

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

2017, том 7, № 4

Восточная
Европа

Reproductive health. Eastern Europe
International scientific journal

2017, volume 7, № 4

Жизнь есть только там, где есть любовь.
Михаил Ганди



Бобрицкая В.В.

Новые лекарственные формы
микронизированного прогестерона –
основа коррекции репродуктивных
проблем женского организма

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

 ПИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

УДК 618.396:615.256.52

Бобрицкая В.В.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Bobrytska V.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Новые лекарственные формы микронизированного прогестерона – основа коррекции репродуктивных проблем женского организма

New medicinal forms of micronized progesterone – basis
of correction of reproductive problems of the women's organism

Резюме

Представлены данные аналитического обзора эффективности применения микронизированного прогестерона в различных клинических ситуациях: от начала репродуктивного периода до менопаузы. Вагинальные формы микронизированного прогестерона по данным международных консенсусов определены как наиболее эффективные (наряду с инъекционными лекарственными формами) в случаях угрозы преждевременных родов, привычного невынашивания, в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Пероральные и вагинальные лекарственные формы рекомендуются при наличии нарушений менструального цикла, сопровождающихся недостаточностью лютеиновой фазы, менопаузальном периоде в комплексе заместительной гормональной терапии. Препараты микронизированного прогестерона нового поколения Прогинорм Геста для вагинального применения и Прогинорм Ово для перорального применения, в дозировке 100 и 200 мг являются оптимальными лекарственными средствами, полностью соответствующими требованиям отечественных и международных протоколов, и успешно применяемыми в соответствующих клинических ситуациях. **Ключевые слова:** микронизированный прогестерон, Прогинорм Геста, вагинальная лекарственная форма, Прогинорм Ово, оральная лекарственная форма.

Abstract

The data of the analytical review of the effectiveness of micronized progesterone application in various clinical situations are presented: from the beginning of the reproductive period to the menopause. According to international consensus, vaginal forms of micronized progesterone have been identified as the most effective (along with injectable dosage forms) in cases of the threat of premature birth, habitual miscarriage, in programs of assisted reproductive technologies. Oral and

vaginal dosage forms are recommended in the presence of menstrual cycle disorders, accompanied by a deficiency of the luteal phase, the menopausal period in the hormone replacement therapy complex. Preparations of micronized progesterone of a new generation Proginorm Gesta for vaginal use and Proginorm Ovo for oral use, at a dosage of 100 and 200 mg are the optimal medicine forms that fully meet the requirements of domestic and international protocols and are successfully used in appropriate clinical situations.

Keywords: micronized progesterone, Proginorm Gesta, vaginal dosage form, Proginorm Ovo, oral dosage form.

Гормональный баланс – основа женского здоровья в различные возрастные периоды – от времени становления менструальной функции до наступления менопаузы. Именно адекватное формирование гормонального фона, соотношение основных биологически активных субстанций является залогом отсутствия репродуктивных проблем, сохранения женского здоровья.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), и, как следствие, невынашивание беременности, привычная потеря плода – одни из наиболее часто встречающихся патологических состояний. Объединяет данные состояния патогенетический механизм абсолютной либо относительной недостаточности прогестерона (ПГ). Выделяют специфическую триаду дисгормональных состояний, сопровождающих НЛФ: гиперандрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз. Заболевания репродуктивной сферы инфекционного генеза также имеют следствием изменение уровня и соотношения гормонов, что клинически проявляется нарушением менструального цикла и развитием НЛФ. Практически во всех вышеперечисленных клинических ситуациях эффективными составляющими комплекса терапии являются препараты микронизированного ПГ – абсолютного аналога эндогенного ПГ [2–5].

ПГ – эндогенный стероид, оказывающий влияние на менструальный цикл, беременность и эмбриональное развитие [1–3, 10]. Действие гормона определяется латинским названием *pro gestatio*, т.е. «способствующий беременности». Данный процесс является генетически-детерминированным, обнаружены полиморфные варианты гена рецептора прогестерона, нарушение генетической детерминации связывают с развитием клиники невынашивания беременности [5].

Механизмы проконцепционного (conserpcio, «зачатие») действия стероида успешно применяются с целью лечения бесплодия, поддержки лютеиновой фазы, а также в программах вспомогательных репродуктивных технологий с использованием соответствующих препаратов ПГ [16, 17, 19].

