

# Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, профилактике и лечении ее осложнений

**В. Ф. Нагорная**

Одесский национальный медицинский университет

Эндокринная гинекология, №5 (13), 2013. Печатается с сокращениями

В механизмах благополучного наступления, течения и завершения беременности основная роль отводится прогестерону. В акушерской практике для поддержания беременности при дефиците прогестерона назначают аналоги прогестерона – прогестины. В Украине для этого применяют прогестерон, микронизированный прогестерон, дидрогестерон. Анализ отдаленных результатов применения гестагенов во время беременности, который выдерживает критерии научно-доказательной медицины, из всех гестагенов проведен только относительно дидрогестерона. Основное показание для применения дидрогестерона в акушерской практике – лечение и профилактика невынашивания беременности.

**Ключевые слова:** беременность, невынашивание беременности, прогестерон, дидрогестерон.

В механизмах благополучного наступления, течения и завершения беременности основная роль отводится ряду гормонов, среди которых известны стероидные и прежде всего прогестерон, который является основным протектором беременности.

До 7 нед источником прогестерона является желтое тело яичника. С первых недель беременности содержание гормона превышает его уровень во II фазе менструального цикла. Для обеспечения полноценной овуляции необходимо 10 нг/мл прогестерона, на 5-й день беременности его уровень повышается до 25 нг/мл, а в конце 28-й недели – до 130 нг/мл. К 5–7-й неделе функция желтого тела снижается (первое снижение уровня прогестерона). Плацента к этому времени морфологически и функционально незрелая и не вырабатывает достаточного количества прогестерона, поэтому первые признаки угрозы прерывания появляются чаще всего именно в 5–7 нед. Второе более выраженное снижение уровня прогестерона наблюдается в 8–9 нед, а при недостаточности лютеиновой фазы ранее этого срока. Необходимый для поддержания беременности уровень прогестерона плацента обеспечивает в более поздние сроки (10–12 нед). В эти сроки содержание прогестерона в тканях миометрия в 3 раза выше, чем в плазме крови матери [1].

Наиболее часто беременность прерывается при эндокринных формах невынашивания в сроке с 7–9 до 12 нед. Передача функции продукции прогестерона от яичника к плацентарным структурам (синцитиотрофобласт) и характерные для нее снижения продукции прогестерона называют «лютеоплацентарной сменой (сдвигом)» [2].

Известно, что содержание прогестерона в плазме крови женщин с физиологической беременностью в 2 раза выше, в тканях матки в 200 раз выше, количество рецепторов прогестерона и эстрадиола в цитозольных и ядерных фракциях значительно выше, чем при невынашивании [3].

Прогестерон в плазме превращается в деоксикортикостерон, дидропрогестерон и в конечном счете – в альдостерон,

кортизол <--> кортизон и через промежуточные продукты метаболизируется в андростендион – тестостерон – эстрадиол и в случае метаболизма с участием 5 $\alpha$ -редуктазы превращение идет от тестостерона через более агрессивный андрогенный метаболит дегидротестостерон в эстрон. Таким образом, образовавшийся из холестерина прогестерон через промежуточные продукты под влиянием специальных для каждого этапа метаболизма энзимов превращается в стероидные гормоны (эстрогены, андрогены, кортикостероиды) [4].

Плацента продуцирует все белковые гормоны, каждый из которых соответствует определенному гипофизарному или гипоталамическому гормону и имеет аналогичные биологические и иммунологические свойства. Гипофизарным гонадотропным гормонам в плаценте соответствуют хорионический гонадотропин (гормон беременности), хорионический соматомаммотропин, хорионический тиреотропин, плацентарный кортикотропин, гонадотропный рилизинг-гормон, тиреотропный рилизинг-гормон и соматостатин.

Контроль гормонпродуцирующей функции плаценты осуществляет хорионический гонадотропин и многочисленные факторы роста [1, 6]. Таким образом, плацента превращается в самостоятельный гормонпродуцирующий орган. Только в последние годы стало известно, что прогестерон продуцируется также мозгом плода.

Метаболиты прогестерона обуславливают гипертермию, которая во II фазе наблюдается в первые 100 дней беременности, пока функционирует желтое тело. Далее показатель ректальной температуры не может быть маркером прогестероновой насыщенности, возможно потому, что секретируемый плацентой прогестерон быстро подвергается метаболизму и его циркулирующие количества остаются очень небольшими.

Продуцирование прогестерона прогрессивно возрастает и к концу беременности достигает 300 мг/сут, а выделение прегнандиола не превышает 50 мг. Определение прегнандиола в моче отражает с большой точностью как секрецию, так и экскрецию прогестерона, и может служить маркером функционального состояния плаценты [4, 7].

