

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

2020, том 10, № 2

Восточная
Европа

Reproductive Health. Eastern Europe
International Scientific Journal

2020 Volume 10 Number 2

В весне животворной,
В цветах благовоющих
Меня ты объемишь
Спокойствием неба,
Свитком любви!

Василий Жуковский



В.В.Лебедюк

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ В ПРОФІЛАКТИЦІ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

ISSN 2226-3276 (print)
ISSN 2414-3634 (online)

 ПИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

УДК 618.3-037-08:615.357

В.В.Лебедюк
Дніпропетровська медична академія МЗ України; кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПО

V. Lebediuk
Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

Досвід застосування мікронізованого прогестерону в профілактиці репродуктивних втрат

Experience of application of micronized progesterone in the prevention of reproductive losses

Резюме

Мета дослідження: оцінити ефективність препарату Прогінонрм Геста (Progesterone) у вагітних зі звичним невиношуванням та недостатністю лютеїнової фази.

Матеріали та методи дослідження. Досліджено 56 вагітних жінки репродуктивного віку, зі звичним невиношуванням вагітності. Пацієнтки розділені на 2 групи по 28 жінок. Основну групу склали жінки, які при вагітності отримували мікронізований Прогінонрм Геста (Progesterone). Контрольну групу склали жінки, які при вагітності отримували мікронізований Утрожестан (Progesterone).

Результати дослідження. Як показало дослідження, переносимість Прогінонрму Геста була хорошою, скарг в період терапії не було. Знаючи причину звичного невиношування, профілактичне призначення Прогінонрму Геста призвело до зменшення загроз переривання вагітності. Кількість загроз складала на 21,6% випадків менше в порівнянні з контрольною групою Утрожестана. У 85,7% жінок з невиношуванням, що мають високий ризик втрати вагітності, вдалося довести вагітність до пологів і отримати живих дітей.

Заключення. Висока ефективність, добра переносимість та відсутність ускладнень, а також економічна доступність і висока комплаєнтність пацієнток, яким був призначений препарат Прогінонрм Геста дозволяють рекомендувати його до широкого застосування в клінічній практиці акушера-гінеколога в якості препарату вибору у жінок з загрозою переривання вагітності.

Ключові слова: невиношування вагітності, недостатність лютеїнової фази, мікронізований прогестерон, Прогінонрм Геста, Утрожестан.

Abstract

Research goal: To evaluate the efficacy of Proginorm Gesta (Progesterone) in pregnant women with habitual miscarriage and luteal insufficiency.

Research materials and methods. The study examined 56 pregnant women of reproductive age, with the usual pregnancy miscarriage. Patients are divided into 2 groups of 28 women. The main group consisted of women who received micronized Proginorm Gesta (Progesterone) during pregnancy. The control group consisted of women who received micronized "Utrozhestan" (Progesterone) during pregnancy.

Results of the research. The study showed that the tolerability to micronized progesterone Proginorm was good and there were no complaints during the therapy. Knowing the cause of habitual miscarriage, the prophylactic use of Proginorm Gesta led to a reduction in the risk of abortion. The number of threats was 21.6% less than in the control group of Utrozhestan. In cases of cervix shortening, the prescription of Proginorm Gesta allows prolongation of pregnancy for 3-4 weeks and it helps to avoid premature birth. In 85.7% of women with miscarriage who are at high risk of pregnancy loss, they have managed to bring the pregnancy to childbirth and alive children.

Conclusion. The high efficacy, good tolerability and no complications, as well as the affordability and high compliance with Proginorm Gesta allow to recommend it to be widely used in the clinical practice of obstetrician-gynecologist for women at a risk of early termination of pregnancy.

Keywords: miscarriage, lack of luteal phase, micronized progesterone, Proginorm Gesta Utrozhestan.

Невиношування вагітності є однією з актуальних проблем сучасного акушерства. Незважаючи на активне вивчення етіологічних факторів і патогенетичних механізмів, частота цієї патології не має тенденції до зниження протягом багатьох років [9,12].

У той же час невиношування вагітності є чинником, що визначає негативну демографічну ситуацію в державі. Прагнення знизити частоту невиношування вагітності привело до розробки принципів прегравідарної підготовки, ранньої профілактики ускладнень вагітності та подальшого вивчення ролі прогестерону в механізмах підтримки вагітності [7,21,22].

Прогестерон - один з основних гормонів в організмі жінки, який забезпечує регулярний менструальний цикл, грає важливу роль в процесах настання і збереження вагітності. У назві - «pro gestatio» («для вагітності») відображена основна точка прикладання дії цього гормону: децидуального перетворення ендометрію і підготовка його до імплантації, посилення васкуляризації міометрія, стимуляція зростання і розвитку молочних залоз [7].

