



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРОГЕСТИНОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Н.А. Ревешвили, Н.Г. Мишиева

ФГУ НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова
(дир. - акад. РАМН Г.Т. Сухих) МЗ РФ, Москва

Прогестинами (гестагены) являются стероидные гормональные соединения, имеющие прогестероноподобное действие, т. е. способные вызывать секреторную трансформацию эндометрия после адекватной подготовки эстрогенами. Известно, что длительная стимуляция эндометрия эстрогенами при различных нарушениях овуляции может приводить к развитию гиперпластического процесса. Таким образом, прогестерон обеспечивает «защиту» эндометрия. Наряду с обеспечением секреторной трансформации эндометрия, прогестерон является основным гормоном, поддерживающим беременность.

Сзаро и соавт. (1972, 1973 гг.) показали важность роли прогестерона в течение первых недель беременности [2]. В первом исследовании удаление желтого тела до 7 нед гестации приводило к прерыванию беременности. Однако было обнаружено, что даже после удаления желтого тела плод можно сохранить путем введения прогестерона извне. Недостаточная секреция прогестерона в лютеиновую фазу цикла может приводить к снижению восприимчивости эндометрия и считается одной из главных причин нарушения имплантации в спонтанных и стимулированных циклах. Прогестерон также оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру матки, неадекватная сократительная активность которой может приводить к самопроизвольным выкидышам. Недавно полученные результаты указывают на то, что защитный эффект прогестерона на ранних сроках беременности может быть связан с изменением иммунной реакции матери. При нормально протекающей беременности в лимфоцитах периферической крови присутствуют рецепторы прогестерона, причем доля клеток, содержащих такие рецепторы, увеличивается. В присутствии прогестерона эти лимфоциты продуцируют защитный белок - прогестерониндуцируемый блокирующий фактор (ПИБФ). При привычном невынашивании, угрозе выкидыша синтез ПИБФ нарушен, что обуславливает необходимость дополнительного введения прогестерона.

Таким образом, основные свойства прогестерона - защита эндометрия, обеспечение полноценной имплантации и сохранение беременности - позволяют широко применять препараты прогестероноподобного действия в акушерско-гинекологической практике. Спектр использования этих препаратов достаточно велик - это проведение прогестероновой пробы, гормональный гемостаз, лечение недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла, лечение и профилактика гиперпластических процессов эндометрия, эндометриоза, эндокринных форм бесплодия, а также устранение угрозы прерывания беременности.

В настоящий момент на отечественном фармацевтическом рынке существует множество препаратов данной группы, созданных в разное время, а потому имеющих свои недостатки и преимущества.

Первыми препаратами были производные норстероидов - норэтистерон (норколут, примолут-нор), аллилэстренол (туринал). Действующее вещество этих препаратов наряду с прогестероноподобным оказывает незначительный эстрогенный, минералкортикоидный и андрогенный эффекты, и поэтому при их применении могут иметь место побочные явления: задержка жидкости, увеличение массы тела, акне и др. При использовании аллилэстренола для лечения угрозы прерывания беременности были отмечены признаки вирилизации плодов женского пола, в связи с этим появился термин «туриналовы» дети.

Указанные выше факты показали очевидную целесообразность более широкого использования в клинической практике производных прегнана (натуральный прогестерон), которые лишены андрогенного, анаболического и эстрогенного действия, что выгодно отличает их от норстероидов. Однако арсенал этих средств до недавнего времени был представлен лишь немногими препаратами: 17-гидроксипрогестерона капроат, масляный раствор прогестерона. Внутримышечный путь введения указанных препаратов часто является причиной побочных эффектов, включая боль от инъекций, сыпь, воспалительные реакции и инфильтраты в месте инъекции, вплоть до образования абсцессов [4]. Поэтому можно утверждать, что внутримышечный метод введения прогестерона не должен быть методом выбора.

В настоящее время благодаря определенным успехам в области фармакологии для широкой клинической практики стали доступны другие, более удобные пути введения препаратов прогестерона: оральные и вагинальные.

