

## Современные подходы к терапии невынашивания беременности



При поддержке компании «Абботт Лабораториз ГмбХ» 14 апреля 2015 г. состоялась межрегиональная конференция «Современные подходы к терапии невынашивания беременности», собравшая более 250 акушеров-гинекологов страны. Мероприятие было организовано в относительно новом для отечественной медицинской общественности формате телемоста: выступления докладчиков из Украины и Беларуси транслировались из Минска в Могилев, Гродно, Брест, Витебск, Гомель, а затем в режиме реального времени проходили активные дискуссии, объединившие ученых и клиницистов из различных регионов страны. Предлагаем читателям ознакомиться с двумя докладами, прозвучавшими на конференции. Их авторы – ведущие специалисты в этой области Украины и Беларуси. В этом номере – сообщение на тему «Фармакология прогестинов: что нового?», которое представила вниманию участников конференции Анна Владимировна ЗАЙЧЕНКО, доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ИПКСФ «Национальный фармацевтический университет» (Украина, Харьков).

XXI век стал революционным в области фармацевтических подходов в медицине. Медицина XXI века – так называемая медицина четырех П: персонализированная, предиктивная (или предсказательная), профилактическая и партнерская. Использование гормональных лекарственных средств, в частности гестагенов, пожалуй, требует особенно тщательного подбора лекарственного препарата, который будет максимально эффективен у каждого конкретного пациента.

Сегодня гестагены выполняют важнейшую профилактическую функцию. Их применение на преемственном этапе у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы, с дисгормональными расстройствами позволяет обеспечить развитие нормального процесса гестации, предотвратить возможные серьезные осложнения беременности, такие как невынашивание беременности, преждевременные роды, гестозы.

В наш век фармацевтических инноваций гестагены широко внедряются в гинекологию, акушерство, репродуктологию, а также в онкологию, неврологию (сегодня гестагены признаны препаратами с нейропротекторной активностью), дерматологию, андрологию, косметологию.

Несмотря на предпринимаемые усилия для предотвращения осложнений беременности, показатели привычной потери беременности и гестозов растут. С другой стороны, имеет место гипердиагностика и рутинное назначение гестагенных препаратов, в частности препаратов прогестерона, в случаях нормальной физиологической беременности, что приводит к нивелированию положительных свойств данных лекарственных средств. XXI век называют эпохой фармакологической агрессии, в частности в акушерстве. Вызывает тревогу, что в листе назначений у беременных женщин можно увидеть от 3 до 10 лекарственных препаратов, большая часть из которых зачастую не

имеет надлежащей доказательной базы.

Сегодня необходимо смещение акцентов от заместительной терапии гестагенами к патогенетической коррекции привычной потери беременности. Лишь у 12% женщин диагностируется дефицит прогестерона, требующий заместительной гормональной терапии. Переосмысливается роль прогестерона в акушерской практике, в частности в случаях хронических заболеваний, например при хроническом эндометрите, являющемся неблагоприятной основой, на фоне которой развиваются осложнения беременности.

Увеличился арсенал гестагенов в различных лекарственных формах, которые существенно различаются по биодоступности, что должно учитываться при выборе препарата.

Актуальна с точки зрения клинического фармаколога проблема безопасности гестагенов.

Кроме того, особенности представления информации отдельными производителями иногда привносят дополнительный дисбаланс в оценку истинной роли и значения этой группы препаратов. Отношение клинических фармакологов к этим лекарственным средствам остается осторожным, с просвещенным скептицизмом, с пониманием ответственности их применения лишь строго по показаниям, взвешивая возможную пользу и риски.

### К вопросу о классификации

В арсенале врача большой выбор препаратов, обладающих прогестагенным действием, но все они различаются химической структурой и особенностями биологических эффектов. Спектр прогестагенов, применяющихся в клинической практике, можно разделить на три группы: препараты, которые по химической структуре идентичны эндогенному прогестерону; ретропрогестерон (дидрогестерон);

синтетические препараты – гестагены, которые могут быть структурными аналогами как прогестерона, так и тестостерона.

