

СОХРАНЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: БЕЗОБЛАЧНЫЙ РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ

Говорят, что у счастливой женщины два имени – Любимая и Мама. Что же делать, когда на пути к рождению долгожданного маленького чуда, единственная улыбка которого может украсить любой пасмурный день, возникают трудности и преграды? Как можно получить уникальную должность, не предполагающую перерывов на обед, отпуск и плохое настроение, но приносящую радость, – право быть мамой?



Е.И. ВОВК,

к. мед. н., доцент кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета

В настоящее время выделяют множество причин невынашивания беременности (НБ) и преждевременных родов (ПР): стресс, курение, ожирение или низкая масса тела, вагинальное кровотечение, инфекционные заболевания, дефицит прогестерона, прием оральных контрацептивов за 30 дней до зачатия, депрессия и др.

В исследовании Poston (2009) было установлено, что у женщин с низким уровнем прогестерона в слюне в период между 24–34-й неделей беременности повышался риск ПР. Кроме того, значимое снижение концентрации указанного гормона в слюне выявлялось у 100% пациенток, роды у которых произошли до 34-й недели (рис. 1).

Прогестерон неоспоримо является главным гормоном беременности, с помощью которого женщины вынашивают плод. В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность нормализации уровня прогестерона во всех клинических ситуациях, сопровождающихся дефицитом данного гормона: прогестероновая недостаточность

К натуральным (идентичным эндогенному гормону) относится прогестерон в любой лекарственной форме, в т. ч. микронизированный прогестерон, масляный раствор прогестерона. Все остальные являются синтетическими, так как они не идентичны эндогенному прогестерону; их формула изобретена, такое вещество не синтезируется в организме женщины во время или вне беременности.

ПРОШЛОЕ: ОШИБКИ, О КОТОРЫХ ХОЧЕТСЯ ЗАБЫТЬ, – ЭТО ОПЫТ, КОТОРЫЙ СЛЕДУЕТ УЧЕСТЬ

Беременность – это состояние, требующее максимально взвешенной и объективной оценки возможных рисков и преимуществ назначения лекарственных средств, поскольку «на кону» не только здоровье будущей матери, но и жизнь малыша. Истории известен не один печальный пример последствий приема непроверенных лекарственных препаратов.

Одним из наиболее трагичных событий XX века стала так называемая талидомидная катастрофа. Менее чем за 6 лет вследствие применения беременными женщинами талидомида, позиционированного как «безопасный снотворный препарат», на свет появились более 8 тыс. детей с тяжелыми пороками развития (отсутствием верхних и нижних конечностей, ушных раковин, дефектами глаз и мимической мускулатуры), психическими нарушениями (аутизмом, эпилепсией, замедлением умственного развития и др.). По данным W. Lenz, около 40% детей не дожили до своего первого года рождения. Впоследствии выяснилось, что для возникновения тяжелейших аномалий у ребенка было достаточно приема будущей матерью 1 таблетки талидомида в I триместре беременности.

Второй волной «шоковой терапии» для человечества стали отдаленные последствия рутинного использования в акушерской практике диэтилстильбэстрола для здоровья новорожденных: спустя 16–20 лет у девушек, рожденных матерями, во время беременности принимавшими данный препарат, возникали злокачественные опухоли



РИС. 1. ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА ПРОГЕСТЕРОНА В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИНЫ

не только создает предпосылки для НБ и ПР, но и обуславливает повышение риска развития рака молочной железы, тромбозов у матери, а также может иметь негативные последствия для здоровья новорожденного.

Выделяют натуральные и синтетические гестагены (схема).

ли влагалища и шейки матки, влагалищный аденоматоз; у юношей наблюдались тяжелые нарушения сперматогенеза, гипоплазия и индурация капсул яичек, кисты придатков яичек. За период с 1948 по 1971 г. только в США диэтилстильбэстрол получили около 3 млн беременных, в Европе их количество составило 4 млн.

Парадоксально, но именно препарат, о способности которого «предупредить аборт, выкидыш и преждевременные роды» и «возможность принимать для профилактики во время беременности» гласили рекламные слоганы, стал, по образному выражению специалистов, «медицинским кошмаром» и «бомбой замедленного действия с часовым механизмом» и привел к возникновению новой нозологии — раньше в перечне известных заболеваний рак влагалища не фигурировал. Точное число пострадавших неизвестно, приблизительные масштабы трагедии можно оценить на примере г. Бостона: здесь было зарегистрировано 380 случаев возникновения нарушений, ассоциированных с приемом указанного лекарственного средства.