Известные на сегодня **функции эндогенного прогестерона в подготовке организма женщины к беременности и в ее обеспечении** сводятся к следующим механизмам.

1. Прогестерон готовит эндометрий к имплантации, обеспечивая его секреторную трансформацию. Продукция прогестерона начинается в предовуляторный период. Прогестерон усиливает активность протеолитических энзимов, вместе с простагландинами участвует в разрыве стенки фолликула. Вызванный прогестероном пик фолликулостимулирующего гормона способствует выходу ооцита из фолликула путем превращения плазминогена в протеолитический энзим плазмин, обеспечивая достаточное количество рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) для нормального развития лютеиновой фазы [1].

Пик прогестерона в менструальном цикле наблюдается на 8-й день после пика ЛГ, овуляция наступает через 16–24 ч после выброса ЛГ в середине цикла [8, 9]. **Секреция прогестерона носит импульсный характер [9], поэтому определение его содержания в крови для прогноза исхода беременности ненадежно. Кровь может быть взята на пике или минимуме секреции и результаты будут 10-кратно различаться [8].**

Низкие уровни прогестерона могут указывать на нарушение течения беременности также в связи с хромосомными aberrациями и др., могут быть скорее частью механизма, чем причиной невынашивания беременности [10].

Предиктором угрозы прерывания до 12-й недели может быть низкий пульсовой индекс при доплерометрии маточных и спиральных артерий [8, 9].

На 18–19-й день цикла наступает кульминационная точка развития секреторного эндометрия – рецептивность эндометрия. Данный короткий период называют «окном имплантации», обычно это 7-й день после оплодотворения, когда бластоциста имплантируется в подготовленную децидуальную слизистую оболочку.

2. Способствует децидуализации эндометрия. Децидуальные клетки участвуют в механизмах полноценной инвазии трофобласта [14].

3. Влияет на биосинтез релаксина в желтом теле и децидуальной ткани. Релаксин способствует созреванию фолликулов, овуляции, имплантации.

4. Ингибирует активность простагландинов путем угнетения их предшественника – арахидоновой кислоты.

5. Уменьшает плотность и экспрессию рецепторов к окситоцину, предупреждая сокращения миометрия.

6. Регулирует, снижает поступление кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток, тем самым ингибируя прохождение электрического импульса, побуждающего матку к сокращению.

7. Однако основной механизм, способствующий сохранению беременности, открыт совсем недавно и связан с иммунологическими особенностями беременности – прогестероиндуцированным блокирующим фактором (PIBF). Последний вырабатывается в присутствии достаточного количества прогестерона и препятствует отторжению плодного яйца, которое содержит чужеродные для матери отцовские антигены, являясь по сути аллотрансплантатом [14, 15].

Иммунные механизмы, сохраняющие или прерывающие беременность, запускаются на 6–7-й день после зачатия (окно имплантации). Процесс имплантации оберегается PIBF, продукция которого, в свою очередь, контролируется эндогенным прогестероном.

Под влиянием стресса снижается продукция PIBF.

8. Способствует дозозависимой релаксации плацентарных артерий через активацию эндотелиальной NO-синтазы и последующей продукции оксида азота (NO-эндотелий релаксирующего цитокина). Благодаря такому эффекту NO снижает резистентность сосудов, обеспечивает необходимый маточно-плацентарный кровоток. **При дефиците прогестерона снижается продукция NO, спазмируются сосуды системы мать–плацента–плод, нарушается циркуляция крови в них и развивается с ранних сроков гестации первичная плацентарная дисфункция**, в результате беременность может прерваться [17].

### Роль метаболитов прогестерона в индукции осложнений беременности

В результате промежуточного обмена прогестерона внутри клеток образуется ряд активных метаболитов, отличающихся своими свойствами от прогестерона, и индуцирующих некоторые осложнения беременности [2]:

– временная резистентность к инсулину, временное изменение концентрации циркулирующей глюкозы;

– проявление глюкокортикоидной активности, стимуляция глюконеогенеза, образование глюкозы из неуглеводных источников и торможение влияния инсулина на материнские ткани (антагонист инсулина). Таким образом, прогестерон во время беременности запускает механизмы формирования гестационного диабета [2];

– релаксация гладкомышечной ткани не только матки, но и желчевыводящих путей, кишечника, гипокинезия желчных ходов ведет к развитию внутрипеченочного холестаза, нарушению пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку, возможному поступлению желчи в окружающую ткань с некрозом гепатоцитов [20]. Среди факторов, способствующих возникновению или обострению пиелонефрита во время беременности, наиболее значимое место отводится прогестерону: гипокинезия, стаз, инфицирование. Релаксация, гипокинезия кишечника обуславливает констипационный синдром беременных;

