

# Препараты прогестерона в современной репродуктологии: новые лекарственные формы — новые возможности

23-24 марта 2017 года в г. Днепре состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине», организаторами которой выступили Министерство здравоохранения (МЗ) Украины, ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Значительный интерес участников этого масштабного форума закономерно вызвали доклады, в которых рассматривались различные аспекты фармакотерапии в современной репродуктологии, в частности применение препаратов прогестерона. Без этих лекарственных средств сегодня невозможно представить адекватное ведение пациенток с нарушениями репродуктивной функции, патологией беременности, гинекологическими и эндокринными заболеваниями. При этом с учетом разнообразия данных препаратов и их лекарственных форм каждому акушеру-гинекологу необходимо досконально разбираться во всех практических нюансах их клинического применения.



Современные данные о роли прогестерона в сохранении беременности вниманию участников конференции представил академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Григорьевич Резников.

— Прогестерон является ключевым гормоном беременности, без которого невозможна имплантация эмбриона и развитие беременности. Прогестерон оказывает антипролиферативный эффект на эндометрий и эпителий влагалища, вызывает сужение цервикальной слизи и релаксацию миометрия (токолитическое действие). Прогестерон стимулирует митотическую активность в эпителии долек молочных желез, а также оказывает антиандрогенный, натрийуретический и иммуномодулирующий эффекты. Интересным свойством прогестерона является его анксиолитическое действие. Индуцированный прогестероном блокирующий фактор, изменяющий активность Т-хелперов 1 и 2 типа в сторону преобладания активности последних, играет решающую роль в предотвращении иммунного конфликта между организмами матери и плода. Известно, что прогестерон подавляет выработку медиаторов воспаления, в частности провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-8). Крайне разнообразны механизмы токолитического действия прогестерона: они включают воздействие его метаболитов на центральную нервную систему (ЦНС), прямое воздействие на миометрий посредством гиперполяризации мембраны и закрытия кальциевых каналов, а также антагонизм с эстрогенами и окситоцином. Прогестерон регулирует маточно-плацентарный кровоток, снижая тонус маточных артерий и индекс сопротивления спиральных артерий, а также ускоряя кровоток в маточной и пупочной артериях.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлен широкий спектр препаратов прогестерона: масляный раствор, капсулы для перорального и вагинального применения, крем/гель для вагинального применения, гель для местного нанесения на кожу молочных желез, таблетки вагинального и сублингвального применения. Все эти лекарственные формы имеют свои фармакокинетические особенности. Так, для сублингвальной формы микронизированного прогестерона характерны быстрое всасывание (15-30 мин), высокая биодоступность, отсутствие эффекта первого прохождения через печень и удобство приема. Основными преимуществами вагинальной формы микронизированного прогестерона являются высокая биодоступность, стабильность концентрации препарата в крови, «адресная доставка» препарата в матку и возможность применения при патологии ЖКТ и раннем гестозе.



Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов рассмотрел в своем докладе различные патогенетические варианты гормоночувствительных и гормонорезистентных форм гиперплазии эндометрия (ГЭ), а также подходы к их терапии.

— Сегодня в мировой гинекологии достигнут консенсус в отношении ведения пациенток с ГЭ: при ГЭ без атипии основным терапевтическим подходом является назначение гестагенов, а при наличии атипии независимо от возраста пациентки прибегают к гистерэктомии. В ходе проведенного сотрудничества кафедры акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии клинического исследования, целью которого явилась оценка эффективности 6-месячного курса различных гестагенов (МПА, дидрогестерон, дезогестрел, микронизированный прогестерон) в лечении ГЭ без атипии, было обследовано 147 пациенток в возрасте от 37 до 46 лет с гистологически подтвержденным диагнозом. Морфологический мониторинг состояния эндометрия осуществлялся через 3 и 6 мес от начала лечения. Через 3 мес терапии гестагенами положительный результат в виде регрессии ГЭ (нормальный эндометрий) был

отмечен у 78% пациенток, у 15% гистологическая картина не изменилась, а у 7% было констатировано прогрессирование ГЭ независимо от вида используемого гестагена. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о том, почему терапия ГЭ гестагенами не всегда приводит к положительному клиническому эффекту и связано ли это с особенностями антипролиферативных свойств, присущих разным гестагенам в отношении эндометрия, и разным профилем их безопасности.

