Целесообразность применения препаратов микронизированного прогестерона

Прогестерон представляет собой один из ключевых стероидных гормонов, необходимых для поддержания нормальной репродуктивной функции. В организме женщины его воздействие распространяется на целый ряд тканей, органов и систем, включая головной мозг, грудные железы, матку и шейку матки, яичники (J.D. Graham, C.L. Clarke, 1997). Несмотря на хорошо изученные свойства данного гормона и его роль в организме женщины, в современной акушерско-гинекологической практике известно множество случаев, при которых снижение концентрации прогестерона часто недооценивают, а большинство положительных эффектов, связанных с восполнением его уровня посредством медикаментозной терапии, попросту остаются без внимания.

Для того чтобы более подробно разобраться с большинством актуальных вопросов касательно состояний и последствий, связанных с дефицитом прогестерона, а также определить, в каких случаях целесообразно назначать препараты прогестерона, в частности микронизированные его формы, необходимо выйти за рамки одной темы. Рассмотреть проблему и варианты ее решения в данном случае следует с трех разных ракурсов. Для этого предлагаем нашим читателям ознакомиться с обзором докладов отечественных высококвалифицированных специалистов, которые были представлены на Международном форуме по современным вопросам акушерства и гинекологии, состоявшемся 26-27 апреля 2018 года в г. Киеве.

О роли прогестерона в сбережении репродуктивной функции и здоровья женщин с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) рассказала **член-корреспондент НАМН Украины, президент ВОО «Ассоциация гинекологов-эндокринологов Украины», заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.**

– Новое понимание сути проблемы – это новая эра исследований в области СПКЯ. На сегодняшний день известно, что СПКЯ является «пожизненным» патологическим состоянием, поэтому пациенты с его наличием требуют «пожизненного» сопровождения, при этом оно является не только основной проблемой фертильности, но и здоровья потомства. СПКЯ также является основной причиной развития различных метаболических нарушений во всех возрастных периодах женщины, а значит, данный синдром не только представляет собой проблему репродуктивного возраста, но и связан с высоким риском развития в последующем более серьезных нарушений.

Так, по мнению Bart C.J.M. Fauser (2012), последствия СПКЯ можно условно разделить на 2 категории: для соматического здоровья, в том числе и в периоде менопаузы (дислипидемия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, рак эндометрия, депрессия, неалкогольная жировая болезнь печени); связанные с репродуктивным возрастом и беременностью (гестационный диабет, гипертония беременных, преэклампсия, преждевременные роды, перинатальные осложнения). В свою очередь, коррекция своевременно выявленных нарушений у пациенток с СПКЯ перед наступлением беременности может улучшить долгосрочные исходы для их потомства, поскольку наличие СПКЯ у матери предрасполагает к худшим исходам беременности и несет огромный риск для жизни и здоровья ее ребенка (D.A. Doherty et al., 2015).

Наличие СПКЯ, которое очень часто сопровождается ожирением, крайне негативно сказывается на исходах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В исследовании A.P. Bailery и соавт. (2014) показано, что у пациенток с СПКЯ и ожирением (≥30 кг/м^2) отношение шансов (ОШ) наступления клинической беременности было значительно ниже по сравнению с пациентками с избыточной (25-29,9 кг/м^2) массой тела и нормальным (18,7-24,9 кг/м^2) индексом массы тела (ИМТ) при расчете на один перенос эмбриона (на 69 и 77% соответственно). Как показали результаты исследования, среди пациенток с СПКЯ и ожирением ОШ живорождения было на 71% ниже во всей выборке женщин, прошедших ЭКО, и на 77% ниже в группе пациенток с нормальным ИМТ при расчете на один перенос эмбриона. Также была отмечена тенденция к снижению риска развития синдрома гиперстимуляции яичников параллельно увеличению ИМТ у женщин с СПКЯ: 19,6% в группе с нормальным ИМТ, 10,5% – с избыточной массой тела и 3,2% – с ожирением.

Существует целый ряд доказательств в пользу того, что этиология СПКЯ может носить генетический характер, а низкая масса тела при рождении коррелирует с резистентностью к инсулину и ожирением в зрелом возрасте (D.H. Abbot, 2007). Задержка внутриутробного развития часто связана с возникновением преждевременного пубархе и гиперинсулинемии у девочек, а также с функциональной гиперандрогенией (ГА) яичников и нарушением толерантности к глюкозе у взрослых женщин (L. Ibanez, 1998). Клинические признаки СПКЯ могут развиваться как следствие генетически обусловленной гиперсекреции андрогенов яичниками начиная с периода полового созревания или, что вероятно, задолго до наступления полового созревания (S. Franks, S.L. Berga, 2012). В пользу внутриутробного андрогенного воздействия на плод свидетельствуют выявленные в плаценте женщин с СПКЯ 3β-гидроксистероиддегидрогеназа I типа и ароматаза (M. Maliqueo, 2012). Кроме того, преждевременное половое созревание может привести к развитию как минимум одного подтипа СПКЯ, а недавние исследования позволяют сделать предположение, что на «возраст» менархе у женщин с СПКЯ влияет ИМТ и генетические варианты гена *LIN28B*.

