

НАТУРАЛЬНЫЙ ПРОГЕСТЕРОН В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е. Шаховская

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: orthodoxobgyn@yandex.ru

Невынашивание беременности и преждевременные роды остаются важной медико-социальной проблемой. При привычном невынашивании беременности прогестероновую недостаточность выявляют в 85% случаев. Однако синтетические прогестагены дают множество побочных эффектов. В связи с этим актуально изучение применения препарата натурального микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности и преждевременных родов.

Ключевые слова: прогестерон, микронизированный, привычное невынашивание, преждевременные роды.

Прогестерон был синтезирован в 1934 г. и применяется уже более полувека. В 1935 г. за разработку методики синтеза прогестерона А. Витенандт и его группа были удостоены Нобелевской премии. Ограниченное клиническое применение прогестерона было обусловлено его низкой абсорбцией после перорального приема и быстрой метаболизацией в печени.

Для решения проблемы низкой биодоступности перорального прогестерона было предложено множество его синтетических пероральных аналогов. Однако по фармакологическим свойствам они отличаются от натурального прогестерона, что может привести к андрогенизации, задержке жидкости в организме, изменению уровня липопротеидов высокой плотности, расстройствам настроения и, возможно, к появлению тератогенного эффекта. В связи с этим был разработан микронизированный прогестерон для перорального и интравагинального применения. Микронизация прогестерона с заключением его в носители липосферы увеличивает степень абсорбции. Натуральный прогестерон с высокой степенью биодоступности обладает множеством преимуществ перед другими гестагенными препаратами. Это — отсутствие побочных метаболических влияний на систему гемостаза и функцию печени, негативного действия на углеводный и липидный обмен, уровень АД, массу тела, снижение уровня провоспалительных цитокинов, физиологическая регуляция уровня андрогенов, положительный нейротропный эффект, токолитический эффект, отсутствие негативного влияния на половую дифференцировку мозга плода [1, 18].

Пероральный микронизированный прогестерон как активная форма натурального прогестерона впервые в клиническую практику был введен в Европе (утрожестан, Лаборатории Безен-Интернациональ, Париж, Франция).

РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Прогестерон оказывает множество воздействий на организм, главное из которых — это ежемесячная подготовка половых органов женщины к беременности. Он тормозит

вызванную эстрогенами пролиферацию, стимулирует секрецию эндометриальными железами богатой гликогеном слизи и путем разрыхления субгландулярной стромы подготавливает эндометрий к имплантации бластоцисты.

На протяжении первых 10–12 нед гестационного периода основным источником этого гормона являются яичники (желтое тело беременности), а затем — плацента. Активность желтого тела на ранней стадии эмбриогенеза поддерживает трофобласт, который продуцирует хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ). Под действием β -ХГЧ желтое тело синтезирует и секретует прогестерон в достаточном количестве, чтобы предотвратить отторжение эндометрия. В фетоплацентарной системе концентрация местносинтезируемого прогестерона достигает 3–10 мкг на 1 мг плацентарной ткани. Содержание прогестерона в крови беременной характеризуется непрерывным ростом: с 25 нг/мл на 5-й день беременности до 130–160 нг/мл в конце 38-й недели. После этого срока уровень гормона снижается [18, 21].

Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, ее имплантации в эндометрий и последующего развития. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (PAI-1), тканевого фактора (TF), снижение уровня активатора плазмина тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина-1. Эта физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлена на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны, бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез в свою очередь регулируется хорионическим гонадотропином [1].

В I триместре беременности прогестерон повышает порог возбудимости мышечных волокон, что в совокупности с повышением тонуса гладкомышечных волокон шейки матки способствует вынашиванию беременности. Во II и III триместрах высокий уровень прогестерона тормозит сократительную деятельность матки благодаря α -адренорецепторному ингибирующему эффекту, который приводит к угнетению спонтанной и индуцированной активности миометрия. Достаточный уровень прогестерона модифицирует ультраструктурную организацию миометрия, прогестерон ингибирует образование в миометрии синцития, который способен передавать электрическую стимуляцию и отвечать координированным сокращением мышц.