Для исследования механизмов влияния гестагенов на активность митозов эндометрия (желез и стромы) мы провели иммуногистохимическое исследование и оценку индекса клеточной пролиферации Ki-67, являющегося общепризнанным маркером клеток, которые из состояния покоя (G) перешли в стадию подготовки к митозу (S1). Результаты показали, что уровень Ki-67, который до лечения был значительно повышен, практически не изменился под влиянием гестагенов именно у тех пациенток, у которых наблюдалось прогрессирование или рецидив ГЭ на протяжении 3-6 мес наблюдения. Заслуживает внимания тот факт, что в половине случаев у пациенток данной группы экспрессия прогестероновых рецепторов была значительно снижена или вообще отсутствовала, что позволяет усомниться в эффективности и целесообразности терапии ГЭ гестагенами у данного контингента пациенток ввиду отсутствия молекулярных точек фармакологического воздействия производных прогестерона на клеточный цикл. Это позволяет нам заявить о существовании гормонорезистентных форм гиперплазии эндометрия, в патогенезе которых участвует сигнальный путь пролиферации, в котором ведущими промоторами ГЭ выступают не гормоны, а провоспалительные цитокины. По нашим данным, такой патогенез ГЭ может быть характерен для пациенток с хроническим эндометритом, который при анализе 570 гистологических препаратов с морфологией ГЭ встречался в 16,4% случаев, а по результатам иммуногистохимического исследования в клетках эндометрия циклооксигеназы-2 — значительно чаще (в 25,3% случаев). Очевидно, что к терапии гормонорезистентных форм ГЭ без атипии необходимы новые подходы с учетом данных современных исследований молекулярных механизмов клеточной пролиферации.

Принято считать, что положительный эффект гестагенов при ГЭ в основном связан с блокадой ядерных эстрогеновых рецепторов и снижением их экспрессии, вследствие чего происходит ограничение промоторного влияния эстрогенов на гены, активирующие клеточный цикл деления. Однако в представленном исследовании, в котором 45 пациенток с ГЭ без атипии с положительной морфологической динамикой эндометрия после непрерывного лечения в течение 6 мес микронизированным прогестероном (200 мг/сут) в сублингвальной форме (Лютеина), этот феномен не был продемонстрирован и прогестерон существенно не повлиял на экспрессию эстрогеновых рецепторов. Как правило, у этой когорты пациенток были констатированы наиболее высокие уровни экспрессии прогестероновых рецепторов, таким образом, положительный эффект гестагенов у данной группы женщин являлся ожидаемым. В группе пациенток с регрессией ГЭ через 3 (в 64,4% случаев) и 6 мес (100% случаев) лечения препаратом Лютеина нами отмечено достоверное снижение уровня Ki-67 в железах и строме эндометрия, что свидетельствует о достаточном антипролиферативном эффекте микронизированного прогестерона, который, как ранее считалось, уступает в этом отношении синтетическим гестагенам. Полученные данные свидетельствуют о том, что антипролиферативный эффект натурального прогестерона может быть связан с его физиологической ролью стимулятора генов конечной дифференцировки клеток, вследствие которой утрачивается способность клетки к дальнейшему делению. Исследования в этой области молекулярной эпигенетики эндометриальной клетки нами продолжаются.

Полученные результаты позволили сделать важный вывод о том, что при решении вопроса о назначении препаратов прогестерона пациенткам с ГЭ необходимо проведение исследования экспрессии рецепторов прогестерона в клетках эндометрия для уточнения точек их возможного фармакологического приложения. Важно также понимать, что для достижения позитивного клинико-морфологического результата оптимальная продолжительность терапии ГЭ с использованием микронизированного прогестерона, в частности препарата Лютеина, у женщин с высоким уровнем экспрессии прогестероновых рецепторов должна составлять не менее 6 мес.



Заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры акушерства, гинекологии и факультета последилового образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Зинаида Михайловна Дубоссарская рассмотрела в своем выступлении принципы тромбопрофилактики у пациенток с индуцированной беременностью.

