

25 ноября в г. Кривом Роге прошла научно-практическая конференция
«Репродуктивное здоровье женщины»

Ошиблась ли природа, создав прогестерон?

Открыл конференцию заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики, проректор по научной и лечебной работе Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор **Виталий Иосифович Мамчур**. Виталий Иосифович начал свое выступление с напоминания определений о двух науках о лекарствах, равноценных по значимости в современной медицине.



Фармация (фармацевтика) — наука о распознавании и изготовлении лекарств (Толковый словарь В. Даля, 1880).

Фармакология — часть врачебной науки о действии и употреблении лекарств, снадобий (Толковый словарь В. Даля, 1880). Фармакология изучает не только действие лекарства,

но и взаимодействие его с организмом. Эти науки очень тесно взаимосвязаны и являются, по сути, неотъемлемыми частями процесса познания сути врачевания: «Фармация без фармакологии слепа, а фармакология без фармации — мертва» (Громов Л.А., 2011). Согласно опросу врачей существуют различные критерии назначения того или иного препарата, которые базируются на ряде объективных или субъективных причин: «что есть в отделении», «хорошо известный препарат», «рассказали коллеги». 12% врачей просто не могут объяснить причину назначения того или иного препарата.

Так чем же руководствоваться при выборе терапии? Есть ли критерии? Особенно, если это препараты, применяемые во время беременности?

Примером для дискуссии стал вопрос сходства и различия биоидентичного прогестерона и синтетических гестагенов в качестве альтернативы во время беременности.

Профессор остановился на ряде дискуссионных моментов, которые возникают в последнее время в отношении прогестерона с ремаркой: «Нам говорят, что прогестерон не всасывается вагинально и что более эффективны пероральные формы гестагенов при бесплодии и сохранении беременности».

Предлагаю обратиться к экспертам по бесплодию и сохранению беременности, к мнению специалистов, посвятивших этому вопросу всю свою

медицинскую деятельность: к международному опросу репродуктологов, который проводился на протяжении двух лет по всему миру и опубликован в 2014 г. В опросе приняли участие представители 5 континентов из 82 стран, 408 клиник в течение 284 600 циклов. Один из вопросов, который задавался: «Какие препараты вы используете для поддержки лютеиновой фазы?»

Учитывая высокую медикаментозную нагрузку женщины в циклах ЭКО, одним из важных критериев является безопасность для матери и ее будущего ребенка. Все усилия репродуктологов направлены на использование каждого шанса женщины стать матерью.

Сложно оценить значимость каждой беременности для любой женщины, желающей ее сохранить, однако несложно представить желание женщины забеременеть и сохранить беременность, если она решилась на процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или другие методы вспомогательных репродуктивных технологий. Не менее заинтересованы в этой беременности и репродуктологи, чей труд полностью посвящен поиску и использованию самых эффективных и прогрессивных методов лечения бесплодия, чтобы дать возможность обрести счастье материнства или отцовства своим пациентам. Назначения репродуктологов продиктованы последними международными руководствами, в которые входят препараты с наиболее высокими показателями эффективности и безопасности.

Что же ответили репродуктологи? Какие наиболее эффективные препараты, согласно последним международным стандартам, используют они в своей практике при бесплодии и пролонгировании беременности у женщин с ЭКО и другими репродуктивными технологиями (рис. 1)?

Вы можете убедиться, что более 90% репродуктологов назначали вагинальные формы прогестерона самостоятельно или в виде сочетаний различных форм (77% в виде самостоятельной поддержки и 17% в комбинации с инъекционным прогестероном). Значительная часть репродуктологов использует только вагинальные формы прогестерона, среди которых лидирующим препаратом во всем мире является Утрожестан (рис. 2). Инъекционная форма прогестерона в качестве



единственного гестагена занимает второе место среди препаратов для поддержки лютеиновой фазы (5%) и на последнем месте находится пероральная форма гестагенов с долей 0,5% (дидрогестерон). Важно также отметить динамику назначений по сравнению с 2009 г.: вагинальная форма прогестерона увеличила свою долю с 63 до 77%, назначения остальных препаратов сократились в несколько раз: инъекционная форма с 13 до 5% и дидрогестерон с 2 до 0,5%.

Такой тренд позволяет понять тенденции и критерии в выборе препаратов ведущими специалистами в области бесплодия и сохранения беременности.