Другой важнейший механизм токолитического действия прогестерона заключается в том, что его метаболит 5α -прегнандион способен снижать чувствительность миометрия к окситоцину путем блокады окситоциновых рецепторов. Следует также отметить, что естественные метаболиты 5β -прегненалон и 5β -прегнандиол обладают способностью усиливать токолитические эффекты прогестерона. 5β -Прегнандиол ингибирует связывание эндогенного окситоцина с рецепторами в

матке, 5β -прегненалон конкурирует с активаторами сокращения — окситоцином, серотонином, ацетилхолином, простагландином E₂, оба эти метаболита повышают β -адренергический ответ, снижая количество α -адреналовых рецепторов в матке. Кроме того, под действием прогестерона снижаются синтез и число рецепторов к простагландину F_{2 α} [1].

Большое значение для обеспечения толерантности иммунной системы материнского организма к антигенам плода имеет иммуносупрессивный эффект прогестерона. Прогестеронзависимая иммуномодуляция — один из механизмов, обеспечивающих вынашивание беременности [17]. В литературе описано протективное влияние прогестерона на развитие беременности путем опосредованного воздействия через систему цитокинов. В ткани эндометрия происходит дифференцировка Т-хелперов на 2 субпопуляции — Т-хелперы 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2), специализированные на синтезе определенных цитокинов. Установлено, что Th2-тип ответа, обеспечивающий преимущественно гуморальные реакции иммунитета, благоприятствует сохранению беременности. Th1-тип ответа, напротив, стимулирует клеточное звено иммунитета и пагубен для плода [5, 9, 19].

Рост чувствительности лимфоцитов к прогестерону во время беременности — следствие появления в них участков связывания прогестерона, вызванного активацией. В момент взаимодействия прогестерона с рецепторами Т-клетки CD8⁺ продуцируют 34-кДа протеин, прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF). Этот фактор, воздействуя на фосфолипазу A₂, вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты [17, 20, 21]. PIBF ингибирует цитотоксическую активность натуральных киллеров через блокирование их дегрануляции, и иммунный ответ матери на эмбрион осуществляется через Th2, которые продуцируют регуляторные цитокины ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ15, LIF, TGF β . При низком содержании прогестерона или блокаде прогестероновых рецепторов прогестерониндуцированного блокирующего фактора образуется мало. В этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт осуществляется через Th1 с продукцией в основном провоспалительных цитокинов (TNF α , TNF β , IFN γ , ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15), что ведет к спонтанному аборту за счет активации протромбиназы [19, 21].

Провоспалительные цитокины не только оказывают прямое эмбриотоксическое действие, но и ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку и в конечном счете — выкидыш I триместра. При сохранении беременности в дальнейшем формируется первичная плацентарная недостаточность [5].

PIBF-опосредованная индукция цитокинов Th2, кроме того, может стимулировать синтез так называемых асимметричных антител В-клетками. Из-за асимметричной структуры эти антитела не обладают эффекторными функциями, однако блокируя антигены плодового происхождения, они могут способствовать защите плода.

ПРИМЕНЕНИЕ НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

Известно, что недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) сопутствует многим гинекологическим заболеваниям и характеризуется гипофункцией желтого тела яичника.

При привычном невынашивании беременности НЛФ выявляют в 85% случаев, при бесплодии — в 3–10%. Таким образом, применение препаратов натурального прогестерона при подготовке к беременности и в терапии угрозы невынашивания беременности патогенически обосновано. Кроме того, прогестерон и его 5α - и 5β -метаболиты абсолютно необходимы для развития плода как мужского, так и женского пола. Замена прогестерона любым синтетическим прогестинном сопряжена с риском гиперандрогении для плода женского пола. Если плод — мужского пола, синтетические прогестины могут приводить к гипоандрогении в связи с торможением тесткулярного синтеза тестостерона начиная с 8-й недели беременности [2].