— Проблема тромбопрофилактики при индуцированной беременности с каждым годом становится все более актуальной. Известно, что стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении, и в результате воздействия экзогенных гормонов формируется состояние гиперкоагуляции. Также стимуляция овуляции ассоциируется с увеличением акцелератора-глобулина, фибриногена, фактора фон Виллебранда. Одновременно выявляется повышение маркеров активации системы гемостаза — фрагментов F1+2 и D-димера, нарушение функций эндогенной антикоагулянтной системы, что проявляется снижением уровней АТ III и протеина S. Особый риск тромбоэмболических осложнений наблюдается у пациенток с мутацией фактора Лейдена и антифосфолипидным синдромом (АФС). В большей степени эти изменения гемостаза развиваются при синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Клиническая картина венозных тромбозов (ВТЭ) редко развивается до введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). После назначения ХГЧ происходит повышение уровней факторов свертывания крови: фактора I (фибриногена), фактора II (протромбина), фактора V (проакцелерина), фактора VII (проконвертина), фактора VIII (антигемофильного глобулина А) и фактора IX (антигемофильного глобулина В, или фактора Кристмаса). Вслед за такой активацией прокоагулянтных механизмов с задержкой на 2 дня запускаются фибринолитические механизмы, пик активности которых достигается через 8 дней. При использовании очищенного фолликулостимулирующего гормона мочевого происхождения, который содержит ХГЧ, наблюдается снижение уровней протеина С и антитромбина, в то время как для рекомбинантного ФСГ эти изменения нехарактерны.

В настоящее время необходимо придерживаться следующих рекомендаций по профилактике тромбозов у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО):

- индивидуальные процедуры ЭКО;
- дифференцированный подход к пациенткам с низким и нормальным/высоким овариальным резервом (для этого необходимо определение уровней антимюллерова гормона и количества антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании — УЗИ);
- введение ХГЧ только при приемлемом уровне эстрадиола;
- применение в лютеиновую фазу микронизированного прогестерона (Лютеина), а не ХГЧ;
- применение агонистов гонадотропин-рилизинг-факторов;
- более широкая практика использования трансфера криоэмбрионов (особенно у пациенток с тромбофилией).

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии и происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевого фактора и снижение уровней тканевого и урокиназного активаторов плазминогена (t-PA, u-PA), а также металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Это направлено на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта (А.Д. Макацария, 2016).

Как известно, в I триместре беременности прогестерон снижает порог возбудимости мышечных волокон, что в совокупности с повышением тонуса гладкомышечных волокон шейки матки способствует вынашиванию беременности. В II и III триместрах уровень прогестерона тормозит сократительную активность матки благодаря β-адренорецепторному ингибирующему эффекту, который приводит к угнетению спонтанной и индуцированной активности миометрия. Прогестерон обеспечивает «покой» миометрия посредством снижения его чувствительности к окситоцину (так называемый «эффект поддержания беременности»), контролирует концентрацию эстрогенов в миометрии. Достаточный уровень прогестерона модифицирует ультраструктурную организацию миометрия путем ингибирования появления межклеточных щелевых соединений. Таким образом, микронизированный прогестерон (Лютеина) ингибирует организацию синцития в миометрии, который способен передавать электрическую стимуляцию и отвечать координированным сокращением матки.

С целью профилактики тромбозов у включенных в программу ЭКО пациенток с СГЯ в анамнезе, тромбофилией и многократными неудачными попытками ЭКО целесообразно использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ), обладающие антикоагулянтным и противовоспалительным эффектом. У этой

# Препараты прогестерона в современной репродуктологии: новые лекарственные формы — новые возможности

Продолжение. Начало на стр. 41.

категории пациенток нужно тщательно изучить семейный и личный тромботический анамнез, а также провести обследование на тромбофилию. Риск многоплодной беременности у них нивелируют путем трансфера только одного эмбриона.

Тактика оценки тромботических осложнений перед началом программы ЭКО предусматривает выявление женщин, относящихся к группам высокого риска развития СГЯ (молодой возраст, синдром поликистозных яичников, неадекватный предыдущий ответ на стимуляцию, сниженный уровень антимюллерова гормона), артериальных тромбозов (отягощенный личный и семейный анамнез, курение, дислипидемия, мигрень, сахарный диабет, АФС) и венозных тромбозов (личный анамнез ВТЭ, семейный анамнез ВТЭ у родственников первой степени родства моложе 50 лет, тромбофилии, возраст старше 35 лет, ожирение, иммобилизация). При артериальном тромбозе в анамнезе ЭКО противопоказано, при ВТЭ в анамнезе и/или тромбофилии необходима профилактика с применением НМГ.

