

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

2019, том 9, № 3

Восточная
Европа

Reproductive Health. Eastern Europe
International Scientific Journal

2019 Volume 9 Number 3

У лилий – белизна твоей руки,
Твой темный локон – в почках майорана,
У белой розы – цвет твоей щеки,
У красной розы – твой огонь румяный.

Уильям Шекспир
(Перевод С. Маршака)



Воробйова І.І., Толкач С.М., Ткаченко В.Б.,
Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В.

МІКРОНІЗОВАНИЙ ПРОГЕСТЕРОН У ПРОФІЛАКТИЦІ І ЛІКУВАННІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

УДК 618.3-037-08:615.357

Воробийова І.І., Толкач С.М., Ткаченко В.Б., Живецька-Денисова А.А., Рудакова Н.В.
Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М.Лук'янової Національної
академії медичних наук України, Київ, Україна

Vorobyova I.I., Tolkach S.M., Tkachenko V.B., Zhivetska-Denisova A.A., Rudakova N.V.
O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Мікронізований прогестерон у профілактиці і лікуванні невиношування вагітності

Micronized progesterone in the prevention and treatment
of miscarriage

Резюме

Невиношування вагітності - одна з найважливіших медико-соціальних проблем акушерської практики, перинатальної медицини та громадського здоров'я в цілому. Велике значення і широке застосування прогестерону під час вагітності спонукало вчених на винахід нової, високоефективної, біодоступної і зручної у застосуванні форми цього гормону – мікронізації. Результати роботи довели, що клінічне застосування, за показаннями, зазначених форм прогестинів під час прегравідарної підготовки та безпосередньо перебігу вагітності є ефективним засобом профілактики та лікування певних форм невиношування вагітності. В якості мікронізованого прогестерону застосовані препарати Прогинорм Геста і Прогинорм Ово, пристосовані для, відповідно, вагінального і орального застосування. На нашу думку, наявність, адаптованої до певного середовища (слизової оболонки піхви - Прогинорм Геста та слизової оболонки ШКТ - Прогинорм Ово) форм препарату дозволяє максимально використати його фармакологічні властивості, що вигідно відрізняє від аналогів.

Ключові слова: невиношування вагітності, прогестерон мікронізований, Прогинорм Геста, Прогинорм Ово.

Abstract

Pregnancy is one of the most important medical and social problems of obstetric practice, perinatal medicine and public health in general. The key physiological significance of progesterone and the widespread use of its dosage forms in clinical practice during pregnancy prompted scientists for the invention of a new, highly effective, bioavailable and easy to use form of this hormone - micronization.

Modern studies have established that, due to changes in the size and shape of particles of a medicinal substance, not only higher bioavailability is achieved, but also the frequency of occurrence of undesirable effects at its reception is significantly reduced.

The results of the work proved that the clinical application, according to the indications, of these forms of progesterone during pre-glare preparation and the immediate course of pregnancy is an effective means of preventing and treating certain forms of miscarriage.

As a micronized progesterone, the drugs Proginorm Gesta and Proginorm Ovo are adapted for, respectively, vaginal and oral administration. In our opinion, the presence, adapted to a specific

environment (the mucous membrane of the vagina - Progynorm Gest and gastric mucosa - Proginorm Ovo) forms of the drug allows you to make the most of its formological properties, which is favorably distinguished from analogues.

Key words: miscarriage, micronized progesterone, Proginorm Gesta, Proginorm Ovo.

Висока соціальна значимість проблеми невиношування вагітності стала великим стимулом до її вивчення та розробки нових підходів до ранньої діагностики та лікування. Краще розуміння патофізіологічних механізмів, що діють в системі мати-плацента-плід дозволить, в кінцевому підсумку, знизити частоту акушерських ускладнень.

До числа пріоритетних напрямків сучасної охорони здоров'я відносять питання охорони здоров'я матері та дитини. Передчасні пологи - одна з найважливіших медико-соціальних проблем акушерської практики, перинатальної медицини та громадського здоров'я в цілому. В даний час в усьому світі проводяться широкомасштабні дослідження, спрямовані на вивчення причин порушення репродуктивної функції людини і розробку методів, які відновлюють фертильність.