Результаты исследований свидетельствуют об эффективности вагинального способа применения натурального прогестерона в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и для предупреждения привычного невынашивания беременности. Кроме того, выявлено, что при вагинальном введении препарата можно получить лучшие результаты, чем при пероральном приеме [6, 8, 14, 15]. По данным исследований, связанных с программами ЭКО, при интравагинальном введении прогестерона его уровень в матке оказывается в 2 и более раз выше, а концентрация в системном кровотоке ниже, чем при внутривенном введении. При этом количество успешных имплантаций и беременностей было сравнимо при обоих способах введения или даже выше при интравагинальном введении [13, 16, 18]. Так как побочных эффектов при интравагинальном введении прогестерона гораздо меньше, чем при внутримышечном, натуральный микронизированный прогестерон в форме вагинальных капсул является препаратом выбора; при этом доза препарата, по данным разных авторов, составляет от 200 до 600 мг/сут [13, 14, 16]. Препарат принимают со 2-й фазы репродуктивного цикла или с момента установления беременности в дозе 100–200 мг 2 раза в сутки *per vaginam* до 16 нед беременности, при необходимости терапию продолжают до 20 нед беременности.

Преимуществами интравагинального введения микронизированного прогестерона являются: быстрая абсорбция препарата, первичное его прохождение через матку и эндометрий, снижение концентрации в общем кровотоке, отсутствие общего системного действия при ранних сроках беременности. В случае применения препаратов натурального микронизированного прогестерона в форме интравагинальных капсул ниже концентрация в сыворотке метаболитов прогестерона (прегнандиола глюкуронида, прегненалона), оказывающих седативное и транквилизирующее действие. Применение препарата в виде вагинальных капсул особенно важно у беременных с выраженным ранним токсикозом (тошнота, рвота) [7, 14].

НАТУРАЛЬНЫЙ ПРОГЕСТЕРОН ПРИ УГРОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

По данным литературы, применение препаратов прогестерона позволяет снизить частоту преждевременных родов. Современные токолитические протоколы предполагают применение в основном β -миметиков, способствующих релаксации эндометрия и задержке родов. Однако быстрый трансплацентарный пассаж и слабая

рецепторная специфичность используемых обычно β -миметиков приводят к распространенной активации внутриматочных и внематочных β_1 - и β_2 -рецепторов. Применение β -миметиков ассоциируется с рядом хорошо известных и потенциально опасных для матери и плода побочных эффектов (повышение АД, увеличение частоты сердечных сокращений и другие, связанные с активацией симпатической нервной системы). Токोलитическое действие прогестерона, связанное с подавлением активности окситоцина, простагландинов и α -адренергической стимуляции, лишено какой-либо известной токсичности.

По данным разных авторов, пероральное применение натурального прогестерона с 24-й по 36-ю неделю беременности позволяет снизить частоту самопроизвольных преждевременных родов, никаких серьезных побочных эффектов, связанных с применением прогестерона, не отмечается. Рекомендуемая доза препарата составляет до 400 мг/сут за 1 или несколько приемов с переходом на поддерживающую дозу 200–300 мг/сут после купирования угрозы преждевременных родов [3, 4, 12]. Da Fonseca и соавт. (2003, 2007) применяли натуральный прогестерон в форме интравагинальных капсул у женщин с высоким риском преждевременных родов в дозе 100 мг/сут на ночь и у женщин с короткой шейкой матки (<15 мм) в дозе 200 мг/сут с 24-й по 34-ю неделю беременности, что позволило значительно снизить частоту преждевременных родов [10, 11].

