

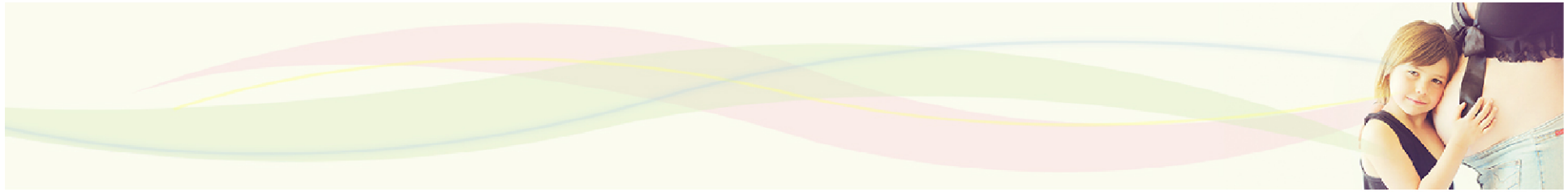


ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ПРОГЕСТАГЕНІВ ПРИ ВАГІТНОСТІ

Д.мед.н. Коньков Д.Г.



**Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова**



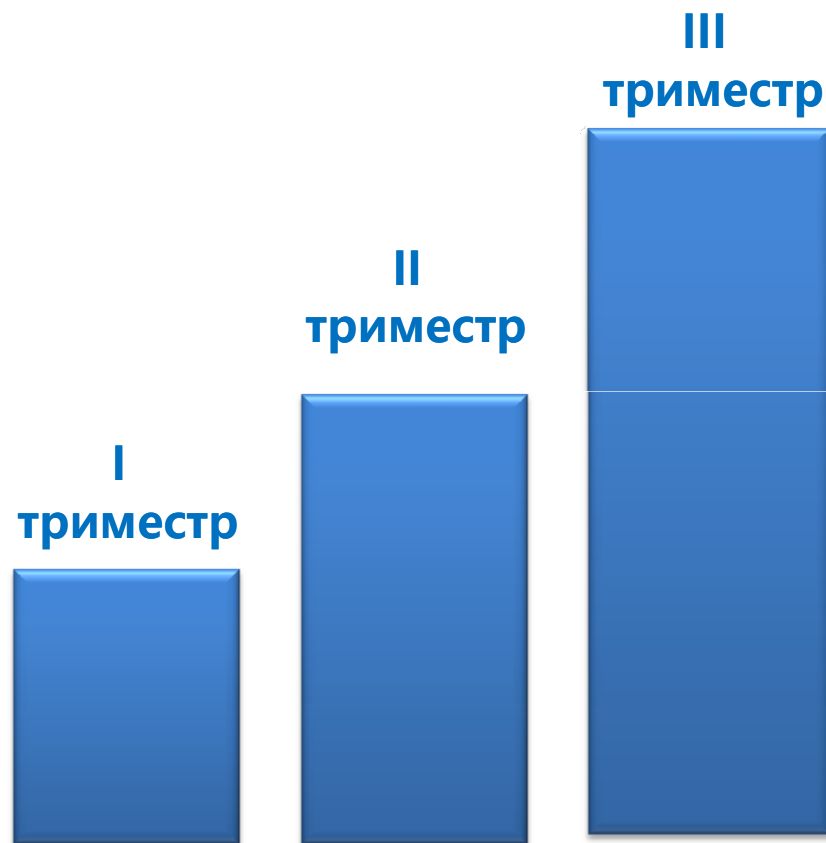
Прогестерон (продукується **ЛИШЕ** яєчниками, плацентою та наднирниками).

Всі препарати містять синтетичні прогестагени слід називати «прогестинами».