Наявні дані дозволяють стверджувати, що застосування мікронізованого прогестерону на ранніх термінах вагітності достовірно знижує ризик передчасних пологів (ПП). Логічним підтвердженням цього положення є включення мікронізованого прогестерону в Рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини (2016) в якості засобу першої лінії терапії у пацієнток з високим ризиком ПП [5,6].

Механізм переривання вагітності пов'язаний з тими змінами, які відбуваються в ендометрії в результаті порушення процесів секреторної трансформації, обумовленою недостатністю продукції або неадекватністю реакції органу-мішені на прогестерон [2, 8]. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, строми, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, порушення співвідношення про- і протизапальних цитокінів, що і веде до неадекватного розвитку плодового яйця, в результаті чого і відбувається викидень [9,21].

Частими причинами звичного невиношування вагітності (ЗНВ) є ендокринопатії, в тому числі цукровий діабет, захворювання щитовидної залози, недостатність лютеїнової фази (НЛФ), проте в 50% випадків після повного клініко-лабораторного обстеження етіологія ЗНВ залишається нез'ясованою [4].

Опублікований в 2013 р. систематичний огляд [17] 36 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 8523 жінок і 12 515 новонароджених показав, що профілактичне застосування препаратів прогестерону з 20 до 36 тижнів у вагітних з короткою ШМ достовірно знижує частоту ПП (ОР-0,64; 95% ДІ - 0,45-0,90), а також показник перинатальної смертності, неонатальної захворюваності та ризик народження дітей з низькою масою тіла (ОР-0,55, 0,74 і 0,92 відповідно) в порівнянні з плацебо.

Ефективність вагінального прогестерону в профілактиці ПП у вагітних з короткою ШМ була також підтверджена R. Romero і співавт. [23] після метааналізу рандомізованих досліджень за

участю 974 жінок. Ризик ПП склав 18,1% в порівнянні з таким у групі плацебо - 27,5% (ОР-0,66 (95% ДІ - 0,52-0,83); $p = 0,0005$). Показана ефективність мікронізованого прогестерону для перорального і вагінального застосування в комплексному лікуванні загрозованих ПП [19].

Репродуктивна медицина допомогла вирішити два основних питання - лікування повторних спонтанних викиднів і успішне проведення ЕКО (штучне запліднення) завдяки додатковому введенню прогестерону.

Вже накопичено величезний досвід досліджень, які доводять ефективність похідних прогестерону в лікуванні різних форм невиношування вагітності. Однак і сьогодні триває пошук оптимальних препаратів на основі прогестерону, які могли б застосовуватися в акушерстві з ранніх строків вагітності і відповідати високим вимогам безпеки.

Прогестерон забезпечує повноцінну секреторну трансформацію ендометрія і успішну імплантацію ембріона, бере участь в модуляції імунної відповіді з боку організму матері шляхом стимулювання лімфоцитів до синтезу прогестерон-індукованого блокуючого фактора; забезпечує зростання, розвиток і васкуляризацію матки, а також знижує скоротливу активність міометрія. При загрозованому аборті показаннями для застосування препаратів прогестерону є: ЗНВ, НЛФ, вилікуване безпліддя і вагітність, що наступила в результаті допоміжних репродуктивних технологій [4].

До недавнього часу пероральний шлях введення прогестерону визначався недостатньо ефективним через погану абсорбцію і часткову інактивацію прогестерону в печінці при першому проходженні через неї після всмоктування в кишечнику. Проблема біодоступності була вирішена в результаті мікронізації прогестерону, процесу, який являє собою значне зменшення частинок речовини прогестерону.

Кожна частка має розмір менше 10 мікрон і знаходиться в підвищеному стані в емульсії арахісового масла. Мікронізація прогестерону дозволила підвищити його біодоступність і ефективність, використовувати препарат як в вагінальній, так і пероральній формі [15,16]. Інтравагінальне введення забезпечує більш високу біодоступність препарату в порівнянні з пероральним прийомом, забезпечує менші коливання гормону в крові і дію в більш тривалий період часу. Основним метаболітом прогестерону при інтравагінальному застосуванні є прегнандіол. Важливо відзначити, що деякі відмінності в метаболізмі при різних шляхах введення мікронізованого прогестерону можуть обумовлювати певну різницю його ефектів. Так, метаболіти 5 α - і 5 β -прегнанолону, що утворюються при пероральному прийомі, взаємодіють з ГАМК структурами мозку і обумовлюють розвиток гіпнотичного, анксиолітичного та протисудомного ефектів. У той же час при вагінальному застосуванні рівні прегнанолону піддаються мінімальним змінам і ці ефекти виражені не будуть.