В 1961 г. впервые на фармацевтическом рынке появился препарат прогестерона для перорального введения - дидрогестерон (Дюфастон). Он имеет особенности, которые делают его активным прогестагеном, эффективным при пероральном применении, а также обуславливают метаболическую стабильность и отсутствие эстрогенных, андрогенных и минералкортикоидных свойств. Благодаря тому, что дюфастон хорошо переносится и действует только на рецепторы прогестерона, он рекомендуется не только для лечения гинекологической патологии, но и в репродуктивной медицине для поддержки лютеиновой фазы спонтанных и индуцированных циклов и ранних сроков беременности.

Наряду с дюфастоном для поддержки лютеиновой фазы в программах экстракорпорального оплодотворения

ния (ЭКО) до конца 80-х годов перорально использовали натуральный микронизированный прогестерон (Утрожестан), который в отличие от производных андрогенов имеет выгодные преимущества, заключающиеся в первую очередь в том, что входящий в его состав микронизированный прогестерон полностью идентичен натуральному. Таким образом, утрожестан лишен побочных эффектов, присущих препаратам норстероидного ряда. Еще одним важным свойством Утрожестана для сохранения беременности является его способность ингибировать эффекты окситоцина на миометрий за счет активности основных метаболитов. В то же время с активностью метаболитов связано и некоторое седативное влияние на центральную нервную систему (ЦНС) после орального применения утрожестана. При этом пациентки часто предъявляют жалобы на слабость, сонливость, головокружение.

В связи с этим большинство специалистов отдают предпочтение вагинальному пути введения микронизированного прогестерона, так как при этом не отмечено побочного влияния на ЦНС. После вагинального введения прогестерона наблюдаются высокие уровни концентрации гормона в матке, наряду с низкими периферическими значениями в крови [1]. Это связано с транспортом прогестерона по анатомически близким к матке кровеносным сосудам, а также с эффектом первичного прохождения и отсутствием метаболизации в печени [3].

Несмотря на все очевидные преимущества интравагинального пути введения микронизированного прогестерона, в клинической практике известны случаи возникновения зуда, жжения во влагалище, отека наружных половых органов. Нередки жалобы пациенток на дискомфорт, связанный с ощущением «вытекания» препарата.

Другой формой прогестерона для вагинального введения, доступной на сегодняшний день, является гель с продолжительным действием - крайнон 8%, производства компании «Merck Serono» (Швейцария).

Крайнон (гель прогестерона) представляет собой биоадгезивный вагинальный гель, содержащий микронизированный прогестерон в виде эмульсии, поставляется в форме однокомпонентного полиэтиленового аппликатора для одноразового применения. Носителем является эмульсия «масло в воде», содержащая набухающий в воде, но водонерастворимый полимер поликарбофил. Каждый аппликатор содержит 1,125 г геля крайнона, в состав которого входят 90 мг (8% гель) прогестерона и вспомогательные вещества.

Крайнон обеспечивает контролируемое непрерывное высвобождение прогестерона, которое необходимо для обеспечения всех преимуществ непосредственного попадания в орган-мишень, так как диффузия прогестерона из шейки матки к ее дну занимает около 5 ч, после чего достигаются устойчивые тканевые концентрации. Непрерывное функционирование биоадгезивной системы доставки обеспечивает доступность прогестерона как минимум в течение 48 ч после однократной вагинальной аппликации, поэтому препарат эффективен при введении 1 раз в сутки. Без специальной системы контролируемого постоянного высвобождения, разработанной для крайнона, поддержание устойчивой концентрации в эндометрии в течение такого интервала дозирования (24 - 48 ч) невозможно.

В исследовании, проведенном доктором Carlo Bulletti и соавт. в Университете г. Болонья, продемонстрировано, что введенный вагинально микронизированный прогестерон поступает непосредственно в матку, минуя системный кровоток, обеспечивая синхронную секреторную трансформацию эндометрия вопреки субфизиологической концентрации в сыворотке [1].

В специальном исследовании, проведенном Wolf и соавт. (1998 г.), для оценки переносимости Крайнона отмечены высокие показатели удовлетворенности пациенток и приемлемости препарата [5].

Применение препаратов прогестерона в гинекологии

Целый ряд гинекологических заболеваний требует выполнения недостаточности эндогенного прогестерона.