За даними різних авторів, від 15 до 20% вагітностей закінчуються викиднем і, з кожним наступним викиднем, ризик невиношування вагітності підвищується. Частота передчасних пологів становить 5-18% і, незважаючи на сучасний прогрес медицини, залишається відносно стабільною. Ще у середині 80-х років ХХ століття, за даними ВООЗ, частота спонтанних абортів коливалася в діапазоні від 8 до 10%, частота передчасних пологів становила 2-6% [1].

Передчасні пологи - основна причина перинатальної захворюваності і смертності, і їх профілактика є важливим завданням для охорони здоров'я. Частота передчасних пологів в Україні становить від 12 до 46%, причому вона не зменшується, навіть має тенденцію до зростання (25% з них припадає на звичне невиношування вагітності).

Репродуктивні втрати впливають на рівень народжуваності, перинатальної і дитячої смертності. У сучасному світі щорічно достроково з'являються на світ близько 15 млн дітей. З них понад мільйон гинуть внаслідок недоношеності і ускладнень передчасних пологів. Близько 60-70% недоношених гинуть вже в перші дні життя. 50% дітей, народжених раніше терміну, страждають важкими наслідками недоношеності, в числі яких респіраторний дистрес-синдром, ретинопатія недоношених, некротичний ентероколіт, сепсис новонароджених, порушення розвитку нервової системи, паралічі [2].

У теперішній час передчасні пологи прийнято розглядати як поліетіологічну патологію, в реалізації якої беруть участь ендокринні, імунні, гемодинамічні, інфекційні чинники, стрес та інші. Часто точно встановити причину і механізм розвитку цієї патології не вдається.

Ендокринні порушення є причиною втрати вагітності, за даними різних авторів, у 8 - 46% випадків. Багато авторів вважають нейроендокринні порушення найбільш частою причиною переривання вагітності. Варіантами формування гормональної патології можуть бути недостатність лютеїнової фази, полікістоз яєчників, гіперплазія ендометрію,

міома матки, текоматоз яєчників, гіперпролактинемія, синдром Іценко-Кушинга та інші [3].

Найбільш часто втрату вагітності в I триместрі пов'язують з неповноцінною лютеїновою фазою менструального циклу. Прогестерон - основний гормон репродуктивної системи, що відіграє важливу роль в імплантації плодового яйця і підтримці вагітності [4]. Хоча фармакологічні характеристики прогестерону добре вивчені, патофізіологічне обґрунтування його клінічного застосування при вагітності залишається суперечливим. Найбільш спірними питаннями застосування прогестерону є визначення показань, оптимальне дозування і шлях введення при тих чи інших ускладненнях гестації. Прогестерон - ключовий фактор розвитку рецептивності ендометрія. Під його впливом відбувається секреторна трансформація проліферативного ендометрія і починається синтез та секреція протеїнів, що грають важливу роль в підготовці ендометрію до інвазії трофобласта, а також забезпечується «спокій» матки за рахунок зниження синтезу простагландинів і окситоцину. При зниженні концентрації прогестерону в крові відбувається активація Т-лімфоцитів ($r=-0,65$), підвищується вміст ФНП- α ($r=-0,62$), а також кількість натуральних кілерів ($r=-0,55$). Це підтверджує, що недостатність продукції цього гормону, яка наявна у жінок з невиношуванням, є однією з основних причин порушення формування імуносупресивної домінанти під час вагітності.

Серед численних умов, необхідних для успішного зачаття і виношування вагітності, важливе значення має гормональний статус жінки, де прогестерон по праву займає перше місце. Прогестерон, або гормон вагітності, - стероїдний гормон з групи C21 стероїдів, синтезується переважно жовтим тілом яєчників і в меншій мірі корою наднирників і плацентою. В I триместрі вагітності синтез прогестерону відбувається в яєчниках при підтримці трофобласта, який продукує хоріонічний гонадотропін людини, а з II триместру цю функцію в основному бере на себе фетоплацентарний комплекс. Прогестерон утворюється з холестерину в усіх стероїдогенуючих клітинах. При цьому, основна частина (90%) гормону надходить в кровотік матері, решта 10% - в організм плода, де він є попередником синтезу фетальних стероїдів [5].

