



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

Н.В. Хомяк, к.мед.н.; В.И. Мамчур, д.мед.н., профессор; Е.В. Хомяк, к.мед.н.  
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 сублингвально). Представлен обзор ряда клинических исследований по эффективности применения прогестерона вагинально и сублингвально при подготовке к беременности, привычном невынашивании беременности и угрозе спонтанного аборта, в т.ч. в программах экстракорпорального оплодотворения.*

*Ключевые слова: прогестерон, Лютеина, 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 аналоги. Их назначение 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 лютеинизирующего гормона;
  - участие в разрыве стенки фолликула при овуляции;
  - участие в продвижении оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе благодаря регуляции выработки простагландинов ( $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGF}_{2\alpha}$ );
  - созревание эндометрия и подготовка к имплантации (секреторная фаза);
  - 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

\*Здоровье женщины, 2014, № 4 (90).

- гипоксии плода и дисфункции плаценты вследствие недостаточной выработки прогестерона на 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 интерлейкина (ИЛ) 5 – 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 прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), который вызывает:
    - повышение синтеза асимметричных антител, теряющих эффекторные функции в отношении антигенов плода (в отличие от симметричных антител, которые образуются при дефиците PIBF);
    - торможение «проабортивной» клеточной реакции, синтеза «антигравидарных» цитокинов Th1-лимфоцитами (при преобладании Th1-клеток беременность прерывается);
    - активация Th2-ответа – продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), которые блокируют провоспалительный и цитотоксический эффект, вызванный Th1-клетками (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, с активацией которых

связывают аборт у пациенток с нормальным хромосомным набором плода;

- блокирование экспрессии фактора некроза, опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) повреждающего эндометрий, децидуальную оболочку и плаценту.
  - *Снижение возбудимости матки* [17-22]:
  - увеличение потенциала покоя миометрия;
  - снижение чувствительности окситоциновых рецепторов (эффект метаболита прогестерона 5 $\alpha$ -прегнандиона, в него не превращаются синтетические прогестины);
  - регуляция биосинтеза релаксина, который снижает спонтанную, простагландин- и окситоцининдуцированную сократимость миометрия;
  - снижение экспрессии стимулированных эстрогенами  $\alpha$ -адренорецепторов миометрия;
  - снижение возбудимости миометрия за счет уменьшения экспрессии гена, кодирующего активность кальциевых каналов;
  - токолитическое действие за счет снижения уровня простагландинов PGF<sub>2 $\beta$</sub>  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 – уменьшение нарушений гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса и проявлений фетоплацентарной недостаточности.
  - *Трофическое действие* [24]:
  - удовлетворение высокой потребности плодово-плацентарного комплекса в глюкозе через повышение ее уровня 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 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -метаболитов, 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 применения препарата за счет разработки новых лекарственных форм и путей его введения, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Основным преимуществом *прогестерона для приема внутрь* является удобство применения, однако при этом в кровь абсорбируется всего 50-60% дозы вследствие метаболизма препарата (эффект первого прохождения через печень). Его биодоступность 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 уровня препарата в сыворотке крови: через 1 ч после приема внутрь капсулы содержание прогестерона в сыворотке крови составляло 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] (табл.), причем даже при хорошей концентрации в сыворотке таковая в эндометрии была не очень высокой [40].

К недостаткам энтерального применения 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 на фоне гестоза.

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

В то же время применение препарата внутримышечно 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, наблюдается болезненность в месте введения (кроме растворов в этилолеате); описаны также случаи эозинофильной пневмонии. Препарат не следует применять 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 все чаще применяется *вагинальный прогестерон*, более предпочтительный в ряде клинических ситуаций, что обусловлено прежде всего его фармакокинетическими характеристиками. Доказано [39, 46], что при вагинальном применении концентрации прогестерона в плазме более чем в 3 раза выше, чем при оральном приеме, что объясняется хорошим всасыванием препарата со слизистой оболочки влагалища и отсутствием эффекта первого прохождения 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, характерного для лютеиновой фазы, эквивалентными являются дозы прогестерона для вагинального и внутримышечного введения 100 и 25 мг соответственно [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]. Это объясняют его накоплением в высоких концентрациях именно в эндометрии, причем даже в 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 более низкая –  $0,30 \pm 0,10$  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]. За счет этой особенности фармакокинетики вагинально применяемый прогестерон отличается высокой клинической эффективностью. Не менее ценное свойство вагинального микронизированного прогестерона, которое также имеет значение для его клинической эффективности, – создание стабильной концентрации препарата в сыворотке крови между введениями [18].