Синдром гиперстимуляции яичников представляет собой жизнеугрожающее состояние, симптомы которого колеблются от легкого недомогания до развития острого респираторного дистресс-синдрома, почечной недостаточности и тромбозов. СГЯ развивается при ЭКО у 1-10% женщин; тромбоэмболические осложнения при СГЯ развиваются в 0,04% случаев.

К общим факторам риска развития СГЯ относятся:

- молодой возраст пациентки (до 35 лет);
- низкая масса тела;
- СГЯ в анамнезе;
- синдром поликистозных яичников;
- использование высоких доз гонадотропинов для стимуляции;
- применение ХГЧ, а не прогестерона для поддержки лютеиновой фазы;

• большое количество антральных фолликулов в яичниках по данным УЗИ до начала стимуляции овуляции;

- быстрый рост концентрации эстрадиола (>2500 пг/мл);
- большое количество полученных ооцитов (>20);
- наступление беременности.

Синдром гиперстимуляции яичников развивается примерно через 20 дней (от 5 до 45 дней) после индукции суперовуляции. Выделяют раннее начало СГЯ (развивается через 3-5 дней после назначения овуляторной дозы ХГЧ) и позднее начало СГЯ в результате нарастания уровня ХГЧ в условиях наступившей беременности. При легком СГЯ клинически отмечается вздутие живота, боль в животе, увеличение яичников до размера <8 см. При СГЯ средней тяжести – боль в животе, тошнота, может быть рвота, увеличение яичников до 8-12 см, признаки асцита по данным УЗИ. При тяжелом СГЯ асцит клинически выражен, в ряде случаев имеет место и плевральный выпот. Отмечается олигурия, гемоконцентрация (гематокрит >45%), лейкоцитоз >15 000, гипопроотеинемия, увеличение яичников >12 см. Критический СГЯ характеризуется развитием напряженного асцита или массивного плеврального выпота, гемоконцентрацией (гематокрит >55%), лейкоцитозом >25 000, олигурией/анурией, тромбоэмболическими осложнениями и острым респираторным дистресс-синдромом.

В целях профилактики СГЯ перед проведением ЭКО или цикла стимуляции овуляции рекомендовано выполнение исследования системы гемостаза. Введение ХГЧ осуществляется только при приемлемом уровне эстрадиола; в лютеиновую фазу необходимо применять прогестерон (Лютеина), а не ХГЧ. При выявлении у пациентки врожденных или приобретенных форм тромбофилии за 3-4 недели до ЭКО рекомендовано профилактическое введение НМГ под контролем маркеров тромбинемии. Целесообразно проводить скрининг на наличие генетических форм тромбофилии и АФС, особенно у женщин с СГЯ, а также осуществлять профилактическое применение НМГ. При высоком риске тромбозов и повышении маркеров тромбофилии у пациенток с наследственными формами тромбофилии с целью профилактики акушерских и тромботических осложнений уже на этапе прегравидарной подготовки вводят НМГ или нефракционированный гепарин в средних профилактических дозах подкожно. При гипергомоцистеинемии рекомендуют прием фолиевой кислоты, витаминов группы В, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и L-аргинина. При подтвержденном дефиците прогестерона назначается микронизированный прогестерон (Лютеина) в дозах 200-600 мг/сут – начиная с этапа прегравидарной подготовки и вплоть до 36-й недели беременности. Для профилактики преэклампсии целесообразно принимать аспирин вечером по 75 мг с 12-й недели беременности и до родов, а также препараты кальция по 1 г/сут с 16-й недели беременности и до родов. При отслойке хориона рекомендован прием транексамовой кислоты.

Руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Жабченко рассмотрела современное состояние проблемы фиброно-кистозной болезни молочных желез (ФКБМЖ) у беременных.

