

Клиническая фармакология во время беременности

В. И. Мамчур

Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины
3 турботою про Жінку. – №7 (64). – Октябрь 2015

Согласно статистике свыше 80% женщин принимают во время беременности один или несколько лекарственных препаратов как по назначению врача, так и самостоятельно. Реальные показатели свидетельствуют, что практически каждая женщина в период беременности в среднем принимает от 3 до 8 лекарственных средств (ЛС). Иногда эмбриону (плоду) за период своего развития приходится контактировать более чем с десятком разных препаратов, что естественно не может быть для него безразличным.

Особенности распределения ЛС у беременных

Изменения объема циркулирующей крови, количества воды, жира, клубочковой фильтрации, содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС. Также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводит к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных (по сравнению с небеременными).

Во время беременности отмечают разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов. Снижение активности изофермента цитохрома P450 1A2 приводит к прогрессивному увеличению периода полувыведения кофеина (в I триместре беременности он равен 5,3 ч, во II – 12 ч и в III – 18 ч). Проницаемость плаценты возрастает к 32–35 нед беременности. Стрессовые ситуации, гестозы могут ее повышать.

При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное снижение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой – снижает их содержание в оттекающей крови.

Обмен ксенобиотиками (лекарствами в том числе) между матерью и плодом происходит главным образом через плаценту.

Кроме того, ЛС абсорбируются через кожу плода или через пищеварительный тракт из проглоченной амниотической жидкости.

Конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и увеличению периода их действия на плод.

Существуют три ведущих фактора, которыми каждый из нас должен руководствоваться, назначая тот или иной препарат: эффективность, безопасность и стоимость назначаемой терапии. Но когда речь идет о здоровье матери и плода, безопасность ЛС для плода должна быть главным критерием выбора.

Сегодня хотелось бы остановиться на критериях выбора препаратов, которые назначают достаточно часто в акушерской практике, особенно на ранних сроках беременности – речь идет о препаратах, назначаемых при невынашивании беременности, в частности, о наиболее распространенной группе препаратов – гестагенах.

1. Безопасность

Международная практика допускает назначение одного и того же препарата или молекулы для различных пока-

заний в зависимости от регуляторных требований различных стран. В нашей стране, согласно приказу 624, допускается назначение как препаратов прогестерона, так и гестагенов, для сохранения беременности на ранних сроках.

Безусловно, врач может выбрать любой препарат, указанный в приказе, однако мое мнение как клинического фармаколога, – гестагеном выбора во время беременности должна быть молекула, которая синтезируется во время беременности в организме будущей матери, – молекула прогестерона. Все ее эффекты будут более предсказуемы и идентичны эффектам естественного прогестерона, что более физиологично для матери и будущего плода.

Второй важный момент, который влияет на безопасность – путь введения ЛС. Безусловно, пероральный путь применения более удобен для пациентки, он привычен и более комфортен для нее. Однако необходимо понимать, что при различных путях введения будет различный спектр побочных эффектов, связанных как непосредственно с пероральным путем введения (первичное прохождение через печень, нестабильный гормональный фон), так и с физиологическими особенностями организма во время беременности: замедленная моторика пищеварительного тракта, более высокая вероятность тошноты и рвоты, что отражается на сложности дозирования препарата, а следовательно, и прогнозе его эффективности.

Следует также рассмотреть с фармакологической точки зрения сублингвальную форму прогестерона, которая недавно появилась в Украине. При сублингвальном введении часть препарата попадает непосредственно в кровь (минуя печень), а часть попадает со слюной в пищеварительный тракт. Этот путь введения, безусловно, также удобен для пациентки, но, если концентрация прогестерона даже при инъекционном пути введения в 8 раз ниже в матке, чем при его вагинальном использовании, то о какой концентрации в матке можно говорить при его сублингвальном введении? Безусловно, если необходимо создать высокую концентрацию прогестерона в системном кровотоке, то эта форма может быть использована. Однако пока очень мало работ по этой форме выпуска.