– метаболиты, прогестерон (аллопрегнанолон и прегнанолон), являясь агонистами  $\gamma$ -оксимасляной кислоты, связываются с ее рецепторами в структурах мозга, обладают гипнотическим, анксиолитическим эффектом. Благодаря свойствам аллопрегнанолона вызывать противоположные эффекты (бессонница, агрессия или сонливость) развивается клиническая картина предменструального синдрома [2, 21–23];

– прогестерон обладает слабым минералокортикоидным эффектом, связанным с действием его метаболита 11-дезоксикортикостерона. Уровень последнего в крови повышается за счет прогестерона из плаценты и из некоторых продуктов (21-гидроксипрегнанолон), поступающих от плода. Являясь предшественником альдостерона, он обеспечивает масталгию, отеки, снижение диуреза, головную боль перед менструацией, а во время беременности – отечный синдром, гипертензию. Сам по себе прогестерон является агонистом альдостерона, его метаболиты через оксид азота способствуют снижению сосудистого сопротивления, однако некоторые его метаболиты обладают противоположным эффектом.

Следует полагать, что **препараты гестагенов, биоидентичные эндогенному прогестерону, будут обладать теми же свойствами, обусловленными действием его метаболитов.**

Низкое содержание эндогенного прогестерона на ранних сроках гестации приводит к развитию прогестеронзависимых клинических проблем беременности:

– самопроизвольный привычный аборт;

– преждевременные роды;

– привычное невынашивание;

– гипертензия беременных (преэклампсия) [16, 17, 25] – нарушение гестации с нарушением маточно-плацентарного кровотока, способствующее развитию первичной плацентарной дисфункции, с развитием эндотелиальной дисфункции.

**Основные причины – механизмы самопроизвольного прерывания беременности:**

– недостаточность желтого тела беременности при первичном снижении содержания прогестерона или прогестерона/эстриола на 4–5-й неделе гестации или при вторичном снижении вплоть до 11-й недели;

– регресс гиперстимулированных яичников со снижением прогестерона и эстрадиола вплоть до 11-й недели гестации. Индукция беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий неизбежно сопровождается недостаточностью лютеиновой фазы, связанной с использованием агонистов или антагонистов гонадотропного рилизинг-гормона и с аспирацией большого количества гранулезных клеток при получении ооцитов, что нарушает полноценное развитие желтого тела;

– недостаточный лютеоплацентарный сдвиг прогестерона;

– недостаточность трофобластной и плацентарной функции при отстающем повышении уровня прогестерона в период с 11-й по 20-ю неделю гестации [2, 16, 18].

Риск невынашивания значительно повышается при:

- возрасте старше 33 лет;
- низком индексе массы тела (<20);
- низком уровне прогестерона в сыворотке крови (<12 нг/мл); преимущественно в начале аборта.

В акушерской практике для поддержки беременности при дефиците прогестерона применяют аналоги прогестерона – прогестины.

Ранее для поддержки беременности и лечения угрожающего прерывания беременности применяли инъекционный масляный раствор прогестерона, однако его введение не рекомендовалось до 16 нед, потому что, как полагают, он обладает слабым вирулизирующим действием на плод [26].

Прогестерон связывается с прогестероновыми, минералокортикоидными и кортикостероидными рецепторами.

Следует помнить, что **все препараты во время беременности следует применять по строгим показаниям. Важным принципом безопасного материнства является разумная рациональная демедикализация беременности.**

Применяемые сегодня в практике гестагены отличаются:

- активностью;
- метаболитами;
- гормональным профилем;
- способностью связываться с разными рецепторами (рецепторами только к прогестерону или еще к эстрогенам, андрогенам);
- биологическими эффектами, клиническими эффектами местного и системного действия;
- отличием эффектов в зависимости от пути введения (инъекционный, пероральный, вагинальный, в форме таблеток, гелей, капсул) и доз.

**В Украине в акушерской практике применяют:**

- прогестерон – масляный раствор прогестерона 1%, 2,5% для внутримышечных инъекций 1 мл (10 мг);
- микронизированный прогестерон (50, 100 и 200 мг) для вагинального и перорального введения;
- дидрогестерон в таблетках (10 мг) для перорального применения.