Всім вищезазначеним визначені значимість і місце мікронізованого прогестерону - повноцінного аналога ендogenous прогестерону за механізмом дії [22]. Метаболіти мікронізованого прогестерону ідентичні метаболітам натурального прогестерону (α -, β -прегнандіол; α -, β -прегнанолон; α -, β -прегнандіон; 20 α -дігідропрогестерон; 17-ОН-прогестерон) і мають той же механізм дії.

На підставі цього розроблено алгоритм застосування мікронізованого прогестерону в прегравадарній підготовці та на різних термінах вагітності [10,18,20]:

1. Включення мікронізованого прогестерону в фертильний цикл проводиться для корекції гормональних порушень, створення сприятливих умов для імплантації.
2. У I триместрі вагітності його призначають для підтримки жовтого тіла, забезпечення умов для інвазії трофобласта, профілактики патологічних процесів, що лежать в основі ускладнень вагітності.
3. У II-III триместрах мікронізований прогестерон застосовують з метою профілактики патологічних процесів, які призводять до ускладнення вагітності.

Секреція прогестерону носить імпульсний характер, тому визначення його вмісту в крові для прогнозу результату вагітності ненадійно. Кров може бути взята на піку або мінімумі

секреції і результати будуть 10-кратно відрізнятися [14]. Низькі рівні прогестерону можуть вказувати на порушення вагітності також в зв'язку з хромосомними аберациями та ін., можуть бути швидше частиною механізму, ніж причиною невиношування вагітності [11].

Слід підкреслити, що гестагени показані при звичному невиношуванні, в основі якого в переважній більшості випадків лежить лютеїнова недостатність, і не показані при спонтанному невиношуванні (перериванні першої в житті вагітності), причиною якого в переважній кількості спостережень є хромосомні порушення.

Важливим аспектом для практичного лікаря є безпека застосування препаратів прогестерону для майбутньої дитини, особливо в I триместрі вагітності. У дослідженні PROMISE вроджені аномалії плоду спостерігалися у 3,5% новонароджених, в тому числі у 8 з 266 дітей (3,0%) в групі прогестерону та у 11 з 276 дітей (4,0%) в групі плацебо (ОР 0,75; 95% ДІ 0,31-1,85; $p = 0,54$). Вроджені урогенітальні аномалії були відзначені у 1 новонародженого в кожній групі (гіпоспадія в групі прогестерону і кіста сечового міхура в групі плацебо), що склало по 0,4% (ВР 1,04; 95% ДІ 0,07-16,50; $p = 0,98$).

Таким чином, автори дослідження не виявили збільшення ризику вроджених аномалій плода у жінок, які отримували вагінальний прогестерон в дозі 800 мг на добу, в порівнянні з плацебо.

Необхідно відзначити, що дослідження PROMISE не оцінювало ефективність терапії, ініційовану в лютеїнову фазу менструального циклу [21].

Однак, на думку експертів [15,16], дослідження PROMISE продемонструвало, що ініційована після 5-6 тижнів вагітності терапія прогестероном при ЗНВ неясного генезу є запізнілою. Для успішної імплантації ембріона і поліпшення результату вагітності виправданим має бути початок терапії вагінальним прогестероном, починаючи з етапу прегравадарної підготовки в лютеїнову фазу циклу, а також пролонгація гормонального лікування після 12 тижнів вагітності за показаннями, про що свідчить багаторічний позитивний досвід застосування вагінального прогестерону в циклах допоміжних репродуктивних технологій [4].

Останнім часом в якості мікронізованого прогестерону все більше застосовують препарати прогестерону Прогинорм Геста та Прогинорм Ово – препарати пристосовані для вагінального та орального застосування. Наявність адаптованої до певного середовища (слизової оболонки піхви – Прогинорм Геста та слизової оболонки шлунково-кишкового тракту – Прогинорм Ово) форм препарату дозволяє максимально використати його фармакологічні властивості, що вигідно відрізняє його від аналогів [1,3,11].

У зв'язку з цим важливою перевагою препаратів мікронізованого прогестерону (зокрема, препаратів Прогинорм Геста та Прогинорм Ово) є широкий спектр біологічних ефектів, що реалізуються завдяки наявності активних метаболітів. **А також, виходячи з правил фармакології, кожний шлях застосування повинен мати свою форму, яка адаптована для даного шляху введення, що і наявно в даному препараті (Камінський В.В., 2018).**

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 обмін, згортання крові, артеріальний тиск; має легку гіпотензивну дію за рахунок антиальдостеронового ефекту [5,6].

