Безпека медикаментозного лікування — найважливіший пріоритет в акушерстві



Володимир Медведь,

член-кореспондент НАМН України, професор, д. мед. н., керівник відділення внутрішньої патології вагітних Інституту педіатрії акушерства та гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України, м. Київ

Проблема потенційних ризиків антенатального застосування лікарських засобів для плода та новонародженого має свою історію. Вроджені аномалії можуть виникати на ранніх етапах розвитку ембріона через генетичні дефекти, успадковані від батьків, а також внаслідок впливу факторів зовнішнього середовища. До останніх належать медикаменти, що застосовуються жінками на ранніх термінах вагітності. Тератогенні фактори становлять найвищий ризик, оскільки їхні наслідки можуть бути необоротними, інколи залишаючись непоміченими аж до народження дитини, або навіть призвести до загибелі плода [Kaleelullah R. A., 2021].

Важливі морфогенетичні процеси відбуваються під час пізнього бластоґенезу або раннього органоґенезу, який припадає на перші чотири тижні розвитку — від запліднення до завершення стадії гаструляції (27–28 днів після зачаття). Цей період дуже важливий в плані розвитку структурних аномалій, включаючи сукупність уроджених дефектів. Найбільш поширеними аномаліями, пов'язаними з тератогенними впливами під час періоду раннього органоґенезу, є внутрішньоутробне уповільнення росту плода та помилки морфоґенезу (аномалії феноґенезу), такі як епікантус, клинодактилія та інші [Gilbert-Barness E., 2010].

Історія перинатальної фармакології досить драматична і, на жаль, багата на трагедії. Деякі з них навіть були порівнянні з катастрофами.

Досить згадати *талідомідну катастрофу* — найвідомішу медикаментозну тератогенію. У 1958 році компанія Grünenthal оприлюднила твердження, що «талідомід — найкращі ліки для вагітних і годуючих матерів». Талідомід став широко застосовуватися для усунення неприємних симптомів, пов'язаних з вагітністю, таких, як безсоння, неспокій, ранкова нудота. Через 50 років керівник фармацевтичного концерну Grünenthal вибачився перед жертвами талідомідової трагедії. Прийом талідоміду призвів до народження понад 10 000 дітей із фокомелією та іншими тяжкими вадами розвитку. Застосування талідоміду під час вагітності нині заборонено. У 1962 році Френсіс Келсі — лікар FDA, яка не допустила талідомід на ринок США, отримала нагороду від президента Кеннеді. Талідомід становить найбільшу небезпеку на ранніх стадіях вагітності — 34–50 днів після останньої менструації у жінки. Імовірність появи дитини з фізичними деформаціями з'являється після прийому всього однієї таблетки талідоміду в цей проміжок часу.

Досить свіжий і дуже резонансний приклад — *ондансетрон*. Цей засіб став провідним лікарським препаратом від нудоти та блювання під час вагітності, незважаючи на те, що він не схвалений FDA для використання під час вагітності. Дані про різні види патології плода були суперечливими у різних дослідженнях. Однак ротові розщілини та аномалії серцево-судинної системи неодноразово демонстрували позитивний сигнал. У Сполучених Штатах відбувся судовий процес, де позивачами були сім'ї, в яких народилися діти з уродженими вадами розвитку, а жінки у першому триместрі вагітності отримували ондансетрон з приводу нудоти й блювання. Суд, провівши всілякі експертизи, встановив причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням препарату та формуванням вад розвитку, і це рішення набуло широкого резонансу в суспільстві. А до того лікарі, попри відсутність в інструкції з медичного застосування ондансетрону раннього гестозу вагітних як показання до призначення, зовсім себе у такому призначенні не обмежували.

Варто згадати й *антидепресанти*. Депресія зустрічається у 20 % вагітних жінок, багатьом з них необхідна фармакотерапія, щоб підтримувати відповідний стан свого здоров'я. З моменту виходу на ринок, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну стали основними лікарськими препарата-

ми для лікування депресії і призначаються мільйонам вагітних. У розпорядженні дослідників були дані медичних карток матерів, які отримували направлення на фетальне ехокардіографічне дослідження. Серед них були виявлені жінки (n = 40), які приймали антидепресанти під час вагітності. Фетальні ехокардіограми в картах цих пацієнток розглядали два фетальні кардіологи, кожен з яких працював незалежно, тобто не бачачи результатів іншого. В результаті було отримано висновок, що існує ризик вроджених вад серця плода серед жінок, які зазнали впливу антидепресантів у період вагітності, що підтверджується конкретними ехокардіографічними аномаліями, виявленими під час дослідження [Desai P. H. et al., 2019].

Від 1968 року діє програма Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я з міжнародного моніторингу побічних ефектів лікарських засобів. Центр у місті Упсала акумулює та обробляє інформацію національних центрів фармаконагляду. За оцінкою ефективності та ризиків застосування ліків формуються рекомендації з фармакотерапії з позиції користь/ризик — з 1978 року.