Жоден прогестаген не здатний замінити плаценту що продукує прогестерон



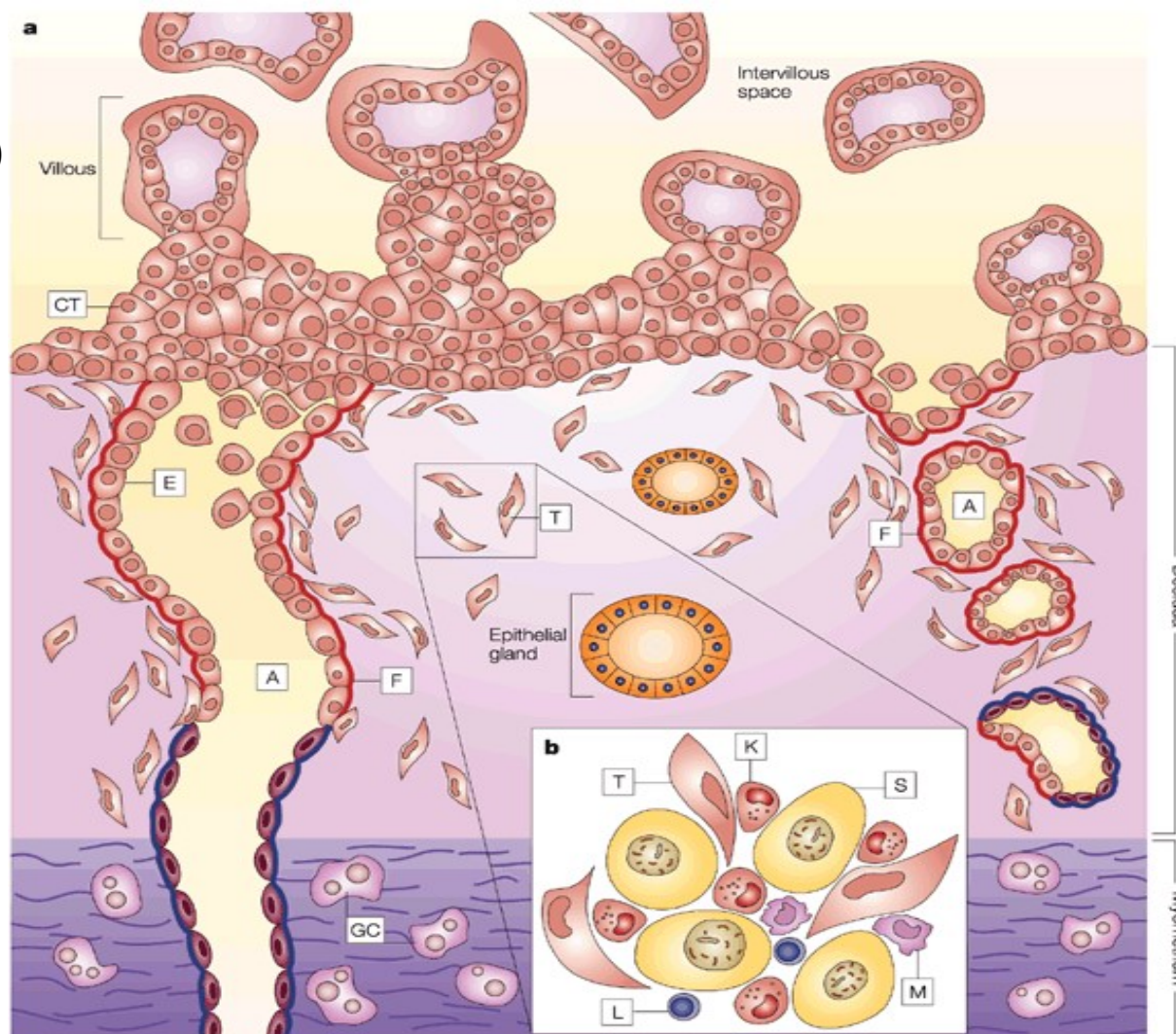
Плацента- джерело
ендогенного прогестерону
після 12-16 тижня



Потреба у прогестероні протягом
вагітності

Формування матково-плацентарного кровоплину

- маткові спіральні артерії (**A**)
- інтерстиціальний трофобласт (**T**)
- фібриноїд (**F**)
- ендоваскулярні клітини трофобласта (**E**)
- ворсинки цитотрофобласта (**CT**)
- гігантські клітини плацентарного ліжиська (**GC**)