Також важливим є нагадати про необхідність використання адекватних доз мікронізованого прогестерону на ранніх термінах вагітності, наприклад препаратів Прогинорм Геста та Прогинорм Ово, які заслуговують на особливу увагу, оскільки дозволені до застосування у пацієнок із клінікою загрози викидня в двох режимах – Прогинорм Геста вагінально та Прогинорм Ово перорально, що дає можливість індивідуалізувати вибір режиму застосування в цілях поліпшення якості та доступності надання медичної допомоги в акушерстві України у період складної економічної ситуації в державі та кожній сім'ї зокрема.

Доступна ринкова вартість препаратів Прогинорм Геста та Прогинорм Ово дає можливість гарантувати можливість їх застосування серед всіх верств населення, незалежно від

економічної забезпеченості кожної пацієнтки, що у свою чергу гарантує ефект зусиль системи охорони здоров'я зокрема [5,6,13].

Слід зазначити, що Прогіноорм Геста має спеціальну легкорозчинну тонку капсулу, що важливо для легкої біотрансформації препарату. Обидві лікарські форми представлені масляним розчином в желатинових капсулах, оскільки ПГ є жиророзчинним стероїдом. Препарати оптимізовані за співвідношенням розчинника (суспензії масла), товщині і щільності желатинової капсули для оптимального вагінального і перорального застосування, згідно з європейськими стандартами застосування мікронізованого прогестерону. Капсула Прогіноорм Геста виготовляється з натурального швидкорозчинного желатину Bloom 150. (1).

Мета дослідження: оцінити ефективність прогестерону Прогіноорм Геста у вагітних зі звичним невиношуванням. Критерії включення в дослідження: вагітні, які звернулися до 12 тижнів вагітності, мають високий ризик втрати вагітності (24 пацієнтки зі звичним невиношуванням, 11 - з передчасними пологам в анамнезі, 26 - з 1 самовільним викиднем в анамнезі і виявленою НЛФ на прегравідарному етапі).

Час дослідження травень 2018 - грудень 2019 р.

Матеріали та методи дослідження.

Досліджено 56 вагітних жінки репродуктивного віку, які звернулися в Дніпропетровський обласний центр планування сім'ї КЗ «ДОПЦС» з анамнезом невиношування вагітності. Пацієнтки розділені на 2 групи по 28 жінок. Основну групу склали жінки, які при вагітності отримували мікронізований прогестерон Прогіноорм Геста. Контрольну групу склали жінки, які при вагітності отримували мікронізований прогестерон Утрожестан.

Мікронізований прогестерон в обох групах призначався з профілактичною метою: при звичному викидні і при раніше виявленій НЛФ, у разі наявності передчасних пологів в анамнезі та у жінок з короткою шийкою матки; та з лікувальною метою: при появі ознак загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності. Доза і тривалість прийому препарату залежала від перебігу даної вагітності, вираженості ознак загрози переривання вагітності, даних об'єктивного дослідження, результатів УЗД з урахуванням анамнезу кожної конкретної жінки.

Серед пацієнток проведено анкетування, за яким вони самостійно відзначали зміни після застосування вагінального прогестерону: свербіж, печіння, виділення з піхви та інші.

Отримані результати опрацьовувались статистично із застосуванням пакету Microsoft Excel шляхом обчислення середнього арифметичного (M) та його похибки (m). Достовірність різниці показників визначали з допомогою критерію достовірності (p), розрахованого на основі t-критерію Ст'юдента. Різницю показників на різних термінах дослідження вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вік жінок обох груп склав 21-42 років. Всі пацієнтки мали високу частоту екстрагенітальних (таблиця 1, в 1-й групі - 71,4%, у 2-й групі - 79,2%) і гінекологічних захворювань (таблиця 2, в 1-й групі - 72,6%, у 2-й групі - 70, 8%). Як видно з таблиці 1, в обох групах виявлена висока частота захворювань щитовидної залози та серцево-судинної системи. Статистично достовірних відмінностей по захворюваннях між групами не виявлено (таблиця 1,2).

Як видно з таблиці 2, у жінок з невиношуванням в анамнезі визначена висока частота безпліддя і ПКЯ. Недостатність лютеїнової фази циклу була виявлена у 32,1% в 1-й групі та у 39,3% у 2-й групі. Всі пацієнтки на прегравідарному етапі отримували відповідне лікування. Готувалися до майбутньої вагітності 15 (53,6%) пацієнток в 1-й групі та 17 (60,7%) у другій групі.

Серед всіх ускладнень вагітності, найбільш часто зустрічались: анемія вагітних (57,1% в 1-й групі і 53,6% в 2-й групі); інфекції генітального тракту (відповідно 64,3% в 1-й групі та 32,1% в 2-й групі) (таблиця 3).

Таблиця 1

Частота екстрагенітальних захворювань у жінок з невиношуванням.