По данным R. Egnу и соавт., принятый перорально прогестерон стимулирует снижение активности матки менее резко, чем введенные внутривенно β -миметики. Однако в большинстве случаев этот эффект недостаточен для получения требуемого терапевтического результата (отсутствие преждевременных родов) без каких-либо побочных эффектов, кроме легкой редко встречающейся сонливости. Отметим, что механизмы действия прогестерона и β -миметиков являются не противоположными, а дополняющими друг друга. Прогестерон ингибирует α -адренергические рецепторы без модификации β -рецепторов, в результате чего клиническая экспрессия последних становится доминирующей. Поэтому в наиболее тяжелых случаях преждевременных родов пероральное использование прогестерона может снизить минимальную действующую дозу β -миметиков, уменьшая тем самым побочное действие последних. Безопасность перорального приема прогестерона делает его препаратом первого выбора при средневывраженном риске преждевременных родов. В более тяжелых случаях сочетание перорального приема прогестерона и β -миметиков дает большие терапевтические преимущества [12].

Таким образом, применение натурального прогестерона в акушерской практике на протяжении всей беременности при угрозе невынашивания в I–II триместрах и угрозе преждевременных родов во II–III триместрах патогенетически обосновано и не чревато побочными эффектами как для матери, так и для плода.



УТРОЖЕСТАН®

«Утрожестан®»
натуральный микронизированный
прогестерон, формула которого на 100%
идентична эндогенному

«Утрожестан®» — эффективный препарат, рекомендованный к назначению при угрозе невынашивания беременности и нарушениях менструального цикла.

Имеет два пути введения: пероральный и вагинальный.

Полностью безопасен для женщины и ее будущего малыша.



Литература

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. – М.: Триада-Х, 2007. – 456 с.
2. Де Линьер Б. Натуральный прогестерон и его особенности // Росс. вест. акушера-гинеколога. – 2003; 3: 27–30.
3. Доброхотова Ю.Э., Джобавва Э.М., Моисеева Н.Б. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии // Росс. вест. акушера-гинеколога. – 2005; 3: 57–59.
4. Егорова А.Т., Базина М.И. Опыт применения утрожестана при угрожающих преждевременных родах // Росс. вест. акушера-гинеколога. – 2004; 4: 58–60.
5. Запертова Е.Ю., Радзинский В.Е. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности // РМЖ. – 2004; 3: 764–766.
6. Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Леонов Б.В. Применение препарата утрожестан после переноса эмбрионов в полость матки в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки // Гинекология. – 2000; 2 (4): 23–25.
7. Низова Н.Н., Татарова А.М., Мандрик Ю.А. Опыт применения микронизированного прогестерона в лечении невынашивания беременности // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». – М., 2002. – С. 429–433.
8. Сичинава Л.Г., Баисова Б.И. Применение утрожестана при лечении угрозы прерывания беременности // Гинекология. – 2001; 3 (1): 27, 28.
9. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. и др. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности // Цитокины и воспаление. – 2007; 6 (1): 3–8.
10. Da Fonseca E., Bittar R., Carvalho M. et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003; 188 (2): 419–424.
11. Da Fonseca E., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // N. Eng. J. Med. – 2007; 357 (5): 462–469.
12. Erny R., Pinge A., Prouvost C. et al. The effect of oral administration of progesterone for premature labor // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1986; 154: 525–529.
13. Fatemi H., Popovic-Todorovic B., Papanikolaou E. et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles // Hum. Reprod. Update. – 2007; 13 (6): 581–590.
14. Friedler S., Raziel A., Schachter M. et al. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotropin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration // Hum. Reprod. – 1999; 14 (8): 1944–1948.
15. Gibbons W., Toner J., Hamacher P. et al. Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program // Fertil. Steril. – 1998; 69: 96–101.
16. Lightman A., Kol S., Itskovitz-Eldor J. A prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesterone in programmed thaw cycles // Hum. Reprod. – 1999; 14 (10): 2596–2599.
17. Par G., Bartok B., Szekeres-Bartho J. Cyclooxygenase is involved in the effects of progesterone-induced blocking factor on the production of interleukin 12 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000; 183 (1): 126–130.
18. Simon J. Micronized progesterone: vaginal and oral uses // Clin. J. Obstet. Gynecol. – 1995; 38 (4): 902–914.
19. Steck T., Kämmerer U., Geis K. et al. Störungen des intrauterinen Immunsystems bei Frauen mit wiederholten Aborten // Reproduktionsmedizin. – 2001; 17 (4): 206–213.
20. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Par G. et al. Progesterone as an immunomodulatory molecule // Int. Immunopharmacol. – 2001; 1 (6): 1037–1048.
21. Szekeres-Bartho J., Polgar B. PIBF: The double edged sword. Pregnancy and tumor // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010; 64: 77–86.

