

Е.В. Супрун, д. мед. н., професор кафедри загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків;
Л.В. Деримедведь, д. мед. н., професор кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Мікронізований прогестерон в акушерській практиці: ефективність і безпека

Прогестерон має велике значення для нормального функціонування організму, оскільки є найважливішим регулятором репродуктивної функції людини в матці, яєчниках, молочних залозах і мозку, а також чинить певний вплив на нерепродуктивні тканини кардіоваскулярної, кісткової, центральної нервової, імунної і метаболічної систем (обмін води, електролітів, ліпідів, вуглеводів, білків, зокрема компонентів гемостазу та фібринолізу). Найбільш вивченою та визнаною є провідна роль прогестерону під час вагітності, що відображається у самій назві цього гормону — «pro gestatio» (для вагітності).

Ключові слова: прогестерон, мікронізований прогестерон, вагітність, передчасні пологи, Прогинорм Ово, Прогинорм Геста.

Прогестерон — стероїдний гормон із групи С21-стероїдів. Його джерелом в організмі жінки поза вагітністю є яєчники та кора надниркових залоз. Він утворюється із холестерину в усіх стероїд-продукуючих клітинах. Протягом оваріально-менструального циклу та під час вагітності формуються тимчасові утворення, що виробляють прогестерон, — жовте тіло і трофобласт. Прогестерон циркулює у крові значною мірою у зв'язаному із транспортним білком стані. Однак, незважаючи на високий рівень зв'язування з білком, період напіврозпаду прогестерону у сироватці відносно короткий — 5 хв.

Прогестерон розщеплюється на велику кількість метаболітів. Найважливіші з них, що циркулюють у крові, — це 17 α -гідроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон і 20-дигідропрогестерон. Дезоксикортикостерон є попередником альдостерону і виявляє сильний

мінералокортикоїдний ефект, який зазвичай врівноважується антимінералокортикоїдною активністю молекули прогестерону. Також природні метаболіти прогестерону — 5 β -прегненолон, 5 β -прегнадіон — посилюють токолітичні ефекти натурального прогестерону, а 5 α -метаболіти (зокрема, 5 α -прегненолон) зв'язуються з GABA-рецепторами головного мозку, чинячи нейропротекторну, анксиолітичну та седативну дію. Таким чином, 5 α - і 5 β -метаболіти — це природні похідні натурального прогестерону, які проявляють токолітичний і анксиолітичний ефекти.

Роль прогестерону у збереженні вагітності

Загальновідомою є ключова роль прогестерону у гестаційному процесі, зокрема у збереженні вагітності. Запліднення яйцеклітини та утворення трофобласта запобігають лізису жовтого тіла. Його

структура і гормональна активність підтримуються і стимулюються ХГЛ.

Як зазначалося вище, прогестерон, що виробляється жовтим тілом вагітної у дедалі більшій кількості, забезпечує розвиток і збереження вагітності протягом перших 8 тижнів. 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 терміну поріг збудливості маткової мускулатури, він запобігає відторгненню ембріона, тобто забезпечує збереження вагітності. Велике значення має імуносупресивний ефект прогестерону для забезпечення толерантності імунної системи материнського організму до антигенів плода.

Патогенез більшості ускладнень вагітності пов'язаний із порушенням процесів імплантації, інвазії трофобласта в децидуальну оболонку, плацентациї. Імплантація, інвазія трофобласта і подальше функціонування плаценти видаються багатоступінчастим процесом ендотеліально-гемостазних взаємодій, що порушується за тромботичної тенденції і в разі генетичних дефектів згортання. У процесі підготовки до імплантації під впливом прогестерону в ендометрії підвищується вміст інгібітора активації плазміногену типу 1 (РАІ-1), тканинного фактора (ТФ) та знижуються рівні активатора плазміну тканинного та урокіназного типів, металопротеаз матриксу та вазоконстриктора ендотеліну 1. Це фізіологічна регуляція гемостазу, фібринолізу, екстрацелюлярного матриксу та судинного тону, спрямована на запобігання геморагіям під час подальшої інвазії трофобласта. Зі свого боку, бластоциста синтезує активатори плазміногена тканинного та урокіназного типів і протеази, необхідні для руйнування екстрацелюлярного матриксу в процесі імплантації. Їхній синтез, у свою чергу, регулюється ХГЛ.