Почему же репродуктологи назначают препарат, который якобы не всасывается вагинально? И кому больше доверять: международному опросу специалистов высокого уровня, руководствующихся международными стандартами, или...?

Еще один дискуссионный вопрос: «Доза прогестерона в 100 мг в 10 раз больше, чем доза дидрогестерона, и в 10 раз выше лекарственная нагрузка на печень». Уважаемые коллеги, смогли бы вы с уверенностью сказать, что 100 мл воды будут более токсичными для печени, чем 10 мл перекиси водорода (отличие в формуле ведь несущественное)? Или 100 мл этилового спирта по сравнению с 10 мл метилового?

Второй момент: некорректно сравнивать дозы различных химических веществ, способы введения, это разные вещества, биоэквивалентные и сопоставимые по гестагенным эффектам. Вы можете видеть таблицу профессора А. Шиндлера, где приведены дозировки всех гестагенов по способности вызывать секреторную трансформацию эндометрия и подавлению овуляции.

При этом стоит еще раз подчеркнуть то, что при пероральном приеме препаратов всегда будет первичное прохождение лекарства через печень. Это основы физиологии, известные каждому врачу. **Гормон, введенный перорально, будет подвергаться первичному пассажу через печень, в отличие от вагинального пути введения.**

Ученые неоднократно изучали различные способы введения гестагенов и получили следующие данные: даже при инъекционном способе введения прогестерона (биодоступность



Рис. 1. Пути введения гестагенов согласно данным всемирного опроса экспертов в области лечения бесплодия и сохранения беременности



Рис. 2. Динамика увеличения назначения вагинальной формы прогестерона

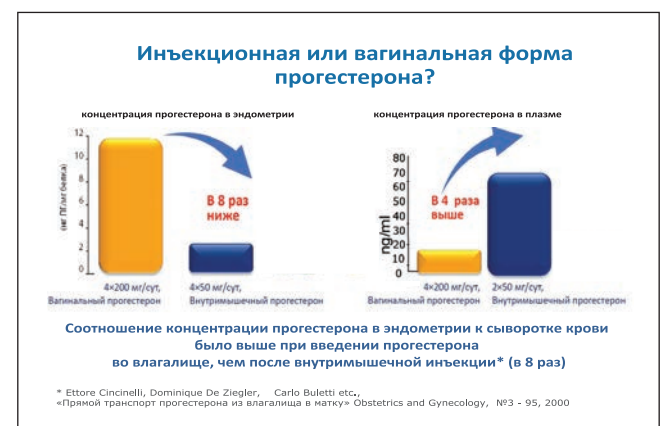


Рис. 3. Соотношение концентрации прогестерона в зависимости от способа его введения

значительно выше, чем при пероральном или вагинальном способах введения) отмечается следующая ситуация: уровень прогестерона в плазме выше в 4 раза при инъекционном способе введения, но в 8 раз выше в эндометрии при вагинальном пути введения (рис. 3). При системном же его введении он соединяется с рецепторами в других органах и тканях, имеющих рецепторы к прогестерону (головной мозг, молочная железа).

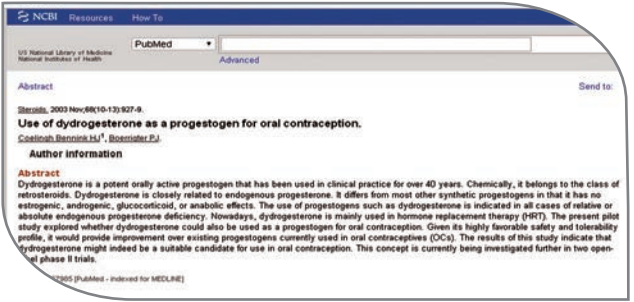
Хочется также отметить, что помимо отсутствия первичного прохождения через печень, вагинальный способ имеет ряд преимуществ перед пероральным: стабильность гормонального фона, возможность применения при патологии ЖКТ и при гестозе, который так часто сопровождает первый триместр беременности, особенно при невынашивании.

Еще одна ремарка: «Говорят, что, в отличие от прогестерона, дидрогестерон не подавляет овуляцию».