NATURAL PROGESTERONE IN OBSTETRIC CARE**E. Shakhovskaya**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Miscarriage and premature labor remain an important sociomedical problem. In recurrent miscarriage, progesterone deficiency is detected in 85% of cases. However, synthetic progesterones cause a lot of side effects. In this connection, the use of a natural micronized progesterone preparation is urgent in therapy for miscarriage and premature labor.

Key words: micronized progesterone, recurrent miscarriage, premature labor.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРБИНАФИНА ДЕРМГЕЛЬ 1% И КЕТОКОНАЗОЛА КРЕМ 2% В ЛЕЧЕНИИ ДЕРМАТОМИКОЗА – ГЛАДКОЙ КОЖИ И ПАХОВОГО

A. Bonifaz, A. Saul, Мехико

В открытом, проспективном, сравнительном параллельном исследовании с участием 65 пациентов оценивали эффективность и безопасность местного применения тербинафина ДермГель™ 1% и кетоконазола крем 2% в лечении дерматомикоза – гладкой кожи и пахового. Авторы пришли к выводу, что при дерматомикозе гладкой кожи и паховом дерматомикозе 1-недельный курс лечения тербинафина ДермГель™ 1% значительно более эффективен в отношении как клинического и микологического излечения, так и безопасности лечения, чем применение кетоконазола крем 2%.

Ключевые слова: дерматомикоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, тербинафин ДермГель™.

Методы лечения дерматомикоза гладкой кожи и пахового дерматомикоза весьма разнообразны; современные схемы лечения включают местное применение имидазолов – таких, как клотримазол, миконазол, кетоконазол и других, которые обеспечивают высокий процент излечения, но требуют разной его длительности (от 2 до 6 нед).

Тербинафин, синтетический аллиламин широкого спектра действия, высокоактивный в отношении большинства дерматофитов, можно применять системно или местно. Местно препарат в виде 1% крема широко использовали при коротком курсе лечения (1 раз в день в течение 1 нед), при этом излечения удалось добиться у 80–90% пациентов [1–6].

Недавно разработаны 2 новые лекарственные формы тербинафина, специально для нанесения на обширные области кожи и волосистой части тела [7]: 1% раствор и 1% ДермГель™ (DermGel™).

J. Faergemann и соавт. [8] показали, что при нанесении ДермГеля™ обеспечивается высокая концентрация лекарства в коже, включая роговой слой (для большинства дерматофитов – значительно выше минимальной ингибирующей). Кроме того, за счет длительного периода выведения тербинафина его действие после местного нанесения в течение 1 нед поддерживается еще 2–3 нед.

В Службе дерматологии Больницы общего профиля в Мехико проведено открытое сравнительное проспективное исследование 65 пациентов в возрасте 12–79 лет. У всех выявлен клинически и микологически подтвержденный дерматомикоз гладкой кожи и паховый дерматомикоз. Пациенты были случайным образом распреде-

Оригинальная статья опубликована: Eur.J. Dermatol. – 2000; 10: 107–109.