Прогестагени сприяють імплантації, впливають на баланс цитокінів, пригнічують активність природних клітин-кілерів на фетоплацентарном бар'єрі, пригнічують вивільнення арахідонової кислоти, перешкоджають скороченню міометрія і розкриттю шийки матки. Активація рецепторів прогестерону на лімфоцитах призводить до синтезу протеїну, відомого як прогестероніндуцований блокуючий фактор (ПІБФ). ПІБФ сприяє виробленню асиметричних захищають ембріон антитіл. Дійсно, часто зазначалося, що прогестеронова недостатність може призводити до переривання вагітності [6].

В кінцевому рахунку фізіологічні ефекти прогестерону зводяться до того, що він сприяє переходу слизової оболонки матки з проліферативної в секреторну фазу, створює необхідні умови для імплантації заплідненої яйцеклітини, знижує чутливість матки до окситоцину і розслабляє її м'язи (токолітичний ефект), підтримує в ЦНС домінанту вагітності. Стимулює ліпопротеїнових ліпази, збільшує запаси жиру, підвищує рівні базального та індукованого інсуліну, утилізацію глюкози, накопичення в

печінці глікогену, вироблення альдостерону, викликає гіпоазотемію і гіперазотурію; пригнічує продукцію гіпоталамічних факторів вивільнення ЛГ та ФСГ і, відповідно, біосинтез гонадотропних гормонів гіпофіза, стимулює синтез стероїдних гормонів, надає імуносупресивну дію, пригнічуючи реакцію відторгнення плодового яйця, стимулює секрецію шкірного сала, в тканинах грудної залози прогестерон зменшує проникність капілярів, знижує набряк сполучнотканинної строми.

Нормальний перебіг вагітності в значній мірі обумовлено правильним формуванням фетоплацентарного комплексу на етапі ембріогенезу та раннього фетогенезу. Плацента є унікальним ендокринним органом, тому що синцитіальні клітини трофобласта продукують стероїдні і білкові гормони у високих концентраціях пропорційно гестаційному терміну. Відомо, що вже в предімплантаційний період на стадії бластоцисти синцитіальні клітини секретують прогестерон, естрадіол і хоріонічний гонадотропін, необхідні для нідації плодового яйця. Зниження рівнів естріолу, прогестерону, специфічних плацентарних білків сприяє симптомокомплексу невиношування вагітності [7].

Прогестерон забезпечує збільшення матки, має токолітичну дію протягом усього періоду вагітності за рахунок зниження чутливості міометрію до окситоцину, блокування адренергічних рецепторів і пригнічення синтезу простагландинів. Крім того, прогестерон стимулює лімфоцити до синтезу прогестерон-індукованого блокуючого фактора (PIBF). PIBF забезпечує імунну толерантність до вагітності за рахунок придушення активності цитотоксичних NK-клітин і підтримки цитокинового балансу.

Зниження рівня прогестерону зменшує продукцію PIBF і стимулює імунну відповідь з боку матері. В результаті збільшується кількість прозапальних цитокинів, активізуються клітинні фосфоліпази і каскад реакцій синтезу простагландинів, які є тригерами дозрівання шийки матки і переривання вагітності [8].

Дефіцит прогестерону також негативно впливає на розвиток плода, що характеризується порушенням синтезу фетальних стероїдів (естрогенів, андрогенів, глюкокортикоїдів) і, як наслідок, процесів статевого диференціювання мозку плода, підвищенням ризику аутизму і алергічних захворювань у новонародженого.

Велике значення прогестерону під час вагітності, широке застосування препарату у медичній практиці спонукало фармацевтів на пошук нових, високоефективних, біодоступних і зручних у застосуванні форм цього гормону – мікронізації.

В процесі мікронізації невеликі кристали прогестерону додаються до довголанцюгової жирним кислотам, що покращує його абсорбцію і біодоступність, внаслідок збільшення площі поверхні, що контактує зі слизовими оболонками.

Сучасними дослідженнями встановлено, що, за рахунок зміни розмірів і форми частинок лікарської субстанції досягається не тільки більш висока біодоступність, але і значно знижується частота виникнення небажаних ефектів при його прийомі. Так, ні в одному з рандомізованих досліджень не було відзначено розвитку серйозних побічних ефектів при застосуванні мікронізованого прогестерону, в тому числі цитолізу і холестази.