Особое положение занимает ретропрогестерон (дидрогестерон, Дюфастон®), который практически не отличается от прогестерона, за исключением стереохимических особенностей. Не добавляя в молекулу новых радикалов или фармакофоров, не изменяя структурных свойств, фармацевтическими технологиями удалось получить уникальную ретромолекулу, высокоселективную к рецепторам прогестерона женщины и обладающую улучшенным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, в отличие от точных «молекулярных копий прогестерона». Говоря о гестагенах – производных тестостерона, нельзя не вспомнить об аллиластреноле. Побочные реакции этого гестагена были связаны с тем, что он взаимодействовал с разными типами рецепторов, в т.ч. с андрогеновыми, и отрицательно влиял на плод, поскольку является производным тестостерона. Опыт, накопленный в клинической фармакологии за последние 30 лет, регламентирует к применению в акушерской практике и репродуктологии лишь дидрогестерон и микронизированный прогестерон (их безопасностью доказана при гестации и при применении репродуктивных технологий). Использование же синтетических гестагенов рекомендуется только в гинекологической практике с учетом фенотипа, генотипа женщины, строго персонализированно в зависимости от индивидуальных особенностей пациентки.

При беременности и в репродуктивных процессах важен только один эффект – прогестинное действие. В палитре современных гестагенов каждый препарат имеет свой фармакологический портрет, который зависит от способности влиять на

различные типы рецепторов, задействуя разные виды активности: эстрогенную, андрогенную, антиандрогенную, глюкокортикоидную, антиминералокортикоидную, это позволяет индивидуально подбирать гестаген каждой пациентке.

Существуют жесткие требования к использованию этих препаратов. В акушерстве должны применяться препараты ретропрогестерон (дидрогестерон, Дюфастон®) и микронизированный прогестерон в разных лекарственных формах; в гинекологии возможно использование ретропрогестерона и синтетических гестагенов и других прогестеронов в разных лекарственных формах; в репродуктологии – только микронизированный прогестерон, как правило, вагинальный, однако проводятся клинические исследования по применению ретропрогестерона в репродуктологии.

#### Селективность гестагенов

Одним из важнейших факторов, определяющих выбор препарата, является его селективность. Чем выше селективность гестагена, тем больше возможность оказать воздействие там, где нарушен рецепторный аппарат, где поврежден эндометрий, изменено количество рецепторов или их чувствительность.

Селективность – свойство лекарственного препарата избирательно взаимодействовать со специфическими прогестероновыми рецепторами – определяет эффективность прогестина, способность препарата связываться другими стероидными рецепторами – андрогеновыми, эстрогеновыми, кортизоловыми, альдостероновыми, а также влияние на энзимы, участвующие в метаболизме стероидов, определяет спектр побочных реакций прогестина, т. е. безопасность.

Принципиальное значение имеет высокая селективность вводимого извне гестагена, так как необходимо взаимодействие только с рецепторами прогестерона, – для сохранения беременности нужен только прогестагенный эффект и активация только определенной группы генов ( $\approx 1800$ ). Применение неселективных гестагенов или высоких доз прогестерона (селективность теряется с повышением дозы!), метаболиты которых активируют эстрогеновые рецепторы, приводит к активации 2400 генов! Прогестерон – предшественник синтеза других стероидных гормонов, избыточная активация и вовлечение сотни генов неизбежно повлечет за собой нарушения развития плода!

Связывающая способность дидрогестерона (Дюфастона) к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза выше, чем у микронизированного прогестерона, поэтому он может в минимальной дозе обеспечить не-

обходимые для сохранения беременности гестагенные и иммуностропные эффекты. Высокая селективность Дюфастона позволяет получить максимальный эффект при нарушении рецептивности эндометрия (вследствие выскабливания, хронического воспаления) в меньшей дозе!

Таким образом, высокая селективность дидрогестерона – это залог как безопасности, так и эффективности (и для матери, и для плода) препарата.

#### Эффективность гестагенов в зависимости от лекарственной формы

Зачастую важно получить быстрый, стойкий и вместе с тем продолжительный эффект. Прогестины в целом существенно разнятся по фармакокинетическим свойствам: по скорости абсорбции и наступления эффекта, биодоступности, продолжительности эффекта, скорости выведения, что должно быть учтено специалистом при выборе лекарственной формы гестагена.

Все препараты прогестерона, представленные на фармацевтическом рынке, получают из диосгенина растительного происхождения, с последующими технологическими преобразованиями (микронизация, микрокапсулирование, УФ-облучение и др.). Но, добившись таким путем хорошего всасывания и получения терапевтического эффекта, ученые не смогли убрать дополнительные нежелательные эффекты прогестерона, которые при высоких дозах, применяемых в клинической практике, могут стать побочными (токсическими) эффектами. Поэтому возникла клиническая потребность найти оптимальный путь создания препарата, подобного прогестерону, но обладающего высокой биодоступностью и исключительно с гестагенным действием. Препараты прогестерона, полученные в 1930-х годах, были весьма несовершенны. Водорастворимые формы прогестерона нестабильны, не всасываются, длительно не хранятся. Кстати, в марте 2015 г. на Всемирном конгрессе по репродукции человека была презентована первая в мире водорастворимая форма прогестерона. В 1950 г. впервые был синтезирован дидрогестерон (Дюфастон®). Сырьем для его производства послужили соя и ямс.