### Производство прогестинов

Микронизированный прогестерон и дидрогестерон производят из сырья ямса и сои с той лишь разницей, что для получения дидрогестерона сырье после микронизации дополнительно обрабатывают ультрафиолетовыми лучами. По сути, оба эти препарата условно можно было бы назвать натуральными, какими они являются, поскольку их получают в результате экстракции из натурального сырья. Микронизированный прогестерон, формула которого идентична эндогенному прогестерону, называется биоидентичным. Прогестероны для медицинского применения обладают свойствами эндогенного прогестерона, но отличаются используемыми дозами. Дидрогестерон представляет собой ретропро-

гестерон, который повторяет все свойства эндогенного прогестерона, необходимые для поддержания беременности, но лишен нежелательных для беременности эффектов прогестерона (антигонадотропного, антиэстрогенного, глюкокортикоидного, антиминералокортикоидного).

Прогестины повторяют свойства эндогенного прогестерона, однако существенно отличаются используемыми дозами.

Группа синтетических прогестинов многочисленная, они отличаются своими биологическими эффектами (таблица).

Как видно из данных таблицы, гормональные эффекты синтетических прогестинов разные, а поэтому, анализируя, их нельзя объединять в одну группу, перенося существующие эффекты одних прогестинов на всю группу, тем более что в акушерстве применяют только прогестерон и дидрогестерон.

Прогестерон, его аналоги и дидрогестерон нашли очень широкое применение в акушерской практике для лечения невынашивания беременности. **Настоящая публикация основана на данных Кокрановских обзоров, исследований, клинических наблюдений ряда зарубежных клиник, результатов исследований авторитетных в этой области специалистов и касается применения дидрогестерона (препарат Дуфастон).**

В Украине препарат впервые зарегистрирован в 1998 г., регулярно был перерегистрирован и рекомендован в акушерской практике для лечения угрожающего аборта и привычного невынашивания, а также для профилактики привычного невынашивания, обусловленного прогестероновой недостаточностью [28]. Дидрогестерон применяют в 106 странах мира, зарегистрирован согласно национальным процедурам и локальным требованиям каждой из стран [29].

В США, Канаде, Германии, Скандинавии всю группу гестагенов, в том числе и дидрогестерон, не применяют для лечения угрожающего аборта.

Дидрогестерон не обладает тератогенным или другим неблагоприятным влиянием на плод при использовании в рекомендуемых терапевтических дозировках. С 1977 по 2008 год около 38 млн женщин принимали дидрогестерон, из них 10 млн – во время беременности. За этот период было сообщено о 28 случаях врожденных пороков развития плода, которые не имели причинно-следственной связи с применением дидрогестерона [29]. Все пациентки принимали комбинированные оральные контрацептивы на фоне наступившей беременности. В контрольной группе, не принимавшей дидрогестерон, врожденные пороки развития плода встречались с той же частотой, что и в группе его приема [28].

На сегодня наиболее тщательный анализ отдаленных результатов применения гестагенов во время беременности, выдерживающий критерии научно-доказательной медицины, из всех гестагенов проведен только относительно дидрогестерона.

Таблица

**Биологическая активность прогестерона и синтетических прогестинов (Schindler et al., 2003)**

Эффекты прогестинов	Прогестерон	Дидрогестерон	Левоноргестрел	Норэтистерон
Прогестагенный	+	+	+	+
Антигонадотропный	+	-	+	+
Антиэстрогенный	+	+	+	+
Эстрогенный	-	-	-	+
Андрогенный	-	-	-	+
Антиандрогенный	-	-	-	-
Глюкокортикоидный	+	-	-	-
Антиминералокортикоидный	+	-	-	-

Последний систематический анализ применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности опубликован профессором Говардом Карпом (Израиль) в 2012 г. [8]. Автор проанализировал 21 публикацию о терапии дидрогестероном у 1380 пациенток, из которых 5 публикаций (660 пациенток) носили характер рандомизированных исследований и соответствовали критериям мета-анализа. Оценку безопасности проводили по данным всех 22 исследований. Обзор информации о врожденных пороках, ассоциированных с применением дидрогестерона в период беременности, показал, что нет причинно-следственной связи между приемом препарата в период беременности и пороками развития у детей. Анализ G. Capr – пример очень ответственного анализа «причина-следствие» в эффекте препаратов [30–33].

Если говорить об эффективности, то **применение дидрогестерона снижает вероятность прерывания беременности по сравнению с контролем на 47% и снижает частоту спонтанных абортов на 11%.** У женщин, получавших микронизированный прогестерон вагинально, не отмечалось статистически значимого снижения частоты спонтанных абортов по сравнению с группой плацебо (относительный риск [ОР] 0,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,17–1,3) в то время как пероральный прогестерон был эффективен (ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,84).

*Основным показанием для применения дидрогестерона в акушерской практике является лечение и профилактика невынашивания беременности.*

Следует подчеркнуть, что гестагены показаны в случае привычного невынашивания, в основе которого в подавляющем большинстве случаев лежит лютеиновая недостаточность, и не показаны при спонтанном невынашивании (прерывании первой в жизни беременности), причиной которого в подавляющем количестве наблюдений являются хромосомные нарушения [8, 34].

