

Современный взгляд на гестагены: выбор в пользу безопасности

Обсуждение проблемы безопасности прогестеронов у пациенток с невынашиванием беременности в рамках научно-практической конференции и Пленума общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии», проходивших в Киеве 25–26 сентября, занимало одно из важнейших мест. Этот вопрос неоднократно поднимался во время различных секционных заседаний.

Очень познавательную и увлекательную лекцию представила в рамках секционного заседания «Эндокринная гинекология» заведующая кафедрой клинической фармакологии, доктор мед. наук, профессор Г.В. Зайченко (Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков). Ее доклад назывался «Клиническая фармакология гестагенов: что нового?».

Начиная свое выступление, профессор Зайченко сделала небольшой исторический экскурс. В XIX веке медицина была эмпирической, лекарств было немного. В этот период активно изучали процессы репродукции животных и растений. В 1842–1847 гг. Феликс-Архимед Пуше публикует цикл статей о значении овуляции в оплодотворении, однако в медицине еще не использовали препараты прогестерона. В XX веке установлена структура прогестерона, появились данные о его лечебной роли, получены первые препараты «биоидентичного» и полусинтетических прогестинов. В практическом акушерстве и гинекологии широко применяли прогестины. Наступило время доказательной медицины: весь мир пересмотрел свои взгляды, от эмпирической медицины обратился к доказанным фактам, многие врачи предпочли лечение «по стандарту». Однако XXI век изменил и эту ситуацию. В век постгеномных технологий стало очевидным, что лечить всех пациентов одинаково нельзя. Генотип каждой женщины разный, а значит, все лекарственные препараты, которые попадают в ее организм, будут вести себя абсолютно по-разному. Задача врача в такой ситуации – быть действительно знающим и искусным. Докладчица предложила посмотреть на эту проблему незаангажированно, представив аудитории взгляд клинического фармаколога на проблему использования тех или иных лекарственных препаратов-прогестинов в клинической практике.

Профессор Зайченко напомнила, что сегодня в мире синтезировано порядка 500 молекул гестагенов. Для практических врачей это создает определенные сложности в выборе. Помогая его осуществить, докладчица ограничилась анализом влияния гестагенов на привычное невынашивание беременности. Она напомнила, что новая концепция называется медициной четырех «П»: она должна быть персонализированной, предсказательной, профилактической и партнерской. В свете этих требований изменилось как таковое отношение к применению прогестинов при лечении невынашивания беременности. В 2008 году, когда сравнивали вагинальные формы прогестерона с плацебо, достоверной эффективности лечения отмечено не было. В 2011 году при включении в мета-анализ данных о применении не только вагинальных, но и пероральных форм прогестерона (а именно – дидрогесте-



рона), были получены убедительные свидетельства снижения риска невынашивания беременности. Проведенный в 2013 году мета-анализ, включивший только вагинальные лекарственные формы прогестерона, вновь не выявил доказательств эффективности. В Великобритании, Новой Зеландии, Австралии, тем не менее, гестагены внесены в протоколы терапии невынашивания беременности. Именно поэтому профессор Зайченко призвала внимательно оценивать результаты клинических исследований.

В Украине, по ее словам, держат руку на пульсе мировых тенденций. В 2008 году 624-й приказ МЗ рекомендовал использовать препараты прогестерона для лечения угрожающего аборта. В рекомендованный перечень включены масляный раствор, микронизированный прогестерон, синтетический производный прогестерона перорально. Впрочем, под синтетическими производными понимали только один, так как в акушерстве разрешено применение только дидрогестерона. Назначая такие препараты для терапии угрожающего аборта, преследуется цель купирования симптомов и влияния на патогенез заболевания. Необходимо профилактировать невынашивание беременности и его осложнения: плацентарную дисфункцию, гестоз, преждевременные роды и др., и создать комфортные условия для матери и плода.

Значительную часть доклада профессор Зайченко посвятила проблеме выбора препарата из присутствующих

на украинском фармацевтическом рынке. Она отметила, что препараты отличаются по уровню селективности, фармакодинамическим свойствам, профилю побочных эффектов, фармакокинетике, диапазону терапевтических доз (от 10 мг до 1000 мг), по лекарственной форме, биодоступности, происхождению (биоидентичный, полусинтетический, синтетический). Не на последнем месте среди факторов, влияющих на выбор препарата, – фармакоэкономика вопроса.

