

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

2010 • Том 4 • № 2

**Клинико-фармакологические аспекты
применения дидрогестерона
для сохранения беременности**

**Оценка эффективности организационной
модели акушерской помощи
в Российской Федерации**

КЛИНИКО–ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНА ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ших Е.В.

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова

Дидрогестерон – гестаген с доказанной эффективностью для сохранения беременности, который широко применяется более 15 лет в медицинской практике на территории РФ и более 45 лет в мире. Дидрогестерон среди всех прогестинов обладает самой высокой селективностью в отношении прогестероновых рецепторов. Отличительным фармакологическим свойством дидрогестерона является наличие иммуномодулирующего эффекта. В обзорной статье рассматривается метаболизм, биологические эффекты дидрогестерона и его применение в комплексной терапии, направленной на сохранение беременности.

Ключевые слова: дидрогестерон, прогестерон, прогестины, беременность

Согласно данным последних лет, важную роль в предупреждении самопроизвольных выкидышей и поддержке беременности на ранних сроках играют нормальное содержание прогестерона

в организме матери и его адекватное воздействие на рецепторы прогестерона до и во время беременности. Существует мнение, что применение препаратов прогестерона и его аналогов является одним из перспективных методов сохранения беременности у женщин, имеющих как гормональные, так и иммунологические проблемы невынашивания.

На сегодняшний день на территории РФ и за рубежом применяются следующие препараты прогестерона:

- Прогестерон, масляный р-р для инъекций;
- Микронизированный прогестерон (интравагинальное введение);
- Дидрогестерон (Дюфастон®) (пероральный прием);
- Синтетические производные прогестерона (ципротерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат (пероральный прием), оксипрогестерона капронат (раствор для инъекций)).

Преимущества и недостатки существующих путей введения прогестерона для применяемых лекарственных форм представлены в таблице 1.

	Преимущества	Недостатки
Внутримышечно (прогестерон, масляный р-р для инъекций)	Относительно высокая биодоступность	Риск возникновения постинъекционных осложнений Дополнительное использование персонала Травматичность Нежелательные реакции (выраженная седация)
Интравагинально (микронизированный прогестерон)	Снижение печеночного метаболизма	Раздражающее действие на слизистую влагалища Изменение биоценоза влагалища Большая вариабельность индивидуальных значений концентрации активного вещества в плазме крови
Перорально (ципротерона ацетат, МПА)	Удобство и простота применения Большая всасывающая способность тонкого кишечника	Побочные эффекты, связанные с дополнительной стероидной активностью
Перорально (дидрогестерон)	Удобство и простота применения. Большая всасывающая способность тонкого кишечника	Не известны

Таблица 1. Преимущества и недостатки существующих путей введения прогестерона

Одной из главных характеристик применяемого препарата является биодоступность. К сожалению, прогестерон в кристаллической форме практически не абсорбируется при введении пероральным способом. Связано это в основном с тем, что метаболизм гормонов начинается сразу при их попадании в желудочно-кишечный тракт. Принятое в отношении прогестерона понятие «низкая биодоступность» является не совсем правильным. Плохое всасывание прогестерона обусловлено тем, что данное соединение начинает метаболизироваться сразу после поступления в кишечник, еще не успев всосаться. Перорально вводимый прогестерон подвергается ряду последовательных этапов метаболических превращений в кишечнике, стенке тонкой кишки и в печени.

В связи с этим, учеными постоянно ведется поиск новых прогестинов с высокой биодоступностью при пероральном введении.

Было предложено достаточно большое количество синтетических оральных производных прогестерона, однако их существенный недостаток – плохая переносимость (андрогенизация; задержка жидкости в организме; изменение уровня липопротеинов высокой плотности; головная боль; нарушения настроения; достаточно высокая вероятность тератогенного действия), что ограничивает их применение во время беременности.