Крім того, за нормального вмісту прогестерону відбувається взаємодія з кілер-інгібуючими рецепторами через прогестерон-індукуючий блокуючий фактор (PIBF), що призводить до активації імунної відповіді матері через систему Т-хелперів II типу (ThII). Останні продукують регуляторні цитокіни: інтерлейкіни (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-10). Регуляторна дія ІЛ-3 у період імплантації визначає проліферативну активність цитотрофобласта і фібринолітичні процеси в ендометрії (за рахунок активації урокінази, що перетворює плазміноген на плазмін). Таким чином, прогестерон за допомогою ThII і ІЛ-3 впливає також на локальні механізми гемостазу в ендометрії.

Порушення секреції прогестерону відбувається за ановуляції або відсутності жовтого тіла. Цей стан називають гіпофункцією жовтого тіла або недостатністю лютеїнової фази: клінічно він може проявлятися безпліддям, передменструальним синдромом, мастопатією або циклічною мастодінією, розвитком гіперплазії ендометрія. У разі настання вагітності недостатність прогестерону може спричинити загрозу переривання або невиношування вагітності, а також початок мимовільних передчасних пологів. Важливо зазначити, що дія прогестерону на ранніх термінах вагітності дозозалежна.

За даними різних авторів, від 15 до 20% вагітностей закінчуються викиднем, і з кожним наступним викиднем ризик невиношування вагітності зростає. Частота передчасних пологів становить 5-18% і, незважаючи на прогрес сучасної медицини, залишається відносно стабільною. Передчасними вважають пологи у терміні від повних 22 до 36 тижнів вагітності. Частота передчасних пологів в Україні становить від 12 до 46%, причому вона не зменшується, а навіть має тенденцію до зростання (25% випадків передчасних пологів припадає на звичне невиношування вагітності).

Фармакологія прогестерону

Прогестерон був синтезований 1934 року, тож досвід його клінічного застосування вже наближається до 90 років. Однак рішення проблеми доставки в організм натурального прогестерону як необхідного компонента патогенетичної терапії при прогестерондефіцитних станах було знайдено не відразу. Лише у 1939 році А. Butenandt із колегами розробили ін'єкційний олійний розчин прогестерону, за що отримав Нобелівську премію. Нині ін'єкційний шлях насичення організму прогестероном розглядають як недостатньо комплаєнтний, що пов'язаний із низкою побічних ефектів і потребує обов'язкової участі медперсоналу. Перед фармацевтами постало нове завдання — знайти менш болісний і більш прийнятний (порівняно з ін'єкціями масляного розчину) для тривалого використання спосіб доставки прогестерону.

Свого роду проміжним етапом на шляху до доставки в організм натурального (ідентичного ендогенному) прогестерону стало створення синтетичних гестагенів. Так, приміром, у 1961 році було запропоновано синтетичний гестаген дидрогестерон. Однак різні гестагенні препарати є неоднаково безпечними: хімічна структура, фармакодинаміка та фармакокінетика синтетичних гестагенів, у тому числі дидрогестерону і 17-гідроксипрогестерону, відрізняються від таких ендогенного прогестерону, що зумовлює різний профіль їх безпеки. Але пошук шляху введення в організм прогестерону, ідентичного ендогенному, тривав. Зрештою було відкрито унікальну технологію мікронізації, що дала змогу забезпечити доставку в організм саме натурального прогестерону безін'єкційним способом (рис. 1, 2).

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ МІКРОНІЗОВАНИЙ ПРОГЕСТЕРОН

**ПРОГИНОРМ
ОВО ПЕРОРАЛЬНО**

**ПРОГИНОРМ
ГЕСТА ВАГІНАЛЬНО**

ПРОГИНОРМ ОВО (PROGINORM OVO)
Склад. Діюча речовина: progesterone; 1 капсула м'яка містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Гінекологічні. Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону, а саме: передменструальний синдром, порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція), фіброзно-кістозна мастопатія, передклімактеричний період. Замісна гормональна терапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією). Безплідність при лютеїнової недостатності. Акушерські. Профілактика звичного викидня або загрози викидня на фоні лютеїнової недостатності. Загроза передчасних пологів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невдалий або неповний аборт. Тромбофлебіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. **Прогинорм ОВО** відпускається тільки за рецептом лікаря. **Ресстраційні посвідчення.** UA/15255/01/01, UA/15255/01/02. Термін дії посвідчення: необмежений з 16.03.2021. Наказ МОЗ № 43 від 11.01.2022.