Из данных табл. 1 видно, что различные пути введения обладают неодинаковым спектром побочных эффектов, но микронизированный прогестерон – более современная форма ЛС по сравнению с молекулой дидрогестерона.

Следует отметить, что в случае применения микронизированного прогестерона перорально также могут наблюдаться системные побочные эффекты, как и при применении дидрогестерона, однако при его вагинальном использовании в основном все реакции будут местного характера.

Все перечисленные выше факторы необходимо учитывать при выборе терапии во время беременности.

2. Эффективность

Безусловно, эффективность – второй важный ключевой момент при выборе терапии (при любых других состояниях вне беременности, как правило, является ведущим фактором выбора врача). **Какими данными следует руко-**

Наиболее безопасный способ введения гестагенов во время беременности

Показатель	Вагинальный прогестерон	Пероральные гестагены
Первичное прохождение через печень	Нет	Да
Побочные реакции, эффекты	Связаны с местными реакциями гиперчувствительности ¹ (гиперемия, зуд, жжение)	Системные эффекты ² (ЦНС, новообразования, патология крови, депрессия, пищеварительный тракт, гепатобилиарная система)
Впервые синтезирована молекула	Микронизированный прогестерон, 1980	1961

¹ Инструкция по применению (рег. свид. Утрожестан UA 2651/01 и 02 от 13.09.2013.); ² Инструкция по применению (рег. свид. Дуфастон UA/3074/01 от 14/12/2012).

Путь введения гестагенов и эффективность терапии

Сроки	Показатель	Вагинальный прогестерон	Пероральные гестагены
Ранние сроки	Международный опрос репродуктологов (выбор пути введения гестагенов в циклах ВРТ) – 5 континентов, 82 страны, 408 клиник ¹	77% назначений приходится на вагинальные формы прогестерона (среди которых самый назначаемый такой, как Utrogestan)	0,5% (2,5% в 2009 г.)
Поздние сроки	Снижение частоты ПР, неонатальной заболеваемости и смертности практически в 2 раза у женщин с асимптомным укорочением ШМ ²	Доказательный уровень 1-A (мета-анализ) <i>Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data</i>	–
	Отчет рабочей группы FIGO по наилучшей практике в перинатологии (январь 2015) ³	Рекомендовано назначение всем женщинам с короткой ШМ: вагинальный гель или микронизированный прогестерон 200 мг в мягких капсулах на ночь	–

¹ Reprod BioMed Online 2014; ² FEBRUARY Journal of Gynecology and Obstetrics Jan 2015, 2012 American Journal of Obstetrics & Gynecology;

³ International FIGO COMMITTEE REPORT. Best practice in maternal-fetal medicine.

водствоваться при выборе гестагена для применения на ранних сроках?

Существует много разных точек зрения в отношении различных молекул и препаратов при выборе терапии. Однако есть возможность выйти за рамки Украины и многих стран постсоветского пространства и рассмотреть незаангажированные международные данные по этому вопросу.

В табл. 2 приведены данные опроса репродуктологов – врачей, которые максимально заинтересованы в успешном течении беременности и использующие самые передовые методы и протоколы в своей практике. **Из данных табл. 2 четко видно, что пероральный путь введения гестагенов используют всего в 0,5% случаев и если бы данный способ введения был более эффективен, несомненно, именно репродуктологи использовали бы его в своей практике наиболее широко.**

Мета-анализ Р. Ромеро, опубликованный в 2012 году, доказал, что назначение только вагинальной формы прогестерона снижает риск наступления ПР и неонатальной заболеваемости и смертности у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки (ШМ) (доказательная база самого высокого уровня – I-A). Интересен также факт, что применение того же прогестерона, но в инъекционной форме, не снижает риск ПР. В своих докладах исследователи ссылаются на то, что только вагинальная форма прогестерона оказывает влияние непосредственно на ШМ.

