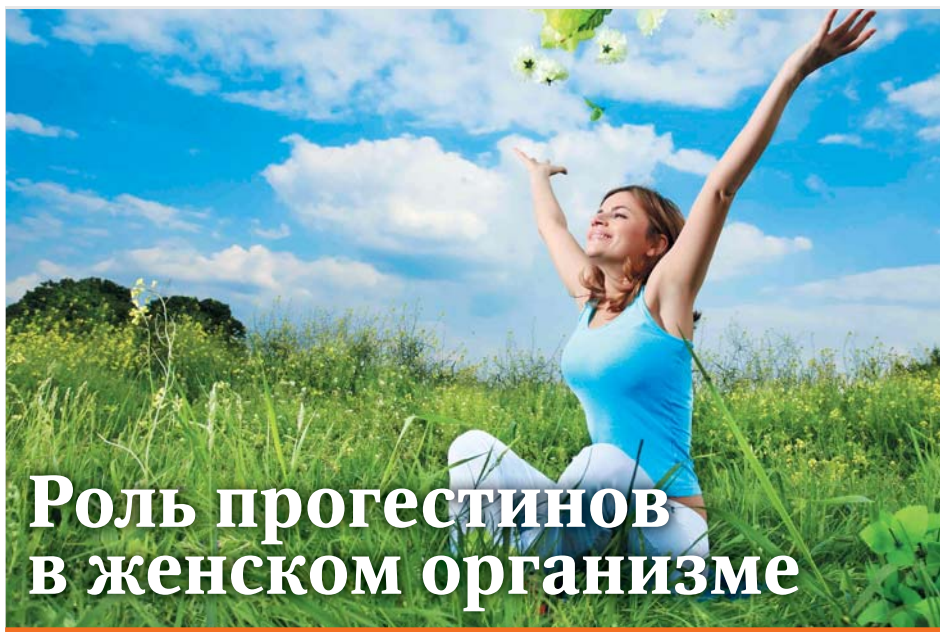


Чтобы назначения были точными и обоснованными, а ориентирование в большом ассортименте препаратов данной группы – уверенным, врачу-практику следует глубоко понимать биологическую роль прогестинов, прежде всего прогестерона, в организме женщины. В последние годы большое количество исследований посвящено прогестерону и синтетическим гестагенам, имеющим сходство с прогестероном, которые находят широкое применение в клинической практике. В связи с вышеизложенным, данные об особенностях секреции и метаболизма, молекулярных основах действия, экстрагенитальных эффектах прогестерона представляют не только теоретический, но и практический интерес. Цикл материалов, посвященных «работе» прогестинов в организме женщины, мы открываем статьей, посвященной базовым функциям главного прогестина – прогестерона.

Существуют два типа половых гормонов яичника – эстрогены и прогестины. Наиболее важным эстрогеном является гормон эстрадиол, а самым важным прогестином – прогестерон. Если эстрогены ответственны за пролиферацию и рост специфических клеток организма, которые обеспечивают формирование вторичных женских половых признаков, то основной функцией прогестинов является подготовка матки к беременности и молочных желез – к лактации. И эстрогены, и прогестерон являются стероидными гормонами, они синтезируются в яичниках главным образом из холестерина, доставляемого кровью. В ходе синтеза первоначально образуются прогестерон и мужской половой гормон – тестостерон, причем первым образуется тестостерон, затем во время фолликулярной фазы овариального цикла, перед тем как эти два первоначально синтезируемых гормона покинут яичник, почти весь тестостерон и большая часть прогестерона превращаются клетками гранулезы в эстрогены. Во второй половине овариального цикла (во время лютеиновой фазы) прогестерона образуется так много, что он не успевает превращаться в эстрогены, и большое количество прогестерона начинает обнаруживаться в крови.

Эстрогены и прогестерон транспортируются кровью, будучи связанными с белками, в основном с альбуминами плазмы, и со специфическими эстроген- и прогестерон-связывающими глобулинами. Взаимодействие гормонов с белками плазмы достаточно непрочно, и они могут быстро высвободиться



Роль прогестинов в женском организме

А. В. Зайченко

Общепризнано, что клиническая практика врача-гинеколога совершенно невозможна без использования прогестинов. Спектр использования этих препаратов велик: лечение недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, лечение и профилактика гиперпластических процессов эндометрия, устранение угрозы прерывания беременности...

