

Ошиблась ли природа, создав прогестерон?

27 марта в Днепрпетровске прошла конференция с международным участием «Репродуктивное здоровье женщины»

Репродуктивная эндокринология №2 (16) апрель 2014

В данной статье изложен представленный на конференции доклад д-ра мед. наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики, проректора по научной и лечебной работе В.И. Мамчура, посвященный применению прогестерона во время беременности с позиций мировой клинической практики. Согласно международному опросу репродуктологов, при бесплодии и пролонгировании беременности у женщин с экстракорпоральным оплодотворением более 90% репродуктологов назначают вагинальные формы прогестерона, среди которых основным препаратом во всем мире является Утрожестан. Мета-анализ Роберто Ромеро 2012 года показал, что назначение вагинальных форм прогестерона снижает частоту наступления преждевременных родов у женщин групп риска и снижает показатель неонатальной смертности. Докладчиком сделан вывод, что назначение Утрожестана на этапе прегравидарной подготовки, ранних сроках беременности и возможность его использования на поздних сроках беременности позволяет соблюдать принцип преемственности терапии естественным гормоном беременности.

Ключевые слова: преждевременные роды, прогестерон, токолитическая терапия, Утрожестан.

Открыл конференцию д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики, проректор по научной и лечебной работе 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, руководствуясь рядом объективных или субъективных причин: «Что есть в отделении», «хорошо известный препарат», «рассказали коллеги», а 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.

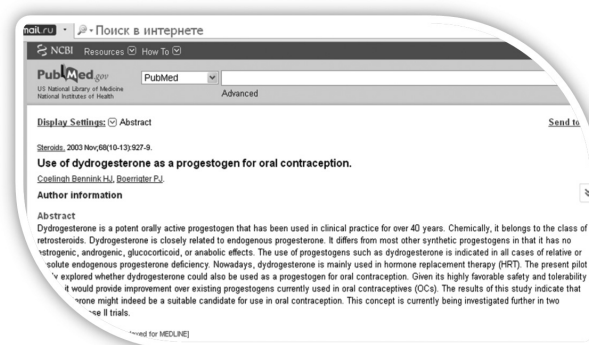
Профессор остановился на ряде дискуссионных моментов, которые возникают в последнее время в отношении прогестерона с ремаркой: «Нам говорят, что прогестерон не всасывается вагинально и что более эффективны пероральные формы гестагенов при бесплодии и сохранении беременности».

Сложно оценить значимость каждой беременности для любой женщины, желающей ее сохранить, однако несложно представить желание женщины забеременеть и сохранить беременность, если она решила 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.

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, возможно, последнего в ее жизни.

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 году. В опросе приняли участие репродуктологи с 5 континентов, 82 клиник, 284 600 циклов. Один из вопросов, который задавался: «Какие препараты вы используете для поддержки лютеиновой фазы?»

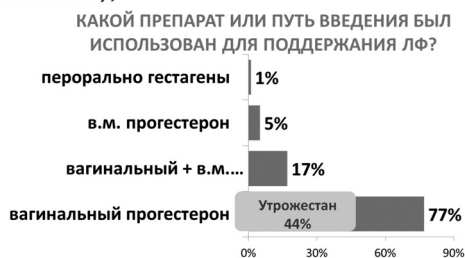
Что же ответили репродуктологи? Какие наиболее эффективные препараты, согласно последним международным стандартам, используют они в своей практике при бесплодии и пролонгировании беременности у женщин с ЭКО и другими репродуктивными технологиями? Вы можете убедиться, что более 90% репродуктологов назначали вагинальные формы прогестерона, среди которых лидирующим препаратом во всем мире является Утрожестан¹.



¹ Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. Reprod Bio med Online. 2014 Mar; 28(3): 330–5.

Результаты международного опроса репродуктологов*

(экспертов в области лечения бесплодия и сохранения беременности),



УТРОЖЕСТАН – выбор №1 репродуктологов во всем мире*



408 клиник
82 страны
5 континентов

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, мы все не химики, но, имея высшее медицинское образование, смогли бы вы сказать, что 100 мл воды будет более токсичны для печени, чем 10 мл перекиси водорода (отличие в формуле ведь несущественное)? Или 100 мл этилового спирта по сравнению с метиловым?

При этом стоит еще раз подчеркнуть то, что вы прекрасно знаете: **при пероральном приеме препаратов всегда будет первичное прохождение лекарства через печень.** Это основы физиологии, известные каждому врачу. Гормон, введенный перорально, будет проходить первичный пассаж через печень в отличие от вагинального пути введения.

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

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

Из данных 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 данная молекула могла бы использоваться в качестве орального контрацептива...

Факт подавления дидрогестероном овуляции не вызывает сомнений. Тогда из этой таблицы можно было бы сделать вывод, что для подавления овуляции необходима в 10 раз меньшая доза дидрогестерона, чем прогестерона.

Мы только что разобрались, что 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.

Однако есть законы физиологии, согласно которым, во время беременности работают иные механизмы регулирования синтеза прогестерона². Классические петли обратной связи регуляции продукции фолликуло-стимулирующего

(ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ) аденогипофизом, связанные с колебаниями уровня половых стероидов в крови, в период беременности не работают. После имплантации гормональным стимулятором функции желтого тела становится человеческий хорионический гонадотропин трофобласта, а затем плацента.

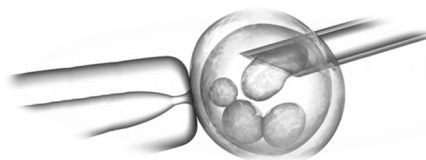
Концентрация прогестерона в плазме материнской крови прогрессивно повышается в течение всей беременности и его продукция не зависит от факторов, которые обычно регулируют стероидные синтез и секрецию в менструальном цикле.

