

УДК 615.256.52

**А.В. ЗАЙЧЕНКО**

ИПКСФ «Национальный фармацевтический университет», г. Харьков, Украина

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЕСТАГЕНОВ



*7-8 ноября 2014 г. в Алматы прошел VI Международный Конгресс Казахской ассоциации репродуктивной медицины «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ. Настоящее и будущее», объединивший ученых и врачей Казахстана, а также ведущих специалистов в области репродуктивных технологий, гинекологии, фармакологии, эмбриологии, к мнению которых прислушиваются клиницисты во всем мире.*

*Огромный интерес аудитории вызвал взгляд клинического фармаколога на применение гестагенов в практике акушеров-гинекологов, репродуктологов, эндокринологов, а также других специалистов-клиницистов, занимающихся вопросами репродуктивного здоровья женщин.*

*Анна Владимировна Зайченко, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ИПКСФ «Национальный фармацевтический университет», г. Харьков, Украина, представила вниманию аудитории доклад «Фармакология прогестиннов: что нового?»*

**В** настоящее время тесное взаимодействие клинической медицины с теорией познания лекарственных препаратов, механизмов их действия, их разработки, безусловно, является несомненным плюсом при лечении многих заболеваний. В частности, на фоне широкого внедрения в клиническую практику гормональных препаратов, изучение их взаимодействий, рационального использования во многом определяют эффективность лечения и успех терапии.

Медицина, как наука, в век высоких технологий претерпевает колоссальные изменения. Так, еще в XIX веке, эпохе эмпирической медицины, зарождались основы персонализированной медицины, которая в наши дни является основополагающей. XX век внес свои коррективы, и медицина стала развиваться под парадигмой доказательной базы. Ключевым стало «добросовестное, точное, осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для принятия решений при оказании помощи конкретному пациенту» (Д. Сакетт, основоположник доказательной медицины).

XXI век стал революционным в области фармацевтических подходов в медицине. Медицина XXI века – так называемая медицина четырех П: персонализированная, предиктивная (или предсказательная), профилактическая и партнерская. Использование гормональных лекарственных средств, в частности гестагенов, пожалуй, в особой мере требует тщательного подбора лекарственного препарата, который будет максимально эффективен у каждого конкретного пациента. Врач должен обладать знаниями, позволяющими в полной мере понимать, предсказывать и предупреждать возможные реакции взаимодействия организма с гестагеном.

Профилактическая составляющая во многом определяет использование гестагенов не только в схемах заместительной терапии. Сегодня гестагены выполняют важнейшую профилактическую функцию. Применение данных препаратов на прекоцепционном этапе у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы, с дисгормональными расстройствами позволяет обеспечить развитие нормального процесса гестации, предотвратить возможные серьезные осложнения беременности, такие как невынашивание беременности, преждевременные роды, гестозы.

В наш век фармацевтических инноваций наблюдается широкое внедрение гестагенов в гинекологию, акушерство, репродуктологию, а также в онкологию, неврологию (сегодня гестагены признаны препаратами с нейропротекторной активностью), дерматологию, андрологию, косметологию.

Изменилось понимание роли и значения гестагенов, прежде всего в связи с появлением данных о патогенезе гестационных осложнений и новых диагностических возможностей в распоряжении врачей. Несмотря на меры, предпринимаемые усилия для предотвращения осложнений беременности, показатели привычной потери беременности и гестозов растут. С другой стороны, имеют место гипердиагностика и рутинное назначение гестагенных препаратов, в частности препаратов прогестерона, в случаях нормальной физиологической беременности, что приводит к нивелированию положительных свойств данных лекарственных средств. 21 век называют эпохой фармакологической агрессии, в частности в акушерстве. Вызывает тревогу, что в листе назначений у беременных женщин можно увидеть от 3 до 10 лекарственных препаратов, большая часть из которых зачастую не имеет надлежащей доказательной базы, которая позволяет их использование в столь тонкой сфере медицины, как акушерство и репродуктология.