Виявлені екстрагенітальні захворювання	1-а група N=28		2-а група N=28	
	Частота	Вік	Частота	Вік
Захворювання щитовидної залози	7	25±5,2	9	32,1±6,6
Захворювання шлунково-кишкового тракту	5	17,9±5,6	7	25,0±5,3
Захворювання верхніх дихальних шляхів	4	14,3±3,8	2	7,1±3,1
Захворювання серцево-судинної системи	6	21,4±5,3	8	28,6±5,8
Захворювання сечовидільної системи	7	25±5,0	6	21,4±5,5

У 6 (21,4%) пацієнток в 1-й групі і у 9 (32,1%) у 2-й групі ознаки загрози переривання були неодноразово. Терміни вагітності, при яких виявлено ознаки загрози переривання представлені в таблиці 4.

Дослідження показало, що в обох групах у жінок з невиношуванням ознаки загрози переривання виявляються частіше до 12 тижнів вагітності (19 випадків в 1-й групі, 23- у 2-й групі). У 32,1% в 1-й групі і у 21,4% у 2-й групі загроза переривання вагітності була пов'язана з ІЦН. У 6 пацієнток в 1-й групі і у 5- у 2-й групі було накладено шов на шийку матки. У 10,5% в 1-й групі і у 11,8% у 2-й групі в терміни 24-26 тижнів вагітності за даними УЗД виявлено вкорочення шийки матки.

Таким чином, мікронізований прогестерон призначався при вагітності як профілактично, знаючи причину невиношування, так і при появі ознак загрози переривання вагітності. Доза прогестерону Прогіноорм Геста коливалася від 200 мг до 400 мг на добу вагінально. Тільки 6 пацієнток отримували Прогіноорм Геста в дозі 400 мг на добу.

Таблиця 2

Частота гінекологічних захворювань.

Виявлені гінекологічні захворювання	1-а група N=28		2-а група N=28	
	Частота	Вік	Частота	Вік
Порушення менструального циклу	3	10,7±3,1	4	14,3±3,4
Міома матки	5	17,9±3,7	2	7,1±2,2*
НЛФ	9	32,1±5,8	11	39,3±6,6
Безпліддя	10	35,7±6,2	6	21,4±4,8
Хронічний сальпінгофорит	8	28,6±5,3	3	10,7±3,3
ПКЯ	1	3,6±2,1*	5	17,9±4,6
Ектопія шийки матки	6	21,4±4,9	8	28,6±5,5

(* $p < 0,05$).

Таблиця 3

Частота ускладнень вагітності.

Ускладнення вагітності	1-а група N=28		2-а група N=28	
	Частота	Вік	Частота	Вік
Інфекції генітального тракту	18	64,3±7,4	9	32,1 ± 5,5
ІЦН	9	32,1±5,2	6	21,4 ± 4,7
Анемія	16	57,1± 6,3	15	53,6 ± 6,1
Інфекції сечовидільного тракту	3	10,7 ± 3,8	2	7,1 ± 2,6
Многоводие	2	7,1 ± 2,6	4	14,3± 4,1
Гестаційний СД	2	7,1± 2,6	3	10,7± 3,8
ЗВРП	1	3,6 ± 2,1	2	7,1 ± 2,6

Таблиця 4
Частота загрози переривання по термінам вагітності.

Термін вагітності	1-а група n= 35 (рази)		2-а група n= 46 (рази)	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
До 8 тижнів	11	31,4	14	30,4
3 9-12	8	22,9	9	19,6
3 13-16	4	11,4	6	13,0
3 17-20	3	8,6	4	8,7
3 21-28	6	17,1	8	17,4
3 29-34	3	8,6	5	10,9

У 2 групі мікронізований прогестерон Утрожестан більшість вагітних отримували в дозі 400 мг.

Тривалість прийому препаратів мікронізованого прогестерону представлена в таблиці 6.

Як видно з таблиці, в обох групах найбільш часто прийом мікронізованого прогестерону відбувався в терміні до 28 тижнів вагітності (82,1% в 1-й групі та 67,8% в 2-й групі). У 5 пацієнок з 1-ї групи і 9 пацієнок з 2-ї групи мікронізований прогестерон призначався в терміні до 32 тижнів вагітності та більше (25% в 1-й групі, в 2-й групі 32,1).

У 2-х пацієнок з 1-ї групи ознаки ІЦН (вкорочення шийки матки) виявлені в 22/35 тижнів вагітності. У обох жінок довжина цервікального каналу була 17 та 20 мм. Народилися живі недоношені діти з масою 2500 г і 2670 г.

Заслужують на увагу наступні клінічні випадки.

1-й клінічний випадок.