В даний час всі дослідники в якості основного предиктора передчасних пологів визнають вкорочення шийки матки, що виявляється при трансвагінальній ультразвуковій цервікометрії. Довжина цервікального каналу 35 мм і менше свідчить про загрозу передчасних пологів, 25 мм і менше – про високий ризик безпосередньо передчасних пологів. У половини пацієнок з довжиною шийки матки 14 мм і менше пологи відбуваються раніше 32 тижнів вагітності. Розширення внутрішнього зіву на 5 мм і більше, особливо до 10 мм, також говорить про високий ризик передчасних пологів. При виявленні укорочення шийки матки за результатами цервікометрії виникає резонансне питання, що стосується призначення препаратів і методів, що сприяють ефективному пролонгації вагітності до 36 тижнів і більше. Саме тому наукові дослідження останніх років були спрямовані на пошук препарату з доведеною ефективністю щодо попередження передчасних пологів. Таким засобом став мікронізований прогестерон для вагінального застосування. Групою вчених були опубліковані результати систематичного огляду і метааналізу даних по інтравагінальному застосуванні прогестерону у вагітних з безсимптомним укороченням шийки матки в II триместрі. Результати цього науково-дослідного проекту виявилися надзвичайно значущими. З'ясувалося, що інтравагінальне застосування мікронізованого прогестерону у жінок з укороченою шийкою матки значимо зменшує ймовірність дострокових пологів: до 32 тижнів гестації – на 50%, до 33 тижнів – на 45% і до 35 тижнів – на 38%. Відносно перинатальних наслідків було відмічено скорочення в 2 рази ризику респіраторного дистрес-синдрому; крім того, достовірно зменшилася кількість дітей з масою тіла менше 1500 г, значно (на 43%) знизилися сумарні показники неонатальної захворюваності і смертності. Інтравагінально мікронізований за умови укорочення шийки матки (менше 25 мм за результатами цервікометрії) достовірно довів свою ефективність: знизив частоту передчасних пологів і поліпшив перинатальні результати [9].

За рекомендаціями міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO): цервікометрія необхідна всім вагітним в терміни з 19-го по 23-й тиждень гестації. При вкороченні шийки матки до 25 мм і менше рекомендовано використовувати мікронізований прогестерон, що дозволяє достовірно знизити ризик передчасних пологів і поліпшити перинатальні наслідки. Бажано використовувати інтравагінальний шлях введення мікронізованого прогестерону у вигляді капсул 200 мг на ніч або гелю 90 мг вранці аж до завершення 36-го тижня вагітності, пологів або розриву плодових оболонок. Доведено, що це економічно вигідно і клінічно ефективна модель [10, 11].

На нашу думку, підходи до лікування невиношування вагітності все ще залишаються дискусійними і часто не враховують усіх ланок патогенезу передчасного переривання вагітності. Тому, для попередження ранніх та пізніх передчасних пологів, покращення життєздатності немовлят необхідною є розробка саме патогенетичної терапії загрози переривання вагітності.

Мета дослідження – знизити кількість репродуктивних втрат у жінок з невиношуванням вагітності шляхом проведення комплексної терапії.

■ МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом з приводу загрози переривання вагітності перебували 464 жінки з наявними факторами підвищеного ризику невиношування. Їх було розподілено на групи: 1-а – 190 жінок, які отримували гормональну (прогестерон 2,5%) та симптоматичну терапію загрози переривання вагітності згідно протоколу №624 МОЗ України; 2-а – 229 вагітних, які отримували рекомендовану терапію із застосуванням різних (пероральної і вагінальної) форм мікронізованого прогестерону у поєднанні з симптоматичною терапією. Дозу та тривалість лікування визначали індивідуально. 3-а група – 45 жінок – контроль.

■ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними гінекологічного, акушерського і соматичного анамнезу будь-якої суттєвої різниці між жінкам 1-ї та 2-ї груп не виявлено. Всі вони мали фактори підвищеного ризику виникнення передчасних пологів. Гінекологічний анамнез був обтяженим у 75,4% жінок. Встановлено, що у 47,2% вагітних мав місце розлад менструального циклу. В анамнезі жінки мали від 2 до 8 вагітностей; медичні аборти — у 42,4% пацієнток, самовільні аборти — у 62,3%, припинення розвитку ембріона — у 27,7%, передчасні пологи — у 12,7% жінок. Найчастіше до вагітності вони страждали на хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів - у 55,8% випадків. Непліддя було у 19,3% жінок.