Сегодня необходимо смещение акцентов от заместительной терапии гестагенами к патогенетической коррекции привычной потери беременности. Лишь у 12% женщин диагностируется дефицит прогестерона, требующий заместительной гормональной терапии. Переосмысливается роль прогестерона в акушерской практике, в частности в случаях хронических заболеваний, например, при хроническом эндометрите, являющемся неблагоприятной основой, на фоне которой развиваются осложнения беременности.

В настоящее время увеличен арсенал гестагенов в различных лекарственных формах, которые существенно отличаются по биодоступности, что должно учитываться при выборе препарата.

Актуальной с точки зрения клинического фармаколога является проблема безопасности гестагенов.

Следует отметить еще тот факт, что особенности представления информации отдельными производителями иногда привносят дополнительный дисбаланс истинной роли и

значения этой группы препаратов. Отношение клинических фармакологов к этим препаратам остается достаточно осторожным, с просвещенным скептицизмом, с пониманием ответственности их применения лишь строго по показаниям, постоянно взвешивая возможную пользу и риски.

#### К вопросу о классификации

В арсенале современного врача имеется большой выбор препаратов, обладающих прогестагенным действием, но все они различаются химической структурой и особенностями биологических эффектов. Спектр прогестагенов, применяющихся в клинической практике, можно разделить на три группы: препараты, которые по химической структуре идентичны эндогенному прогестерону, ретропрогестерон (дидрогестерон) и синтетические препараты – гестагены, которые могут быть структурными аналогами как прогестерона, так и тестостерона.

Особое положение занимает ретропрогестерон (дидрогестерона, Дюфастон®), который практически не отличается от прогестерона, за исключением стереохимических особенностей. Не добавляя в молекулу новых радикалов или фармакофоров, не изменяя структурных свойств, фармацевтическими технологиями удалось получить уникальную ретромолекулу, которая является высокоселективной к рецепторам прогестерона женщины и обладает улучшенным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, в отличие от точных «молекулярных копий прогестерона». Говоря о гестагенах, являющихся производными тестостерона, нельзя не вспомнить об аллилэстреноле. Побочные реакции этого гестагена были связаны с тем, что препарат взаимодействовал с разными типами рецепторов, в т.ч. с андрогеновыми, и отрицательно влиял на плод за счет того, что этот препарат является производным тестостерона. Опыт, накопленный в клинической фармакологии за последние 30 лет, регламентирует к применению в акушерской практике и репродуктологии лишь дидрогестерон и микронизированный прогестерон (их безопасность доказана при гестации и при применении репродуктивных технологий). Использование же синтетических гестагенов рекомендуется только в гинекологической практике с учетом фенотипа, генотипа женщины и является ярким проявлением персонализированного подхода к выбору препарата в зависимости от индивидуальных особенностей пациентки.

При беременности и в репродуктивных процессах важен только один эффект – прогестинное действие. В палитре современных гестагенов каждый препарат имеет свой фармакологический портрет, который зависит от способности влиять на различные типы рецепторов, задействуя разные виды активности: эстрогенную, андрогенную, антиандрогенную, глюкокортикоидную, антиминералокортикоидную, это позволяет индивидуально подбирать гестаген каждой пациентке.

Таким образом, несмотря на то, что разработка гестагенов и их широкое применение – это одно из величайших достижений человечества, которое сравнивают с открытием А. Флемингом пенициллина, существуют жесткие требования к использованию этих препаратов. В акушерстве должны применяться препараты ретропрогестерон (дидрогестерон, Дюфастон®) и микронизированный прогестерон в

разных лекарственных формах; в гинекологии возможно использование ретропрогестерона и синтетических гестагенов и других прогестероноидов в разных лекарственных формах; в репродуктологии только микронизированный прогестерон, как правило, вагинальный, однако в настоящее время проводятся клинические исследования по применению ретропрогестерона в репродуктологии.

#### Селективность гестагенов

Одним из важнейших факторов, определяющих выбор препарата, является его селективность. Чем выше селективность гестагена, тем больше возможность оказать воздействие там, где нарушен рецепторный аппарат, где поврежден эндометрий, изменено количество рецепторов или их чувствительность.