У жінки з первинним безпліддям при обстеженні виявлена недостатність лютеїнової фази. Проведено 3 курси стимуляції овуляції на фоні прийому Прогинорму Геста по 200 мг протягом 10 діб (з 17 по 26 день менструального циклу). Після 3-го курсу лікування ультразвукове дослідження виявило: вагітність 5 тижнів, тріхоріальну, тріамніатичну трійню. На жаль тільки одна з них прогресуюча, дві анембріонії. Була підвищена доза Прогинорму Геста до 400 мг до 12 тижнів вагітності, з 13 тижнів жінка приймала по 200 мг. В 35 тижнів вагітності наступили передчасні пологи: народився хлопчик вагою 2500 гр., зріст при народженні 51 см, довжиною 48 см з оцінкою за шкалою Апгар 7-7 б. Спільне перебування з матір'ю та прикладання до грудей з 1-ї години після пологів.

2-й клінічний випадок. У жінки 3-я вагітність (1-і пологи, передчасні у 33 тижні; 2-а вагітність закінчилась раннім перериванням вагітності в 7 тижнів). Теперішня вагітність протікала на фоні прийому Прогинорму Геста по 200 мг. В 30 тижнів вагітності при ультразвуковому скринінгу виявлена коротка шийка матки - 17 мм. Доза Прогинорму Геста підвищена до 400 мг. Контрольні УЗД підтверджували вкорочення шийки матки і в 34 тижні воно склало 10 мм.

Таблиця 6
Тривалість прийому мікронізованого прогестерону у вагітних з невиношуванням вагітності.

Термін вагітності	1-а група N=28		2-а група N=28	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
До 12 тижнів	6	21,4	4	14,3
До 20 тижнів	8	28,6	6	21,4
До 28 тижнів	9	32,1	9	32,1
До 32 і більше	5	25,0	9	32,1

В 37 тижнів вагітна була госпіталізована зі скаргами на болі внизу живота. При вагінальному дослідженні виявлено: шийка матки згладжена до 10 мм, розкриття шийки до 40 мм. При спостереженні полової діяльності не підтверджено. Вагітна виписана зі стаціонару. У 39 тижнів вагітності відбулися пологи: народилась дівчинка вагою 3850 гр., з оцінкою за шкалою Апгар 7-7 б. Спільне перебування з матір'ю та прикладання до грудей з 1-ї години після пологів.

У 2-й групі у 4-х жінок вагітність закінчилась передчасними пологами: у 1-ї в 34 тижнів, у 2-ї пацієнтки вагітність закінчилась в 30 тижнів. У 2 пацієнок 2-ї групи відбулися ранні передчасні пологи в 25 та 27 тижнів вагітності.

Аналіз результатів вагітності показав, що в 1 групі вдалося довести вагітність до термінових пологів у 24 (85,7%) жінок, у 2-х пацієнок вагітність закінчилась передчасними пологами 7,1%, у двох вагітність перервалася до 8 тижнів вагітності (7,1%). У 2 групі у 20 (71,4%) жінок вагітність закінчилась терміновими пологами, у 4-х жінок передчасними пологами - 7,8%, у трьох вагітність закінчилась самовільним викиднем (10,7%).

Результати анкетування показали, що в 1-й групі при вагінальному введенні Прогинорму Геста пацієнтки не відзначили будь-яких побічних проявів; у 2-й групі при вагінальному введенні Утрожестану у 3 жінок з'явилися виділення зі статевих шляхів; у 2 свербіж слизової оболонки вульви.

Таким чином, дослідження показало, що застосування мікронізованого прогестерону у вагітних є ефективними в профілактиці звичного невиношування, лікуванні загрози переривання вагітності пов'язаної з лютеїновою недостатністю.

Переносимість мікронізованого прогестерону Прогинорм Геста була доброю, скарг в період терапії не було. Знаючи причину звичного невиношування, профілактичне призначення Прогинорму Геста (Progesterone) призвело до зменшення загроз переривання вагітності. Кількість загроз склала на 21,6% випадків менше, в порівнянні з контрольною групою Утрожестана (Progesterone). При вкороченні шийки матки, призначення Прогинорму Геста дозволяє пролонгувати вагітність на 3-4 тижні, а також дозволило уникнути ранніх передчасних пологів. У 85,7% жінок з невиношуванням, що мають високий ризик втрати вагітності, вдалося довести вагітність до пологів і отримати живих дітей.

■ ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження ще раз підтверджує, що препарати прогестеронового ряду є ефективними засобами лікування загрози переривання вагітності у жінок з доведеною прогестероною недостатністю.
2. Висока ефективність, добра переносимість та відсутність ускладнень, а також економічна доступність і висока комплаєнтність пацієнок, яким був призначений препарат Прогинорм Геста дозволяють рекомендувати його до широкого застосування в клінічній практиці акушера-гінеколога в якості препарату вибору у жінок з загрозою переривання вагітності.