В сороковые годы двадцатого столетия Р. Маркер синтезировал прогестерон из диосгенина — вещества растительного происхождения. Затем к прогестерону была применена технология микронизации (измельчения) с заключением активного вещества — измельченного (микронизированного) прогестерона в липосферу, что повышает само всасывание за счет включения лимфотропного механизма. Липосома является системой направленного транспорта, повышающей биодоступность активного вещества. В результате метаболизма микронизированного прогестерона в организме образуются фармакологически активные вещества: 5α -прогненолон и β -прогненолон, которые в результате взаимодействия с GABA рецепторами ЦНС вызывают нежелательные реакции — сонливость, седацию и анксиолитическое действие. Избыточный уровень аллопрогненолона может вызывать реакции со стороны центральной нервной системы: тревогу, раздражительность, перепады настроения, возбуждение.

В результате фармакокинетических исследований с определением в плазме крови концентрации 5α -прогненолона и β -прогненолона установлено, что существенно меньшее содержание метаболитов, вызывающих нежелательные реакции, обнаруживается при интравагинальном способе применения микронизированного прогестерона.

При пероральном приеме микронизированного прогестерона первый этап всасывания представляет собой контакт с бактериями тонкого кишечника, обладающими 5β -редуктазной активностью, затем следует контакт со стенкой тонкого кишечника, где имеется

5α -редуктазная активность, а также инициируется конъюгация стероидов с глюкуроновой кислотой. Вторым этапом является контакт с ферментами печени после прохождения через систему порталных сосудов печени. Нормальная бактериальная флора влагалища и слизистые, видимо, лишены 5α - и 5β -редуктаз и 3α - и 20α -гидролаз, и прогестерон здесь всасывается без существенных метаболических превращений.

В среднем при интравагинальном введении микронизированного прогестерона всасывается порядка 5% от всей введенной дозы, что обусловлено отсутствием во влагалище необходимых условий для всасывания лекарственных средств. Именно этим вызвана необходимость применения значительно более высоких доз микронизированного прогестерона, по сравнению с ретропрогестероном, для достижения необходимого уровня фармакодинамического эффекта. Всосавшийся препарат поступает в системный кровоток и, точно также, метаболизируется в печени, но уже в количествах, меньших, чем при пероральном введении.

Необходимо отметить, что при введении микронизированного прогестерона в равной дозе интравагинально и ректально в плазме крови обнаруживаются сравнимые уровни прогестерона.

В 1950 году в результате ультрафиолетового облучения прогестерона был получен дидрогестерон (Дюфастон®) — стереоизомер прогестерона (ретропрогестерон).

Молекула прогестерона почти полностью «плоская», молекула ретропрогестерона (Дюфастон®) изогнута за счет изменения положения метиловой группы на атоме углерода 10 из β -положения в α -положение, и водорода на атоме углерода C9 из положения α в положение β . Также существует дополнительная двойная связь между C6 и C7.

В результате метаболизма образуется фармакологически активный метаболит, обладающий исключительно прогестагенной активностью. Биодоступность дидрогестерона 28% (биодоступность эстрогенов около 10%). Концентрация препарата в плазме крови линейно зависит от принятой дозы в диапазоне от 5 до 20 мг. Равновесная концентрация достигается через три дня приема препарата.

Все три фармакологически активных метаболита дидрогестерона имеют ретростероидную структуру и сходный профиль с дидрогестероном. Основной метаболит — 20-дигидродидрогестерон обладает более высокой прогестагенной активностью, чем прогестерон (в 20 раз), что позволяет существенно снизить используемую для лечения пациенток дозу препарата и избежать значительной стероидной нагрузки на печень.

В процессе метаболизма дидрогестерон не подвергается ароматизации, в связи с чем у него отсутствуют эстрогенные свойства и не подвергается гидроксированию, что обуславливает отсутствие андрогенных свойств.

В таблице 2 представлен сравнительный анализ биологической активности природного прогестерона и дидрогестерона.

	Прогестерон	Дидрогестерон
Прогестагенный	+	+
Антигонадотропный	+	-
Антиэстрогенный	+	+
Эстрогенный	-	-
Андрогенный	-	-
Антиандрогенный	±	±
Глюкокортикоидный	+	-
Антиминералокортикоидный	+	±

Таблица 2. Биологическая активность прогестерона и дидрогестерона

Биологические эффекты на клеточном уровне опосредованы внутриклеточными стероидными рецепторами. Способность того или иного прогестина связываться с прогестероновым рецептором сильно различается у разных соединений, что влияет на биологический эффект, оказываемый этим прогестином (таблица 3).