С целью увеличения биодоступности прогестерона некоторые фармакологические компании применили технологию микронизации, тогда как компания «Абботт Лабораториз ГмбХ» – технологию УФ-облучения. Говорить о «натуральности» препаратов прогестерона не совсем правильно. Они все являются результатом применения какой-либо фармацевтической технологии.

Достижение максимального эффекта в лечении при минимальном нежелательном

системном воздействии прогестагенов на организм всецело зависит от правильного выбора препарата, оптимальной дозы и режима его введения в каждом конкретном случае. Для пациентки и лечащего врача очень важно, наряду с терапевтическим эффектом, отсутствие или минимальный спектр побочных эффектов, что обусловлено степенью избирательности (селективности) препарата. На эффективность гестагена существенно влияют особенности лекарственной формы и путь введения.

**Внутримышечное введение.** Главное преимущество внутримышечного введения прогестерона (масляный раствор для инъекций) – это относительно высокая биодоступность. Недостатки такого пути введения: риск возникновения постинъекционных осложнений (абсцессов, олеом), дополнительное использование медицинского персонала (удорожание), травматичность, нежелательные реакции (выраженная седация).

Относительно **интравагинального введения гестагенов** нет единой точки зрения даже среди клинических фармакологов. По мнению одних ученых, механизмы всасывания и прямого транспорта микронизированного прогестерона в матку имеют место быть; другие же утверждают, что прогестерон при вагинальном введении всасывается в кровь, после чего и поступает в ткани матки и накапливается в них. Биодоступность микронизированного прогестерона существенно варьирует у разных лекарственных форм (биоадгезивные гели и капсулы). Строение эпителия влагалища существенно отличается от строения эпителия тонкого кишечника, поэтому говорить о высокой скорости всасывания и «облегченного транспорта в ткани матки» неправомерно. Более того, возможно раздражающее действие на слизистую влагалища, изменение его биоценоза, что может быть неблагоприятно для беременной женщины из-за риска инфекционных осложнений. Также для данного пути введения характерна большая вариабельность индивидуальных значений концентрации активного вещества как в плазме крови, так и в органе-мишени, что влияет на ожидаемый эффект.

Следует сказать о **капсулированной форме** препаратов микронизированного прогестерона, для которых заявлена одинаково «высокая эффективность как при пероральном, так и при интравагинальном введении». Подобные заявления вызывают сомнения у клинических фармакологов.

**Пероральный прием.** Этот вариант удобен в применении, эффективен за счет большой всасывающей способности тонкого кишечника. Для пероральных

препаратов характерны эффект первого прохождения через печень, побочные эффекты, связанные с дополнительной стероидной активностью разных метаболитов прогестерона. Последнее не относится к селективному прогестину дидрогестерону, который имеет только один метаболит с чисто гестагеновой активностью.

Анализируя особенности фармакологии различных гестагенов, можно прийти к выводу, что **оптимальный гестаген с точки зрения фармаколога** должен отвечать таким критериям: исключительная селективность к рецепторам прогестерона, пероральный путь введения, минимальная эффективная доза (меньшая стероидная нагрузка на печень), высокая биодоступность, прогнозируемая стабильная концентрация в крови, удобство применения и высокий комплаенс пациенток.

Дюфастон® среди всех прогестинов, показанных при беременности, обладает самым высоким сродством к прогестероновым рецепторам, что повышает эффективность препарата, особенно у женщин, имеющих на момент проведения лечения хронический эндометрит, сниженную рецептивность.

Поскольку дидрогестерон не обладает андрогенным действием, то у препарата отсутствует маскулинизирующий эффект на плод женского пола и антиандрогенный эффект на плод мужского пола. Отсутствие связи у дидрогестерона с андрогенными, глюкокортикоидными, минералокортикоидными рецепторами обуславливает отсутствие у этого препарата целой группы нежелательных реакций.

Какие еще преимущества дает клиницисту малая терапевтическая доза дидрогестерона? Она не подавляет овуляцию: сохраняет двухфазный характер динамики базальной температуры тела; в ходе ряда исследований продемонстрировано нормальное повышение концентрации эстрогена и прегнандиола, характерное при овуляции; по данным биопсии описаны характерные гистологические признаки овуляции; при лапароскопии подтверждено формирование желтого тела. Это его уникальное отличие как от аналогов прогестерона, так и от синтетических гестагенов.