Класифікація лікарських форм що містять прогестагени

Вагінальний біоадгезивний гель

Вагінальні супозиторії (глобули)

Вагінальні песарії

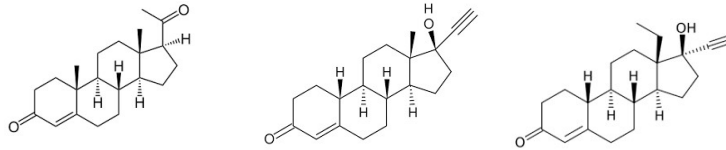
Оральні препарати що використовуються вагінально

Ін'єкції (в/м, п/ш) (масляні, на водній основі)

Таблетки, капсули, сублінгвальні (per os)



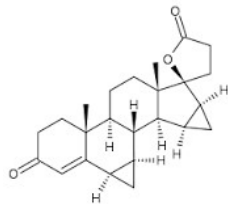
Селективність прогестагенів



Прогестерон Норетистерон Левоноргестрел

Висока спорідненість до прогестеронових та мінералокортикоїдних рецепторів

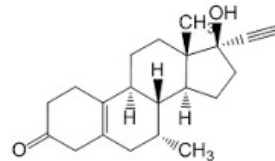
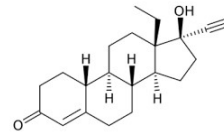
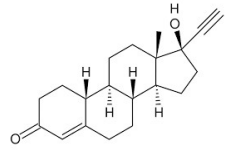
Підвищений ризик формування набряків, солезалежної гіпертонії



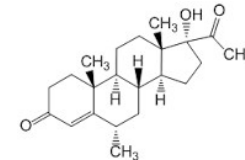
Дроспіренон

Слабка спорідненість до всіх типів рецепторів

Недостатній прогестагенний захист ендометрію. Можливі побічні ефекти, пов'язані зі стимуляцією інших стероїдних рецепторів.