– Согласно определению ВОЗ (1984) ФКБМЖ представляет собой комплекс процессов, которые характеризуются широким



спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ с формированием различных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в МЖ изменений фиброзного, кистозного и пролиферативного характера. Фиброно-кистозная болезнь молочных желез является одним из факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ), который занимает 1-е место в Украине среди онкологических

причин смертности женского населения. Частота выявления РМЖ у беременных и матерей, которые кормят грудным молоком, составляет от 3 до 17,8%. До 7,3% женщин с РМЖ в возрасте моложе 45 лет – беременны или находятся в периоде лактации. Около 3% всех случаев РМЖ диагностируют во время беременности.

В настоящее время известны следующие факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочных желез:

- наследственный фактор;
- предшествующие гинекологические заболевания;
- нейроэндокринные нарушения;
- возраст старше 40 лет;
- аборт;
- ожирение;
- длительный психический стресс;
- поздняя первая беременность и роды;
- отсутствие, короткий или очень длительный период грудного вскармливания;
- раннее менархе и поздняя менопауза;
- гипергомоцистеинемия (является одним из патогенетических звеньев развития предопухолевых и онкологических заболеваний за счет нарушения реакций метилирования в опухолевых клетках наряду с высокой скоростью их пролиферации).

Кроме общеизвестных гормональных изменений (увеличение соотношения эстрогенов/прогестерона, изменения уровня пролактина, гормонов щитовидной железы, надпочечников) на риск развития ФКБМЖ влияют нарушение функции печени и метаболизма эссенциальных жирных кислот, нарушение функции и биоценоза кишечника, а также психоэмоциональные факторы.

Частота ФКБМЖ в общей популяции составляет 12-25%, у беременных – 12-18% (по архивным данным клиник ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» за 2001-2006 гг.). У 65,5% беременных из групп риска ФКБМЖ была впервые выявлена во время данной беременности; у части женщин во время беременности отмечалось усугубление клинического течения патологии молочных желез. Для женщин с ФКБМЖ характерны такие осложнения во время беременности, как угроза прерывания беременности на сроке до 22 недель (80-100%), угроза преждевременных родов (8,7-13,3%), анемия (17,4-32%), преэклампсия (8,7-16%), плацентарная дисфункция (16,7-28%), дистресс плода (15-28%). У них чаще отмечается слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, острый дистресс плода, преждевременная отслойка плаценты, травмы мягких тканей родового канала.

Лечебно-профилактические мероприятия при выявлении ФКБМЖ во время беременности предусматривают нормализацию образа жизни и питания (в частности, снижение доли животных жиров в рационе, употребление фолиевой кислоты, витаминов и микроэлементов), санацию очагов инфекции, оптимизацию состояния микрофлоры кишечника и влагалища. Патогенетической терапией коррекции гормональных нарушений у беременных с ФКБМЖ является назначение препаратов прогестерона, например натурального микронизированного прогестерона Лютеина. Этот препарат доступен в виде сублингвальных и вагинальных таблеток – обе лекарственные формы характеризуются высокой биодоступностью, отсутствием эффекта первого прохождения через печень и быстрым наступлением клинического эффекта. Следует отметить, что сублингвальная форма препарата Лютеина особо востребована в тех случаях, когда необходимо провести санацию влагалища местными препаратами, не прерывая терапии микронизированным прогестероном.

Предложенный нами комплекс мер по оптимизации ведения женщин с ФКБМЖ во время беременности и родов позволил снизить частоту выполнения кесарева сечения (с 22,4% до 14,8%) и частоту развития осложнений (угрозы прерывания беременности – на 10,2%, анемии – на 11,1%, плацентарной дисфункции – на 9,6%, многоводия – в 2 раза, дистресса плода в родах – на 10,2%). Также было отмечено улучшение состояния молочных желез по данным УЗИ: у значительной части пациенток был констатирован переход от кистозно-узловых форм ФКБМЖ к диффузным формам, а у 6,5% – полный регресс явлений ФКБМЖ.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур рассмотрел особенности применения сублингвальной лекарственной формы прогестерона с фармакологических позиций.