Таблица. Подавление овуляции прогестинами*	
Прогестин	Суточная доза для подавления овуляции, мг
Прогестерон	300
Дидрогестерон	30
Медрогестерон	10
Медроксипрогестерона ацетат	10
Хлормадинона ацетат	1,5-2,0
Ципротерона ацетат	1
Норэтистерон	0,5
Норэтистерона ацетат	0,5
Линестренол	2,0
Этинодиол	2,0
Левоноргестрел	0,05
Дезогестрел	0,06
Гестоден	0,03
Норгестимат	0,2
Диеногест	1,0
Дроспиренон	2,0
Промегестон	0,5
Номегестрола ацетат	5,0

*Schindler A.E. et al., Maturitas, 2003, № 61, 171-180.

Из таблицы видно, что все гестагены способны подавлять овуляцию. Помимо этого, введя в поисковую систему словосочетание на английском языке dydrogesterone contraceptive, вы сможете увидеть данные пилотного исследования, в котором показано, что эта молекула могла бы использоваться в качестве орального контрацептива.



Факт подавления дидрогестероном овуляции не вызывает сомнений. Тогда из этой таблицы можно было бы сказать, что для подавления

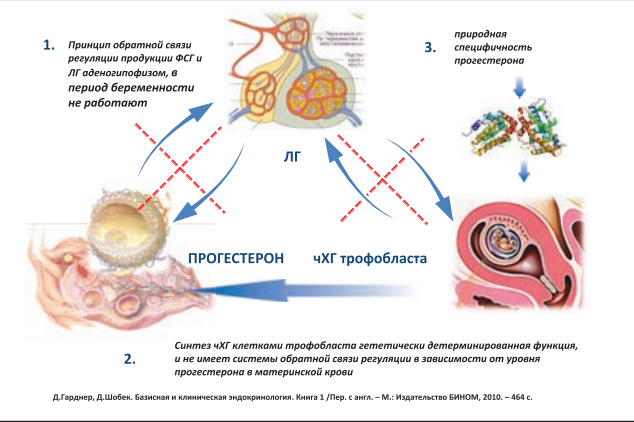


Рис. 4. Особенности гормональных изменений во время беременности

овуляции необходима в 10 раз меньшая доза дидрогестерона, чем прогестерона?

Таким образом, все гестагены и прогестерон способны подавлять овуляцию, соответственно, данное правило должно распространяться и на другие гестагены, назначаемые во время беременности, а не только на прогестерон.

Следующая ремарка: «Говорят, что, в отличие от дидрогестерона, прогестерон способен подавлять выработку собственного прогестерона. Причина: обратная отрицательная связь с ФСГ и ЛГ».

Однако есть законы физиологии, согласно которым, во время беременности работают иные механизмы регулирования синтеза прогестерона. Классические петли обратной связи регуляции продукции фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ) аденогипофизом, связанные с колебаниями уровня половых стероидов в крови, в период беременности не работают (рис. 4). После имплантации гормональным стимулятором функции желтого тела становится человеческий хорионический гонадотропин трофобласта, а затем плацента.

Концентрация прогестерона в плазме материнской крови прогрессивно повышается в течение всей беременности, и его продукция не зависит от факторов, которые обычно регулируют стероидные синтез и секрецию в менструальном цикле.

Если бы во время беременности работал принцип обратной отрицательной связи в отношении прогестерона, его рост до 39-й недели был бы невозможен.

Отдельным пунктом хочется выделить «ненужные метаболиты» прогестерона. Кто может сказать, что есть что-то лишнее в гормоне, который создала природа для сохранения беременности?

Все метаболиты имеют большое значение для физиологического течения беременности и выполняют необходимые функции для ее пролонгирования, особенно важны токолитический и нейрорепротекторный эффекты.

Токолитический эффект прогестерона на поздних сроках беременности стал одним из самых частых вопросов в докладах на международных конгрессах.

Токолитический эффект прогестерона обеспечивается рядом механизмов:

- снижением чувствительности миомерия к окситоцину;
- снижением синтеза простагландинов;
- блокированием рецепторов окситацина и ускоренное их разрушение;
- препятствованием преждевременному сглаживанию шейки матки;
- блокированием образования в миомерии межклеточных контактов (gap junctions), необходимых для обеспечения полноценных координированных сокращений;

- подавлением экспрессии генов, отвечающих за сократительную активность миомерия, и активированием генов, участвующих в синтезе оксида азота (NO) — мощного эндогенного миорелаксанта.