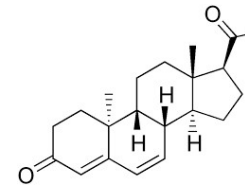
Тіболон



Медроксипрогестерону ацетат

Висока спорідненість до прогестеронових та середня – до естрогенових рецепторів

Підвищений ризик тромбозів, ІХС, інсульту, раку молочної залози

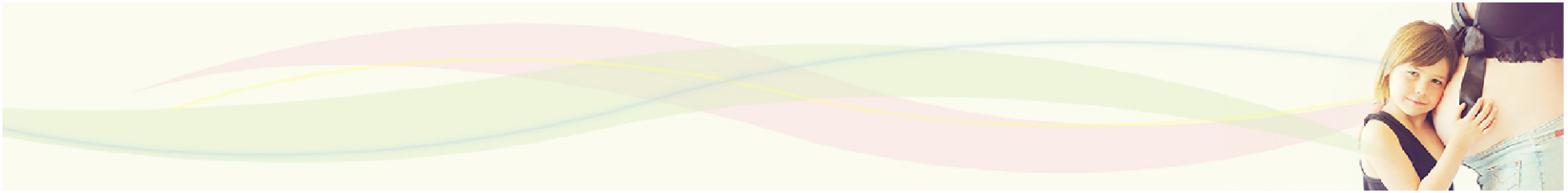


Дидрогестерон

Високоспецифічна спорідненість до прогестеронових рецепторів

Виразений терапевтичний ефект, мінімальні побічні ефекти





Низькоселективний прогестаген Високоспецифічний прогестаген

Активация рецепторів
андростерона

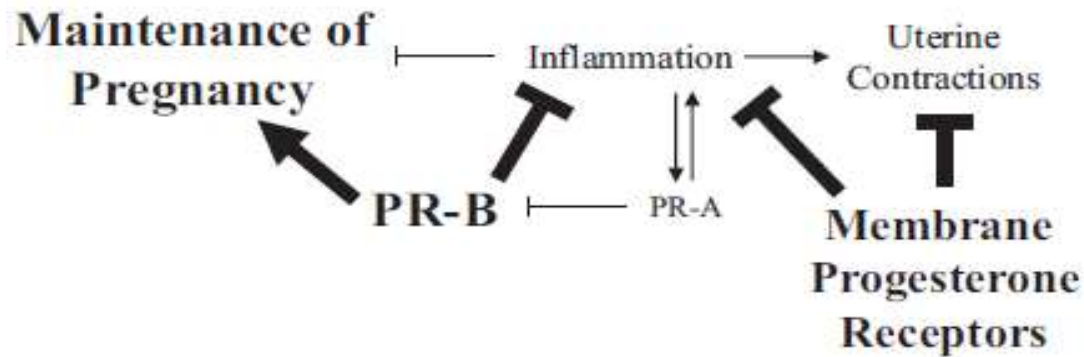
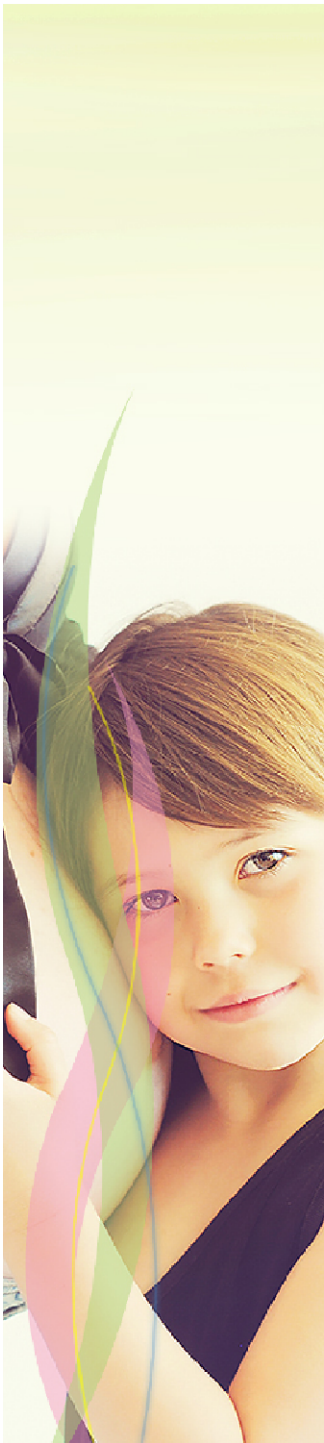
Активация рецепторів
андростерона