ся и поступать в ткани в течение примерно 30 минут. В течение нескольких минут после выделения прогестерона он почти весь разрушается, образуя разнообразные стероиды, лишенные свойств прогестерона.

Прогестерон преимущественно метаболизируется в печени, за счет реакций восстановления, окисления, конъюгирования с кислотными остатками. Образующийся прегнандиол связывается с глюкуроновой кислотой и выделяется с мочой, в меньшей степени – с желчью. Лишь около 10% исходного количества прогестерона удаляется с мочой, поэтому определение прегнандиола в моче может служить маркером функционального состояния прогестерон-синтезирующего органа (например, плаценты), поскольку его колебания с большой точностью отображают секрецию прогестерона.

Необходимо отметить особенности биотрансформации прогестерона в тканях матки. Так, при его инкубации с миометрием матки образуется 20α-дигидропрогестерон. Предполагают, что биологический эффект прогестерона в органе-мишени опосредован именно через этот метаболит

(Sharp, 1980).

Прогестерон как универсальный модулятор клеточных функций «работает» во всех местах локализации рецепторов прогестерона. Именно через взаимодействие с прогестероновыми рецепторами (ПР) реализуются основные эффекты прогестерона. В частности, геномный механизм опосредован связыванием с ядерными ПР и активацией более 1700 генов (поддержание гестации и роста плода).

Внегеномный механизм опосредован связыванием с мембранными ПР (пролиферация эпителия молочной железы, выживание и функциональная активность гранулезных клеток; капацитация, подвижность и акросомная реакция сперматозоидов; нейропротекция; ингибирование иммунного ответа Т-лимфоцитами; кардиопротекция).

Одной из наиболее важных функций прогестерона является обеспечение им секреторных изменений в эндометрии матки во время второй половины месячного женского полового цикла, которые подготавливают матку

к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Помимо влияния на эндометрий матки, прогестерон уменьшает частоту и интенсивность сокращений матки, предотвращая таким образом изгнание имплантированной бластоцисты, возможное на фоне сильных ее сокращений.

Прогестерон обеспечивает увеличение секреции гликозаминогликанов и др. биомолекул слизистой оболочки, выстилающей фаллопиевы трубы. Секрет, продуцируемый слизистой, служит питательной средой для оплодотворенной делящейся яйцеклетки, продвигающейся по фаллопиевым трубам, прежде чем наступит ее имплантация в матке.

Прогестерон обеспечивает развитие долек и альвеолярных ходов в молочных железах, «запущая» тем самым процесс пролиферации альвеолярных клеток, их роста, становления их секреторной готовности в естественных условиях. Нагрубание молочных желез под действием прогестерона объясняется не только развитием секреторного аппарата молочных желез, долек и альвеолярных ходов, но также накоплением жидкости в подкожных тканях, также опосредованным прогестероном. Однако секреция молока не зависит от секреции прогестерона; она становится возможной после того, как «подготовленные» альвеолярные клетки подвергнутся стимуляции пролактином — гормоном передней доли гипофиза.

Прогестерон является предшественником ряда нейростероидов в головном мозге. В частности, он является предшественником аллопрегнолона, оказывающего аллоэрическое модулирующее воздействие на рецепторы ГАМК в мозге через специфический нейростероидный сайт ГАМК-рецептора.

Функции эндогенного прогестерона:

- Индукция секреторных изменений в эндометрии, подготовка его к имплантации эмбриона.
- Подавление пролиферации эндометрия.
- Улучшение кровоснабжения миометрия.
- Ингибирование сократительной активности матки, маточных труб.
- Уменьшение активности простагландинов в репродуктивных органах.
- Ингибирование экспрессии окситоциновых рецепторов.
- Снижение секреции ГАГ и слизи в цервикальном канале.
- Развитие альвеол молочных желез, дифференцировка и апоптоз эпителия желез.

- Локальное иммунодепрессивное действие.
- Ингибирование высвобождения ФСГ и ЛГ.
- Усиление активности центра терморегуляции, повышение базальной температуры.
- Повышение аппетита.
- Иммунотропное действие.
- Нейропротекция и кардиопротекция.
- Влияние на метаболизм костной и хрящевой ткани.