Что касается лечения ГА как одного из наиболее частых нарушений, встречающихся при СПКЯ, во избежание прогрессирования симптомов андрогенизации лечение ГА должно назначаться как можно раньше. При этом патогенетически обоснованная терапия проявлений ГА должна включать лечение дермопатий, нормализацию гормонального профиля и менструальной функции, защиту эндометрия от гиперплазии (как следствие гиперэстрогении на фоне ановуляции), надежную контрацепцию с использованием антиандрогенов и системных ретиноидов, коррекцию метаболических нарушений, лечение бесплодия (Национальный консенсус по ведению пациенток с гиперандрогенией, 2016).

Нормализацию гормонального профиля особенно важно проводить у пациенток с СПКЯ, поскольку именно в этой популяции женщин риск развития рака эндометрия в 2,7 раза выше, чем у здоровых женщин. Риск, связанный с хронической ановуляцией на фоне СПКЯ, отражает длительную опосредованную эстрогеном митогенную стимуляцию эндометрия с недостаточным воздействием прогестерона на дифференцировку его клеток (D.A. Dumesic, 2013).

Для восстановления нормального уровня прогестерона на фармацевтическом рынке Украины заслуженным успехом пользуется препарат микронизированного прогестерона Лютеина, который не подавляет овуляцию, не оказывает андрогенный эффект, эффективно компенсирует дефицит прогестерона при недостаточности лютеиновой фазы.

В целом, стратегия лечения СПКЯ, в частности у молодых женщин, основывается на уменьшении выраженности симптомов данной патологии и связанных с ней нарушений еще в подростковом возрасте с учетом последующего улучшения состояния их здоровья в зрелом возрасте. Конкретными терапевтическими целями в данном случае являются восстановление менструального цикла, снижение риска развития гестационных осложнений (сахарного диабета, преэклампсии и преждевременных родов). Лечение СПКЯ в подростковом возрасте также должно быть направлено на борьбу с гепатовисцеральным ожирением посредством модификации образа жизни, ведущей к потере избыточной массы тела, включая медикаментозную терапию (L. Ibanez, 2013). В случае отсутствия у пациентки репродуктивных планов сочетание уменьшения массы тела и физических упражнений является 1-й линией терапии.

Нормальное течение беременности зависит от целого ряда факторов, которые необходимо контролировать на всех ее этапах, начиная с прегравидарной подготовки. Более подробно об этом рассказала в своем докладе **заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данилы Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Вера Ивановна Пирогова.**

– Наличие патологии у женщины до ее беременности, включая любые хронические заболевания, является одним из основных поводов ко включению пациентки в группу беременности высокого риска. К этой группе также относятся женщины с отягощенным акушерским анамнезом, с проблемами со стороны плода или плаценты, возникшими при предыдущей беременности, женщины, у которых беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, а также те, у которых наступление беременности произошло в позднем репродуктивном периоде.

Большинство современных достижений в сфере акушерской исследовательской и клинической практики направлены на снижение показателей перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. Тем не менее анализ качества и методов акушерской помощи в наши дни показывает, что концентрация внимания только на антенатальном уходе не может гарантировать успешных исходов беременности.

К концу XX ст. в акушерской практике произошло окончательное формирование **стратегий перинатального риска,** которые предусматривают:

- строгую категоризацию факторов риска;
- раннее наблюдение за беременными, предрасположенными к высокому риску;
- проведение плановых лечебно-профилактических мероприятий и **реальную** оценку их эффективности.

Основная концепция перинатального риска преследует главный постулат медицины XXI ст. – предупредить заболевание легче, чем лечить его в последующем.

Наиболее перспективным путем снижения перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, а также акушерской агрессии остается своевременное прогнозирование возможного неблагоприятного течения беременности, т.е. определение перинатального риска в перспективе. Выявление беременных высокого риска (в сравнении со средним уровнем) является фундаментальным компонентом высококвалифицированной помощи беременным. Отсутствие альтернативы стратегии перинатального риска в современном акушерстве было подтверждено Европейской ассоциацией гинекологов и акушеров (EAGO, 2010).

Беременность высокого риска – довольно емкое определение, которое подразумевает наличие целого ряда нарушений (изменение микробиоты влагалища и кишечника, дефицит витамина D, генитальные и перинатальные инфекции, предшествующие потери беременности, экстрагенитальная патология) как отдельно, так и в комплексе (A. Garcia-Enguidarios et al., 2002).