Активация рецепторів
прогестерону

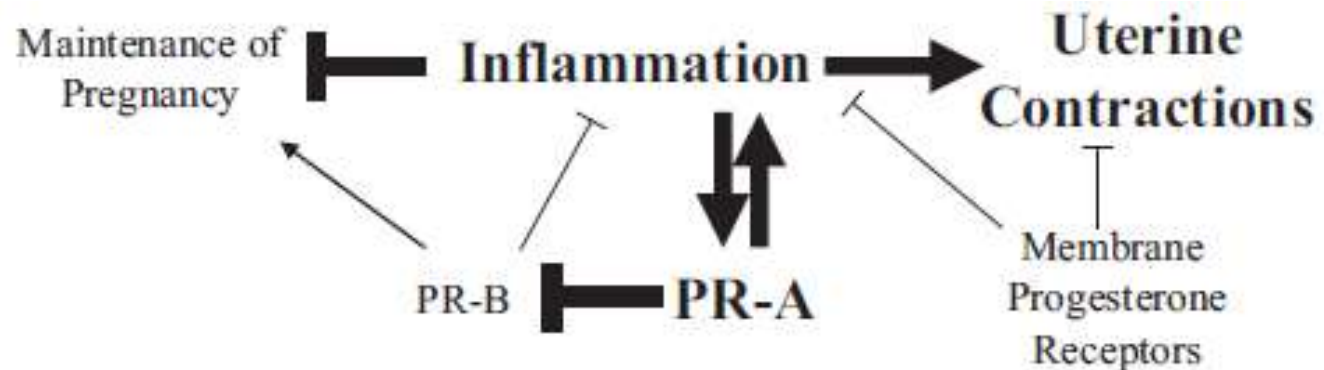
Фемінізація
чоловічого
плода

Маскулізація
жіночого
плода

Підтримка
вагітності

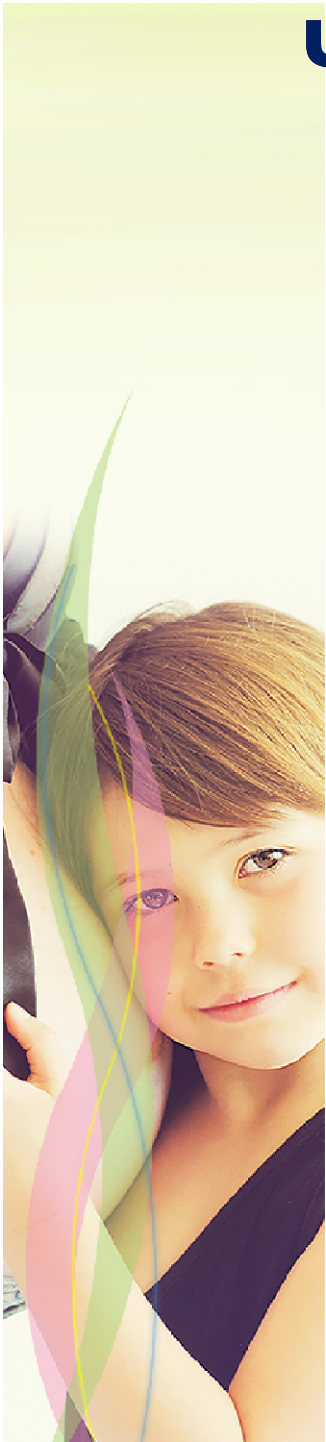


Біохімічні стратегії, що використовуються під час вагітності



Michael C. Byrns. Regulation of progesterone signaling during pregnancy: Implications for the use of progestins for the prevention of preterm birth // Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 139 (2014) 173–181

Чи доведений профіль безпеки прогестагенів???



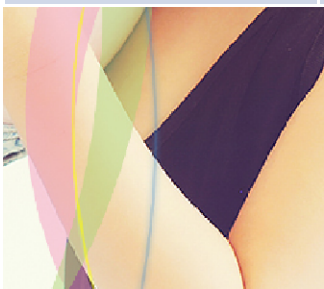
Профіль безпеки прогестагенів, клінічні дослідження (1)

Дослідження	Дизайн	Кількість	Лікування	Профіль безпеки
Queisser-Luft 2009	Огляд	1380	Дидрогестерон	Немає доказів вроджених вад розвитку, пов'язаних з використанням дидрогестерону
Zainul Rashid et al, 2014	Проспективне перехресне порівняльне дослідження	116	Дидрогестерон в порівнянні з контролем	Зниження (1,7%) випадків ГГ в порівнянні з контрольною групою (12,9%) ($p = 0,001$)
Tomic et al, 2015	Двойне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження	831	Дидрогестерон в порівнянні з вагінальним гелем	Подразнення промежини ($p=0,001$) виділення з піхви ($p = 0,001$), вагінальна кровотеча ($p = 0,04$), від загальної кількості ($p = 0,001$) побічного ефекту з вагінальним прогестагеном.

