



Застосування прогестагенів: міфи та реальність

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю, 3-4 жовтня, м. Ужгород

На початку жовтня в Ужгороді відбулися щорічний пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» – найпотужніші науково-освітні заходи, які щороку збирають >1000 учасників і підготовка до котрих триває увесь рік. У програмі заходу – виступи провідних вітчизняних доповідачів і акушерів-гінекологів світу на найактуальніші тематики акушерства, гінекології та репродуктології. Зокрема, доповідь професора кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктора медичних наук Галини Іванівни Резніченко присвячувалася застосуванню прогестагенів.



Г.І. Резніченко

Прогестерон – ендогенний гестагенний статевий гормон, який належить до групи стероїдних гормонів (прогестагенів, або гестагенів) і є основним прогестагеном в організмі людини. В 1939 р. німецький біохімік Адольф Бутенандт (Adolf Butenandt) разом зі швейцарським хіміком-органіком Леопольдом Ружичкою (Leopold Ružička) отримали Нобелівську премію за виділення прогестерону.

Чи всі гестагени є натуральними?

Натуральний прогестерон виробляють із соєвих бобів або мексиканського ямсу (батату). «Натуральний» означає «природний», ідентичний ендогенному, який не є чужорідною для організму молекулою. Натуральний прогестерон не має антигонадотропної активності, не пригнічує продукцію прогестерону яєчниками, не має ефекту «рикошету» за відміни препарату. Слід зазначити, що не джерело сировини визначає натуральність, а саме ідентичність хімічної формули препарату прогестерону до ендогенного прогестерону. Це є дуже важливим (особливо в період вагітності).

Препарати мікронізованого прогестерону на 100% ідентичні за своєю хімічною формулою ендогенному прогестерону; вони широко представлені на фармацевтичному ринку. Серед синтетичних аналогів максимальне хімічне зближення із прогестероном має дидрогестерон, який широко застосовують у клінічній практиці.

У чому відмінності натурального та синтетичних гестагенів?

Відмінності натурального та синтетичного гестагенів включають насамперед особливості метаболізму. Тільки препарати натурального прогестерону є субстратом для відновлених 5α- та 5β-метаболітів, які чинять специфічну дію на міометрій, статеве диференціювання плода, шкіру, клітини мозку. Будь-які зміни в структурі гестагену можуть зумовити зміни властивостей препарату.

Чи метаболіти прогестерону шкідливі й зайві в організмі жінки?

Завдяки метаболітам натуральний прогестерон має, крім гестагенного, додаткові ефекти, як-от імуномодулювальний, анксиолітичний, антимінералокортикоїдний, антиандрогенний, токолітичний. Кожен із метаболітів прогестерону характеризується певними особливостями дії на організм, сприятливими для перебігу нормальної вагітності. З таблиці видно, що мікронізований прогестерон (на відміну від дидрогестерону) практично ідентичний ендогенному прогестерону щодо зазначених властивостей.

Таблиця. Біологічні ефекти ендогенного прогестерону й інших груп гестагенів			
Ефект	Ендогенний прогестерон	Мікронізований прогестерон	Дидрогестерон
Гестагенний	+	+	+
Імуномодулювальний	+	+	+
Фізіологічний контроль рівня андрогенів	+	+	–
Анксиолітичний	+	+	–
Антиальдостероновий (регуляція балансу рідини)	+	+	–
Токолітичний	+	+	–

Анксиолітичний ефект

Що стосується, зокрема, анксиолітичного ефекту прогестерону, то доповідка зазначила таке: анксиолітична дія схожа на фізіологічну та відрізняє прогестерон від багатьох синтетичних гестагенів (прогестинів), які спричиняють порушення в емоційній сфері.

Токолітична дія

Стосовно токолітичної дії прогестерону спікерка нагадала, що природні метаболіти прогестерону (5α-прегнандіон) здатні пригнічувати дію ендогенного окситоцину на міометрій шляхом блокади окситоцинових рецепторів.

Антимінералокортикоїдна активність

Антимінералокортикоїдна активність прогестерону проявляється тому, що прогестерон – фізіологічний антагоніст альдостерону, котрий перешкоджає затримці води та іонів натрію. Доза 200 мг мікронізованого прогестерону еквівалентна дозі 25-50 мг

спіронолактону як інгібітора альдостерону, тому ендогенний прогестерон чинить м'який протинабряковий ефект.