Сегодня принята тактика отказа от лечения спонтанного прерывания первой беременности до 10-й недели у женщины, не имеющей недостаточности лютеиновой фазы в анамнезе [1, 32, 33, 35].

Наоборот, при привычном невынашивании применение гестагенов сопровождается существенным снижением частоты самопроизвольных выкидышей (ОШ 3,9; 95% ДИ 0,17–0,91). По данным этого же анализа, положительный эффект прогестагенов не зависел от способа их введения (*per os*, внутримышечно, интравагинально) [32, 34].

Ниже представлена краткая характеристика применяемых в акушерской практике прогестинов.

**Масляный раствор прогестерона [36]:**

- оказывает прогестагенное действие;
- уменьшает возбудимость и сократимость мышцы матки и маточных труб;
- индуцирует лактацию;
- увеличивает запасы жира, стимулируя протеинлипазу;
- повышает утилизацию глюкозы;
- повышает базальные и стимулированные уровни инсулина;
- способствует накоплению в печени гликогена;
- повышает выработку альдостерона (повышение АД?);
- увеличивает выведение азота с мочой;
- выводится в виде конъюгированного прегнандиола (невозможно при лечении контролировать уровни эндогенного прогестерона) с мочой – 60%, с желчью – 10%;
- доза для внутримышечного, подкожного введения – 10–25 мг (1 мл 1% или 2,5% раствора, 1 раз в день или через день до 20 нед) (по данным Компендиума).

Микронизированный прогестерон [36] обладает свойствами эндогенного прогестерона с некоторым отличием эффектов в зависимости от пути введения.

**Микронизированный прогестерон (пероральная форма) [17, 18, 36]:**

- показан при угрозе преждевременных родов – 600–1200–1600 мг перорально [36];
- быстро метаболизируется в печени;
- терапевтическая доза в 10–20 раз выше масляного раствора, хотя формула у одного и другого одинаковая;
- доза 600–900 мг и более у женщин во II–III триместре беременности может вызвать значительную метаболическую нагрузку, появление печеночных нарушений холестатического типа, что требует постоянного контроля функции печени [36];
- не исключается тромбоэмболический риск [36];
- снижает возбудимость и сократимость мышц матки и маточных труб;
- рекомендуется до 36-й недели беременности;
- основной метаболит – прегнандиол.

**Микронизированный прогестерон (интравагинальная форма):**

- биодоступность более высокая, чем при пероральном введении;
- индивидуальные колебания в плазме и концентрация более стабильны, чем при пероральном применении;
- согласно локальной инструкции к применению данная форма не показана для профилактики или лечения преждевременных родов [36].

Согласно инструкции к применению микронизированного прогестерона в Украине его интравагинальная форма не может быть использована при кровянистых выделениях, кровотечениях, а также после 12-й недели гестации [34, 8].

**17-Оксипрогестерона капронат [17, 18]:**

- синтетический гестаген;
- имеет слабый антигонадотропный эффект;
- не оказывает андрогенного действия;
- не участвует в стероидогенезе;
- не связывается с рецепторами эстрогенов, андрогенов;
- не метаболизируется. Это свойство препарата исключает непредсказуемые эффекты. 17-оксипрогестерона капронат не применяется с целью поддержки беременности в Украине;
- противопоказан на ранних сроках беременности [37].

Снижает частоту преждевременных родов у женщин с высоким риском развития преждевременных родов, если назначается после 16-й недели [37];

по данным некоторых авторов, может вызывать аномалии развития половой системы плода, вирусизацию, изолированные случаи транзиторного паркинсонизма у матери, обструкцию артериол сетчатки [37–39].

**Дидрогестерон [2, 17, 18, 28, 40, 41, 42]:**

- синтетический аналог прогестерона, химическая структура – ретропрогестерон;
- обладает более высокой биодоступностью, чем микронизированный прогестерон;
- терапевтическая доза – в 10–20 раз меньше, чем у микронизированного прогестерона;
- метаболическая нагрузка значительно меньше, чем у микронизированного прогестерона;
- высокая селективность (связывается только с прогестероновыми рецепторами);
- рекомендуется до 20-й недели беременности;
- относительное связывание с прогестероновыми рецепторами более высокое (75%), чем у прогестерона (50%).

Дидрогестерон имеет только один метаболит – 20-дигидродидрогестерон, который не обладает андрогенными и эстрогенными эффектами.