Детей, рожденных от матерей, получавших аллилэстренол (туринал) в 1980–1990 гг., называют туриналовым поколением. Последствия приема этого препарата обозначают понятием «функциональный тератогенез»: у многих из появившихся на свет без видимых отклонений детей по достижении половой зрелости возникли нарушения со стороны нервной системы (необъяснимая безосновательная агрессия, раздражительность и др.), репродуктивной системы (поликистоз, бесплодие), расстройства психики (поведенческие аномалии), нарушения слуха и зрения. Самое удивительное, что и сейчас, введя в поисковик слово «туринал», можно обнаружить в его показаниях угрожающий аборт и четко прописанную схему дозирования. Но также можно найти огромное количество форумов, на которых матери, принимавшие аллилэстренол во время беременности, делятся своими проблемами и задают вопросы врачам, на которые сложно ответить.

НАСТОЯЩЕЕ: НЕ НУЖНО СОЗДАВАТЬ ПРОБЛЕМЫ ЗАВТРА, ИСПОЛЬЗУЯ ПРЕПАРАТЫ С НЕДОКАЗАННОЙ ДОЛГОСРОЧНОЙ БЕЗОПАСНОСТЬЮ СЕГОДНЯ

Можно понять женщину, имеющую в анамнезе несколько случаев НБ, в своем желании стать матерью. «Я готова на все», – говорит она лечащему врачу. Однако не слишком ли высока цена подобной беспечности и неосторожности в использовании препаратов для



сохранения беременности? Можно ли избежать безальтернативных решений? Какими возможностями компромисса располагает современная медицина?

СХЕМА. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОГЕСТАГЕНОВ (SCHINDLER A.E. ET AL., 2003)

1935 г.	1950–1961 гг.	1980 г.
СИНТЕЗ ПРОГЕСТЕРОНА	ЭПОХА СОЗДАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЕСТАГЕНОВ	СОЗДАНИЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА
1939 г. – Нобелевская премия	1950 г. – Норэтистерон 1955 г. – Туринал 1961 г. – Дидрогестерон	Утрожестан – инновационный способ доставки прогестерона в организм

О том, каких принципов следует придерживаться при назначении гестагенов в настоящее время, рассказывает **доцент кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи**

РИС. 2. ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ ПРОГЕСТЕРОНА И ГЕСТАГЕНОВ

ВАГИНАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ УТРОЖЕСТАНА ОБЕСПЕЧИВАЕТ БЫСТРОТУ НАСТУПЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА



К концу 4-го часа прогестерон проникает во все слои матки, достигая максимальной концентрации в органе-мишени, что обеспечивает быстрый клинический эффект

РИС. 3. ПРЕИМУЩЕСТВА ВАГИНАЛЬНОГО ПУТИ ВВЕДЕНИЯ УТРОЖЕСТАНА (BULETTI С., 1997)

щи **Московского государственного медицинского-стоматологического университета (РФ), к. мед. н. Е.И. Вовк.**

– Когда гестагены были синтезированы, казалось, что наконец-то медицина получила настоящую панацею от лютеиновой недостаточности. Тем не менее, по мере развития и усовершенствования технологий пришло осознание того, что препараты этого класса – не только не панацея, но и далеко не самый оптимальный метод лечения указанной патологии.

Таким образом, синтетические гестагены – это некий компромисс для женщин, когда существовала только масляная форма прогестерона и не было других альтернатив его применения.

За прошедшие десятилетия технологии по производству препаратов прогестерона пережили настоящую революцию, разработка микронизации прогестерона предоставила человечеству возможность выбора (рис. 2).

Благодаря инновационной форме микронизированного прогестерона у врачей и пациенток появилась возможность использовать

В настоящее время накоплены доказательства эффективности и прогестерона, и синтетических гестагенов. **Вопрос безопасности в отношении прогестерона менее актуален, поскольку препарат эквивалентен эндогенному гормону, однако касательно гестагенов он стоит достаточно остро.** Почему? С фармакологической точки зрения, синтетические гестагены – это вещества с иным строением молекулы, с высоким сродством к рецепторам, что значительно изменяет систему сигнальной информации по отношению к стероидам в каждой клетке организма – не только в матке, но и в печени, центральной нервной системе.

