

Препараты прогестерона в клинической практике

Анна Владимировна Зайченко

д. мед. н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии ИПКСФ Национального фармацевтического университета (г. Харьков)

Ни у кого не вызывает сомнения, что в работе акушера-гинеколога сложно обойтись без использования прогестинов. Однако, согласно современным данным, назначение препаратов прогестерона клинически обосновано не только в акушерстве и гинекологии, но и в других сферах медицины. В этой статье мы осветим вопрос использования прогестинов в практике врачей различных специальностей

Акушерство и репродуктология

С профилактической целью прогестины уже традиционно применяются в прегравидарной подготовке женщин группы риска по невынашиванию, а в качестве патогенетической терапии – в случае привычных потерь беременности. Прогестагены необходимы как для подготовки эндометрия к имплантации (секреторным изменениям), так и для обеспечения децидуализации эндометрия. В случае наступившей беременности назначение прогестинов обосновано в качестве заместительной гормональной терапии у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы – для компенсации дефицита этого гормона.

В практике современных вспомогательных репродуктивных технологий прогестины также широко применяются. Речь идет о протоколах экстракорпорального оплодотворения, а также о поддержке ранних стадий достигнутой беременности. Так, в 2011 году Кокрановский обзор «Поддержка лютеиновой фазы при вспомогательных репродуктивных технологиях» показал значительную пользу прогестерона в поддержании лютеиновой фазы и преимуществе ретропрогестерона (дидрогестерона) над микронизированным прогестероном.

В обзоре также указывалось, что добавление других препаратов, таких как эстроген или хорионический гонадотропин человека, по-видимому, не улучшало результаты. При этом не было получено никаких доказательств в пользу определенного пути введения или длительности применения прогестерона. В украинском исследовании, в котором изучали 6188 циклов вспомогательных репродуктивных технологий

(А. М. Юзько, 2014), врачи использовали препараты прогестерона у пациенток до 10–12 недели беременности в 100% случаев.



Рис. 1.

Благодаря иммунотропному действию прогестерона (рис. 1), высока его роль в регуляции профиля иммуно-

го ответа Th1/Th2 от провоспалительных к регуляторным цитокинам, блокировании натуральных киллеров и реализации процесса имплантации. Таким образом, прогестерон является одним из факторов, обеспечивающих сохранение и развитие беременности в ее первом триместре.

Гинекология и маммология

Эффективность применения прогестинов подтверждена для широкого спектра гинекологических заболеваний. Препараты прогестерона присутствуют в современных схемах лечения эндометриоза, кистозных образований яичников, миомы матки. Менструальные дисфункции, альгодисменорея, предменструальный синдром, синдром поликистозных яичников также являются неоспоримыми показаниями к назначению прогестинов.

В случае дисфункциональных маточных кровотечений прогестины входят в состав терапии, поскольку большинство пациенток с указанной патологией имеет ановуляторные циклы с низким уровнем антагонистов эстрогенов (прогестерона). Прогестины не так эффективно останавливают дисфункциональное маточное кровотечение (ДМК), как эстрогены, однако, действуя как антагонисты последних, они обеспечивают длительную ремиссию после остановки острого ДМК.

В Украине при поддержке компании Abbott с 11 по 13 марта 2014 года был проведен цикл конференций под названием «Основы сохранения жизни». Научные собрания прошли в Донецке, Харькове и Киеве.

Наряду с ведущими украинскими специалистами, в работе киевской конференции принял участие Бруно Люненфельд, почетный профессор факультета естественных наук Университета им. Бар-Илана (Израиль), член Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), Всемирной федерации фертильности (IFFS), Европейского общества акушеров-гинекологов. Профессор Б. Люненфельд знаменит новаторской работой в области репродуктивной медицины. Еще в 1960 г. он описал клиническое использование менопаузального гонадотропина человека. Область исследований профессора включает в себя физиологию и патологии репродуктивной функции мужчин и женщин, стимуляторы, модуляторы синтеза половых гормонов, фармакологическую регуляцию сперматогенеза, фолликулогенеза и овуляции, а также исследование механизмов действия гонадотропинов, ГнРГ и факторов роста на экспрессию генов и стероидогенез.

В Киеве профессор Люненфельд представил доклад о роли прогестагенов в имплантации и первом триместре беременности и привел убедительные данные доказательной медицины в пользу Дуфастона (дидрогестерона) как гестагена выбора для успешной имплантации и дальнейшего прогрессирования беременности.

Известно, что прогестины ослабляют влияние эстрогенов на клетки-мишени, так как угнетают синтез эстрогенных рецепторов. Именно на антимитотическом, антипролиферативном эффекте прогестинов основано их применение при лечении относительной гиперэстрогемии и гиперплазии эндометрия.

Роль синтетических прогестинов особенно значима в фармакологической контрацепции. В отличие от прогестерона, его синтетические аналоги стабильны, хорошо всасываются при пероральном приеме и потому обладают высокой биодоступностью. Основной механизм контрацептивного действия почти всех прогестинов состоит в блокаде овуляции посредством угнетения секреции лютеинизирующего гормона гипофиза, которое осуществляется на гипоталамо-гипофизарном уровне. В дополнение к этому, прогестины повышают вязкость шеечной слизи, способствуя образованию «пробки» в канале шейки и, следовательно, препятствуя проникновению сперматозоидов в полость матки. Замедляется также продвижение яйцеклетки по фаллопиевым трубам. Существенную роль играет быстрая регрессия эндометрия в пролиферативной фазе цикла и его преждевременная секреторная трансформация, атрофические изменения. Входящие в состав КОК прогестины применяются и как монокомпонентные контрацептивы в виде мини-пили (микродозы прогестинов), посткоитальных препаратов (макродозы прогестинов), имплантатов и депонированных инъекционных форм. Однако наиболее широкое распространение получили КОК, в которых возможно нежелательное действие прогестинов на центральную нервную систему, матку, обмен веществ уравновешивается противодействующим эстрогенным компонентом.