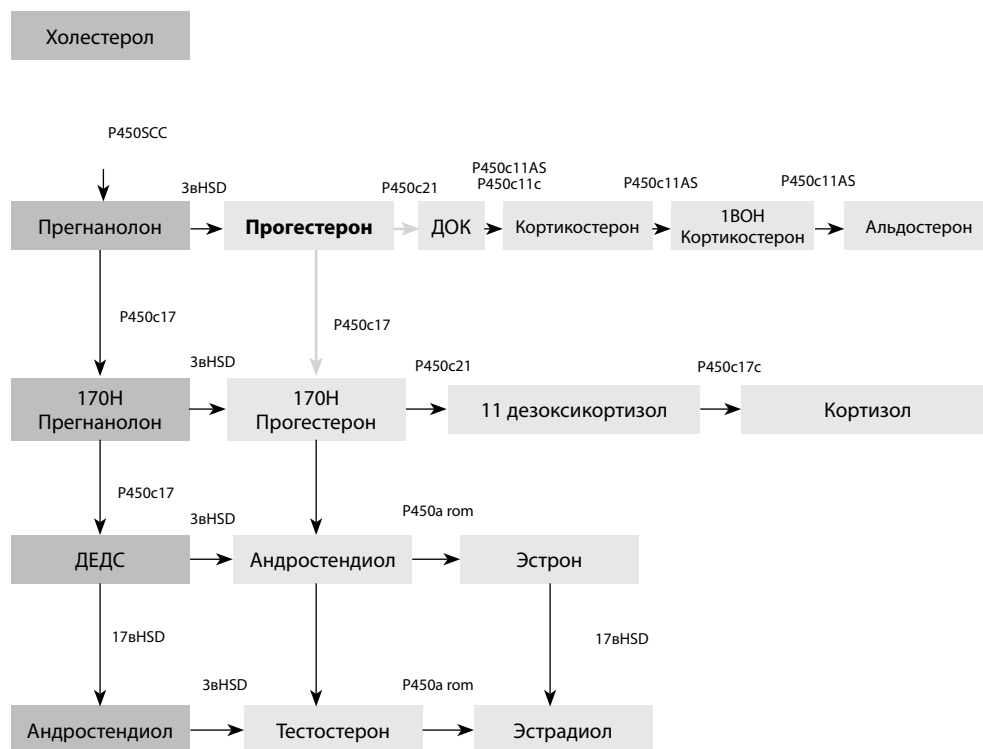
Пероральный ПГ является физиологическим ингибитором альдостерона, увеличивает скорость экскреции натрия. Доза микронизированного ПГ 200 мг эквивалентна дозе от 25 до 50 мг спиронолактона как ингибитора альдостерона.

ПГ существенного не влияет на углеводный обмен, даже при введении пациентам с инсулиннезависимым сахарным диабетом, а также не оказывает влияния на профиль липопротеинов, не влияет на уровень артериального давления.

ПГ также является метаболическим промежуточным звеном в производстве других эндогенных стероидов, включая половые гормоны и кортикостероиды (см. рисунок), играет ключевую роль в функционировании мозга как нейростероид [5, 6, 9]. Прогестерон является субстратом 5 α - и 5 β -метаболизмов, оказывающих специфическое действие на половую дифференцировку плода, кожу, клетки мозга и миометрий. ПГ регулирует уровень андрогенов (5 α -метаболит прогестерона), которые конкурентно угнетают связывание дегидротестостерона с его рецепторами, регулирует гнев и агрессивное поведение. Данный механизм важен для

Для согласования. Не для печати

* Предоставлено компанией ЗАО "Farmlyga".



Механизм синтеза стероидных гормонов (Genazzani A.R., 1996)

половой дифференцировки плода с 12 до 28 недели беременности. Этот же механизм обеспечивает действие дегидротестостерона на клетки головного мозга [5, 6, 9].

Функцией ПГ как нейростероида объясняется наличие эффекта седативного действия, а также иногда встречающиеся при пероральном приеме препарата побочные эффекты: кратковременная слабость, головокружение, снижение концентрации внимания. При наличии данных побочных эффектов рекомендуется применение вагинальных форм препарата [1, 3, 11].

Положительное влияние ПГ как нейростероида, имеет клиническое применение не только в терапии угрозы прерывания беременности [7]. В литературе представлены данные о механизме формирования депрессии у женщин в менопаузальный период. Показано, что ПГ оказывает влияние на ключевые патофизиологические механизмы формирования депрессии – реакции на стресс, серотониновую трансмиссию, функционирование системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, процесс нейродегенерации. Отмечена возможность применения гормонозаместительной терапии для аугментации действия антидепрессантов при лечении депрессии у женщин среднего возраста [8].

Безусловно, наиболее изученной и признанной является ведущая роль ПГ во время беременности. Адекватный уровень ПГ во многом определяет благополучное течение гестационного процесса, а назначение соответствующих препаратов – основным патогенетическим методом лечения. На ранних сроках гестации этот гормон вырабатывается желтым телом, которое образуется в яичнике на месте овулировавшего фолликула, а после 12 недель беременности основная гормонопродуцирующая функция осуществляется плацентой [2, 3, 13].