ПРОГИНОРМ ГЕСТА (PROGINORM GESTA)
Склад. Діюча речовина: progesterone; 1 капсула м'яка містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону. Зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїнової недостатності (дисовуляція, підтримка лютеїнової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донорії яйцеклітин). Профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїнової недостатності. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі. Неможливість або обмеження перорального застосування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невдалий або неповний аборт. Тромбофлебіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. **Прогинорм Геста** відпускається тільки за рецептом лікаря. **Ресстраційні посвідчення.** UA/15254/01/01, UA/15254/01/02. Термін дії посвідчення: необмежений з 02.07.2021. Наказ МОЗ № 43 від 11.01.2022.

Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодія з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості містяться в повній інструкції для медичного застосування препарату.

Заявник: ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка, м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189 www.farmlyga.lt

Виробник: Laboratorios Leon Farma S.A., Полігоно Індустріаль Наватехера, вул. Ла Вальна 6/Н, Вільяжільамбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні: «УАБ «ФАРМЛІГА», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1 Email: info@farmlyga.lt

Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Схвалено для друку в грудні 2022 р.

У процесі мікронізації невеликі кристали прогестерону додають до довголанцюгових жирних кислот шляхом поміщення його в носії ліпосфери, що збільшує ступінь абсорбції та забезпечує біодоступність прогестерону за рахунок збільшення площі поверхні, яка контактує зі слизовими оболонками. Сучасними дослідженнями встановлено, що за рахунок зміни розмірів і форми часточок лікарської субстанції досягається не лише вища біодоступність, а й значно знижується частота виникнення побічних ефектів під час її прийому.

Мікронізований прогестерон (МП), що мав показання «запобігання передчасним пологам», був зареєстрований у 1980 році. Необхідно зазначити, що завдяки тривалому застосуванню препаратів МП встановлено їхню високу ефективність і безпечність у разі призначення за зареєстрованими показаннями, а терапія добре переноситься більшістю пацієнток. Так, у жодному з рандомізованих досліджень не повідомляли про розвиток серйозних побічних ефектів під час застосування МП, зокрема цитолізу і холестази. У жодному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні не встановлено негативно впливу МП на неонатальну захворюваність та смертність. Спостереження за дітьми до 2-річного віку не змінили висновків про безпечність прогестерону. Показано, що препарати МП не чинять негативного впливу на масу тіла, жировий і вуглеводний обмін, коагуляційний потенціал крові та артеріальний тиск.

Відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), цервікометрію слід проводити всім вагітним у терміні з 19-го по 23-й тиждень гестації. У разі вкорочення шийки матки до ≤ 25 мм рекомендовано використовувати МП, що дає змогу достовірно знизити ризик передчасних пологів і поліпшити перинатальні наслідки. Бажано використовувати інтравагінальний шлях введення МП у формі капсул по 200 мг на ніч до завершення 36-го тижня вагітності, пологів або розриву плодових оболонок. Доведено, що це економічно вигідна та клінічно ефективна модель.

Одним із препаратів МП є Прогинорм (фармацевтична компанія «Леон Фарма», Іспанія) – натуральний прогестерон у желатинових капсулах для перорального та вагінального застосування, що був розроблений згідно з вимогами якісної виробничої практики GMP (good manufacturing practice) і використовується для лікування різної акушерської та гінекологічної патології.

МП для перорального застосування – препарат Прогинорм Ово і вагінального застосування – Прогинорм Геста, що доступні в дозах 100 і 200 мг, відповідають усім сучасним вимогам. Їх можна призначати практично в будь-яких клінічних ситуаціях: від початку репродуктивного періоду в разі порушень менструального циклу, у випадках патологічного перебігу вагітності та обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, для профілактики й лікування проблем менопаузи.

Показаннями до застосування препарату Прогинорм Ово є передменструальний синдром, порушення менструального циклу, перименопаузальний період, у тому числі ановуляція, фіброзно-кістозна мастопатія та інші стани, що супроводжуються дефіцитом прогестерону. Прогинорм Ово може застосовуватися в комплексі гормональної замісної терапії, також після операцій у репродуктивному віці, внаслідок передчасної

менопаузи – станів, що потребують замісної терапії з менструальноподібною реакцією.