Дидрогестерон является высокоселективным прогестагеном. Из всех стероидных рецепторов он взаимодействует

только с прогестероновыми, не ингибирует овуляцию в дозе до 30 мг [49], не имеет андрогенной, эстрогенной или минералокортикоидной активности и не превращается в эстрогены или андрогены [2, 41].

Г.Т. Сухих и соавторы [26, 41, 42] приводят результаты полногеномного исследования транскрипционных эффектов активации прогестероновых андрогенных и эстрогеновых рецепторов. Эти три типа рецепторов активируют существенно разные группы генов. Активация генов отвечает за физиологические эффекты эндогенного прогестерона [41, 42].

Из всего ряда прогестагеновых препаратов, применяемых во время беременности, доказанным воздействием на увеличение продукции РИВФ обладает только дидрогестерон.

Для правильной половой дифференцировки плода принципиальное значение имеет взаимодействие с андрогеновыми рецепторами эндогенных андрогенов (у плода мужского пола). **Для применяемого во время беременности гестагена принципиальное значение имеют высокая селективность препарата и полное отсутствие взаимодействия препарата или его метаболитов с рецепторами к тестостерону или эстрогенам, т.е. полная предсказуемость его действия.** Если будут связаны андрогеновые рецепторы, собственный эндогенный тестостерон не работает, что ведет к развитию аномалий репродуктивной системы [40].

Применение неселективных прогестинов, повышенных доз прогестинов, метаболиты которых преобразуются в агонисты андрогеновых или эстрогенных рецепторов и активируют непрогестероновые рецепторы, приведет к вмешательству в экспрессию около 2400 генов, в то время как для поддержания беременности прогестерон активирует только 1800 генов. **Селективность взаимодействий прогестинов со стероидными рецепторами – фундаментальный фактор, определяющий спектр побочных эффектов препарата.**

Дидрогестерон не приводит к активации рецепторов андрогенов вследствие специфической адаптации всей структуры стероидсвязывающего домена рецепторов к молекуле дидрогестерона [44].

#### **Доза гестагена имеет большое значение!**

Имеет также большое значение доза препарата. Прогестерон при избыточном его употреблении неизбежно будет вызывать побочные эффекты. Это обусловлено тем, что прогестерон является основным промежуточным продуктом в синтезе практически всех остальных стероидных гормонов и прежде всего андрогенов и эстрогенов. Следовательно, высокие его дозы будут увеличивать риск развития нарушений развития плода вследствие систематических нарушений экспрессии генов.

Парадоксально, но в повышенном количестве даже так называемый натуральный прогестерон будет вызывать побочные эффекты, потому что прогестерон – основа синтеза всех остальных стероидов и его метаболиты неизбежно будут активировать андрогенные и эстрогенные рецепторы [40]. Побочные эффекты при использовании высоких доз прогестерона неизбежны. **Назначение прогестерона в дозе 600–1000 мг/сут является нарушением всех фармакологических и этических норм [41,42].**

Дидрогестерон отличается от других гестагенов своими метаболитами: дидрогестерон – 20-дигидродидрогестерон; микронизированный прогестерон – прегнандиол, прегнанолон, 17-гидроксипрогестерон – 20 $\alpha$ -дигидропрогестерон [40]. Чем больше метаболитов, тем выше риск побочных эффектов. Важным моментом в фармакокинетике дидрогестерона является отсутствие 17-гидроксирования, и это одна из причин отсутствия у препарата андрогенной активности [43].

Терапевтическое действие дидрогестерона связано с рядом его фармакологических эффектов. Одним из наиболее значимых, повторяющих действие эндогенного прогестерона, является иммунный механизм: дидрогестерон усиливает биосинтез РИВФ лимфоцитами и децидуальной тканью, тем самым блокируя активность субпопуляции натуральных киллеров, Th<sub>1</sub>-клеток, обеспечивая Th<sub>2</sub>-цитокинный ответ, направленный на сохранение беременности. Исследования, проведенные в Венгрии J. Zchekeres-Barto, запатентованы и касались из группы гестагенов только дидрогестерона [2, 14, 15, 16, 44].

В мире накоплен большой клинический опыт эффективного применения дидрогестерона при привычном невынашивании, вызванном разными причинами, где лютеиновая недостаточность может быть вторичной [1, 50, 51].

В настоящее время **дидрогестерон в акушерстве применяется при следующей патологии [1]:**

1. Привычное невынашивание, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы: на этапе подготовки к беременности в течение 2–3 циклов фемостон 2/10 в течение цикла с дуфастоном по 10 мг 2 раза в сутки с 14-го дня цикла. Терапия дуфастоном 10 мг 2 раза в сутки продолжается при наступлении беременности до 20-й недели; особенно важна поддержка дуфастоном в период 5–9-й недель. При симптомах угрозы прерывания в 1-е сутки одномоментно 40 мг и по 10 мг три раза через 6 ч (40 мг + 10 мг + 10 мг + 10 мг), в последующие дни 10 мг 3 раза в сутки до исчезновения симптомов угрозы с переходом на 10 мг 1 раз в сутки до 20-й недели [1].