Исходя из этого, рациональная профилактика репродуктивных потерь в клинике беременности высокого риска должна учитывать поэтапный трехкомпонентный подход:

- первичная профилактика – определение факторов риска на этапе планирования беременности;
- вторичная профилактика – диагностика возможных нарушений на этапе планирования беременности и на ранних ее сроках;
- предупреждение отсроченных осложнений и сопутствующее патогенетическое лечение.

Следует понимать, что прегравидарная подготовка отличается от антенатального ухода. Это идентификация существующих или допустимых рисков, разработка образовательных программ и проведение обучения, а также медицинских и психосоциальных вмешательств для улучшения исходов беременности, и их нельзя путать. Согласно рекомендациям ВОЗ прегравидарное консультирование необходимо проводить всем женщинам репродуктивного возраста.

В соответствии с множеством современных руководств (Royal College of Obstetricans & Gynaecologists – RCOG, 2011; National Institute for Health and Care Excellence – NICE, 2015; Queensland Clinical Guideline – QCG, 2014, 2017) ведение пациенток с угрозой прерывания беременности требует наибольшего внимания именно в I триместре, еще раз указывая на необходимость строгой последовательности профилактических мер, в частности первичной и вторичной. Так, наличие угрозы прерывания беременности в I триместре подразумевает риск развития целого ряда осложнений в последующем: раннего и позднего выкидыша, преждевременных родов, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, плацентарной дисфункции, задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР), кровотечения во время родов и в послеродовом периоде, необходимости оперативного родоразрешения, послеродовых гнойно-септических осложнений.

Одной из основных причин указанных серьезных патологических состояний и их последствий может стать

дефицит прогестерона во время беременности. Как известно, недостаточность прогестерона прямо и опосредованно влияет на снижение глубины инвазии трофобласта и является причиной дефектов плацентации. В свою очередь, неадекватный маточно-плацентарный кровоток обуславливает развитие преэклампсии, плацентарной дисфункции и может завершиться прерыванием беременности.

Таким образом, определение одного из ключевых звеньев в развитии перечисленных патологических состояний, угрожающих здоровью и жизни матери и плода, позволяет рекомендовать наиболее рациональный подход к профилактике в данном конкретном случае – медикаментозную коррекцию уровня прогестерона на этапе преконцепционной подготовки и в I триместре беременности.

Назначение препаратов микронизированного прогестерона как рационального метода патогенетически обоснованной терапии в клинике беременности высокого риска также характеризуется множеством положительных эффектов, позволяющих прогнозировать успешный исход беременности. Так, применение одного из представителей препаратов данной группы на фармацевтическом рынке Украины – препарата Лютеина – позволяет снизить тонус миометрия, улучшить плацентарный кровоток, избежать преждевременного дозревания и укорочения шейки матки, снизить нервно-психическое напряжение и обеспечить нейропротекторный эффект. Две формы выпуска препарата Лютеина (таблетки сублингвальные и вагинальные) позволяют выбрать необходимые в каждой конкретной ситуации время наступления и продолжительность терапевтического эффекта. Применение сублингвальной формы препарата Лютеина за счет хорошей васкуляризации слизистой оболочки ротовой полости, в частности ее дна, позволяет обеспечить более быстрое и полноценное всасывание препарата. В случае необходимости оказания экстренной помощи с учетом наступления терапевтического эффекта через 30 мин после применения препарата его назначают в дозе 100 мг 3-4 р/сут сублингвально. Что же касается вагинальных форм препарата Лютеина, то после введения 200 мг стабильная концентрация прогестерона достигается через 2 ч и может поддерживаться на протяжении 24 ч, что делает эту форму уникальной и достаточно удобной к применению. Наряду с удобством применения препарат Лютеина характеризуется высоким комплайенсом и может использоваться при беременности высокого риска у пациенток вплоть до 35-й недели гестации.

Оказание соответствующей квалифицированной медицинской помощи на каждом этапе жизненного цикла женщины, а также всеобъемлющее понимание важности и необходимости преконцепционной и адекватной антенатальной поддержки позволят достичь успешного наступления беременности, ее нормального течения и благоприятного исхода, что лежит в основе улучшения здоровья новорожденных и детей, семьи и общества в целом.