Селективность – свойство лекарственного препарата избирательно взаимодействовать со специфическими прогестероновыми рецепторами – определяет эффективность прогестина. Способность препарата связываться другими стероидными рецепторами – андрогеновыми, эстрогеновыми, кортизоловыми, альдостероновыми, а также влияние на энзимы, участвующие в метаболизме стероидов, определяют спектр побочных реакций прогестина, т. е. безопасность.

Принципиальное значение имеет высокая селективность вводимого извне гестагена, т.к. необходимо взаимодействие только с рецепторами прогестерона, так как для сохранения беременности нужны только прогестагенный эффект и активация только определенной группы генов (~1800). Применение неселективных гестагенов или высоких доз прогестерона (селективность теряется с повышением дозы!), метаболиты которых активируют эстрогеновые рецепторы, приводит к активации 2400 генов! Прогестерон – предшественник синтеза других стероидных гормонов, избыточная активация и вовлечение сотни генов неизбежно повлекут за собой нарушения развития плода!

Связывающая способность дидрогестерона (Дюфастона) к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза выше, чем у микронизированного прогестерона, поэтому он может в минимальной дозе обеспечить необходимые для сохранения беременности гестагенные и иммунотропные эффекты. Высокая селективность Дюфастона позволяет получить максимальный эффект при нарушении рецептивности эндометрия (вследствие выскабливания, хронического воспаления) в меньшей дозе!

Таким образом, высокая селективность дидрогестерона – это залог как безопасности, так и эффективности (и для матери, и для плода) препарата.

#### Эффективность гестагенов в зависимости от лекарственной формы

Зачастую важно получить быстрый, стойкий и вместе с тем продолжительный эффект. Если рассмотреть все прогестины в целом, они существенно различаются по фармакокинетическим свойствам: по скорости абсорбции и наступления эффекта, биодоступности, продолжительности эффекта, скорости выведения, что должно быть учтено специалистом при выборе лекарственной формы гестагена.

В настоящее время все препараты прогестерона, представленные на фармацевтическом рынке, получают из диосгенина растительного происхождения, с последующими технологическими преобразованиями (микро-

низация, микрокапсулирование, УФ-облучение и др.). Но добившись таким путем хорошего всасывания и получения терапевтического эффекта, ученые не смогли убрать дополнительные нежелательные эффекты прогестерона, которые при высоких дозах, применяемых в клинической практике, могут стать побочными (токсическими) эффектами. Поэтому возникла клиническая потребность найти оптимальный путь создания препарата, подобного прогестерону, но обладающего высокой биодоступностью и исключительно с гестагенным действием. Препараты прогестерона, полученные в 30-х годах 20 столетия, были весьма несовершенны. Водорастворимые формы прогестерона не стабильны, не всасываются, длительно не хранятся. Кстати, в марте 2015 г. на всемирном конгрессе по репродукции человека, была презентована первая в мире водорастворимая форма прогестерона. В 1950 г. впервые был синтезирован дидрогестерон (Дюфастон®). Сырьем для его производства послужили соя и ямс.

С целью увеличения биодоступности прогестерона ряд фармакологических компаний применил технологию микронизации, тогда как компания «Абботт Лабораторизм ГмбХ» – технологию УФ-облучения.

Соя/Ямс → Диосгенин → Прогестерон →  
УФ-облучение → Дидрогестерон

Сегодня не совсем правильно говорить о «натуральности» препаратов прогестерона. Они все подвергаются фармацевтической технологии.

Достижение максимального эффекта в лечении при минимальном нежелательном системном воздействии прогестагенов на организм всецело зависит от правильного выбора препарата, оптимальной дозы и режима его введения в каждом конкретном случае. Для пациентки и лечащего врача очень важно, наряду с терапевтическим эффектом, отсутствие или минимальный спектр побочных эффектов, что обусловлено степенью избирательности (селективности) препарата. На эффективность гестагена существенное влияние оказывают особенность лекарственной формы и путь введения.