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 остановиться на «ненужных метаболитах» прогестерона. Кто может сказать, что есть что-то лишнее в гормоне, который создала природа для сохранения беременности?

Все метаболиты важны для физиологического течения беременности и выполняют необходимые функции для ее протонгирования, особенно важны токолитический и нейропротекторный эффекты.

Перечислю только несколько фактов: в этом году заканчивается крупное международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по влиянию прогестерона на пациентов с черепно-мозговой травмой, так как в десятках ис-



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
Линестрениол	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

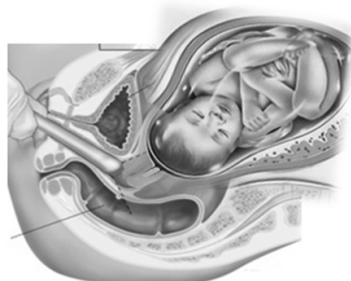
² Д. Гарднер, Д. Шобек. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Пер. с англ. – М.: Издательство БИНОМ. – 2010. – 464 с.



**Sonia S.
Hassan
USA**

Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 18–31
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/ouog.9017

Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial



следований установлена способность прогестерона повышать выживаемость людей после травм мозга за счет его нейропротекторного действия.

Токолитический эффект прогестерона на поздних сроках беременности стал одним из самых частых вопросов в докладах на международных конгрессах. Мета-анализ Роберто Ромеро 2012 года показал, что назначение вагинальных форм прогестерона у женщин из групп риска снижает частоту наступления преждевременных родов и снижение общего показателя неонатальной смертности (доказательный уровень Ia).

По гестагенам таких данных нет – разве это не весомый аргумент в пользу назначения естественного прогестерона, который является выбором репродуктологов на протяжении многих лет во всем мире? Назначение Утрожестана на этапе прегравидарной подготовки, ранних сроках и возможность его использования на поздних сроках позволяет соблюдать принцип преемственности терапии естественным гормоном беременности.

Чи помилилася природа, створивши прогестерон?

27 березня в Дніпропетровську пройшла конференція з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я жінки». У даній статті викладено представлену на конференції доповідь д-ра мед. наук, професора, завідувача кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармако-економіки, проректора з наукової та лікувальної роботи В.І. Мамчура, присвячену застосуванню прогестерону під час вагітності з позицій світової клінічної практики. Згідно з міжнародним опитуванням репродуктологів, при безплідді і пролонгації вагітності у жінок з екстракорпоральним заплідненням більше 90% репродуктологів призначають вагінальні форми прогестерону, серед яких основним препаратом у всьому світі є Утрожестан. Мета-аналіз Роберто Ромеро 2012 року показав, що призначення вагінальних форм прогестерону знижує частоту настання передчасних пологів у жінок груп ризику і знижує загальний показник неонатальної смертності.

Доповідачем зроблено висновок, що призначення Утрожестану на етапі прегравидарної підготовки, ранніх термінах вагітності і можливість його використання на пізніх термінах вагітності дозволяє дотримуватися принципу наступності терапії природним гормоном вагітності.

Ключові слова: передчасні пологи, прогестерон, токолитична терапія, Утрожестан.

Хочу також отметить, что в инструкции лекарственных средств всегда указана молекула (международное непатентованное название), и в инструкциях прогестеронов указана молекула «прогестерон», в инструкциях синтетических гестагенов – название той молекулы, которая является действующим веществом в этом препарате, которые могут быть производными, но не идентичными прогестерону.

ТО, ЧТО МЫ ЗНАЕМ СЕГОДНЯ О БЕРЕМЕННОСТИ – ЛИШЬ ВЕРХУШКА АЙСБЕРГА, ЧЬЯ ПОДВОДНАЯ ЧАСТЬ В ДЕСЯТКИ РАЗ БОЛЬШЕ, И СТОИТ ЛИ РИСКОВАТЬ, ИМЕЯ В РАСПОРЯЖЕНИИ ВОЗМОЖНОСТЬ ТЕРАПИИ БИОИДЕНТИЧНЫМ ПРОГЕСТЕРОНОМ, ИМЕЕМ ЛИ МЫ ПРАВО ОСУЖДАТЬ ПРИРОДУ И ГОВОРИТЬ, ЧТО ОНА ОШИБЛАСЬ, СИНТЕЗИРОВАВ ПРОГЕСТЕРОН, А НЕ ДРУГУЮ МОЛЕКУЛУ?

If nature mistaken, creating progesterone?

March 27 in Dnepropetrovsk a conference «Reproductive women's health» with international participation was held. This article describes a report presented at the conference by MD, Professor, Head of the Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Department, Prorector on scientific and clinical work V.I. Mamchur about the progesterone use during pregnancy from the standpoint of the world clinical practice.

According to an international survey of reproductologists, more than 90% reproductologists prescribe vaginal form of progesterone for infertility and prolongation of pregnancy in women with extracorporeal fertilization, including the leading drug in the world as an Utrozhestan. Roberto Romero in meta-analysis in 2012 showed that the vaginal progesterone reduces the rate of preterm labor in women at risk group and reduce the overall neonatal mortality rate. Professor concluded that the Utrozhestan use at the pregravid preparation, early pregnancy and the possibility of its use in the later stages of pregnancy allows observing the principle of continuity of therapy by the natural hormone of pregnancy.

Key words: premature birth, progesterone, tocolytic therapy, Utrozhestan.