В последнее время можно встретить ряд работ, показывающих, что и гестагены также могут влиять на синтез азота, это общее свойство всех гестагенов, как и иммуномодулирующий эффект, который, подобно прогестерону, свойственен данной группе. Наибольшее количество работ в этом направлении провела венгерский иммунолог Зекерес Барто, которая всего лишь показала, что дидрогестерон подобно прогестерону может повышать индукцию ПИБФ (прогестерон индуцированного блокирующего фактора), который препятствует отторжению наполовину чужеродного плода для матери (Gynecological endocrinology 2001, V15, p43).

Метаанализ Роберто Ромеро (2012 г.) показал, что рутинное назначение вагинальных форм прогестерона у женщин из групп риска снижает частоту наступления преждевременных родов практически в 2 раза и обеспечивает снижение общего

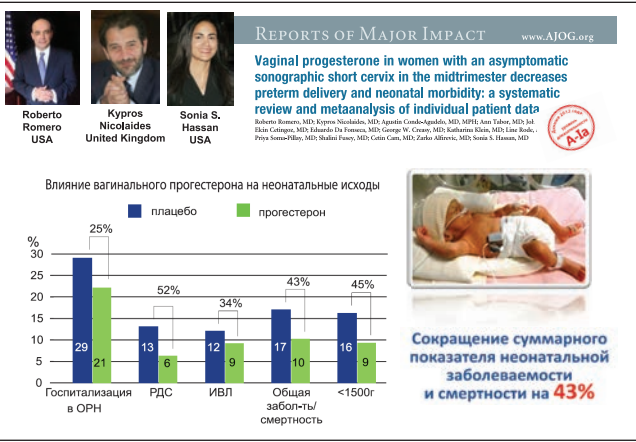


Рис. 5. Влияние вагинального прогестерона на показатели неонатальной заболеваемости и смертности

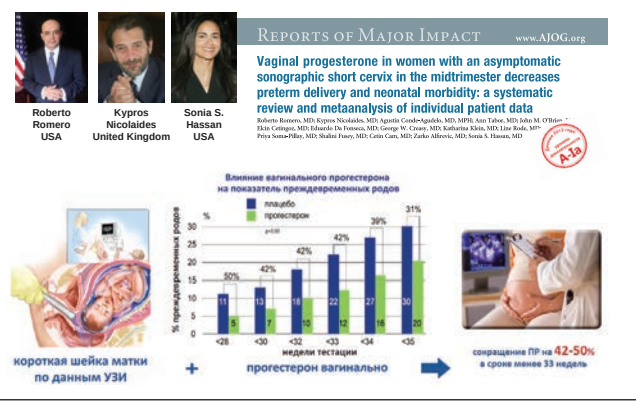


Рис. 6. Влияние вагинального прогестерона на показатель преждевременных родов

показателя неонатальной смертности (уровень показателей I-a) (рис. 5-6).

В метаанализ вошли несколько исследований с назначением Утрожестана женщинам из групп риска с рутинным назначением на ночь 100 и 200 мг (Da Fonseca. Am J Obstet Gynecol. 2003 Feb; 188 (2): 419-24.1. Eduardo B. Fonseca 2007. The new England journal of medicine).

По пероральным гестагенам на сегодняшний день таких данных нет — разве это не весомый аргумент в пользу назначения естественного прогестерона, который является препаратом выбора репродуктологов на протяжении многих лет во всем мире?

Разве не важен токолитический эффект и на ранних сроках сохранения беременности?

А главное, следует опираться на доказательную базу, которую приводят международные эксперты. Они обобщают и анализируют информацию, делятся ею между собой и всем медицинским сообществом для достижения максимальной эффективности и безопасности в сфере репродуктивной медицины.

Назначение Утрожестана на этапе прегравидарной подготовки, ранних сроках и возможность его использования на поздних сроках позволяют соблюдать принцип преемственности терапии естественным гормоном беременности.

Хочу также отметить, что в инструкции по применению лекарственных средств всегда указана молекула (международное непатентованное название): в инструкциях прогестеронов указана молекула «прогестерон», а в инструкциях синтетических гестагенов — название той молекулы, которая является действующим веществом в этом препарате, которое может быть производным, но не идентичным прогестерону.