### Внутримышечное введение

Главное преимущество внутримышечного пути введения прогестерона (масляный р-р для инъекций) – это относительно высокая биодоступность. Недостатки данного пути – риск возникновения постинъекционных осложнений (абцессов, олеом), дополнительное использование медицинского персонала (удорожание), травматичность, нежелательные реакции (выраженная седация).

Относительно интравагинального введения гестагенов нет единой точки зрения даже среди клинических фармакологов. По мнению одних, механизмы всасывания и прямого транспорта микронизированного прогестерона в матку имеет место быть; другие же ученые утверждают, что прогестерон при вагинальном введении всасывается в кровь, после чего и поступает в ткани матки и накапливается в них. Биодоступность микронизированного прогестерона существенно варьирует у разных лекарственных форм (биоадгезивные гели и капсулы). Строение эпителия влагалища существенно отличается от эпителия тонкого кишечника,

поэтому говорить о высокой скорости всасывания и «облегченного транспорта в ткани матки» неправомерно. Более того, возможно раздражающее действие на слизистую влагалища, изменение его биоценоза, что может быть неблагоприятно для беременной женщины из-за риска инфекционных осложнений. Также для данного пути введения характерна большая вариабельность индивидуальных значений концентрации активного вещества как в плазме крови, так и в органе-мишени, что влияет на ожидаемый эффект. Нельзя не сказать о капсулированной форме препаратов микронизированного прогестерона, для которых заявлена одинаково «высокая эффективность как при пероральном так и при интравагинальном введении». Подобные заявления вызывают сомнения у клинических фармакологов.

### Пероральный прием

Этот вариант удобен в применении, эффективен за счет большой всасывающей способности тонкого кишечника. Для указанных препаратов характерны эффект первого прохождения через печень, побочные эффекты, связанные с дополнительной стероидной активностью разных метаболитов прогестерона. Последнее не относится к селективному прогестину – дидрогестерону, который имеет только один метаболит с чисто гестагеновой активностью.

Анализируя особенности фармакологии различных гестагенов, можно прийти к выводу, что оптимальный гестаген с точки зрения фармаколога должен отвечать таким критериям: исключительная селективность к рецепторам прогестерона, пероральный путь введения, минимальная эффективная доза (меньшая стероидная нагрузка на печень), высокая биодоступность, прогнозируемая стабильная концентрация в крови, удобство применения и высокий комплаенс пациенток.

Дюфастон® среди всех прогестинов, показанных при беременности, обладает самым высоким сродством к прогестероновым рецепторам, что повышает эффективность препарата, особенно у пациенток, имеющих на момент проведения лечения хронический эндометрит, сниженную рецептивность.

Так как дидрогестерон не обладает андрогенным действием, то у препарата отсутствует маскулинизирующий эффект на плод женского пола и антиандрогенный эффект на плод мужского пола. Отсутствие связи у дидрогестерона с андрогенными, глюкокортикоидными, минералокортикоидными рецепторами обуславливает отсутствие у этого препарата целой группы нежелательных реакций.

Какие еще преимущества дает клиницисту малая терапевтическая доза дидрогестерона? Она 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. Это его уникальное отличие как от аналогов прогестерона, так и от синтетических гестагенов.

Для реализации иммунотропного действия нужно системное действие гестагена, только после всасывания в кровь и контакта с рецепторами прогестерона на поверхности лимфоцитов. Именно при исследовании дидрогестерона

венгерскими учеными было открыто иммуномодулирующее действие экзогенно вводимого прогестерона. В многочисленных исследованиях было показано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки вырабатывают особое соединение, прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который, воздействуя на иммунные клетки в эндометрии, способствует нормализации иммунных взаимоотношений «мать–плод». В противном случае происходит активация киллерных клеток, увеличение продукции провоспалительных цитокинов и активация локальной тромбофилии. Это ведет к образованию микротромбозов в хорионе, его отслойкам, формированию ретрохориальных гематом и развитию плацентарной недостаточности, если беременность не прерывается. Ранние потери беременности в большинстве наблюдений являются иммунообусловленными, поэтому применение Дюфастона является не только оправданным, но крайне необходимым компонентом терапии при риске потери беременности.