Препарат успішно застосовують у випадках загрози переривання вагітності на різних термінах, у тому числі при зазгоді передчасних пологів. Якщо використання вагінальних форм обмежене або неможливе (кров'янисті виділення зі статевих шляхів, кольпіт), призначають пероральну форму. У разі загрози передчасних пологів Прогинорм Ово застосовують у дозі 400 мг кожні 6-8 год до зникнення симптомів, потім – по 400 мг 1-2 рази на добу і далі – по 400 мг (200 мг) підтримувальну дозу до зникнення симптомів загрози переривання вагітності або у випадках значного вкорочення (≤ 2 см) шийки матки до 36 тижнів гестації.

Вагінальна форма МП – Прогинорм Геста має такі показання до застосування: запобігання передчасному перериванню вагітності на різних термінах починаючи з I триместру та передчасним пологам, у жінок із вкороченою шийкою через загрозу передчасних пологів, а також у тих, які мають в анамнезі передчасні пологи. Препарат застосовують по 200 мг на добу ввечері з 22-го по 36-й тиждень вагітності. За наявності загрози передчасних пологів, загрозливого абортів препарат застосовують у дозі 200-400 мг, а також у I триместрі вагітності. Прогинорм Геста – вагінальний МП – також застосовують у випадках недостатності лютеїнової фази як часткової, так і повної, зокрема у циклах екстракорпорального запліднення з 3-ї по 26-ту добу в разі встановлення факту вагітності.

Прогинорм Геста має спеціальну легкокорозчинну тонку капсулу, що важливо для легкої біотрансформації препарату. Обидві лікарські форми представлені олійним розчином у желатинових капсулах, оскільки прогестерон є жиророзчинним стероїдом. Препарати оптимізовані за співвідношенням розчинника (олійної суспензії), товщиною та щільністю желатинової капсули для оптимального вагінального й перорального застосування МП згідно з європейськими стандартами.

Капсула Прогинорм Геста виготовляється з натурального швидкокорозчинного желатину Bloom 150. Діючу речовину препаратів отримано з рослини роду Діоскорей (Dioscorea), що містить близько 600 видів, поширених у тропічних і теплих регіонах планети з помірним кліматом. Цікавим фактом є те, що назва роду рослин дана на честь грецького лікаря Діоскорида, якого вважають одним із батьків ботаніки та знань лікарських засобів, а також автором одного з найповніших і найвагоміших зібрань рецептів лікарських препаратів, що дійшли до наших днів, відомого під назвою «De Materia Medica».

Масляна основа препаратів представлена натуральною арахісовою олією. Оскільки переносимість препаратів при вагінальному застосуванні залежить від зв'язування зі слизовою піхви за рахунок допоміжних речовин, насамперед виду олії (рослинної), то певний інтерес становить дослідження зв'язувальних ефектів препаратів натурального прогестерону. Так, більшість досліджень біоеквівалентності

МП було виконано з арахісовою олією у складі. В'язкість олії, а саме здатність до розтікання і «зчеплення» зі слизовою піхви, є важливою характеристикою вагінальних препаратів. Існують дві пов'язані між собою величини, що характеризують в'язкість рідини, – це динамічна (абсолютна) і кінематична в'язкість (відношення динамічної в'язкості до щільності рідини). Використання у препараті Прогинорм арахісової олії з найвищою в'язкістю (75,9 мм²/с) забезпечує високу біодоступність натурального прогестерону і дає суттєві переваги в разі вагінального застосування, на відміну від аналогів, у яких застосовують соняшниковою олію. По-перше, за однакових температурних умов в'язкість арахісової олії вища, що уповільнює витікання часточок активної речовини. По-друге, арахісова олія містить ресвератрол, який чинить ефективну протизапальну, протигрибкову та протівірусну дію, має антиоксидантну протизапальну активність, оскільки гальмує два ключові ензими запальної реакції – циклооксигеназу 2 типу та індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS) і пригнічує нуклеарну транслокацію прозапальних медіаторів NF-κB і активуючий протеїн (AP-1).