Імуномодулювальні властивості

Прогестерон діє через ядерні та мембранні рецептори, індукує синтез власних рецепторів на лімфоцитах. За наявності прогестерону лімфоцити вагітних виробляють імуномодулювальний білок, відомий як індукований прогестероном блокувальний фактор (PIBF). Останній блокує вироблення прозапальних цитокінів Th1 (знижує цитотоксичну реакцію відторгнення плода), чинить захисний ефект на вагітність, стимулюючи вироблення Th2-цитокінів, що забезпечують виживання фетального алотрансплантата, а також підтримку успішної вагітності. PIBF впливає на баланс Th1/Th2 і через змінені співвідношення цитокінів сприяє зниженню клітинно-опосередкованих відповідей у період вагітності. Отже, ендогенний прогестерон є основним протектором вагітності, що захищає алогенний зародок від імунологічного відторгнення.

Антиандрогенний ефект

Ендогенний прогестерон чинить антиандрогенний ефект, конкуруючи з тестостероном за 5α-редуктазу, а також сприяє перетворенню тестостерону на дигідротестостерон.

Прогестагени та вроджені вади розвитку

Шотландський науковець Арчібальд Кокрейн стверджував, що ефективна медицина має бути доступною. Однак реалії сьогодення в тому, що медицина має бути не лише доступною, а й безпечною (особливо коли це стосується вагітної).

Чи існують переконливі дані щодо ризику появи вроджених вад розвитку при застосуванні прогестерону в період вагітності? Наявні наукові дані свідчать, що за вагінального введення прогестерону відсутня інформація про можливий негативний вплив прогестагенів на здоров'я матері та/або плода. Статистичних відмінностей розвитку вроджених аномалій між групами застосування прогестерону та плацебо не було виявлено [1]. Але останнім часом зумовлює занепокоєння зв'язок між застосуванням дидрогестерону в ранній період вагітності та вродженими вадами серця в нащадків [2]. Автори порівняли повідомлення про вроджені дефекти при застосуванні дидрогестерону до будь-якого іншого препарату, а потім до будь-якого іншого препарату, що застосовують для допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Згідно з отриманими результатами, в первинному аналізі виявили значне непропорційне повідомлення про вроджені дефекти в разі застосування дидрогестерону порівняно з будь-яким іншим препаратом (коефіцієнт відношення шансів повідомлення (reporting odds ratio, ROR) 5,4; 95 довірчий інтервал (ДІ) 3,9-7,6) і до будь-якого іншого препарату, що застосовують для ДРТ (ROR 5,9; 95% ДІ 4,2-8,4). У прямому порівнянні дидрогестерону із прогестероном виявили підвищення повідомлень про вроджені вади при застосуванні дидрогестерону (ROR 5,4; 95% ДІ 3,7-7,9). Ці результати підтверджені в обох аналізах чутливості. Лікарі повинні знати про цей потенційний ризик і бути обережними, призначаючи дидрогестерон для підтримки лютеїнової фази. Для підтвердження безпеки необхідні додаткові дані.

Європейське товариство репродукції людини й ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) рекомендує коригувати лютеїнову фазу прогестероном до запліднення для покращення імплантації. Але необхідні додаткові дослідження для оцінки перорального дидрогестерону та його введення з лютеїнової фази. Зокрема, дані досліджень, проведених в Україні, та літературні дані щодо застосування 17-оксипрогестерону капронату при звичному невиношуванні вагітності свідчать, що препарат, по-перше, не продемонстрував позитивних результатів щодо виношування вагітності, по-друге, є ризик щодо розвитку вроджених вад у разі його тривалого застосування [3].

Вплив прогестагенів на статеву диференціацію мозку плода

Наразі поняття тератогенності лікарських засобів значно розширилося. Коли йдеться про функціональний тератогенез, мають на увазі порушення статевої та інших форм поведінки, нейроендокринної нейрорегуляції менструального циклу, зумовлене збоєм у статевій диференціації мозку (СДМ). Доведено, що застосування деяких гормональних, антигормональних і нейротропних препаратів у період вагітності може порушувати процес СДМ у плода. Зміни виявляються після досягнення статевої зрілості, зберігаються

протягом усього репродуктивного періоду. Спікерка зауважила, що СДМ спочатку генетично орієнтована на формування жіночого статевого типу. В людей і тварин основні секс-диморфні характеристики нейроендокринної регуляції поведінки та функції статевих залоз можуть змінюватися на протилежні внаслідок дії андрогенів. Для чоловічого варіанту розвитку мозку необхідний вплив андрогенів, що продукуються яєчками плода. За дефіциту андрогенів може спостерігатися фемінізація потомства чоловічої статі, за надлишку – маскулінізація потомства жіночої статі. II триместр вагітності є критичним періодом стосовно СДМ плода.