2. Привычное невынашивание, обусловленное хроническим эндометритом. При подготовке к беременности – дидрогестерон с 14-го по 26-й дни 2–3-го цикла, продолжить во время беременности 10 мг 2 раза в сутки [1, 34].

3. Привычное невынашивание, обусловленное тромбофилией, – дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки до 16-й недели [1].

4. Привычное невынашивание, связанное с сенсбилизацией к прогестерону, – 10 мг 2 раза в сутки [1, 51].

5. Невынашивание, связанное с аллоиммунными нарушениями – 2–3 цикла на этапе подготовки и 10 мг 2 раза в сутки до 16 нед [1].

6. Угроза прерывания с наличием ретрохориальной гематомы – 10 мг 3–4 раза в сутки до остановки кровотечения с последующим снижением дозы до 10 мг 2 раза в сутки [1, 50].

Отсутствие у дидрогестерона минералокортикоидного эффекта снижает вероятность задержки натрия и развития отечного синдрома, тогда как 11-дезоксикортикостерон, один из метаболитов прогестерона, проявляет минералокортикоидный эффект [2].

Дидрогестерон не влияет на гемостазиологические показатели. Параллельно с этим происходит релаксация сосудов за счет оксида азота, профилактика эндотелиальной дисфункции, снижается риск тромбообразования и развития других сосудистых нарушений в маточно-плацентарном кровотоке, которые запускают порочный патофизиологический круг, приводящий к развитию преэклампсии. **Назначение дидрогестерона на ранних сроках беременности, когда формируются механизмы позднего гестоза, предупреждает плацентарную дисфункцию и преэклампсию.**

Целью исследования, проведенного в различных штатах США с октября 1997 по декабрь 2000 г., явилось определение риска развития гипоспадии на фоне применения прогестинов [70]. В анализ «случай-контроль» включены 502 случая диагностированной гипоспадии II–III степени («случай») и 1286 мальчиков, родившихся без мальформации («контроль»). Препараты прогестинов, которые принимали женщины, включали контрацептивы, гель или крем, вагинальные суппозитории, прометринум (препарат прогестеро-

на), медроксипрогестерона ацетат и другие препараты прогестерона (неуточненные). 42 матери из группы «случай» (8,4%) и 31 мать из группы «контроль» (2,4%) сообщили о применении прогестина во время беременности после зачатия в сроке от 4 до 14 нед (ОШ 3,7, 95% ДИ 2,3–6,0). Данное исследование установило, что применение прогестинов во время беременности ассоциировалось с повышением риска развития гипоспадии II–III степени. В США во время проведения названного популяционного исследования (1997 г.) препарат Дуфастон не был зарегистрирован Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA).

### Выводы

1. Прогестины являются эффективными в профилактике привычного невынашивания, лечении угрозы прерывания беременности, связанной с лютеиновой недостаточностью.
2. Дидрогестерон – высокоселективный прогестин, обладающий иммуномодулирующим эффектом через продук-

### Эндогенний прогестерон і прогестини у забезпеченні фізіологічної вагітності, профілактики та лікуванні її ускладнень В.Ф. Нагорна

У механізмах благополучного настання, перебігу та завершення вагітності основна роль належить прогестерону. В акушерській практиці для підтримки вагітності при дефіциті прогестерону призначають аналоги прогестерону – прогестини. В Україні для цього застосовують: прогестерон, мікронізований прогестерон, дидрогестерон. Аналіз віддалених результатів застосування гестагенів під час вагітності, що витримує критерії науково-доказової медицини, з усіх гестагенів проведений тільки щодо дидрогестерону. Основне показання для застосування дидрогестерону в акушерській практиці – лікування і профілактика невиношування вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування вагітності, прогестерон, дидрогестерон.

цію PIBF – фактора, предупреждающего отторжение плодного яйца, способствующего нормализации кровотока в фетоплацентарном комплексе, предупреждающего плацентарную дисфункцию, преэклампсию через продукцию оксида азота.

3. Дидрогестерон может применяться на этапе подготовки к беременности, на ранних сроках и до 20-й недели беременности.

4. В рекомендуемых дозах дидрогестерон совершенно безопасен для плода и матери, побочные эффекты не зарегистрированы.

5. Не рекомендуется назначать прогестины без показаний, шаблонно.

6. Не следует назначать несколько прогестинов сразу; необходимо помнить, что большие дозы препаратов опасны для плода.