Evaluating the clinical efficacy and safety of progestogens in the management of threatened and recurrent miscarriage in early pregnancy- A review of the literature

Manish R Pandya^{1*}, P. Gopeenathan², P.M. Gopinath³, S.K. Das⁴, Meenakshi Sauhta⁵, Veena Shinde⁶

Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research 2016;3(2):157-166



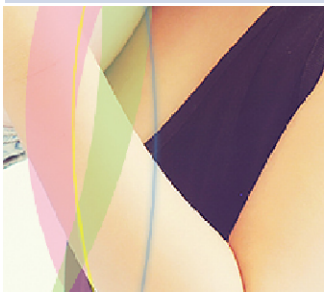
Профіль безпеки прогестагенів, клінічні дослідження (2)

Дослідження	Дизайн	Кількість	Лікування	Профіль безпеки
Rode et al, 2011	Рандомізоване контрольоване дослідження	334	Вагінальний мікронізований прогестаген в порівнянні з плацебо	Гестаційний діабет 4,8% проти 3,5%; зростання печінкових ензимів 3,3% проти 7,3%; преєклампсія 8,1% проти 8,8%.
Carmichael et al, 2005	Дослідження випадок – контроль	73	Прогестагени у порівнянні із контролем	Гіпоспадія зустрічалася у 3,7 рази частіше коли матері отримували прогестагени.
Rebarber et al, 2007	Проспективна база даних	2081	17-альфа гідроксипрогестерон у порівнянні із контролем.	Призначення прогестагену було асоційовано із збільшенням ризиком Гестаційного діабету (12,9% проти 4,9%).

Evaluating the clinical efficacy and safety of progestogens in the management of threatened and recurrent miscarriage in early pregnancy- A review of the literature

Manish R Pandya^{1*}, P. Gopeenathan², P.M. Gopinath³, S.K. Das⁴, Meenakshi Sauhta⁵, Veena Shinde⁶

Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research 2016;3(2):157-166



Профіль безпеки прогестагенів, клінічні дослідження (3)

Дослідження	Дизайн	Кількість	Лікування	Профіль безпеки
Water et al, 2009	Ретроспективне когортне дослідження	440	17-альфа гідроксипрогестерон у порівнянні із контролем.	Призначення прогестагену було асоційовано із збільшенням ризику гестаційного діабету (10,9% проти 3,6%).
Demirkiran et al, 2004	Випадок	1	17-альфа гідроксипрогестерон	Призначення прогестагену було асоційовано із транзиторним паркінсонізмом
Bandino et al, 2011	Випадок	1	17-альфа гідроксипрогестерон	Призначення прогестагену було асоційовано із аутоімунним дерматитом.
Resseguie et al, 1985	Когортне дослідження	988	17-альфа гідроксипрогестерон у порівнянні із прогестинами	Призначення 17-ОН-РС не було асоційовано із вродженими аномаліями плода.

Профіль безпеки прогестагенів, клінічні дослідження (4)

Дослідження	Дизайн	Кількість	Лікування	Профіль безпеки
Carp H. A, 2012	Систематичний огляд 5 РКД	660	Дидрогестерон у порівнянні із контролем.	Призначення прогестагену не було асоційовано із вадами розвитку плода.
Coomarasamy A., et al., 2015	Рандомізоване контрольоване дослідження	1568	Вагінальний прогестаген у порівнянні із контролем	Призначення прогестагену не було асоційовано із вадами розвитку плода.
G. Saccone et al, 2016	Рандомізоване контрольоване дослідження	1586	Прогестагени у порівнянні із контролем	Призначення прогестагенів не було асоційовано із побочними ефектами з боку плода.

Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gynecol Endocrinol. 2012;28:983–90.

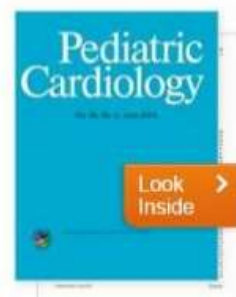
A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages / [Coomarasamy A.](#), et al. // [N Engl J Med](#). 2015 Nov 26;373(22):2141-8.

Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / Gabriele Saccone, et al. // Fertility and Sterility. 2017. - Vol. 107, N. 2. – P.430-438.