На підставі експериментальних досліджень зроблено висновки, що зміну СДМ можуть спричинити неселективні (малоселективні) прогестагени, а також нейротропні препарати (в реалізації маскулінізувальної дії андрогенів на СДМ плода беруть участь катехоламіни мозку, зокрема норадреналін). Для правильної СДМ принципове значення має взаємодія з андрогеновими рецепторами саме ендогенних андрогенів (у плода чоловічої статі) та з естрогеновими – естрогенів (у плода жіночої статі).

Довідкачка наголосила, що будь-яке екзогенне втручання (наприклад, передозування будь-якого прогестагенового препарату) обов'язково спричинить порушення СДМ плода. Принципове значення мають висока селективність гестагену, повна відсутність взаємодії препарату або його метаболітів із рецепторами до тестостерону чи естрогенів. Будь-яка речовина, що зв'язує рецептори андрогенів, блокує дію ендогенного тестостерону. В таких випадках і виникають аномалії розвитку репродуктивної системи плода.

Який шлях введення прогестагену є оптимальним?

У період 2009-2019 рр. проведено 4 онлайн-опитування щодо підтримки лютеїнової фази; в кожному з них взяли участь у середньому 303 клініки із ДРТ, які надали інформацію в середньому про 231 тис. циклів на рік [4]. Доведено, що вагінальний шлях введення прогестерону є оптимальним. У світових настановах надано рекомендації застосовувати саме вагінальний прогестерон для лікування та запобігання передчасним пологам, у т. ч. на ранніх термінах вагітності.

Вагінальний прогестерон, призначений з I триместру, зменшує ризик гіпертензії на 18% та прееклампсії на 37% у вагітних. Запобігання їхньому виникненню пов'язують із впливом прогестерону та його метаболітів на судинну стінку плаценти.

Наостанок Галина Іванівна відзначила переваги перорального препарату прогестерону Прогінон Ово, а також підсумувала його користь як для матері, так і для плода. Зокрема, для жінки він демонструє такі переваги: підтримує стабільну концентрацію прогестерону протягом доби; не має побічних ефектів, властивих препаратам прогестерону для вагінального застосування; зменшує ризик гіпертензії та прееклампсії вагітних; для дитини – сприяє нормальному формуванню плаценти, яка забезпечує плід поживними речовинами, чинить нейропротекторний ефект для мозкової тканини плода, створює умови для нормального формування та розвитку життєво важливих систем плода в перші тижні вагітності.

Література

1. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S., Gupta P., Dawood F., Koot Y.E., Bender Atik R., Bloemenkamp K.W., Brady R., Briley A.L., Cavallaro R., Cheong Y.C., Chu J.J., Eapen A., Ewies A., Hoek A., Kaaijk E.M., Koks C.A., Li T.C., MacLean M., Mol B.W., Moore J., Ross J.A., Sharpe L., Stewart J., Vaithilingam N., Farquharson R.G., Kilby M.D., Khalaf Y., Goddijn M., Regan L., Rai R. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. N Engl J Med., 2015 Nov 26; 373 (22): 2141-8. doi: 10.1056/NEJMoa1504927. PMID: 26605928.
2. Henry A., Santulli P., Bourdon M., Treluyer J.M., Chouchana L. O-150. Birth defects reporting and the use of oral dydrogesterone in assisted reproductive technology: a global pharmacovigilance study, Human Reproduction, Volume 38, Issue Supplement_1, June 2023, dead093.177, <https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.177>.
3. Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., Cohn B.A. In utero exposure to 17α-hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. Am J Obstet Gynecol., 2022 Jan; 226 (1): 132.e1-132.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.035. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767803; PMCID: PMC 8748293.
4. Shoham G., Leong M., Weissman A. A 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys. Reprod Biol Endocrinol., 2021 Jan 26; 19 (1): 15. doi: 10.1186/s12958-021-00696-2. PMID: 33499875; PMCID: PMC 7836509.

Підготувала Віталіна Хмельницька