– В организме женщины прогестерон действует через специфические рецепторы, расположенные в матке, МЖ, ЦНС и коре надпочечников. Прогестерон облегчает овуляцию путем протеолиза стенки граафова фолликула, вызывает секреторную трансформацию эндометрия (обеспечивая возможность имплантации оплодотворенной яйцеклетки), тормозит чрезмерную гиперплазию эндометрия под действием эстрогенов, вызывает циклические изменения

эпителия маточных труб, шейки матки и влагалища, а также оказывает влияние на структуру и функцию МЖ. Прогестерон необходим для вынашивания беременности на протяжении всего ее срока: он угнетает иммунологический ответ матки на антигены плода, выступает субстратом для продукции глюко- и минералокортикоидов плода, инициирует роды и устраняет самостоятельную сократительную активность матки во время беременности.

Количество научных публикаций, посвященных прогестерону и его препаратам, растет с каждым годом. Это касается и сублингвальной формы прогестерона (32 новые публикации в 2016 г.), которая в 2013 г. была зарегистрирована в Украине компанией «Адамед» (Польша) под торговым названием Лютеина (таблетки сублингвальные 50 мг). С точки зрения клинической фармакологии, сублингвальная форма прогестерона (Лютеина) имеет ряд неоспоримых преимуществ. Во-первых, сублингвальный путь введения микронизированного прогестерона позволяет быстро создать высокую его концентрацию в сыворотке крови, достаточную для нормализации состояния эндометрия и сохранения беременности. При приеме под язык прогестерон быстро всасывается; после сублингвального введения 100 мг прогестерона концентрация гормона в плазме крови достигает эффективного уровня примерно через 30-60 мин. Во-вторых, сублингвальный прием позволяет избежать воздействия на препарат пищеварительных ферментов и эффекта первого прохождения препарата через печень, т. е. для достижения его эффективных концентраций в крови требуются меньшие дозы. В-третьих, сублингвальные таблетки Лютеина очень удобны в применении с учетом темпа жизни современных женщин (их можно быстро принять, например, в дороге или на работе), что имеет немаловажное значение для обеспечения высокого комплаенса.

Эффективность и безопасность сублингвальной формы микронизированного прогестерона (Лютеина) доказаны в ходе клинических исследований. Так, при применении натурального микронизированного прогестерона Лютеина (сублингвально 100 мг утром и 100 мг днем + вагинально 100 мг на ночь) в комплексной терапии угрозы выкидыша у 60 женщин с ожирением и метаболическим синдромом эффективность лечения составила 95%; при этом препарат не оказывал отрицательного влияния на углеводный и жировой обмен (Е.Н. Гопчук и соавт., 2014). Назначение сублингвальных таблеток Лютеина беременным с угрозой выкидыша на фоне лейомиомы матки (по 100 мг 3 раза в сутки) обеспечивало достижение высокой концентрации прогестерона в плазме крови на третьи сутки лечения, регресс признаков угрозы выкидыша по данным УЗИ, а также сокращение длительности пребывания пациенток в стационаре (Н.Я. Скрипниченко, В.Г. Тиха, 2014). Согласно данным зарубежных исследований сублингвальный микронизированный прогестерон может использоваться в комбинации с эстрогенами в программах донорства ооцитов и характеризуется эффективностью, сопоставимой с таковой при внутримышечном введении (D.W. Stowall et al., 1996). Значительный интерес в акушерской практике представляют доказанные нейротропный и анксиолитический эффекты прогестерона – его метаболиты 5 $\alpha$ -прегнанолон и аллопрегнанолон воздействуют на ГАМК-эргические структуры головного мозга, защищая нейроны от повреждения и физиологическим путем обеспечивая эмоциональную стабильность при воздействии стрессовых факторов. Несомненно, этот эффект прогестерона, наиболее ярко проявляющийся при его сублингвальном приеме (ввиду отсутствия эффекта пресистемного метаболизма препарата в печени), стоит взять на вооружение в акушерско-гинекологической практике, в особенности при ведении пациенток с угрозой выкидыша и привычным невынашиванием беременности.

Таким образом, на сегодняшний день лекарственная форма является важнейшим фактором, который определяет удобство использования препарата и сохранность действующего вещества, обеспечивает оптимальные условия для его высвобождения и всасывания, а также реализацию фармакотерапевтического эффекта при минимальном риске нежелательных реакций. Появление в арсенале украинских врачей доступного по цене натурального микронизированного прогестерона в форме сублингвальных таблеток с модифицированным высвобождением (Лютеина), несомненно, позволит максимально раскрыть его фармакологические и клинические преимущества.