Содержание прогестерона в крови беременной постепенно возрастает, повышаясь примерно в 2 раза к 7–8-й неделе, а после плавно увеличивается к 37–38-й неделе. Эндогенный ПГ, увеличивая синтез оксида азота (NO), способствует расширению сосудов плаценты на этапе ее формирования, что играет важную роль в регуляции тонуса маточно-плацентарного кровотока. Под его воздействием происходит снижение периферического сопротивления сосудов, агрегации тромбоцитов, что способствует увеличению скорости кровотока в маточных и спиральных артериях. На более поздних сроках беременности ПГ принимает участие в подготовке молочных желез к грудному вскармливанию.

Кроме того, одним из ведущих механизмов сохранения и развития беременности является механизм иммуносупрессивного действия ПГ, который заключается в выработке собственного прогестеронидуцированного блокирующего фактора, контроля Т-клеточного звена иммунитета, и, как следствие, подавления цитотоксической реакции отторжения плода [23, 24]. Таким образом, недостаток ПГ приводит к индукции процессов «отторжения» плода. В норме концентрация ПГ возрастает в течение беременности с 9 нмоль/л на ранних сроках до 770 нмоль/л в III триместре.

Создание новых вариантов лечебных форм прогестерона имеет целью наиболее полное соответствие биологически активного синтезированного вещества натуральному. Термин натуральности касается не способа получения, а идентичности препарата природному гормону, который используется в клинической практике [1–3]. Практически все стероидные гормоны производятся из растительного сырья, поэтому не происхождение препарата отвечает термину «натуральность», а полное совпадение химического строения молекул [1, 8]. Данным требованиям соответствует микронизированный ПГ.

Микронизированный ПГ существует в нескольких лекарственных формах: для перорального, сублингвального, парентерального и вагинального введения (капсулы, гель). В литературе также описано применение вагинального кольца с ПГ, рассчитанного на неделю непрерывного действия, предназначенного для поддержки лютеиновой функции в циклах репродуктивных технологий (однако данное лекарственное средство еще не утверждено FDA, и доказательство эффективности применения требует дополнительных исследований) [32]. Наибольшее распространение получили пероральный и вагинальный микронизированный ПГ. При длительном, в том числе амбулаторном приеме данные лекарственные формы предпочтительны по сравнению с инъекционными формами ПГ, использование которых требует участия медицинского персонала. Как свидетельствуют данные представленных исследований, международных протоколов и консенсусов, в случаях профилактики ПР и терапии ИЦН наиболее эффективными, наряду с инъекционными препаратами ПГ, являются вагинальные препараты микронизированного ПГ. Препараты ПГ для вагинального применения обладают высокой эффективностью с практическим отсутствием побочных эффектов [33–35].

Относительно низкие дозы гестагенов (50, 100 и 200 мг) при применении вагинально создают клинически эффективные концентрации в матке, несмотря на невысокий уровень гормона в плазме крови [10, 11], что объясняют накоплением гормона в высоких концентрациях именно в эндометрии, причем в концентрациях даже более высоких, чем при внутримышечном введении. После вагинального введения 200 мг прогестерона в эндометрии создавалась концентрация $11,50 \pm 2,60$ нг/мг, а после внутримышечной инъекции 50 мг препарата – $0,30 \pm 0,10$ нг/мг. Подобное явление объясняют «эффектом первого прохождения через матку» – накоплением препарата в высокой концентрации в матке благодаря хорошей резорбции из влагалища через богатую венозную и лимфатическую систему. Благодаря этой особенности фармакокинетики вагинально применяемый прогестерон отличается высокой клинической эффективностью. Не менее ценна особенность вагинального микронизированного прогестерона – создание стабильной концентрации препарата в сыворотке крови [11]. Вагинальные формы микронизированного прогестерона отличаются лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов.

Применение микронизированного прогестерона улучшает гормональную функцию плаценты и снижает риск угрозы рождения детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) на фоне урогенитальной инфекции. Назначение ПГ в сочетании с профилактикой респираторного дистресса плода глюкокортикоидами в сроках гестации 22–27 недель, достоверно увеличивает процент выживаемости детей с ЭНМТ [21].

Изучен механизм развития угрозы прерывания беременности при наличии инфекционно-поражения маточно-плацентарного комплекса, в частности вирусной инфекции. При обострении герпесвирусной инфекции обнаружено снижение содержания ПГ в периферической крови и в плаценте беременных на различных этапах гестации. Выявленное изменение являлось результатом недостатка базисного стероида – холестерина, а также нарушения процесса синтеза стероидного гормона: низкой активности фермента – 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы – в плаценте и неадекватности регуляторных механизмов гормонообразования.

Приведены результаты исследования клинической эффективности сочетания ПГ с внутривенным введением β -миметиков. Применение ПГ привело к быстрому достижению токолитического эффекта, снизило необходимость повторных инфузий. Назначение поддерживающей дозы микронизированного ПГ (200 мг/сут) способствовало дальнейшему благоприятному течению беременности без применения β -миметиков. Применение микронизированного прогестерона при лечении угрозы прерывания беременности во втором триместре признано целесообразным, о чем свидетельствуют благоприятные исходы беременности для матери и плода. В данном исследовании также установлена корреляционная зависимость между прогестероном и уровнем цитокинов, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между иммунной и эндокринной системами беременной женщины [22].