Перед началом клинических исследований исследователи опирались на основные механизмы прогестерона, играющие роль в расслаблении и сокращении миометрия:

- прогестерон активирует время- и концентрация-зависимую стимуляцию синтеза оксида азота (*Khorram O. et al., Fertil Steril, 2009*);

- прогестерон тормозит образование щелевых контактов (*Garfield RE et al., Am J Physiol, 1980*);
- прогестерон и его метаболиты вызывают расслабление матки, взаимодействуя с мембранными и ядерными рецепторами (*Perusqua M et al. Life Sci, 2001; Karteris E et al., Mol Endocrinol, 2006*);
- прогестерон поддерживает низкие уровни простагландинов (через систему циклооксигеназы), окситоцина и внутриклеточного кальция (*Merlino A.A. et al., J Clin Endocrinol Metab, 2007*).

3. Фармакоэкономическая целесообразность

Мы выбрали европейский путь, а значит рано или поздно мы столкнемся с правилами, по которым работает большинство цивилизованных стран, – наличие страховой медицины, где одним из критериев выбора того или иного препарата будет его стоимость. Но не стоимость упаковки, которую чаще всего врачи или пациентки принимают во внимание, а стоимость суточной дозы и курса терапии биоэквивалентных дозировок.

В табл. 3 представлены все формы вагинального прогестерона, представленные в Украине (капсулы и таблетки), и пероральная форма дидрогестерона. При таком расчете четко видна стоимость биоэквивалентной дозы каждого препарата, что затруднено изначально из-за различных дозировок и различного количества таблеток или капсул в упаковке.

Следует отметить, что 50 мг прогестерона одной формы не может соответствовать 100 мг другой формы выпуска или 100 мг несопоставимы с 200 мг иного производителя. Это было бы указано в инструкции или же имелись бы ссылки на проведенные исследования.

Особенности фармакоэкономики в зависимости от производителей гестагенов

Молекула	Вагинальный прогестерон (капсулы, таблетированные формы)			Дидрогестерон
	Франция	Израиль	Польша	
Форма выпуска	100/200 мг	100 мг	50 мг	10 мг
Путь введения	Одна и та же капсула имеет 2 пути введения (вагинальный и пероральный)	Вагинальный	Вагинальный	Пероральный
Стоимость упаковки* (авг. 2015)	298 грн.	578 грн.	276 грн.	373 грн.
Количество табл./капс.	100 мг × 30	100 мг × 30	50 мг × 30	10 мг × 20
Стоимость 100 мг (10 мг биоэкв. дозы)*, авг. 2015	9,9 грн.	19,3 грн.	18,4 грн.	18,7 грн.

* PharmXplorer/«Фармстандарт» компании «Proxima Research».

Согласитесь, что разница в цене даже не 10–20%, а в 2 раза, означает, что пациентке придется потратить в 2 раза больше за курс терапии другими препаратами, чем за оригинальный прогестерон производства Франции, который, помимо этого, представлен в двух формах выпуска (100 и 200 мг) с возможностью применения любой капсулы как вагинально, так и перорально.

Подводя заключительную черту, следует отметить, что выбор терапии в любом случае проводится индивидуально и каждый врач вправе самостоятельно принимать решение. Моя задача донести все преимущества и недостатки различных молекул и лекарственных форм. Вот краткий перечень основных факторов, о которых

шла речь, которыми, с моей точки зрения, необходимо руководствоваться:

- безопасность для плода (идентичность молекуле естественного прогестерона);
- путь введения;
- перечень побочных эффектов;
- доказательная база и уровень доказательной медицины;
- международный опыт передовых наиболее прогрессивных специальностей;
- фармакоэкономическая целесообразность.

Но позволю себе выразить и свою позицию: «Имеем ли мы право решать, ошиблась ли природа, создав прогестерон? Тактику использования синтетических прогестинов во время беременности необходимо оставить в XX веке».