Pediatric Cardiology
May 2015

Date: 15 May 2015




The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early Pregnancy

Mahmoud Zaqout, Emad Aslem, Mazen Abuqamar, Osama Abughazza, Joseph Panzer, Daniel De Wolf

Матері дітей, народжених з вродженими вадами серця отримали дидрогестерон протягом 1-го триместру вагітності, ніж матері дітей в контрольній групі [ВР 2.71; (95% ДІ 1.54-4.24); P = 0,001]
Огляд показав меншу кількість ВВС у дітей (n = 75) проти тих, хто не отримував дидрогестерон (n = 127).
Причина ВВС не може бути визначена за допомогою даної публікації, так як це ретроспективне випадок-контроль дослідження
Ризик залишкової похибки був дуже високий
Загальний рівень доказів зв'язку між дидрогестероном та підвищеним ризиком розвитку ВВС, таким чином, класифікується як дуже низький





Structural teratogenicity has not been observed with early exposure to progestogens. Mechanisms for harm related to exposure later in gestation will likely involve alteration of progesterone receptor activity. Because these receptors are located within the central nervous system of the developing fetus, functional abnormalities such as behavioral teratogenicity requires further investigation.

Research Prioritization Topic Brief: Examining Effectiveness of 17-Alpha Hydroxyprogesterone Caproate Versus Other Progestogens to Reduce Risk of Subsequent Preterm Birth

Структурна тератогеність не спостерігалася при призначенні прогестагенів у ранніх термінах вагітності. Механізми небезпеки, пов'язані із впливом прогестагенів у пізніх термінах вагітності, ймовірно пов'язані із зміною активності рецепторів прогестерону. Оскільки ці рецептори розташовані в межах центральної нервової системи плоду, що розвивається, функціональні порушення, такі як поведінкова тератогеність вимагає подальшого вивчення.

ПРОТЕ

....**низькі рівні ендogenous прогестерону при вагітності,**
призводять до аутизму....

Whitaker-Azmitia PM et al. Low maternal progesterone may contribute to both obstetrical complications and autism. Med Hypotheses (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.12.018>

Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis

Clare Teresa Oliver-Williams,¹ Emma E Heydon,¹ Gordon C S Smith,² Angela M Wood¹

Received 19 October 2012
Accepted 28 January 2013
Published Online First
28 March 2013

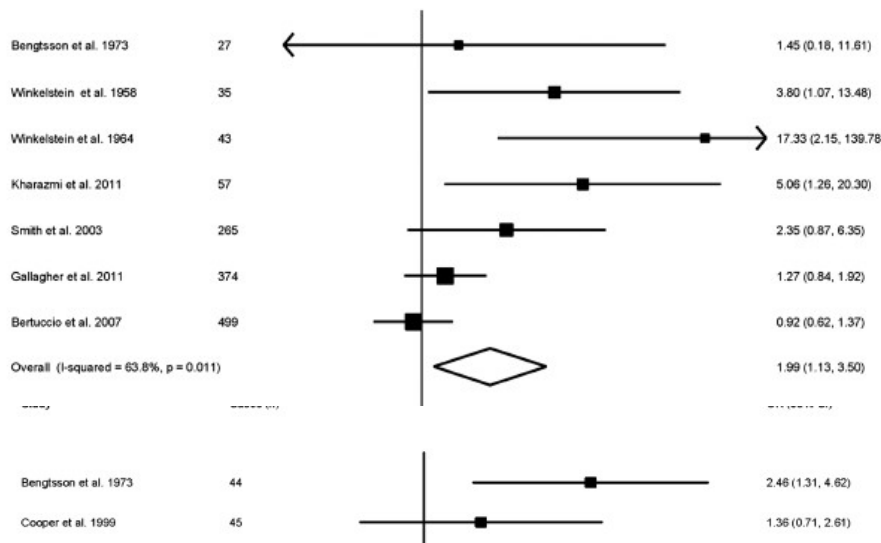


Figure 3 Forest plot showing the ORs and 95% CIs for studies investigating the association between recurrent miscarriage and coronary heart disease. Both the I^2 statistic and the Cochrane χ^2 statistic indicated between-study heterogeneity, $I^2=63.8%$ (18%, 84%), $\chi^2: p=0.011$.