Микронизированный прогестерон признан препаратом выбора в комплексе лечения женщин с угрозой прерывания беременности, обусловленной истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН). Факторами риска развития ИЦН признаны приобретенные и врожденные аномалии шейки матки, диагноз может быть поставлен только во время беременности. Укорочение длины шейки матки <25 мм до срока гестации 24 недели свидетельствует о наличии ИЦН и значимом риске невынашивания беременности. Первичную оценку длины шейки матки рекомендуется проводить с 14 недель гестации. При выявлении укорочения длины сомкнутой части цервикального канала менее 25 мм методом выбора является хирургическая коррекция и вагинальный ПГ. При выявлении ИЦН в сроки после 24 недель методом выбора является назначение микронизированного ПГ и установка разгрузочного акушерского пессария. Применение дифференцированного алгоритма ведения пациенток с ИЦН снижает вероятность спонтанных преждевременных родов (ПР) и неонатальной заболеваемости и смертности [18, 20, 33].

В соответствии с приказом № 624 МЗ Украины (2008), при лечении привычного невынашивания беременности для профилактики ПР рекомендуется лечение состояний, которые сопровождаются дефицитом эндогенного ПГ (недостаточностью лютеиновой фазы). В соответствии с протоколом, определены показания к назначению ПГ:

1. Наличие в анамнезе 2 и более самопроизвольных выкидышей в первом триместре (при привычном невынашивании);
2. Доказанная, до беременности, недостаточность лютеиновой фазы;
3. Бесплодие в анамнезе;
4. Беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

По данным международных консенсусов и протоколов ведения женщин с угрозой прерывания беременности рассматривается использование 17- α -гидроксипрогестерона капроата или вагинальных форм ПГ для профилактики ПР у лиц с высоким риском ПР [28–31].

В рекомендациях Польской гинекологической ассоциации (2012) рекомендуется применение гестагенов для профилактики преждевременных родов при одноплодных беременностях: 1) у беременных с преждевременными родами в анамнезе и шейкой матки длиной бо-

лее 25 см – 17- α -гидроксипрогестерона капроат внутримышечно в дозировке 250 мг/неделю; 2) у беременных с преждевременными родами в анамнезе и/или шейкой матки длиной менее 25 см – вагинально прогестерон 90–200 мг/сутки [10].

Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) в 2012 г. выпустил практический бюллетень «Прогнозирование и профилактика преждевременных родов». На основании доказательных данных (уровень А) были сделаны следующие рекомендации в отношении терапии прогестероном: женщинам с одноплодной беременностью и ПР в анамнезе необходимо назначать ПГ с 16–24-й недели гестации вне зависимости от определенной при трансвагинальном ультразвуковом исследовании длины шейки матки, для того, чтобы снизить риск повторных спонтанных ПР.

Вагинальный ПГ рекомендуется для снижения риска преждевременных родов у женщин с одноплодной беременностью, при отсутствии симптомов и без предшествующих преждевременных родов, но со случайно идентифицированной очень короткой шейкой: длиной менее или равной 20 мм до или после 24-й недели беременности. Однако отмечено, что лечение ПГ не снижает частоту преждевременных родов у женщин с двумя или тремя плодами, и поэтому не рекомендуется в качестве лечения для предотвращения ПР у женщин с многоплодными беременностями. Универсальный скрининг шейки матки может быть рекомендован женщинам без предшествующих ПР (уровень доказательности В). Отмечено также, что нет убедительных данных об усилении эффекта сохраняющей терапии при одновременном применении серкляжа шейки матки и ПГ у женщин с высоким риском ПР [29].

В протоколах ACOG 2016 г. по ведению беременных с ИЦН для профилактики ПР также рекомендован вагинальный ПГ с учетом высокой эффективности, быстрого клинического эффекта [31].

Европейское руководство по профилактике ПР (2011) Guidelines for the management of spontaneous preterm labor [28], аналитический обзор (2015) Национального института здравоохранения и повышения квалификации Великобритании (NICE – The National Institute for Health and Care Excellence), осуществляющий руководство, консультационные и информационные услуги для специалистов в области здравоохранения, также едины в подходе к профилактике ПР и терапии привычного невынашивания. Рекомендовано использование только вагинальных форм ПГ или инъекционного 17- α -гидроксипрогестерона капроата [30].

Ни в одном из вышеперечисленных международных протоколов ведения женщин с угрозой ПР [28–31] нет рекомендаций по применению оральных форм ПГ, дидрогестерона или других прогестогенов.