У 77,3% жінок діагностовано хронічну форму TORCH-інфекцій. У 39,8% обстежених жінок у вагінальному біотопі виявлені монокультури або асоціації умовно-патогенних бактерій, серед яких переважали епідермальний стафілокок, ентеробактер, гарднерела, коринебактерії, кандиди.

Ускладнення попередніх вагітностей могли створити умови для тривалої персистенції латентної інфекції, а наявність дисгормонального стану в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники напередодні вагітності могла бути тригером розвитку загрози невиношування, починаючи від 1-го триместру.

Жінкам основних груп проводили прегравідарну підготовку, яка включала обстеження подружньої пари, виявлення та корекцію факторів ризику невиношування вагітності, психологічну адаптацію. Особлива увага приділялась діагностиці і лікуванню дисгормональних станів та інфекційної патології. З настанням вагітності жінки перебували під постійним наглядом лікаря акушера-гінеколога. Перша госпіталізація до акушерського стаціонару для обстеження, розробки тактики ведення вагітної та призначення лікування відбувалась з перших тижнів вагітності. Обов'язковою була госпіталізація у 20 - 24 тижні вагітності (так званий «критичний термін» розвитку дуже ранніх передчасних пологів).

Найбільш значущими ускладненнями вагітності в обстежених жінок, окрім загрози невиношування, були: анемія у 51 (26,8%) вагітних 1-ї групи і у 74 (32,3%) — 2-ї групи; плацентарна дисфункція у 73 (38,4%) вагітних 1-ї групи та у 84 (36,7%) — 2-ї групи, дистрес плода у 51 (26,8%) вагітних 1-ї групи й у 63 (26,2%) - 2-ї. Підвищений ризик істміко-цервікальної недостатності (вкорочення шийки матки до 2,5см, воронкоподібна деформація внутрішнього вічка) мали місце у 44 (23,2%) вагітних 1-ї групи та у 50 (21,8%) - 2-ї.

Серед клінічних проявів загрози невиношування майже у всіх жінок основних груп були болі у попереку та внизу живота, кров'яні виділення відмічались у 62 (32,6%) жінок 1-ї групи та у 71 (31,0%) - другої. За даними УЗД діагностовано ретрохоріальні та ретроамніальні гематоми різного розміру у 18(9,5%) і 16(6,9%) обстежених жінок 1-ї та 2-ї груп, відповідно.

Лабораторні характеристики ендокринного стану (концентрація прогестерону, естрадіолу та пролактину у сироватці крові, показники гормональної кольпоцитології) відповідали помірній або вираженій прогестероновій недостатності. Показники статистично не відрізнялись у вагітних обох груп.

Перебіг наслідки вагітності проаналізовані у 464 жінок з невиношуванням, вони мали певні особливості.

У обстежених жінок 1-ї групи відбулось 3 викидні: до 12 тиж. 2(1,1%), після 12 тиж. 1(0,5%); у 2-й групі - 2(0,9%) та 1(0,4%), відповідно. Припинення розвитку ембріона/плода діагностовано: у 1-й групі 2(1,1%) випадки, у 2-й - 2(0,9%).

Ранні передчасні пологи відбулись у 3(1,6%) обстежених 1-ї групи і у 2(0,9%) - 2-ї. Пізні передчасні пологи 9(4,8%) і 8(3,5%), відповідно.

Серед обстежених з невиношуванням ускладнені пологи відбулись у 81(42,6%) у 1-й групі та у 89(38,9%) - у 2-й. Серед ускладнень пологів обстежених жінок частіше відмічались: передчасний вилив навколо плодових вод (33,4%), слабкість пологової діяльності 25,0%), кровотеча в родах і ранньому післяродовому періоді (3,9 %). Показники у обох групах аналогічні.

У жінок з невиношуванням 1-ї групи у порушеному стані народилось 64(34,6%) дітей - 68(30,7%) у 2-ї. У постнатальному періоді померли 3(0,7%) з критично малою масою тіла від ранніх передчасних пологів - 1(0,5%) з 1-ї групи і 2(0,9%) - з 2-ї.