Как известно, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) назначается женщинам в периоды пери- и постменопаузы для лечения симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов и (или) с целью профилактики отдаленных последствий гипострогении. Постулируется, что ЗГТ показана всем женщинам «до последнего дня их жизни», находящимся в постменопаузе, обусловленной как естественным угасанием функции яичников, так и хирургическим вмешательством, однако лишь 20% женщин принимают препараты для ЗГТ. Основу ЗГТ составляют эстрогены, которые обычно назначают в комбинации с прогестинами. Наиболее часто в состав препаратов для ЗГТ вводят дидрогестерон, медроксипрогестерон.

Кроме того, препараты прогестинов применяются для оценки секреции эстрогенов и чувствительности эндометрия к половым гормонам, входят в схемы лечения пубертатного и постпубертатного аденогенитального синдрома.

Самые распространенные в популяции заболевания молочной железы — мастодиния и фиброзно-кистозная мастопатия — также служат показанием для применения прогестинов.

Онкология

Гормонотерапия является одним из важных методов лечения онкологических больных и находит все большее применение из-за ее эффективности и щадящей природы, проявляющейся нередко меньшим числом осложнений, чем при некоторых других видах терапии. Среди гормональных и антигормональных препаратов, используемых с этой целью, есть более или менее популярные, и есть средства с менее или более широким спектром действия и применения. Прогестины относятся к группе тех гормонотерапевтических средств в онкологии, которые могут быть использованы и по селективным показаниям для лечения так называемых гормонозависимых опухолей (местно-распространенного и метастатического рака эндометрия, в том числе с метастазами в кости, рака яичников, рака простаты), и при значительно более широком круге новообразований, когда речь идет, в частности, о лечении синдрома кахексии-анорексии.

В течение длительного времени в онкологической практике в нашей стране находили применение препараты 17 α -оксипрогестерон капроната и медроксипрогестерон ацетата; в последние годы стал доступен мегестрол ацетат. Обладая, как и другие синтетические прогестины, антиэстрогенным эффектом, мегестрол ацетат способен подавлять синтез ДНК и митотическую активность в ткани эндометрия.

Несмотря на то что гормонозависимая форма рака молочной железы у женщин в менопаузе также служит показанием к применению прогестинов, их влияние на пролиферацию эпителия молочных желез представляется более сложным вопросом. Это вызывает, в частности, тем обстоятельством, что по целому ряду данных пролиферативная активность эпителия молочных желез (в противоположность эндометрию) наиболее высока в лютеиновой, а не в фолликулярной фазе менструального цикла. Тем не менее, данных о стимулирующем влиянии МА на митотическую активность в ткани молочных желез не получено, и это не является

препятствием к применению препарата при раке молочной железы.

У онкологических больных с кахексией с целью увеличения аппетита (предотвращения потери массы тела), оказания влияния на метаболические нарушения и предотвращения ухудшения качества жизни рекомендуется назначать стероиды, в том числе прогестины (уровень доказательности А). Их лучше использовать только на протяжении короткого интервала времени, лишь после сопоставления соотношения благоприятного результата и побочных эффектов (С). При терапии прогестинами следует рассмотреть вопрос о риске тромбозов (уровень доказательности С).

Сексология, дерматология, косметология

Прогестины широко применяются в лечении андрогензависимых дерматитов: угревой сыпи (*acne vulgaris*), себореи, идиопатического гирсутизма, андрогенной алопеции. Кроме того, прогестерон входит в состав препаратов, применяемых для коррекции сексуальной функции, при снижении половой активности (рис. 2).



Подводя итог сказанному в этой статье, необходимо еще раз подчеркнуть, что внедрение препаратов прогестерона в клиническую практику стало одним из самых важных достижений фармакологии XX века. Дискуссия относительно натуральности прогестинов с позиции современных научных взглядов и фармацевтических технологий считается исчерпанной, поскольку мировая фармацевтика идет по пути разработки и внедрения полусинтетических и синтетических препаратов прогестерона и его аналогов. О принципах рационального выбора, фармакодинамике, фармакокинетики и профилактике побочных реакций при назначении прогестинов мы поговорим в следующем номере журнала.

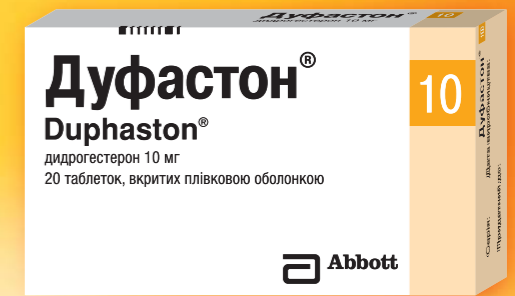


Больше шансов сохранить беременность* при угрозе прерывания*, чем в случае использования вагинального прогестерона¹⁻³

* 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®

РФ 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 прегнадиена. 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 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, фенитон, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифамицин, 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 цикла. 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 уменьшать. 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 прогестинами, 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. Peflino-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. Жиланская, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

PR-UA-DUP-61(12/13)