Во время беременности большое количество прогестерона производит плацента. Известно, что уровень прогестерона претерпевает динамические изменения в зависимости от срока беременности: количество производимого плацентой прогестерона прогрессивно увеличивается от I к III триместру беременности и резко падает за несколько дней до родов.

Прогестерон, вырабатываемый организмом матери, имеет ключевое значение в процессе имплантации и вынашивании беременности, до срока 7 недель развитие беременности зависит исключительно от его уровня. Стимуляция желтого тела хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) обеспечивает ежедневную секрецию 25 мг прогестерона и 0,5 мг эстрадиола. Инволюция желтого тела происходит в 7–10 недель, в сроке, когда наблюдается максимальная концентрация ХГЧ. Исходя из этого, самым критическим периодом синтеза прогестерона считается промежуток между 7-й и 10-й неделями беременности — период, во время которого место синтеза основного гормона беременности перемещается из желтого тела в плаценту, что позволяет связывать клинические признаки угрозы ее прерывания с прогестерон-дефицитным состоянием. Планируя терапию, важно учесть, что в естественном состоянии (беременность) плод подвергается воздействию очень высокой концентрации прогестерона — гораздо выше, чем может быть достигнуто с экзогенным его введением.

Понимание процессов синтеза стероидных гормонов позволяет расширить представление о роли прогестерона во время беременности, которое зачастую ограничено рамками восприятия прогестерона как гормона, обеспечивающего исключительно нормальный маточный тонус. Кроме того, такое понимание позволяет более качественно решать клинические проблемы невынашивания беременности, риск которого нарастает с каждой последующей неудачей.

Роль прогестерона при беременности:

- Способствует имплантации плодного яйца.
- Влияет на цитокины: угнетает выработку γ -интерферона (ИФН) и фактора некроза опухоли (ФНО) и стимулирует продукцию интерлейкинов ИЛ4 и ИЛ6 (Raghupathy et al., 2005).
- Уменьшает активность НК-клеток в фетоматеринском пространстве.
- Уменьшает синтез простагландинов.
- Увеличивает выработку асимметричных антител, способствующих защите беременности.
- Уменьшает сократимость миометрия путем угнетения формирования щелевых контактов.
- Предотвращает цервикальную недостаточность.

Несмотря на все недостатки, лабораторное определение уровня прогестерона в прогнозировании успешности беременности на сегодня остается актуальным. Его показатели наиболее информативны при экстремальных значениях (<5 или >25 нг/мл) (площадь под кривой 0,99); менее точны при 5–25 нг/мл (площадь под кривой 0,71). В отечественный протокол 2008 года были включены рекомендации о целесообразности лечения угрозы прерывания первой беременности у женщин, у которых на этапе прегравидарного консультирования доказано наличие недостаточности лютеиновой фазы. Данные метаанализа 2008 года, посвященного вопросу лечения невынашивания беременности, продемонстрировали отсутствие каких-либо эффектов от применения вагинального прогестерона. На сегодняшний день ситуация в доказательной базе существенно изменилась благодаря мета-анализу, проведенному в 2011 году. Это стало возможным благодаря включению в него, помимо исследований с вагинальным прогестероном, исследований дидрогестерона, которые существенно изменили выводы относительно эффективности и безопасности применения прогестагенов в лечении угрозы выкидыша в позитивную сторону. С целью коррекции прогестероновой недостаточности успешно используется препарат дидрогестерон (Дуфастон®), молекулярная структура которого полностью соответствует эндогенному прогестерону. В отличие от прогестерона и синтетических гестагенов, он не обладает эстрогенным, андрогенным или глюкокортикоидным действием.

Продолжение в следующем номере.

Дуфастон®

дидрогестерон

**Больше шансов
сохранить беременность
при угрозе прерывания*,
чем в случае использования
вагинального прогестерона¹⁻³**

* угрожающий аборт и привычное невынашивание
при доказанной прогестероновой недостаточности



Показания⁴:

- 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 прогестерона. 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 прерывные кровотечения или кровавые 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 тромбозии. **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 антиконвульсантами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, неврилин, 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. PeInescu-Oniciu D. Gynecological Endocrinology, 2007; 23(S1): 77-81. 2. Wahabi HA. Progestogen 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