Ускладнення післяродового періоду діагностовано у 11,3%. Нозології і частота у породіль обох груп однакові.

У жінок контрольної групи перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду відбувся без особливостей.

Таким чином, за даними клініко-лабораторного обстеження, перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду групи обстежених були ідентичними, гормональна терапія натуральним і мікронізованим прогестероном мала приблизно однаковий ефект.

■ ВИСНОВКИ

Передчасні пологи — це загроза як для вагітної, так і для майбутнього дитини. Профілактику невиношування треба розпочинати на етапі підготовки до вагітності, що може стати суттєвим резервом зниження перинатальної патології. У період гестації лікування жінок групи ризику має проводитись з урахуванням усіх ланок патогенезу невиношування вагітності. Термін вагітності при передчасних пологах визначає рівень життєздатності немовлят. Застосована комплексна терапія загрози переривання вагітності із використанням мікронізованого прогестерону є ефективною і рекомендована до впровадження родопомічним закладам України.

Мікронізований прогестерон є ідентичним за структурою натуральному прогестерону і має такі ж властивості, необхідні для фізіологічного

перебігу вагітності. Фармакологічна дія, фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості пероральної форми мікронізованого прогестерону аналогічні таким натуральному прогестерону.

Результати роботи довели, що клінічне застосування, за показаннями, зазначених форм прогестинів під час прегравідарної підготовки та безпосередньо перебігу вагітності є ефективним засобом профілактики та лікування певних форм невиношування вагітності.

В якості мікронізованого прогестерону у роботі застосовано препарати Прогинорм Геста і Прогинорм Ово - препарати мікронізованого прогестерону, пристосовані для, відповідно, вагінального і орального застосування. На нашу думку, наявність, адаптованої до певного середовища (слизової оболонки піхви - Прогинорм Геста та слизової оболонки ШКТ - Прогинорм Ово) форм препарату дозволяє максимально використати його фармакологічні властивості, що вигідно відрізняє від аналогів.

Слід відмітити деякі особливості клінічного застосування препарату. Наявність у його складі арахісового масла, яке дає суттєві переваги при вагінальному застосуванні, на відмінність від аналогів, у яких застосовується соняшникова олія. По-перше, при однакових температурних умовах, в'язкість арахісового масла вища [12], що уповільнює витікання часточок активної речовини. По-друге, арахісове масло містить ресвератол, який має ефективну протизапальну і протигрибкову дію, пригнічуючи прозапальні цитокіни і ключові сигнальні молекули.

Як відомо, застосування вагінальних форм мікронізованого прогестерону не проводиться при кровотечах (які часто наявні при невиношуванні), активних місцевих запальних процесах та інш. Можливість вибору шляху введення препарату в організм, в залежності від конкретної клінічної ситуації, використання місцевої протизапальної дії та фізико-хімічних властивостей арахісового масла [13], вигідно відрізняє препарати Прогинорм Геста і Прогинорм Ово від аналогів.

Конфлікт інтересів між авторами відсутній.

- Salim R., Hakim M., Zafran N., Nachum Z., Romano S., Garmi G. Double-blind randomized trial of progesterone to prevent preterm birth in second trimester bleeding \ Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 May 13. doi: 10.1111/aogs.13641.
- Szekeres-Bartho J. The Role of Progesterone in Feto-Maternal Immunological Cross Talk \ Med Princ Pract.- 2018. - №27(4).- P. 301-307.
- Dahlstrom J.E. Book Review-Diagnostic pathology: placenta, second edition \ Virchows Arch. 2019 May 10. doi: 10.1007/s00428-019-02581-1.
- Пустотіна О.А., Ахмедова А.Е. Прегравідарна підготовка жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі // Медична рада. - 2016. - № 4. - С. 190-196.
- Рекомендації Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO) 2015 року. Вдосконалення практичних підходів в акушерстві та фетальній медицині. Інформаційний бюлетень / під ред. Радзинського В.Є. - М.: Редакція журналу StatusPraesens, 2015. - 8 с.
- Best practice in maternal-fetal medicine. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015. Vol. 128. P. 80-82.
- Доказова медицина мікронізованого прогестерону в конференціях журналу Status Praesens / С.А. Маклецова, І.А. Алєєв, Х.Ю. Симоновський [и др.]. М.: Редакція журналу StatusPraesens, 2013. 20 с.
- Lemuel M. Diamante and Tianying Lan. Absolute Viscosities of Vegetable Oils at Different Temperatures and Shear Rate Range \ Hindawi Publishing Corporation Journal of Food Processing Volume 2014, Article ID 234583.
- Kang,L.,Heng,W.,Yuan,A.,Baolin,L.andFang,H.Resveratrolmodulates adipokine expression and improves insulin sensitivity in adipocytes: Relative to inhibition of inflammatory responses \ Biochimie.- 2010.- № 92.- P. 789-796.