В специальной литературе встречаются данные, свидетельствующие, что применение синтетических гестагенов увеличивает андрогенную стимуляцию плода, представляющую особенно актуальную проблему для плода женского пола. Второй момент гораздо ближе к понятным для практического врача терминам: применяя синтетические гестагены, не имея всей суммы метаболитов эндогенного прогестерона, мы не получаем **нейропротекторного и анксиолитического действия**, так как прогестерон является предшественником ряда нейростероидов в головном мозге, так необходимых для физиологического сохранения беременности.

Кроме того, в отличие от натурального прогестерона, гестагены не позволяют контролировать стимуляцию организма матери ее собственными андрогенами, избыток которых при беременности приводит к таким тяжелым последствиям, как гестационная гипертензия и сахарный диабет.

Угроза прерывания беременности сама по себе является мощным стрессовым фактором – ведущей причиной НБ. Роль прогестерона во время беременности – создание высокого порога устойчивости к стрессовым факторам и нейтрализация обусловленного стрессом повышенного тонуса матки.

Микронизированный прогестерон, как аналог природного, **обладает выраженным токолитическим действием.** В отличие от синтетических гестагенов, накоплен огромный зарубежный опыт и доказательная база его применения в профилактике преждевременных родов, он входит в международные протоколы. Замещение прогестерона гестагенами, не имеющими важных природных метаболитов, также не способно обеспечить необходимое для сохранения беременности нейропротекторное и анксиолитическое действие, и, безусловно, они повышают риск прерывания беременности на поздних сроках, поскольку женщина, нервная система которой не находится в состоянии охранительного торможения, не

Введение прогестерона извне является необходимым условием для восполнения его недостатка, без которого возможно прерывание беременности



РИС. 4. КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ПРОГЕСТЕРОНА В КРОВИ МАТЕРИ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ БЕРЕМЕННОСТИ (СИДЕЛЬНИКОВА В.М., 2007)

натуральный прогестерон в виде капсул, которые могут применяться как перорально, так и интравагинально (рис. 3), **а широкий спектр синтетических гестагенов оставить для применения в гинекологической практике.**

может обеспечить плоду полный физиологический покой.

У синтетических гестагенов существует еще одна важная для беременности особенность – у них нет характерной для прогестерона природной антиальдостероновой активности. На фоне терапии гестагенами из организма беременной женщины плохо выводится избыточный натрий – еще одна причина для задержки жидкости и высокого риска гестационной гипертензии.

Отдельно хочется остановиться на мифе о подавлении выработки собственного прогестерона при введении биоидентичного прогестерона беременной. На рис. 4 в динамике представлено изменение уровня прогестерона во время беременности, синтез которого ежемесячно повышается, вплоть до 38–40-й недели, после чего начинает активизироваться родовая деятельность. Так как эффекты биоидентичного и эндогенного прогестерона сопоставимы, введение экзогенного прогестерона в организм женщины не подавляет синтез собственного гормона. **Если бы существовала обратная отрицательная связь, увеличение продукции прогестерона на фоне многократного повышения его уровня во время беременности было бы просто невозможно.**

Восполнение недостатка прогестерона необходимо:

- у женщин с угрозой прерывания беременности до купирования клинической симптоматики угрожающего аборта на ранних сроках;
- с целью профилактики преждевременных родов на поздних сроках гестации, где на сегодняшний день в отношении применения прогестерона накоплена большая доказательная база.

Следует отметить, что подавление овуляции свойственно всем гестагенам, разница состоит лишь в их дозе, так как гестагены представлены широким рядом отличающихся молекул и различным спектром эффектов (таблица). При этом в состав оральных контрацептивов входят синтетические гестагены.

Поэтому для поддержки лютеиновой фазы прегравидарную подготовку, как правило, начинают после овуляции.

Более того, в международном он-лайн ресурсе статей (Pubmed) при введении в поисковую систему словосочетания «**dydrogesterone contraceptive**» открывается ссылка на исследование, в выводах которого указано, что данный гестаген может использоваться в качестве орального контрацептива. Также, согласно информации из инструкции для медицинского применения дидрогестерона в Австралии (2006), молекула его, в соответствии с классификацией применения лекарственных средств во время беременности,

ТАБЛИЦА

Прогестин	Суточная доза для подавления овуляции, мг
Прогестерон	300
Дидрогестерон	> 30
Медрогестон	10
Медроксипрогестерона ацетат	10
Хлормадинона ацетат	1,5 – 2,0
Ципротерона ацетат	1
Норэтистерон	0,5
Норэтистерона ацетат	0,5
Линестронол	2,0
Этинодиол	2,0
Левоноргестрел	0,05
Дезогестрел	0,06
Гестоден	0,03
Норгестимат	0,2
Диеногест	1,0
Дроспиренон	2,0
Промегестон	0,5
Номергестрола ацетат	5,0

отнесена к категории «D». Следует отметить, что для дидрогестерона не существует категории, согласно классификации FDA, так как данная молекула не зарегистрирована на территории США. При этом, в соответствии с классификацией FDA, молекула прогестерона отнесена к категории «B».