Характерною особливістю арахісової олії є здатність відмінно вбиратися. Вона не залишає на шкірі відчуття жирності, сприяє пом'якшенню, живленню та інтенсивному зволоженню шкірного покриву і слизових. Арахісова олія корисна в разі захворювань і ушкоджень слизової оболонки та шкіри, її широко використовують у косметологічній практиці з огляду на репаративну дію і здатність посилювати синтез колагену, вона чинить бактерицидну, протизапальну, ранозагоювальну дію. Сама по собі арахісова олія є надзвичайно цінним харчовим і лікувальним продуктом. За прийому всередину вона поліпшує роботу печінки, рекомендована в разі цукрового діабету, хвороб нирок, депресивних розладів, підвищеної стомлюваності, застосовується місцево в разі лікування екземи, ексудативного діатезу, герпетичних висипань. Протипоказанням до застосування є лише алергічна реакція на горіхи, відносної обережності дотримуються при хронічних алергічних захворюваннях.

Обидва препарати добре переносяться пацієнтками: досвід застосування Прогинорм Ово і Прогинорм Геста демонструє практичну відсутність побічних ефектів, у тому числі підвищення активності печінкових ферментів. У разі використання вагінальної лікарської форми прогестерону спостерігають швидкий лікувальний ефект. Пацієнтки, які застосовували цей препарат, також не відзначали виражених побічних ефектів.

Таким чином, МП – діюча речовина препаратів Прогинорм Ово і Прогинорм Геста – ідентичний натуральному прогестерону за структурою та властивостями, необхідними для фізіологічного перебігу вагітності. Прогестерон у складі препарату має високу біодоступність. Наявність адаптованих до середовища слизової піхви (Прогинорм Геста) та слизової шлунково-кишкового тракту (Прогинорм Ово) лікарських форм дає змогу максимально використовувати його протягом прегравідарної підготовки й безпосередньо під час вагітності як ефективний засіб профілактики та лікування деяких форм невиношування вагітності.



Рис. 1. Фармацевтичні технології для поліпшення розчинності та біодоступності часточок лікарських речовин (Khadka P. et al., 2014)

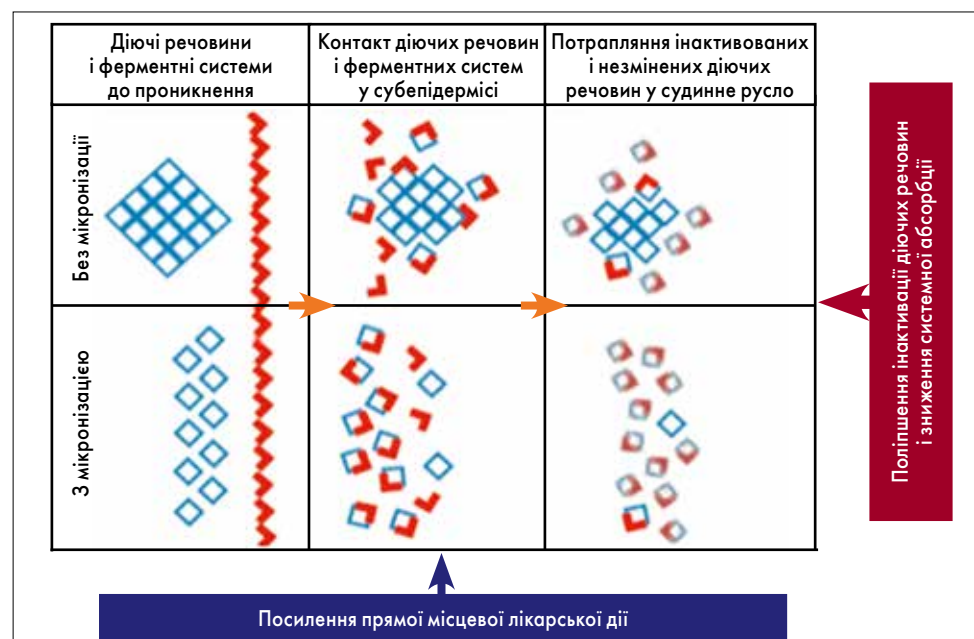


Рис. 2. Спрощена фармакокінетична схема переваги мікронізації топічних препаратів за ефективністю та безпечністю (Устинов М.В., Чаплигін О.В., 2019)