Международными исследованиями, в том числе с большим количеством клинических наблюдений, доказана эффективность применения вагинальных форм микронизированного ПГ. Преимущества вагинального пути введения: адресная доставка к органам-мишеням при отсутствии метаболических процессов в печени, стабильный гормональный фон, быстрый клинический эффект. Данные качества определяют вагинальный микронизированный ПГ как препарат с наибольшей эффективностью для оптимального решения клинических проблем, связанных с недостаточностью ПГ.

Важным событием явился выход на отечественный фармацевтический рынок новых препаратов микронизированного ПГ, соответствующих современным требованиям, в том числе специализированная форма для вагинального применения, рекомендуемая вышеперечисленными международными протоколами ведения пациенток с угрозой ПР.

Препарат Прогинорм Ово (Progesterone) – микронизированный прогестерон для перорального применения, и препарат Прогинорм Геста (Progesterone) – микронизированный прогестерон для вагинального применения («Леон Фарма», Испания), представленные в дозировках 100 мг и 200 мг, соответствующие всем современным требованиям к препаратам ПГ. Данные препараты могут назначаться практически в любых клинических ситуациях: от начала репродуктивного периода при нарушениях менструального цикла, в случаях патологическо-

го течения беременности и отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе, для профилактики и лечения проблем менопаузы.

Прогинорм Ово – пероральная форма микронизированного ПГ. Показания к применению Прогинорма ОВО – предменструальный синдром, нарушения менструального цикла, перименопаузальный период, в том числе ановуляция, фиброзно-кистозная мастопатия и прочие состояния, сопровождающиеся дефицитом прогестерона.

Прогинорм Ово может применяться в комплексе гормональной заместительной терапии, также после операций в репродуктивном возрасте, в результате преждевременной менопаузы – состояний, требующих заместительной терапии с менструальноподобной реакцией.

Препарат успешно применяется в случаях угрозы прерывания беременности в различных сроках гестации, в том числе при угрозе преждевременных родов. В случаях если использование вагинальных форм ограничено или невозможно (кровянистые выделения из половых путей, кольпит), назначается пероральная форма ПГ. Прогинорм ОВО применяется при угрозе преждевременных родов – 400 мг каждые 6–8 часов до исчезновения симптомов, затем дозировка 400 мг 1–2 раза в сутки, и продолжение приема 400 мг (200 мг) – поддерживающая доза до исчезновения симптомов угрозы прерывания беременности, либо в случаях значительного укорочения шейки матки (≤ 2 см) до срока гестации 36 недель.

Вагинальная форма микронизированного прогестерона – Прогинорм Геста имеет следующие показания: предотвращение преждевременного прерывания беременности в различных сроках, начиная с первого триместра, преждевременных родов, у женщин с укороченной шейкой вследствие угрозы преждевременных родов, а также имеющих в анамнезе преждевременные роды – 200 мг в сутки вечером с 22-й по 36-ю неделю беременности. При наличии клиники угрозы преждевременных родов, угрожающего аборта препарат применяется в дозе 200–400 мг, а также в I триместре беременности.

Прогинорм Геста – вагинальный микронизированный ПГ – также применяется в случаях НЛФ как частичной, так и полной, в том числе в циклах ЭКО с 3-х по 26-е сутки в случае установления факта беременности.

Следует отметить, что Прогинорм Геста имеет специальную легко растворимую тонкую капсулу, что важно для легкой биотрансформации препарата. Обе лекарственные формы представлены масляным раствором в желатиновых капсулах, поскольку ПГ является жирорастворимым стероидом. Препараты оптимизированы по соотношению растворителя (суспензии масла), толщине и плотности желатиновой капсулы для оптимального вагинального и перорального применения, согласно европейским стандартам применения микронизированного прогестерона. Капсула Прогинорм Геста производится из натурального быстрорастворимого желатина Bloom 150.

Действующее вещество препаратов получено из растения Диоскорея (Dioscorea) – род растений, включающий в себя около 600 видов, распространенных в тропических и теплых умеренных областях планеты. Интересен факт, что название рода растений дано по имени греческого врача Диоскорида, который считается одним из отцов ботаники и знаний лекарственных средств, а также автором одного из самых полных и значительных собраний рецептов лекарственных препаратов, дошедших до наших дней, известного под названием De Materia Medica.

Масляная основа препаратов представлена натуральным арахисовым маслом. Характерной особенностью арахисового масла является способность отлично впитываться. Арахисовое масло не оставляет на коже ощущения жирности, способствует смягчению, питанию и интенсивному увлажнению кожного покрова и слизистых. Арахисовое масло полезно при заболеваниях и повреждениях слизистой и кожи, широко используется в косметологической практике, с учетом репаративного действия и свойства усиления синтеза коллагена, оказывает бактерицидное, противовоспалительное, ранозаживляющее действие. Арахисовое масло, как самостоятельный продукт, является чрезвычайно ценным пищевым и лечебным средством.