Дидрогестерон также доказанно воспроизводит важнейшую функцию эндогенного прогестерона – увеличивает синтез фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обеспечивающего продукцию мощнейшего вазодилатора – оксида азота, тем самым Дюфастон® улучшает маточно-плацентарный кровоток (Simoncini T. et al., 2006).

Все же фармакологические свойства лекарственного препарата – это всего лишь предпосылка для его возможной клинической эффективности. Давайте посмотрим, насколько такие уникальные свойства препарата отразились на его эффективности и безопасности по данным доказательной медицины.

В 2012 и 2014 годах проф. Говардом Карпом (Израиль) были проведены метаанализы исследований по клиническому применению дидрогестерона при невынашивании беременности, соответствующие самым высоким требованиям уровня доказательности I (A). Целью этого систематического обзора было определить, снижает ли пероральный прогестаген дидрогестерон частоту невынашивания беременности у женщин с угрозой прерывания беременности. По базам данных Medline, Embase и Ovid Medline был проведен компьютерный поиск оригинальных работ, в которых упоминались бы препарат Дюфастон или дидрогестерон. Была найдена 21 публикация о терапии дидрогестероном у 1380 пациенток. Результаты этого систематического обзора показывают, что применение дидрогестерона на 47% снижает вероятность прерывания беременности по сравнению со стандартным лечением и обеспечивает абсолютное снижение частоты спонтанных аборт на 11%.

Очень важны данные исследования Башмаковой Н.В. (2004), которые позволили оценить, как раннее назначение

Дюфастона при угрозе аборта влияет на более поздние исходы, т. е. увеличивает благоприятный прогноз гестации. У пациенток, применявших дидрогестерон (Дюфастон®) в I триместре в комплексной терапии, по сравнению с контрольной группой, отмечено:

- в 2 раза снижение частоты развития хронической фетоплацентарной недостаточности (40 и 77,3%);
- менее тяжелое течение гестоза (количество пациенток с тяжелым течением в 2,3 раза ниже по сравнению с контрольной группой (3,9 и 8,6%);
- в 2 раза позволило снизить риск такого грозного осложнения, как преждевременные роды (при применении Дюфастона в ранних сроках) (10,4 и 20% соответственно).

Таким образом, дидрогестерон (Дюфастон®) имеет ряд фармакологических и клинических преимуществ по сравнению с другими препаратами прогестерона:

- хороший профиль безопасности применения, обусловленный высочайшей селективностью препарата, который дает возможность получить максимальный эффект при использовании низких доз;
- доказанная клиническая эффективность и безопасность в сохранении беременности при угрозе ее прерывания;
- обеспечивает возможность профилактики гипертензии и гестоза при назначении в ранние сроки беременности
- пероральный способ приема, обеспечивает высокий комплаенс пациенток.

В настоящее время клиницистами накоплена большая доказательная база по использованию препаратов гестагенов. Вместе с тем следует всегда помнить, что назначение гестагенов должно быть по строгим показаниям, с индивидуальным подходом и соблюдением строго режима дозирования. Категорически не рекомендуется сочетать различные лекарственные формы прогестеронов, не следует назначать после 12-й недели гестации препараты вагинальных микронизированных прогестеронов, следует помнить о взаимодействии препаратов с другими лекарственными средствами.

Следуя принципам рационального выбора препарата, нужно учитывать особенности фармакодинамики, фармакокинетики, возможности профилактики побочных реакций, при назначении прогестинов.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что препарат, соответствующий всем этим требованиям, был найден. Дидрогестерон (Дюфастон®) является вершиной эволюции гестагенов как эффективный и одновременно обладающий оптимальным профилем безопасности и переносимости препарат.

*Продолжение следует.*

**Адрес нашего представительства:**

Республика Казахстан,  
г. Алматы, 050059,  
пр. Достык, 117/6,  
тел. +7(727)244 75 44  
факс +7(727)244 76 44

**За дополнительной  
информацией обращаться:**  
ТОО «Абботт Казахстан»



PR-KZ-DUP-26(05-15)

Статья поступила в редакцию 20.04.2015 г.