В выборе препарата одним из важнейших аспектов является путь введения. Профессор Зайченко представила сравнение достоинств и недостатков различных форм прогестерона. В частности, инъекционное введение обеспечивает точное дозирование и высокую биодоступность в качестве преимуществ, а в качестве недостатков – непредсказуемую фармакокинетику (накопление липофильного препарата в депо – жировой ткани, с последующим высвобождением в течение длительного времени, необратимость эффектов), болезненность, травматичность, угнетение ЦНС и повышенный риск развития осложнений (сонливость, снижение скорости психомоторных реакций и т.д.), необходимость помощи персонала или пребывания в стационаре.

Преимущества при пероральном приеме – точное дозирование, удобство применения, прогнозируемая кинетика, высокий комплаенс; из недостатков – явление системного метаболизма. При вагинальном пути введения всасывание действующего вещества не превышает 10%. Среди преимуществ такого способа введения – уменьшение печеночного метаболизма при приеме рекомендованных доз, однако при этом есть вероятность раздражения слизистой оболочки вагины, изменения биоценоза, высокая вероятность вымывания препарата (особенно при наличии кровомазания). Кроме того, прогестерон можно применять сублингвально и трансдермально, однако в Украине последняя лекарственная форма не используется, она обладает рядом недостатков. Пероральный путь введения препарата, по мнению докладчицы, является наиболее оптимальным.

Отдельно профессор Зайченко выделила вопрос селективности препарата. По ее мнению, для селективного препарата есть возможность прогнозировать фармакологический портрет, от неселективного препарата можно в буквальном смысле ожидать чего угодно. Так как для получения здоровой беременности необходим именно прогестерон, высокая селективность экзогенного аналога является преимуществом. Однако некоторые синтетические гестагены обладают слишком высокой афинностью к рецепторам прогестерона, обладая при этом свойством из агонистов превращаться в частичных антагонистов, из-за чего при применении препарата проявляются дополнительные побочные эффекты, помимо взаимодействия с другими стероидными рецепторами. Принципиальное

значение имеет селективность препарата к рецепторам прогестерона при отсутствии взаимодействия с другими рецепторами, так как любые метаболиты биоидентичного прогестерона, обладающие андрогенным действием, могут заблокировать работу эндогенного тестостерона, что грозит возникновением аномалий развития.

Важна также прочность связывания с рецепторами прогестерона. Например, у препаратов прогестерона коэффициент связывания составляет 50%, у дидрогестерона – 75%, а у мидроксипрогестерона ацетата (МПА) – 115%. Впрочем, такой высокий показатель связывания для МПА сопровождается наличием побочных эффектов.

Автор доклада отметила, что при длительном применении все гестагены, особенно в высоких дозах, могут проявлять гепатотоксичность. Это связано с тем, что печени сложно в период гестации справляться с ксенобиотиками (лекарствами) и значительным количеством их метаболитов. Следовательно, **чем меньше доза прогестина, тем меньше вероятность метаболической нагрузки и тем легче печени работать. В этом отношении конкурентными преимуществами обладает Дуфастон (дидрогестерон) с его низкой дозой. Кроме того, при применении дидрогестерона не обнаружены врожденные аномалии и доказана его безопасность для матери и плода** (Queisser Luft A, 2009). Что же касается прогестерона, то в 2013 году государственный экспертный центр МЗ Украины обязал всех производителей прогестеронов внести изменения в инструкцию, где должно быть указано, что пациентку следует проинформировать о более высоком риске возникновения гипоспадии у плода при применении препаратов прогестерона.

В заключительной части своего доклада профессор Зайченко привела данные, свидетельствующие об эффективности применения дидрогестерона. По данным различных исследований, дидрогестерон является предпочтительнее и эффективнее, чем стандартное лечение (Omar et al., 2005; El-Zibdeh et al., 2009; Pandian et al., 2009) или применение микронизированного прогестерона (Pelinescu-Onciul D. et al., 2007; Czajkowski et al., 2007; B.N. Chakravarty et al., 2012). На Всемирном конгрессе во Флоренции в 2014 году Z. Rashid и соавторы на примере использования дидрогестерона показали возможность коррекции эндотелиальной дисфункции, снижение риска гипертензии беременных и дистресса плода. В мета-анализе H. Capr (2012) было показано, что применение дидрогестерона снижает риск выкидыша практически на 50%, в группе дидрогестерона больше масса тела новорожденных. Завершая выступление, профессор Зайченко отметила, что все лекарства должны быть уважаемы нами, и тогда они сполна платят нам своими удивительными свойствами. По ее мнению, молекула дидрогестерона еще подарит внимательным исследователям новые и новые замечательные открытия.