7. Не рекомендуется сохранять первую беременность в сроке до 10 нед, если причина ее прерывания неизвестна.

### Endogenous progesterone and progestins in physiological pregnancy, prevention and treatment of its complications V.F. Nagornaya

Progesterone has the main role in the mechanisms of successful pregnancy. In obstetric practice to support the pregnancy with a deficit of progesterone progestins are used (progesterone analogues). In, obstetric practices in Ukraine progesterone, micronized progesterone, dydrogesterone are used. Analysis of long-term results of administration of progestogens during pregnancy, enduring the criteria of evidence-based medicine, was performed only for dydrogesterone. The main indication for the dydrogesterone use in obstetric practice is a treatment and prevention of miscarriages.

**Key words:** pregnancy, miscarriage, progesterone, dydrogesterone.

### Сведения об авторе

Нагорная Виктория Федоровна – Одесский национальный медицинский университет, Одесский областной перинатальный центр, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного 26; тел.: (048) 750-01-77

*Список литературы находится в редакции*

# Дуфастон®

дидрогестерон

**Больше шансов  
сохранить беременность  
при угрозе прерывания\*,  
чем в случае использования  
вагинального прогестерона<sup>1-3</sup>**

\* угрожающий аборт и привычное невынашивание  
при доказанной прогестероновой недостаточности



## Показания<sup>4</sup>:

- угрожающий и привычный аборт, связанный с прогестероновой недостаточностью
- бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью
- нерегулярные менструальные циклы
- дисменорея
- эндометриоз
- Дуфастон® можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы, при дисфункциональных маточных кровотечениях, при вторичной аменорее

## Краткая информация о препарате Дуфастон®

**РУ в Украине:** UA/3074/01/01 от 14.12.2012. **Состав.** 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона. **Код АТС.** G03D B01. Гормоны половых желез и препараты, которые применяются при патологии половой системы. Производные прогестадена. Гестагены. **Применение в период беременности и кормления грудью.** Более 9 миллионов беременных женщин принимали дидрогестерон. До сих пор не обнаружено доказательств вредного воздействия дидрогестерона при применении в период беременности. Не следует принимать Дуфастон® во время кормления ребенка грудью. **Особенности применения.** В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается. Перед началом применения дидрогестерона для лечения патологического кровотечения следует выяснить причину кровотечения. В первые месяцы лечения могут возникать прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Если любое из следующих нарушений происходит впервые или ухудшается во время применения препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; появление венозной тромбоэмболии. **Дети.** Не рекомендуется назначать препарат детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что дидрогестерон и его основной метаболит дигидродидрогестерон могут метаболизироваться изоферментами цитохрома P 450. Поэтому метаболизм дидрогестерона может ускоряться при одновременной терапии с антикоагулянтами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, неvirалин, эфавиренц) и фитопрепаратами, содержащими зверобой. **Способ применения и дозы.** Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы: в течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами эстроген принимать самостоятельно в течение первых 14 дней, и в течение следующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. Дисфункциональные маточные кровотечения: 2 таблетки Дуфастон® в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дуфастон® назначается по 1 таблетке в день с 11-го по 25-й день цикла. При кистозной геморрагической метропатии назначать 1 таблетку Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Вторичная аменорея: для лечения одновременно необходимо назначить эстроген с 1-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в день. Нерегулярные менструальные циклы: длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Эндометриоз: от 1 до 3 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дисменорея: от 1 до 2 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью: 1 таблетка Дуфастон® в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного аборта. Угроза аборта: начальная доза – 4 таблетки Дуфастон®, затем по 1 таблетке каждые 8 часов. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшить. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозированной, которая оказалась эффективной. Привычный аборт: лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в день до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжить, как это описано в случае угрозы аборта. **Противопоказания.** Недиагностированное вагинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; применение эстрогенов в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; установленная гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые новообразования, зависящие от половых гормонов. **Побочные реакции.** При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: мигрень/головная боль, тошнота, менструальные расстройства, боль/чувствительность молочных желез и другие (см. в полной инструкции по медицинскому применению). **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону + 380 44 498 60 80 (круглосуточно).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

1. Pefinescu-Onciul D. Gynecological Endocrinology. 2007; 23(S1): 77-81. 2. Wahabi HA, Progesterone for treating threatened miscarriage (Review), 2011; The Cochrane Library, Issue 12. 3. B.N. Chakravarty, Oxford Journals, Human Reproduction, Vol.27, Issue suppl. 2. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон®.

За дополнительной информацией обращайтесь  
в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине:  
01032, Киев, ул. Жилианская, 110.  
Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

 **Abbott**  
A Promise for Life