При сравнении (по данным, приведенным в инструкциях к препаратам) сывороточных концентраций прогестерона, создаваемых при введении различных его лекарственных форм (вагинальных таблеток Лютеина [55] и капсул, применяемых 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 (табл.).

Что не менее важно, вагинальные формы микронизированного прогестерона отличаются лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с наблюдавшимися

Таблица. Показатели фармакокинетики микронизированного прогестерона при использовании различных путей введения

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

\*Данные по Лютеину.

при применении гормонального препарата другими путями (внутримышечно, внутрь) [58, 59]: клинический опыт свидетельствует, что диспептические расстройства возникают реже в 2 раза, 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 вмешательстве, однако в инструкции к препарату цервикальная дисплазия как противопоказание не зафиксирована.

Анализируя соотношение польза-риск, в последнее время большинство авторов более предпочтительным считает вагинальный путь введения, основным преимуществом которого является возможность применения более низких доз прогестерона. Это обеспечивает высокий уровень терапевтического действия благодаря эффекту первого прохождения через матку и меньшему количеству системных и местных побочных эффектов вследствие более низких 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 была 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 таковую 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] (табл.).

Как установлено [56], для регуляции секреторного обмена эндометрия и сохранения беременности требуются уровни прогестерона в сыворотке крови в пределах 12-15 нг/мл, соответствующие физиологической ранней лютеиновой фазе. Надежное достижение такой концентрации также является преимуществом сублингвальных лекарственных форм перед применяемыми энтерально (табл.), что подтверждается результатами исследований [65]. В них сравнивали уровни 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). Установлено, что 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 т.ч. при рвоте) и хорошей переносимости – она может стать хорошей альтернативой другим лекарственным



формам прогестерона, прежде всего энтеральным и для внутримышечного введения, назначаемым 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 от 03.11.2008 г. № 624) [66]. В соответствии с ним, для лечения угрожающего аборта при наличии показаний используются различные препараты прогестерона: масляный раствор для внутримышечного введения, микронизированный прогестерон для вагинального и перорального применения, синтетические производные прогестерона для энтерального приема. 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 на сроках от 4-5 до 10-11 нед у пациенток 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 снизить дозу до 50-100 мг для дальнейшего применения [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 (дидростерон) прогестерона 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 (дидростерон) принимали по 10 мг 3 раза в день внутрь [65]. При использовании прогестерона сублингвально отмечался достоверно более быстрый регресс ультразвуковых маркеров угрозы прерывания беременно-

сти (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 некоторых авторов [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; беременным с дефицитом прогестерона до 35% – по 100 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки, а женщинам с дефицитом прогестерона более 53% – по 150 мг прогестерона (3 таблетки) 2 раза в сутки. Под действием препарата была ликвидирована угроза выкидыша в I группе на 100%, во II и III группах сохранили беременность в 86 и 62% случаев соответственно, что объясняли изначально неблагоприятным в них прогнозом беременности.

Важным условием, определяющим выбор препарата для лечения, является его безопасность. В исследовании [70] был проведен мониторинг всех возможных нежелательных явлений и оценка переносимости природного микронизированного прогестерона (Лютеина, вагинальные таблетки) у пациенток с симптомами угрозы выкидыша в течение 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 применение Лютеины нужно начать во время цикла, когда запланирована беременность, или раньше. Лечение следует продолжать непрерывно приблизительно до 18-20-й недели беременности [55].