При приеме внутрь арахисовое масло улучшает работу печени, рекомендовано при сахарном диабете, болезнях почек, депрессивных расстройствах, повышенной утомляемости, применяется местно при лечении экзем, экссудативного диатеза, герпетических высыпаний. Противопоказанием к применению является только аллергическая реакция на орехи, относительная осторожность соблюдается при хронических аллергических заболеваниях (в случае которых, собственно, могут развиваться любые реакции чувствительности на самые разнообразные пищевые агенты и медикаментозные препараты).

Препараты хорошо переносятся пациентками, опыт применения Прогинорма Ово и Прогинорма Геста демонстрирует практическое отсутствие побочных эффектов, в том числе отсутствие повышения активности печеночных ферментов. В случаях применения вагинальной лекарственной формы ПГ наблюдается быстрый лечебный эффект. Пациентки, применявшие данный препарат также не отмечали выраженных побочных эффектов.

■ ВЫВОДЫ

Микронизированный ПГ с учетом идентичности натуральному эндогенному стероиду является лекарственным средством выбора для лечения патологических состояний, связанных с абсолютной, либо относительной недостаточностью ПГ. В случаях угрозы прерывания беременности, привычного невынашивания, признаках укорочения шейки матки как маркера угрозы ПР, предпочтение следует отдавать вагинальным формам микронизированного ПГ, что доказано многочисленными международными исследованиями (уровень доказательности А).

Препараты микронизированного ПГ нового поколения Прогинорм Геста для вагинального применения и Прогинорм Ово для перорального применения, в дозировке 100 и 200 мг являются оптимальными лекарственными средствами, полностью соответствующими требованиям отечественных и международных протоколов, и успешно применяемыми в соответствующих клинических ситуациях.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Reznikov A.G. (2012) Sovremennye aspekty reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchiny: progesteron v akushersko-ginekologicheskoy praktike [Modern aspects of women's reproductive health: progesterone in obstetrics and gynecology practice]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*, vol. 6(8), pp. 84–89.
2. Boris E.N., Sotnichenko A.V. (2014) Sravnenie effektivnosti primeneniya infektsionnykh form progesterona v lechenii ugrozi prerivaniya beremennosti [Comparison of the effectiveness of the use of injectable forms of progesterone in the treatment of the threat of abortion]. *ZZH*, vol. 6 (92), pp. 90–92.
3. Boris E.N., Kaminskii A.V., Sumenko V.V. (2015) Sravnitel'naya otsenka effektivnosti primeneniya mikronizirovannogo progesterona peroral'no, intravaginal'no i sublingval'no v tsiklah vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii i v I trimestre nastupivshih beremennostei [Comparative evaluation of the efficacy of micronized progesterone application orally, intravaginally and sublingually in cycles of assisted reproductive technologies and in the I trimester of pregnancies]. *ZZH*, vol. 3(99), pp. 162–168.
4. Instruksiya po primeniyu preparata Proginorm [Instruction for the use of the drug Proginorm]. *Leon Farma, S.A.*
5. Veropotvelyan M.P. (2015) Polimorfni varianti gena retseptora progesteronu: doslidzhennyya tipu vipadok-kontrol' sered zhinkov iz nevinoshuvannyam vagitnosti pershogo trimestru [Polymorphic variants of the progesterone receptor gene: a case-control study in women with non-pregnancy in the first trimester]. *Reproduktivna endokrinologiya*, vol. 6 (26), pp. 66–70.
6. Malofei YU.B., Ryzhavskii B.YA. (2011) Vliyaniye vvedeniya progesterona beremennim samkam [kris na pokazateli razvitiya golovnogogo mozga ih novorozhdennoogo potomstva] [Influence of the administration of progesterone in pregnant female rats on the parameters of the brain development of their newborn offspring]. *Dal'nevostochnii meditsinskii zhurnal*, vol. 2, pp. 76–80.