Таким образом, очевидно, что безопасность применения гестагенов для сохранения беременности не может соответствовать требованиям современной медицины, и мне не понятно, почему некоторые врачи до сих пор стоят перед выбором: какой препарат назначить – гестаген или прогестерон, который оказывает эффективное и безопасное сохраняющее действие на беременность и ограждает организм будущей матери от осложнений беременности? Зачем нужно сомневаться в выборе, если мы можем обеспечить адекватную и физиологичную поддержку беременности, применяя микронизированный прогестерон? Зачем, имея в арсенале безопасный и действенный препарат, обеспечивающий физиологическое течение беременности, «обкрадывать» организм и матери, и плода по всей совокупности положительных эффектов прогестерона?

Общая идеология современного здравоохранения, по сравнению с таковой в 80-е годы прошлого века, радикально изменилась. Сегодня специалисты в меньшей степени ориентируются на эффективность (эффективных молекул много) – на первый план выходит вопрос безопасности эффективных препаратов. Именно безопасность лекарственного средства должна стать приоритетом, определяющим наш выбор в каждом конкретном случае, требующим обеспечения гормональной поддержки лютеиновой недо-

ТАБЛИЦА.
ПОДАВЛЕНИЕ ОВУЛЯЦИИ
ПРОГЕСТИНАМИ
(SCHINDLER A.E. ET AL.,
MATURITAS, 2003, № 61,
P. 171-180)

статочности. С этой точки зрения, тактику использования синтетических гестагенов для поддержания беременности нам нужно оставить в XX веке. В XXI веке врачи имеют возможность применять безопасные лекарственные средства.

Классик медицины Парацельс писал: «Природа терпелива, она прощает многое, что человек по неразумению своему делает во вред своему здоровью, но терпение природы небезгранично». Я хочу призвать специалистов не создавать проблем для будущих поколений. Помните: применяя лекарства с недоказанной долгосрочной безопасностью сегодня, вы оставляете будущим мамам и их детям меньше шансов на здоровое завтра.

БУДУЩЕЕ – РЕЗУЛЬТАТ НАШИХ УСИЛИЙ

Очевидно, что при выборе терапии для сохранения беременности желателен применение лекарственных

средств, максимально приближенных к молекулам, синтезирующимся в организме беременной, таких как Утрожестан (Besins Healthcare) – натуральный микронизированный прогестерон. Среди преимуществ препарата выделяют быстрое наступление клинического эффекта (при вагинальном пути введения максимальная концентрация прогестерона наблюдается через 4 ч), адресную доставку прогестерона в орган-мишень (матку). Утрожестан – единственный прогестерон в Украине, разрешенный для применения в III триместре беременности.

Материал предоставлен компанией Besins Healthcare

И



ЗБЕРЕЖЕННЯ ВАГІТНОСТІ: БЕЗХМАРНИЙ СВІТАНОК НОВОГО ЖИТТЯ

Є.І. Вовк, к. мед. н., доцент кафедри клінічної фармакології, фармакотерапії та швидкої медичної допомоги Московського державного медико-стоматологічного університету (РФ)

На сьогодні для профілактики і лікування невиношування вагітності та передчасних пологів успішно застосовуються синтетичні прогестагени (прогестерон). При цьому у виборі терапії для збереження вагітності бажано використовувати лікарські засоби, максимально наближені до молекул, що синтезуються в організмі вагітної. До таких препаратів належить Утрожестан.

Ключові слова: невиношування вагітності, передчасні пологи, гестагени, прогестерон, Утрожестан.

CONTINUATION OF THE PREGNANCY: A CLOUDLESS DAWN OF A NEW LIFE

EI Vovk, PhD, assistant professor of Clinical Pharmacology, Pharmacotherapy and Ambulance Department, Moscow State Medical and Dental University (Russian Federation)

Currently, for the prevention and treatment of pregnancy miscarriage and preterm birth successfully used synthetic progestogens (progesterone). In the choice of therapy to maintain pregnancy is desirable to use medicines that are as close to the molecules synthesized in the body of a pregnant, like a drug Utrogestan.

Keywords: miscarriage, premature birth, progestins, progesterone, Utrogestan.