Прогинорм ГЕСТА — єдиний в Україні вагінальний прогестерон з арахісовим маслом, що не витікає^{7,10}

Європейська Рада та Коледж з Акушерства та гінекології (EBCOG)
Європейська Асоціація Перинатальної Медицини (EAPM) рекомендує вагінальний прогестерон для попередження переривання вагітності⁸

- жінкам з попередніми випадками передчасних пологів чи аборту
- жінкам із короткою шийкою матки (≤ 25 мм)
- жінкам з багатоплідною вагітністю

Мікронізований вагінальний прогестерон включено в нові рекомендації ESHRE 2019 по підтримці лютеїнової фази в ЕКЗ/ІКСІ (IVF/ICSL)

Сила рекомендації прогестерону — найвища!
Дидрогестерону рекомендація — умовна!⁹

Рекомендації	Сила рекомендації
Прогестерон рекомендовано для підтримки лютеїнової фази в ЕКЗ/ІКСІ	Сильна ⊕○○○
Дидрогестерон, ймовірно, рекомендується для підтримки лютеїнової фази	Умовна ⊕⊕⊕○

Показання і спосіб застосування вагінального прогестерону Прогинорм ГЕСТА⁷

Знижена здатність до запліднення при первинному або вторинному безплідді	
Часткова лютеїнова недостатність (дизовуляція, порушення менструального циклу)	200 мг на добу протягом 10 днів з 17 по 26 добу циклу
Повна лютеїнова недостатність: на 13 та 14 добу циклу перенесення яйцеклітин	100 мг на добу
3 15 по 25 добу циклу	100 мг два рази на добу
3 26 доби (в разі ранньої діагностики вагітності)	Дозу збільшують кожну добу на 100 мг, досягаючи максимальної дози 600 мг на добу розділену на два прийоми. Цю дозу зберігають до 60 дня.
Підтримка лютеїнової фази під час проведення циклу екстракорпорального запліднення (ЕКЗ)	200 мг кожні 8 год. три рази на добу (600 мг на добу) з вечора дня перенесення ембріона
Загроза викидня і передчасних пологів	
Загроза викидня і профілактика звичайного викидня	200–400 мг на добу (100–200 мг на один раз прийому через кожні 12 годин)
Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з передчасними пологами в анамнезі	200 мг на добу ввечері перед сном

5 досліджень

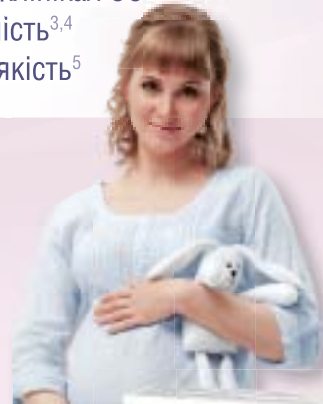
Прогинорм ГЕСТА та Прогинорм ОВО серед 995 пацієнток

- **Камінський В.В., д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, 2018 рік, 290 пацієнток.** Наукове дослідження на базі Київського міського центру репродуктології та пренатальної медицини. **Висновок:** Комплексна терапія загрози переривання вагітності та загрози передчасних пологів з використанням Прогинорм ОВО та Прогинорм ГЕСТА має високий терапевтичний ефект та добре переноситься. Отримані результати лікування відповідають середньостатистичним показникам в країнах ЄС. Прогинорм ОВО та Прогинорм ГЕСТА рекомендовано для використання в широкій акушерській практиці.
- **Татарчук Т.Ф., д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, 2018 рік, 68 пацієнток.** Метою дослідження стало вивчення ефективності використання мікронізованого прогестерону в лікуванні ПМС. **Висновок:** застосування мікронізованого прогестерону Прогинорм ОВО, є доцільним та ефективним у лікуванні основних проявів ПМС, особливо стосовно больових проявів, змін поведінки та симптомів затримки рідини в організмі.
- **Маркін Л.Б., д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 2018 рік.** Під спостереженням знаходилось 117 вагітних жінок, з них 67 – з лейоміомою матки. **Висновок:** призначення Прогинорм Геста та Прогинорм Ово на ранніх термінах вагітності попереджує загрозу абортів, а на пізніх - настання передчасних пологів у жінок з лейоміомою матки.
- **Воробйова І.І., д. мед. н., зав. відділенням наукових проблем невиношування вагітності Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, Київ, 2019 рік, 464 жінки з наявними факторами підвищеного ризику невиношування. Висновок:** Адаптована форма препарату до певного середовища слизової оболонки піхви - Прогинорм Геста та наявність у його складі арахісового масла, дає суттєві переваги при вагінальному застосуванні, на відмінну від аналогів, у яких застосовується соняшникова олія. По-перше, при однакових температурних умовах в'язкість арахісового масла вища, що уповільнює витікання часточок активної речовини. По-друге, арахісове масло містить ресвератрол, який має ефективну протизапальну і протигрибкову дію, пригнічуючи прозапальні цитокини і ключові сигнальні молекули.
- **Лебедюк В.В. к. мед. н., кафедра акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 2020 рік.**