7. Goncharov N.P., Katsiya G.V. (2013) Neurosteroid degidroepiandrosteron i funktsii mozga [Neurosteroid dehydroepiandrosterone and brain function]. *Fiziologiya cheloveka*, vol. 36(6), pp. 120–128.
8. Ganzenko M.A., Bairamov A.A., Gritsevskaia E.M., Mazo G.E. (2017) Rol' progesterona v formirovanii depressii v period menopauzal'nogo perehoda [The role of progesterone in the formation of depression during the menopausal transition]. *Psichicheskoe zdorov'e*, vol. 2, pp. 85–90.
9. Nagornaya V.F. (2013) Endogennoi progesteron i progestini v obespechenii fiziologicheskoi beremennosti, v profilaktike i lechenii ee oslozhnenii [Endogenous progesterone and progestins in providing physiological pregnancy, in the prevention and treatment of its complications]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*, vol. 5 (13), noyabr', pp. 30–44.
10. Homyak N.V. (2016) Kliniko-farmakologicheskie osobennosti sovremennih lekarstvennih form mikronizirovannogo progesterona, primenyayushchihya vo vremya beremennosti [Clinico-pharmacological features of modern dosage forms of micronized progesterone used during pregnancy]. *STZH*, vol. 3(71).
11. Homyak N.V., Mamchur V.I. (2015) Kliniko-farmakologicheskie osobennosti sovremennih lekarstvennih form mikronizirovannogo progesterona, primenyayushchihya vo vremya beremennosti [Clinico-pharmacological features of modern dosage forms of micronized progesterone used during pregnancy]. *Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*, vol. 2 (88), pp. 28–35.
12. Reznikov A.G., Potapov V.A., Dubossarskaya Z.M., Zhabchenko I. A., Mamchur V.I. (2017) Preparaty progesterona v sovremennoi reproduktivnoi: novye lekarstvennye formy – novye vozmozhnosti [Preparations of progesterone in modern reproduction: new dosage forms - new possibilities]. *Zdorov'ya Ukraini. Tematichnyi nomer «Ginekologiya, Akusherstvo, Reproduktivnaya endokrinologiya»*, vol. 1 (25), pp. 41–42.
13. Dovzhikova I.V. (2011) Sintez polovih steroidnih hormonov v platsente (obzor literatury) [Synthesis of sex steroid hormones in the placenta (review of literature)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dihaniya*, vol. 41, pp. 85–88.
14. Dovzhikova I.V. (2010) Izmenenie obmena gestagena pri gestatsii, protekayuschei na fone obostreniya herpesvirusnoi infektsii [Changes in gestagen exchange during gestation, which occurs on the background of exacerbation of herpesvirus infection]. *Ekspiermental'nie issledovaniya v biologii i meditsine*, vol. 6 (76), pp. 106–110.
15. Sahautdinova I.V., Lozhkina L.R. (2014) Immunomoduliruyushchaya rol' progesterona v terapii ugrozi prerivaniya beremennosti [Immunomodulatory role of progesterone in therapy of the threat of interruption of pregnancy]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*, vol. 9, no 4, pp. 96–99.
16. Oprishko V.I., Nosivets D.S. (2015) Sublingval'naya forma progesterona: neobkhodimost' v innovatsiyah ili vizovi sovremennoi meditsiny [Sublingual form of progesterone: the need for innovation or the challenges of modern medicine]. *STZH*, vol. 10 (106), pp. 37–42.
17. Nikogosyan D.M., Mal'tseva L.I., Yupatov E.Yu. (2012) Primenenie mikronizirovannogo progesterona dlya snizheniya riska prezhddevremennih rodov [The use of micronized progesterone to reduce the risk of premature birth]. *Akusherstvo, ginekologiya, endokrinologiya, dermatovenerologiya*, vol. 9 (65).
18. Chernyaeva V.I., Neudahina I.O., Zarechneva T.A. (2016) Osobennosti techeniya beremennosti i ishodi rodov pri istmiko-tservikal'noi nedostatochnosti [Features of the course of pregnancy and outcomes of labor during ischemic-cervical insufficiency]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*, vol. 1, no 2, pp. 70–75.
19. (2012) Mikronizirovannii progesteron: opit primeneniya preparata vrachami-ginekologami iz Indii [Micronized progesterone: The experience of using the drug by gynecologists from India]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya*, vol. 5.
20. Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A., Borovkov I.M. (2016) Vedenie patsientok s istmiko-tservikal'noi nedostatochnost'yu [Conduct of patients with ischemic-cervical insufficiency]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktivnaya endokrinologiya*, vol. 10, no 2, pp. 64–68.
21. Serova O.F. (2014) Novye podhody k vedeniyu ochen' rannih prezhddevremennih rodov [New approaches to the management of very early preterm labor]. *Mat' i ditya Kuzbassa*, vol. 3(58), pp. 22–26.
22. Usova A.V., Sokolova T.M., Folyak E.V., Muhamedshina V. (2009) Farmakologicheskaya korektsiya privichnogo nevinashivaniya beremennosti gestagenami pri ugroze prezhddevremennih rodov [Pharmacological correction of habitual miscarriage of pregnancy by progestogens at the threat of premature births]. *Journal of Siberian Medical Sciences* (electronic journal), vol. 4.
23. Lynne Sykes, David A. MacIntyre, Xiao J. Yap, Tiong Ghee Teoh, Phillip R. Bennett (2012) The Th1:Th2 Dichotomy of Pregnancy and Preterm Labour. *Mediators of Inflammation*, Art.ID 967629-12p.
24. Garcia-Ruiz G. (2015) In vitro progesterone modulation on bacterial endotoxin-induced production of IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1 α , and MMP-9 in pre-labor human term placenta. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 13: 115.
25. Daya S. (2009) Luteal support, progestogens for pregnancy protection. *Maturitas*, 11: 29–34.
26. Steven R. Goldstein (2017) Progesterone. Diseases & conditions. *Healthy Women*, National Women's Health Resource Center. Available at: <http://www.healthywomen.org/condition/progesterone>.