Вторичная аменорея

Диагноз вторичной аменореи устанавливают при отсутствии менструаций в течение по крайней мере 6 мес, не связанном с беременностью, лактацией или естественной менопаузой. При отсутствии менструаций в течение 50 дней и более ставят диагноз олигоменореи. Вторичная аменорея является не самостоятельным заболеванием, а симптомом. Причины ее могут быть анатомическими, эндокринными и ятрогенными. Введение прогестерона может служить средством для анализа чувствительности эндометрия и для выявления синтеза эндогенного эстрогена. Наличие достаточного количества эндогенного эстрогена при дефиците прогестерона характерно для ановуляторных циклов в период полового созревания или менопаузы, или у женщин с поликистозом яичников.

Для проведения прогестероновой пробы назначают препарат прогестерона в течение 10 дней - крайнон 8% по 1 аппликатору в сутки через день вагинально или утрожестан по 300 мг ежедневно вагинально, или дюфастон по 20 мг ежедневно перорально.

При вторичной аменорее с низким уровнем эстрадиола прогестины вызывают регулярные кровотечения при их применении в комбинации с эстрадиолом.

Больные с нормальным или высоким уровнем эстрадиола и аменореей вследствие недостаточности желтого тела имеют повышенный риск гиперплазии эндометрия и рака матки. У таких пациенток применение препаратов прогестерона (см. проведение прогестероновой пробы) по 12 - 14 дней в каждом цикле может защищать эндометрий от действия некомпенсированного эстрогена.

Дисфункциональные маточные кровотечения

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) определяются как избыточно обильные, длительные или частые кровотечения, не вызванные каким-либо установленным заболеванием органов малого таза или системным заболеванием. Большинство женщин с ДМК имеют регулярный овариальный цикл. Но иногда кровотечение сопровождается ановуляцией, особенно если оно появляется в начале или в конце репродуктивного возраста. При ановуляторных ДМК нерегулярность циклов вызвана нерегулярностью синтеза эстрогена без секреторной трансформации эндометрия и недостатка прогестерона. Длительная стимуляция эстрогеном может вызывать гиперплазию эндометрия и крово-



течение вследствие разрушения и отторжения эндометрия. У женщин с ановуляторными циклами применение препаратов прогестерона с 14-го по 25-й день менструальноподобной реакции вызывает профилактику кровотечения (см. проведение прогестероновой пробы).

Поддержка лютеиновой фазы в циклах лечения бесплодия

В настоящее время всеми исследователями принят постулат о необходимости поддержки лютеиновой фазы и ранних сроков беременности препаратами прогестерона при проведении контролируемой индукции овуляции в циклах естественной фертильности и программ ЭКО [4]. В этих случаях препараты прогестерона назначают не позднее дня пункции (в программах ЭКО) или через 24 - 72 ч после введения триггера овуляции в циклах естественной фертильности и продолжают их введение до срока беременности 10 - 12 нед. Крайнон 8% применяется ежедневно вагинально по 1 аппликато-

ру в сутки; утрожестан вводится вагинально по 600 мг (2 капсулы 3 раза) в сутки ежедневно; дюфастон назначают перорально по 30 - 40 мг (1 таблетка 3 - 4 раза в сутки) ежедневно.

Таким образом, в настоящее время в распоряжении врачей существует широкий арсенал лекарственных средств прогестероноподобного действия, обладающих достаточной клинической эффективностью в плане обеспечения полноценной секреторной трансформации эндометрия и поддержки ранних сроков беременности, что позволяет индивидуально подбирать препараты и пути их введения с учетом переносимости, побочных действий и предпочтения пациентки. В то же время, с точки зрения осуществления принципа «максимум пользы, минимум вреда» предпочтительно применение производных натурального прогестерона, особенно во время беременности и в циклах лечения бесплодия.

Литература

1. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod* 1997;12:1073-79.
2. Csapo AI, Pulkkinen M.O, Wiest W.G. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gyn* 1973; 115: 759-65.
3. Cicinelli E, Schonauer L. Mechanism of uterine specificity of vaginal progesterone. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl 1):159-65.
4. Penzias A S. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002; 77:318-23.
5. Wolf A, Batzer F R, Gutmann J N et al. Patient satisfaction with the use of Crinone in women undergoing assisted reproductive technology (ART). *Fertil Steril* 1998; 70 (suppl 1): S 36-7. Abstract O-096. Crinone.