Существуют также различия в связывании со стероид-связывающими протеинами в кровяном русле.

Дидрогестерон (Дюфастон®) среди всех прогестинов обладает самой высокой селективностью в отношении прогестероновых рецепторов, что повышает эффективность препарата, особенно у пациенток, имеющих на момент проведения лечения сниженную чувствительность прогестероновых рецепторов. Высокая селективность дидрогестерона (тропен исключительно к рецепторам прогестерона) обеспечивает хороший профиль безопасности препарата. Дидрогестерон не вызывает акне, себореи, алопеции; не обладает кортикоидным действием; у этого соединения отсутствует маскулинизирующий эффект на плод женского пола и антиандрогенный эффект на плод мужского пола.

Отсутствие связи у дидрогестерона (Дюфастон®) с андрогеновыми рецепторами, глюкокортикоидными

Прогестин	PR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG
Прогестерон	50	0	0	10	100	0	36
Дидрогестерон	75	0					

PR: рецептор прогестерона; AR андрогеновый рецептор; ER: эстрогеновый рецептор; GR: глюкокортикоидный рецептор; MR: минералокортикоидный рецептор; SHBG: секс-гормон-связывающий глобулин; CBG: кортикостероид-связывающий глобулин

Таблица 3. Связь со стероидными рецепторами и стероидсвязывающими протеинами крови

рецепторами, минералокортикоидными рецепторами обуславливает отсутствие у этого препарата целой группы нежелательных реакций, ограничивающих применение других препаратов прогестерона у женщин.

В обычных терапевтических дозах дидрогестерон не подавляет овуляцию: сохраняет двухфазный характер динамики базальной температуры тела; в ходе ряда исследований продемонстрировано нормальное повышение концентрации эстрогена и прегнандиола, характерное при овуляции; по данным биопсии описаны характерные гистологические признаки овуляции; при лапароскопии подтверждено формирование желтого тела.

Имеются многочисленные данные о зачатии на фоне приема дидрогестерона, особенно при лечении эндометриоза и бесплодия.

Отличительное фармакологическое свойство дидрогестерона (Дюфастон®) — наличие иммуномодулирующего эффекта. В многочисленных исследованиях было показано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки вырабатывают прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, который, воздействуя на иммунные клетки в эндометрии, способствует нормализации иммунных взаимоотношений эндометрий-эмбрион и способствует выделению большого количества факторов роста и ангиогенеза, необходимых для физиологического развития беременности. В противном случае происходит активация лимфокинактированных киллерных клеток с увеличением продукции провоспалительных цитокинов и активацией локальной тромбофилии, что ведет к отслойкам хориона, формированию ретрохориальных гематом и развитию плацентарной недостаточности, если беременность не прерывается. Ранние потери беременности в большинстве наблюдений являются иммунообусловленными, поэтому применение дидрогестерона (Дюфастон®) является не только оправданным, но крайне необходимым компонентом терапии привычной потери беременности.

Неоспоримое подтверждение безопасности дидрогестерона — его применение в комплексной терапии, направленной на сохранение беременности. У пациенток, применявших дидрогестерон в комплексной терапии, по сравнению с контрольной группой, отмечено снижение частоты развития хронической фетоплацентарной недостаточности в 2 раза (110 пациенток (40%) контрольная группа и 33 (77,3%) основная группа); менее тяжелое течение гестоза (количество пациенток с тяжелым течением в 2,3 раза ниже по сравнению с контрольной группой (3,9 и 8,6%); снижение частоты преждевременных родов в два раза (10,4% и 20%, соответственно). Также в ряде исследований продемонстрировано наличие протективного действия в отношении синдрома задержки внутриутробного развития плода у женщин с угрозой невынашивания; снижение частоты гипоксически-ишемического поражения нервного ствола у детей, рожденных от мате-

рей, принимавших дидрогестерон, по сравнению с контрольной группой (28,9% против 19,1%); снижение частоты перевода новорожденных на дальнейшие этапы выхаживания (соответственно, 26% в основной группе и 44% в контрольной группе); более высокая оценка детей по шкале Апгар (7,15±0,98 балла по сравнению 6,8±0,18 балла).