**Режим применения препарата Лютеина сублингвальные таблетки при привычном невынашивании и угрозе самопроизвольного аборта:** 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 следует продолжать непрерывно приблизительно до 18-20-й недели беременности [56].

Общепризнанным является факт, что при полиэтиологической природе преждевременных родов



**Лютеїна**  
Мікронізований прогестерон

СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО  
НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

## ШВИДКІСТЬ ТА СИЛА ЕФЕКТУ МАЄ ЗНАЧЕННЯ!



Початок дії Лютеїни вже через  
**30 хвилин!**



Швидка та максимальна  
біодоступність обумовлена  
унікальністю форм Лютеїни!



- ♥ Швидкість настання ефекту вже за 30 хвилин при сублінгвальному застосуванні<sup>1</sup>
- ♥ Відсутність первинного проходження через печінку – висока біодоступність<sup>1</sup>
- ♥ Сприяє овуляції та підтримці вагітності<sup>2</sup>



**ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозові викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендogenous гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації і уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01.



**ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендogenous дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, функціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрози мимовільного аборту при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад при гормональній замісній терапії). Побічні реакції: у поодиноких випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування грудьми, підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.  
Пабяницький фармацевтичний завод  
Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «АДАМЕД»,  
Польща. Представництво в Україні:  
01015, м. Київ, вул. Редутна, 10  
Тел/факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. - 2014. - № 4(90).  
2. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.

\*Повна інформація міститься в інструкції для медичного використання препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.



(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 руководстве Польской ассоциации гинекологов (2012) рекомендуется применение гестагенов для профилактики ПР 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 МЗ Украины № 624 (2008), при лечении привычного невынашивания беременности для профилактики ПР рекомендуется лечение состояний, которые сопровождаются дефицитом эндогенного прогестерона (НЛФ).

#### **Применение прогестерона при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)**

Даже при одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) частота самопроизвольных абортс составляет 20-45%, 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 гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ). Так, клинические данные об исходах ЭКО были существенно лучше при дополнительном использовании хорионического гонадотропина человека или прогестерона по сравнению с применением только агонистов 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 Лютеина 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 пролифе-

ративных 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 назначались 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 нормального развития эндометрия им показаны также и эстрогены, чередующиеся 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 Запада микронизированный вагинальный прогестерон одобрен для поддержки беременности в I триместре у пациенток после ВРТ. В 408 центрах 82 стран мира (284 600 циклов ЭКО; Западная Европа, США, Канада, Африка и др.) врачи 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 использования прогестерона при ЭКО варьируют: показаны 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 терапию путем постепенного снижения дозы [55].

**Режим применения препарата Лютеина сублингвальные таблетки в программах оплодотворения *in vitro* (ЭКО):** 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, снизить применяемые дозировки, нагрузку на печень и соответственно риск проявления гепатотоксичности.

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 наблюдаются высокие его уровни в эндометрии, обеспечивающие высокую клиническую эффективность препарата при применении в низких дозах.

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

8. При введении 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, следствием 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 средств.

11. Активность препарата Лютеина при использовании для поддержки лютеиновой фазы изучена

в ряде исследований, где он сравнивался с референтными лекарственными средствами 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 лекарственного средства для длительного лечения.

### **Клініко-фармакологічні особливості сучасних лікарських форм мікронізованого прогестерону, що використовуються під час вагітності**

**Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк**

У статті викладено сучасні уявлення про механізми дії прогестерону як протектора вагітності. Розглянуто особливості фармакокінетики прогестерону при використанні різних лікарських форм препарату. Проаналізовано переваги і недоліки різних шляхів його введення (перорально, внутрішньом'язово, вагінально та сублінгвально). Представлено огляд ряду клінічних досліджень ефективності застосування прогестерону вагінально та сублінгвально при підготовці до вагітності, звичному невиношуванні вагітності та загрози мимовільного аборт, у т.ч. в програмах екстракорпорального запліднення.

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

### **Clinico-pharmacological features of modern medicinal forms of micronized progesterone used during pregnancy**

**N.V. Khomiak, 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.

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

*Список использованной литературы находится в редакции*

①