Поступила/Received: 21.05.2019
Контакты/Contacts: doctor.irina.v@gmail.com

■ ЛІТЕРАТУРА

- Акушерство / В.М.Запорожан, В.К.Чайка, Л.Б.Маркін та ін.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М.Запорожана.- К.: ВСВ «Медицина», 2013.- Том 1.- 1032 с.
- Рекомендації Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO) 2015 року. Вдосконалення практичних підходів в акушерстві та фетальній медицині. Інформаційний бюлетень / під ред. В.Є. Радзинського. - М.: Редакція журналу StatusPraesens, 2015. - 8 с.
- Назаренко Т.А. Современные подходы к применению прогестинов у женщин репродуктивного возраста / Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Ревизвили Н.А., Мишиева Н.Г. // Вестник репродуктивного здоровья. - 2010. - № 3-4. - С. 6-8
- Нікогосян Д.М. Застосування мікронізованого прогестерону для зниження ризику передчасних пологів / Д.М. Нікогосян, Л.І. Мальцева, Є.Ю. Юпатов // Практична медицина. - 2012. - № 9 (65). - С. 61-64.

Публикуется по изданию «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа» 2019, том 9, № 3 стр. 262-271

Два шляхи — два вірних рішення!

Європейський
мікронізований
прогестерон

MADE
IN EU



ПЕРОРАЛЬНО¹

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 лютенової фази (передменструальний синдром, порушення менструального циклу, передменопауза, фіброзно-кістозна мастопатія)	200-300 мг на добу з 17-ї по 26-у добу циклу



ВАГІНАЛЬНО²

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 лютенової фази (дисовуляція, порушення менструального циклу)	200 мг на добу протягом 10 днів з 17-ї по 26-у добу циклу

ПРОГИНОРМ ОВО (PROGINORM OVO). Склад. Діюча речовина: progesterone. 1 капсула 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, передлімфатичний період. Замісна гормональна терапія в менопаузі (у поєднанні з естрогеною терапією). Безплідність при лютеновій недостатності. Акушерські. Профілактика звичного викидня або загрози викидня на фоні лютенової 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. Неваділий або неповний аборт. Тромбофлібіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. Прогінорм ОВО відпускається тільки за рецептом лікаря. Реєстраційні посвідчення: UA/15255/01/01, UA/15255/01/02. Термін дії посвідчення: з 21.06.2016 по 21.06.2021. Наказ МОЗ № 6 від 02.01.2019.

ПРОГИНОРМ ГЕСТА (PROGINORM GESTA). Склад. Діюча речовина: progesterone. **Показання.** Зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютенової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донорії яйцеклітин). Профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеновій недостатності. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або в жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Неваділий або неповний аборт. Тромбофлібіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. Прогінорм Геста відпускається тільки за рецептом лікаря. Реєстраційні посвідчення: UA/15254/01/01, UA/15254/01/02. Термін дії посвідчення: з 21.06.2016 по 21.06.2021. Наказ МОЗ № 6 від 02.01.2019.

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 в травні 2019 р.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Прогінорм Ово. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Прогінорм Геста.



Заявник
ЗАТ «ФАРМЛІГА»,
Львівська Республіка, м. Львів,
вул. Мейстру, 9, LT-02189.

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

Представництво в Україні
ТОВ «Фармліга Україна»
Адреса: 07300, Київська обл., м. Вишгород,
вул. Шолуденка, 1, тел./факс: +38 044 944 22 35.