Как говорилось ранее, беременность высокого риска представляет угрозу для развития и здоровья плода и новорожденного. К сожалению, не всегда удается вовремя диагностировать сопутствующую патологию, и ситуация доходит до преждевременного родоразрешения. О возможностях нейропротекции посредством применения препаратов микронизированного прогестерона предлагаем узнать из доклада **доктора медицинских наук, профессора акушерства и гинекологии Светланы Родионовны Галич.**

– Порог жизнеспособности, т.е. шанс на выживание плода, напрямую зависит от длительности его пребывания в утробе матери. Так, с каждым днем вероятность выжить увеличивается в среднем на 3%: до 23 недели – около 16%, 24 недели – 44%, а к 25 неделе – 63% (Nuffield Council on Bioethics, 2006). Тем не менее даже в случае довольно высокого шанса на выживание плода и рождение здорового, однако недоношенного ребенка существует огромный риск, что у него будут выявлены нарушения развития головного мозга. Как показал анализ магнитно-резонансных томограмм мозга детей 40-41 недели и здоровых недоношенных детей (<32 недель), у последних отмечается снижение миелинизации, а также соотношения серого вещества к белому. Кроме того, недоношенные дети имеют слабую нервно-мышечную зрелость (Huppi et al., 1995). Учитывая вполне реальную угрозу для развития головного мозга у плода, следует четко понимать, как именно мы можем его защитить.

Первым и, безусловно, наиболее рациональным подходом, как уже упоминалось ранее, является длительное пребывание плода *in utero*. В современном арсенале врача акушера-гинеколога существует несколько методов, которые условно можно разделить на немедленную (введение сульфата магния) и естественную (коррекция уровня прогестерона) нейропротекцию.

В соответствии с данными крупного анализа 5 рандомизированных клинических исследований с участием 6145 детей (American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2015), введение препаратов сульфата магния женщинам группы высокого риска преждевременных родов во время беременности достоверно позволяет снизить риск развития церебрального паралича у их детей на 32% (относительный риск – ОР – 0,68; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,54-0,87). При этом также наблюдается статистически значимое уменьшение частоты случаев тяжелой моторной дисфункции у детей (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44-0,85). Что же касается фетальной нейропротекции, то нагрузочная доза сульфата магния должна составлять 4 г в/в на протяжении 30 мин с последующей поддерживающей инфузией 1 г/ч до рождения ребенка (уровень доказательности IIB). При плановом родоразрешении сульфат магния следует вводить за 4 ч до начала предполагаемых родов в той же нагрузочной дозе и по той же схеме введения, что описана выше.

На сегодняшний день существует огромное количество научных работ, исследований и публикаций, данные которых свидетельствуют о нейропротекторном и анксиолитическом свойстве прогестерона, в частности его метаболита 5α-прегненолона. Анксиолитическое действие подобно физиологическому и отличает данный метаболит от синтетических прогестинов, которые могут способствовать развитию различных нарушений эмоциональной сферы (A.L. Magos et al., 1986).

За счет способности прегненолона воздействовать на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге, к ключевым эффектам прогестерона можно отнести защиту нейронов при любых повреждениях (черепно-мозговой травме, ишемическом инсульте), а также возможность осуществления контроля за психоэмоциональным состоянием.

В 2008 году мы провели собственное исследование, в котором изучали нормализацию психоэмоционального состояния пациенток на фоне приема вагинальных форм прогестерона. Как показали результаты, применение вагинальных форм микронизированного прогестерона Лютеина позволило добиться выраженного анксиолитического эффекта, сопоставимого с таковым при применении пероральных форм препарата. При этом обе формы Лютеины хорошо переносятся пациентками.

Таким образом, говоря о нарушениях развития головного мозга у детей как о наиболее распространенных последствиях преждевременных родов, следует указать, что наиболее рациональным подходом к нейропротекции является назначение препаратов сульфата магния и микронизированного прогестерона Лютеина (таблетки вагинальные или сублингвальные).

Подготовил ***Антон Вовчек***

Лютеіна
Мікронізований прогестерон
Сучасні форми мікронізованого натурального прогестерону

"Жінка носить дитину –
9 місяців в собі,
2 роки на собі,
все життя в серці"

Ранні та пізні терміни[1,2]
Доказова медицина

Сублінгвальна форма
швидкий ефект[1]
Ефект вже через 30 хвилин

Вагінальна форма
тривалий ефект[2]
Ефект протягом 24 годин
Інноваційна форма 200 мг

ШВИДКА ТА МАКСИМАЛЬНА БІОДОСТУПНІСТЬ ПРИ БУДЬ-ЯКОМУ СПОСОБІ ЗАСТОСУВАННЯ[1]

ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 20, 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг, 100 мг та 200 мг з аплікатором. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляційні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозливі викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеіни, вагінальних таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендогенному гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації 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, UA/5244/01/02, UA/5244/01/03.
ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендогенного 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 загрозі 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 груддю, підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.

ADAMED GRUPA

Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Пабяницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «АДАМЕД», Польща. Представництво в Україні:
бул. Лесі Українки 23, офіс 2, Київ, 01133.
Тел.: (044) 374-67-55

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

*Коротка інструкція для медичного застосування препарату Лютеіна. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.