Для реализации иммуотропного действия нужно системное действие гестагена, только после всасывания в кровь и контакта с рецепторами прогестерона на поверхности лимфоцитов. Именно при исследовании дидрогестерона венгерскими учеными было открыто иммуномодулирующее действие экзогенно вводимого прогестерона. В многочисленных исследованиях было показано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки вырабатывают

особое соединение, прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который, воздействуя на иммунные клетки в эндометрии, способствует нормализации иммунных взаимоотношений «мать—плод». В противном случае происходит активация киллерных клеток, увеличение продукции провоспалительных цитокинов и активация локальной тромбофилии. Это ведет к образованию микротромбозов в хорионе, его отслойкам, формированию ретрохориальных гематом и развитию плацентарной недостаточности, если беременность не прерывается. Ранние потери беременности в большинстве наблюдений являются иммунообусловленными, поэтому применение Дюфастона является не только оправданным, но крайне необходимым компонентом терапии при риске потери беременности.

Дидрогестерон также доказанно воспроизводит важнейшую функцию эндогенного прогестерона — увеличивает синтез фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обеспечивающего продукцию мощнейшего вазодилатора — оксида азота. Тем самым Дюфастон® улучшает маточно-плацентарный кровоток (Simoncini T. et al., 2006).

В 2012 и 2014 г. проф. Говардом Карпом (Израиль) были проведены метаанализы исследований по клиническому применению дидрогестерона при невынашивании беременности, соответствующие самым высоким требованиям уровня доказательности I (A). Целью этого систематического обзора было определить, снижает ли пероральный прогестаген дидрогестерон частоту невынашивания беременности у женщин с угрозой прерывания беременности. По базам данных Medline, Embase и Ovid Medline был проведен компьютерный поиск оригинальных работ, в которых упоминались бы препарат «Дюфастон» или «дидрогестерон». Была найдена 21 публикация о терапии дидрогестероном у 1380 пациенток. Результаты обзора показывают, что применение дидрогестерона на 47% снижает вероятность прерывания беременности по сравнению со стандартным лечением и обеспечивает абсолютное снижение частоты спонтанных аборт на 11%.

Очень важны данные исследования Башмаковой Н.В. (2004), которые позволили оценить, как раннее назначение Дюфастона при угрозе аборта влияет на более поздние исходы, т. е. увеличивает благоприятный прогноз гестации. У пациенток, применявших дидрогестерон (Дюфастон®) в I триместре в комплексной терапии, по сравнению с контрольной группой, отмечено:

- снижение частоты развития хронической фетоплацентарной недостаточности в 2 раза (40 и 77,3%);

- менее тяжелое течение гестоза (количество пациенток с тяжелым течением в 2,3 раза ниже по сравнению с контрольной группой (3,9 и 8,6%);

- снижение риска такого грозного осложнения, как преждевременные роды, в 2 раза (при применении Дюфастона в ранних сроках) (10,4 и 20% соответственно).

Таким образом, дидрогестерон (Дюфастон®) имеет ряд фармакологических и клинических преимуществ по сравнению с другими препаратами прогестерона:

- хороший профиль безопасности применения, обусловленный высочайшей селективностью препарата, который дает возможность получить максимальный эффект при использовании низких доз;

- доказанная клиническая эффективность и безопасность в сохранении беременности при угрозе ее прерывания;

- возможность профилактики гипертензии и гестоза при назначении в ранние сроки беременности;

- пероральный способ приема, что обеспечивает высокий комплаенс пациенток.

Клиницистами накоплена большая доказательная база по использованию препаратов гестагенов. Вместе с тем важно помнить, что назначать гестагены следует по строгим показаниям, с индивидуальным подходом и соблюдением строго режима дозирования. Категорически не рекомендуется сочетать различные лекарственные формы прогестеронов, не следует назначать после 12-й недели гестации препараты вагинальных микронизированных прогестеронов, важно помнить о взаимодействии препаратов с другими лекарственными средствами.

Следуя принципам рационального выбора препарата, нужно учитывать особенности фармакодинамики, фармакокинетики, возможности профилактики побочных реакций при назначении прогестинов.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что препарат, соответствующий всем этим требованиям, найден. Дидрогестерон (Дюфастон®) является вершиной эволюции гестагенов как эффективный и одновременно обладающий оптимальным профилем безопасности и переносимости препарат.

*В следующем номере журнала мы продолжим знакомить Вас с материалами межрегиональной конференции «Современные подходы к терапии невынашивания беременности». Вашему вниманию будет предложен доклад доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО (Минск, Беларусь) О.А. Пересады «Проблема невынашивания в практике акушера-гинеколога».*