Мета-аналіз 10 досліджень (517504 жінок)

Перенесений викидень асоційований із розвитком ІХС, ВР (95% ДІ) = **1,45 (1,18 - 1,78)**. Також виявлена асоціація між звичним викиднем та ІХС ВР = **1,99 (1,13 - 3,50)**.

Висновок: викидень або звичний викидень пов'язані з великим ризиком ІХС у майбутньому

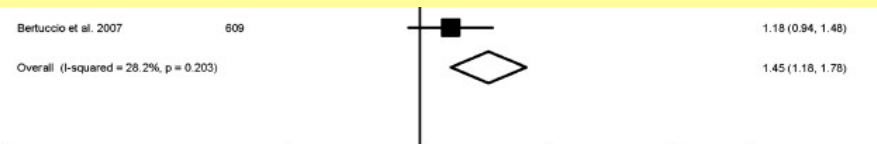


Figure 2 Forest plot showing the ORs and 95% CIs for studies investigating the association between a history of miscarriage and coronary heart disease. The I^2 statistic and the Cochrane χ^2 statistic both suggested little between-study heterogeneity, $I^2=28.2%$ (0%, 68%), $\chi^2: p=0.203$.

ВИСНОВКИ



1. Наразі у світовій практиці використовуються чіткі критерії щодо безпеки використання прогестагенів під час вагітності.

2. В Україні актуальна проблема доцільності терапії прогестагенами за рахунок їх безвідповідального призначення.

3. Призначення високоспецифічного прогестагену із меншою дозою який має спорідненість тільки до прогестеронових рецепторів та не пригнічує синтез ендогенного прогестерону на початку вагітності (до формування плаценти) з доведеним профілем безпеки є запорукою успішної вагітності.



Д
я
к
у
ю

з
а
у
в
а
г
у



ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМІ України»
Асоціація педіатрів України
11-12 травня 2017 року м.Вінниця

Науково-практична конференція із міжнародною участю



ТЕМАТИКА ОСНОВНИХ НАУЧНО-ПРАКТИЧНИХ НАПРЯМКІВ КОНФЕРЕНЦІЇ:

Акушерство

(невиношування вагітності, передчасні пологи, екстрагенітальна патологія і вагітність, кровотечі під час вагітності, кесарський розтин, знеболення в пологах, основні напрямки роботи щодо зниження материнської та малюкової захворюваності і смертності).



Педіатрія, неонатологія та дитяча хірургія

(сучасні погляди на діагностику та лікування соматичної та хірургічної патології дітей різного віку, орфанні захворювання в педіатрії, інтегроване ведення хвороб дитячого віку, біоетичні та правові аспекти в педіатрії).

Перинатальний консилиум

Імплементация національних клінічних протоколів.

Неоперативна гінекологія

(профілактика та лікування запальних захворювань жіночої статеві сфери, новітні підходи до лікування патології шийки матки, фізіотерапевтичні методи в гінекології)



Ендокринна гінекологія

(нейроендокринні порушення від менархе до менопаузи).

Репродуктивна медицина

(сучасні аспекти клінічного менеджменту безпліддя, контраверсійні проблеми при використанні ДРТ, новий погляд на геноміку невиношування).

Оперативна гінекологія

(лапароскопія, гістероскопія — переваги та недоліки, вагінальна хірургія, місце судинної хірургії у гінекологічній практиці).



Онкогінекологія (рак та вагітність)

Питання вдосконалення безперервної освіти лікарів акушерів-гінекологів (освітні стимуляційні технології).

АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ: 21018 м.Вінниця, вул. Пирогова, 56
КОНТАКТНІ ТЕЛЕФОНИ: +380679861882 +380679351212 +380679861882
E-mail: gynecology2@vnmnu.edu.ua dkonkov69@mail.ru vitaliy.klivak@gmail.com
<http://vnmnu.edu.ua>

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

