. Вплив інтравагінального микронізованого прогестерону на плацентацию, перебіг вагітності та пологів у жінок, яким були здійснені прегравідарні лапароскопічні операції з приводу зовнішнього генітального ендометріозу // Здоровья України. – 2014. – № 2.
- Голянський О.В., Рубінштейн А.М., Бачинська М.А. Ефективність комбіновано застосування сублингвальної та вагінальної форм микронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів // Здоровье женщины. – 2015. – № 8 (104)
- Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.
- Каминский В.В. Токолитическая терапия: новые возможности / В.В. Каминский, С.И. Жук // Жіночий лікар. – 2008. – № 6. – С. 3.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М., 2003. – 904 с.
- Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. – М., 2005. – С. 147–180.
- Маланчук Л.М. Применение сублингвальных таблеток микронизированного прогестерона в лечении гиперпластических процессов эндометрия // Здоровье женщины. – 2010. – № 9 (55).
- Манухин И.Б., Геворкян М.А. и соавт. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников. Проблемы репродукции. – М., 1999. – Вып. 4. – С. 7–13.
- Наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Передчасні пологи» та зміни до нього № 624 від 03.11.2008 р.
- Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Байбарина Г.В. Гиперандрогения. Практическое руководство. – М., 2004. – С. 3–5.
- Пирогова В.И., Шурпяк С.А. Гестагены при привычном невынашивании беременности // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 154–158.
- Резяников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение. Практикующий врач. – 2004. – Вып. 3. – С. 5.
- Скрипченко Н.Я., Тиха В.Г. Лікування невиношування у вагітних з лейоміомою матки із застосуванням натурального микронізованого прогестерону // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88).
- Хомяк Н.В., Мазур В.И. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. – 2014. – № 4 (90).
- Bulletti C., Cicinelli E., DE Ziegler D. et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus // Obstet Gynecol. – 2000. – № 95. – P. 403–6.
- Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008.
- Haas D.M., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – № 16 (2). – (CD003511.)
- Pandian Ramachandhiran R.M.U., Adeeb N., Parampalam S.D., Kathirkamanathan B., Ahmad Y., Thirunamam A.E. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience // Maturitas, 2009.
- Perricone C., de Carolis C., Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: a common problem // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2012. – № 26 (1). – P. 47–60.
- Raghupathy R., Al Mutawa E., Makhseed M., Azizieh F., Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage // BJOG. – 2005. – № 112 (8). – P. 1096–1101.
- Romero R., Nicolaidis K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206. – № 2. – P. 124, e1-19.
- Лук'янчук В.Д., Кузнєцова О.В. Дослідження in vitro розчинності препарату в твердій дозованій лікарській формі для інтравагінального введення // Медичинські аспекти здоров'я жінки. – 2016. – № 1 (97). – С. 2–5.
- Shantha S., Brooks-Gunn J., Locke R.J., Warren M.P. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study // J women's Health Gender-based Med. – 2001. – № 10. – P. 991–7.
- Thangaraju Shyam (IN) Randomized controlled study comparing the effectiveness of dydrogesterone and micronized progesterone in improving the sub-endometrial blood flow in idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. Materials of the 15 th World Congress Gynecol. Endocrinol. Florence, 2012.

Статья поступила в редакцию 23.03.2016