27. Iams JD. (2014) Prevention of Preterm Parturition. *The New England Journal of Medicine*, 370: 25–261.
28. Di Renzo G.C., Roura L., Cabero F., Facchinetti F. (2011) Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. European Association of Perinatal Medicine-study Group on "Preterm Birth". *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, May 24(5): 659–667.
29. (2012) Progesterone Therapy for Prevention of Preterm Delivery Clinical Practice Guideline Reviewed and approved 8/2014 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee Practice Bulletin No. 130. Prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.*, 120(4): 964–973.
30. (2015) Preterm labour and birth. Full guideline. *NICE Guideline*. UK, November.
31. Errol R Norwitz. (2016) Cervical Insufficiency Treatment & Management. Progesterone Supplementation. ACOG.
32. Stradtmauer L., Waud K. (2015) Progesterone vaginal ring for luteal support. *J. Obstet. India*, Feb;65(1):5–10.
33. Hassan S.S., Romero R., Vidyadhari D. (2011) Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, (38): 18–31.
34. Romero J., Rebarber A., Saltzman D.H., Schwartz R. (2012) The prediction of recurrent preterm birth in patients on 17-alpha-hydroxy-progesterone caproate using serial fetal fibronectin and cervical length. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 207(1): 51–5.
35. Grobman W. (2012) Randomised controlled trial of progesterone treatment for preterm birth prevention in nulliparous women with cervical length less than 20 mm. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1) Suppl. 367.
36. Duijkers I. (2017) Pharmacokinetic characteristics of various doses of vaginal progesterone pessaries in comparison to progesterone vaginal gel. *17th World Congress of Human Reproduction (Abstract)*.

Поступила/Received: 30.08.2017
Контакты/Contacts: bobritska@gmail.com

Для согласования. Не для печати

Публикуется по изданию «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа» 2017, том 7, № 4 стр. 704–714

Два шляхи — два вірних рішення!

Європейський мікронізований прогестерон

MADE
IN EU



Прогінорм ГЕСТА
Вагінально!

Прогінорм ОВО
Перорально!

ПРОГІНОРМ ОВО (PROGINORM OVO). Склад. Діюча речовина: прогестерон. 1 капсула містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Гіперандрогенія. Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону, а саме: передменструальний синдром, порушення менструального циклу (дисрегуляція, ановуляція), фіброзно-кістозна мастопатія, передклімактеричний період. Зниження гормонотерапії у менопаузі (у поєднанні з естрогеном препаратом). Безплідність при гіпотензивній недостатності. Акушерські. Профілактика зовнішнього викидня або загрози викидня на фоні гіпотензивної недостатності. Загроза перинатальної втрати. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудної або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Ненадійний або нелюбовий аборт. Тромбофлібіт. Тромбоемболічні порушення. Кровотечі у мозок. Порфірія. Прогінорм ОВО відпускається тільки за рецептом лікаря. Реєстраційне посвідчення: UA15255/01/01, UA15255/01/02. Термін дії посвідчення: з 21.06.2016 по 21.06.2021. Назва МДЗ №478 від 28.04.2017.

ПРОГІНОРМ ГЕСТА (PROGINORM GESTA). Склад. Діюча речовина: прогестерон. **Показання.** Зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній гіпоандрогенній недостатності (дисрегуляція, підтримка лютеїнової фази під час протипування догестеронової запліднення, програма данної едукції). Профілактика зовнішнього викидня або загрози спонтанного викидня при гіпотензивній недостатності. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудної або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Ненадійний або нелюбовий аборт. Тромбофлібіт. Тромбоемболічні порушення. Кровотечі у мозок. Порфірія. Прогінорм Геста відпускається тільки за рецептом лікаря. Реєстраційне посвідчення: UA15254/01/01, UA15254/01/02. Термін дії посвідчення: з 21.06.2016 по 21.06.2021. Назва МДЗ №478 від 28.04.2017.

Детальні інформації про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дозу, побічні реакції, взаємодії з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодії та інші властивості наведені в повній інструкції для медичного застосування. Цей носій інформації призначено тільки для інформувати про особливості застосування. Опубліковано за друку у вересні 2017 р.



Завантаження
ЗДТ «ФАРМІЛІГА»
Львівська Республіка
м. Волянка, вул. Майстру, 9,
ЛТ-22183

Виробник
ЛАБОРАТОРИАС ЛЕОН ФАРМА С.А.
Полігона Індустріаль Наватенора,
вул. Па Вальєра 6/н, Воєводинська,
Леон, Іспанія

Представництво в Україні
ТОВ «Фармліга Україна»
Адреса: 07300, Київська обл.,
м. Вишгород, вул. Шолоухина, 1,
Тел./факс: +38 044 494 22 35