Досліджено 56 вагітних жінок репродуктивного віку, зі звичним невиношуванням вагітності. Основну групу склали жінки, які при вагітності отримували Прогинорм Геста. Контрольну групу склали жінки, які при вагітності отримували Утрожестан. **Висновок:** профілактичне призначення Прогинорма Геста призвело до зменшення загроз переривання вагітності. Кількість загроз складала на 21,6% випадків менше в порівнянні з контрольною групою Утрожестана. У 85,7% жінок з невиношуванням, що мали високий ризик втрати вагітності, вдалося довести вагітність до пологів і отримати живих дітей.

Мікронізований прогестерон LEON FARMA SA Spain зареєстровано в 15 країнах ЄС

- ✓ Досвід використання в клініках ЄС^{1,2}
- ✓ Клінічна біоеквівалентність^{3,4}
- ✓ Доступна європейська якість⁵



ПРОГИНОРМ ОВО ПЕРОРАЛЬНО⁶

ПРОГИНОРМ ГЕСТА ВАГІНАЛЬНО⁷

При загрозі передчасних пологів	400 мг кожні 6–8 годин до зникнення симптомів
Після зникнення симптомів загрози передчасних пологів	200 мг 2–3 рази на добу до 36 тижнів вагітності
При недостатності лютеїнової фази (передменструальний синдром, порушення менструального циклу, передменопауза, фіброзно-кістозна мастопатія)	200–300 мг на добу з 17-ї по 26-ту добу циклу

При загрозі викидня або для профілактики звичного викидня	200 мг 2 рази на добу
Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або в жінок з наявністю в анамнезі передчасних спонтанних пологів в анамнезі до 36 тижнів вагітності	200 мг на добу ввечері перед сном
При частковій недостатності лютеїнової фази (дисовуляція, порушення менструального циклу)	200 мг на добу протягом 10 днів з 17-ї по 26-у добу циклу

Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості містяться в повній інструкції для медичного застосування. Цей носій інформації призначений тільки для фахівців охорони здоров'я. Схвалено до друку у квітні 2020 р.

1. 2009 Published by Reproductive Healthcare Ltd, Duck End Farm, Dry Drayton, Cambridge CB23 8DB, UK. 2. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2016; 20: 1656–1663. 3. A Randomized, Full Replicate, Crossover, Open-Label, Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Progesterone 200 mg Capsules Laboratorios Leon Farma S.A, Spain and Utrogestan® (Reference) administered orally in Post-Menopausal Females under Fasting Conditions. 4. A Randomized, Partial Replicate, Crossover, Open-Label, Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Progesterone 200 mg Capsules Laboratorios Leon Farma S.A, Spain and Utrogestan® (Reference) administered intravaginally in Post-Menopausal Females under Fasting Conditions. 5. ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я № 293 – 2018. Випуск з проблеми «Акушерство та гінекологія». Підстава: Рішення ВР НМАПО ім. П.Л. Шулика МОЗ України Протокол № 3 від 20.09.2018. 6. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Прогінорм Ово. Реєстраційні посвідчення: UA/15255/01/01, UA/15255/01/02. Термін дії посвідчення: з 21.06.2016 по 21.06.2021. Наказ МОЗ №91 від 17.01.2020. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Прогінорм Геста. Реєстраційні посвідчення: UA/15254/01/01, UA/15254/01/02. Термін дії посвідчення: з 21.06.2016 по 21.06.2021. Наказ МОЗ №91 від 17.01.2020. 8. Керівництво. Передчасні спонтанні пологи і ведення пологів: рекомендації Європейської Асоціації Перинатальної Медицини. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017. — Vol. 30, Is. 17; <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>. 9. Human Reproduction Open, Volume 2020, Issue 2, 2020, hoaa009, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>. 10. Воробйова І.І. Репродуктивне здоров'я Восточної Європи. 2019, том 9, №3.



Заявник
ЗАТ «ФАРМЛІГА»,
Литовська Республіка, м. Вільнюс,
вул. Мейстру, 9, LT-02189.

Виробник
ЛАБОРАТОРІАС ЛЕОН ФАРМА С.А.,
Полігоно Індустріаль Наватехера,
вул. Ла Вальна б/н, Вільякіламбре, Леон, Іспанія.

Представництво в Україні
УАБ «Фармліга». Адреса: 07300, Київська обл.,
м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1,
e-mail: info@farmliga.com.ua