В клиническом исследовании по изучению эффективности дидрогестерона на сохранение беременности, проведенном с участием 339 женщин, 275 (81%) беременностей успешно завершились родоразрешением; у 64 (19%) пациенток произошел выкидыш. В 19 случаях из 64 выкидыш произошел в течение 48 часов с момента начала терапии, что указывает на то, что прерывание беременности произошло еще до начала лечения. В 8 из 64 случаев причина выкидыша была известна.

Дидрогестерон успешно применяется в акушерской практике в следующих ситуациях:

- привычная потеря беременности, обусловленная неполноценной лютеиновой фазой гормонального генеза;
- привычная потеря беременности, обусловленная наличием хронического эндометрита;
- при невынашивании беременности, обусловленном тромбофилией;

- угроза прерывания беременности с наличием ретрохориальной гематомы;
- аллоиммунные нарушения как причина ранних потерь беременности.

Дидрогестерон (Дюфастон®) имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами прогестерона:

- более высокая биодоступность, которая дает возможность использовать более низкие дозы;
- пероральный способ приема, повышающий compliance пациенток;
- хороший профиль безопасности применения, обусловленный высочайшей селективностью препарата.

На сегодняшний день по данным статистики 15% беременностей заканчивается выкидышем. Дидрогестерон (Дюфастон®) — гестаген с доказанной эффективностью для сохранения беременности, который широко применяется более 15 лет в медицинской практике на территории РФ и более 45 лет в мире (более чем в 80 странах мира, таких, как Италия, Голландия, Япония и др.). В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос о включении дидрогестерона в перечень лекарственных средств, которыми женщины обеспечиваются по родовым сертификатам.

Литература

1. Современный взгляд на иммунологические аспекты невынашивания беременности Т.В. Овсянникова, И.С. Сидорова, О.С. Данилова Гинекология. Том 06/№ 2/2004
2. Микронизированный прогестерон: вагинальное и пероральное применение. Д.А. Саймон. Проблемы репродукции 2005 г.
3. Гладкова К.А. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.
4. Тетрашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии). Автореф. дис. доктора мед. наук. М., 2008.
5. Актуальные проблемы невынашивания беременности: цикл клинических лекций. Под ред. В.М.Сидельниковой. М., 1999; 64–6.
6. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика и лечение. Под ред. Э.К.Айламазяна. СПб., 2002; 47–9.
7. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. Trends Immunol 2001; 22: 633-40.
8. Dision Ch, Giudice L. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and Immunology perspectives. Endocrine Reviews 2004; 26 (1): 44-62.
9. El-Zibdeh MJ. Solvey Farmaceutical Sympoz. Synergy Med. Education 2002; 8–10.
10. El-Zibdeh MJ et al. Fertil Steril 1998; 70: 77–8.
11. Genazzani AR. Solvey Farmaceutical Sympoz. Synergy Med. Education 2002; 11–13
12. Seceres-Barto J. Solvey Farmaceutical Sympoz. Synergy Med. Education 2002; 4–7.
13. Radhupathy R et al. Hum Reprod 2000; 15: 713–8.

CLINICAL-PHARMACOLOGICAL APECTS OF THE USE OF DYDROGESTERONE IN PREGNANCY MAINTENANCE

E. V. Shikh,

Chair of Clinical Pharmacology and Internal Disease Propaedeutics of the SEE HPE Moscow Medical Academy named after I. M. Sechenov

Dydrogesterone is a gestagen with proven pregnancy-maintaining efficacy, which has been in common medical practice for more than 15 years in the Russian Federation and for more than 45 years outside of Russia. Dydrogesterone possesses the highest selectivity towards progesterone receptors among all progestins. The presence of an immunomodulating effect is a distinctive pharmacological feature of dydrogesterone. This review touches upon the metabolism and biological effects of dydrogesterone, as well as its use in complex pregnancy-maintaining therapeutic regimens.

Key words: dydrogesterone, progesterone, progestins, pregnancy.