Ще одна група препаратів, що знайшла широке застосування в акушерсько-гінекологічній практиці, — прогестагени. На особливу увагу заслуговують препарати, що використовуються в програмах лікування та дозволені до застосування під час вагітності. До них в Україні належать мікронізований прогестерон, дидрогестерон, гідроксипрогестерон капроат. У контексті вибору найбільш безпечної альтернативи орієнтиром для лікаря може бути висловлювання відомого вченого Баррі Коммонера, автора 4 Законів екології: **«Природа знає найкраще»** (Nature knows best).

З прогестагенів, дозволених до застосування під час вагітності, лише мікронізований прогестерон повністю повторює хімічну структуру ендогенного гормону і може бути віднесений до категорії «натуральний» [Kuhl H., 2011] (табл.).

Таблиця. **Хімічна структура препаратів прогестерону**

Препарат	Хімічна структура
Природній/ендогенний прогестерон	$C_{21}H_{30}O_2$
Мікронізований прогестерон	$C_{21}H_{30}O_2$
Дидрогестерон	$C_{21}H_{28}O_2$
17-оксипрогестерону капроат	$C_{21}H_{30}O_3$

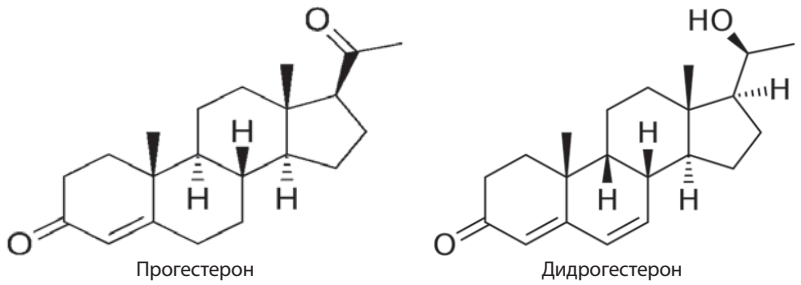


Рис. **Конфігурація стероїдної молекули прогестерону та дидрогестерону**

У жінок із загрозою викидня та історією 1 і більше викиднів в анамнезі *вагінальний мікронізований прогестерон* асоціюється зі збільшенням числа живонароджень або пролонгації вагітності, в той же час не було виявлено будь-яких занепокоєнь щодо безпеки мікронізованого прогестерону в першому триместрі, молекулярна структура якого ідентична натуральному ендогенному прогестерону [Coomarasamy A. et al., 2021].

Цей висновок підтверджений даними мультицентрових подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) PROMISE та PRISM з оцінкою живонародження як головної кінцевої точки. Включені до дослідження пацієнтки з ризиком невиношування приймали вагінальний прогестерон в м'яких капсулах (Утрожестан) 400 мг 2 раза на добу в першому триместрі вагітності, при цьому частота вроджених аномалій в обох РКД статистично не відрізнялася у групі вагінального прогестерону та плацебо [Coomarasamy A. et al., 2015; 2019].

У той же час, згідно Кохрейнівського мета-аналізу 2021 року, «…як і раніше, існує невпевненість щодо ефективності та безпеки альтернативних прогестагенів для лікування спонтанного і звичного викидня». У контексті даного мета-аналізу під альтернативними прогестагенами слід розуміти пероральний дидрогестерон, пероральний мікронізований прогестерон та внутрішньом'язові ін'єкції 17-α гідроксипрогестерону [Devall A. J. et al., 2021].

Дидрогестерон має відмінності у конфігурації стероїдної молекули порівняно з прогестероном (рис.). Гормональний патерн та метаболізм дидрогестерону значною мірою відрізняються від природного прогестерону [Kuhl H., 2011]. Оскільки дидрогестерон є синтетичним гестагеном, структура якого суттєво відрізняється від природного прогестерону, необхідні переконливі докази його короткострокової і довгострокової безпеки, перш ніж його використання може розглядатися в клінічній практиці. Доведено, що використання дидрогестерону може бути пов'язано зі збільшенням ймовірності розвитку вроджених вад серця [Coomarasamy A. et al., 2021].

Дидрогестерон широко застосовується з 1961 року та призначається у випадках загрози викидня або повторюваних викиднів, лютеїнової недостатності, дисменореї та передменструального синдрому.

Кілька років тому препарат отримав в Україні схвалення нового показання — підтримка лютеїнової фази у циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Застосування будь-якого препарату з лютеїнової фази, яка передує зачаттю, і в перші 6–10 тижнів вагітності, не може не викликати настороженість, бо саме цей період пов'язаний із процесом органогенезу плода.

Дані французького дослідження оцінки безпеки дидрогестерону в рамках програм ДРТ були представлені на Всесвітньому конгресі ESHRE, який проходив 25–28 червня 2023 р. у Копенгагені. Використовуючи глобальну базу даних ВООЗ Vigibase про зареєстровані потенційні побічні ефекти лікарських засобів, було проведено порівняння отриманих повідомлень про вроджені дефекти розвитку дітей у жінок, які отримували дидрогестерон, порівняно з іншими лікарськими препаратами, що використовуються при ДРТ. Також було проведено порівняння за повідомленнями про вроджені дефекти потомства у жінок, які отримували у програмах ДРТ дидрогестерон та прогестерон.

Первинний аналіз виявив достовірно вищу частоту повідомлень про вроджені вади плода у жінок, які отримували дидрогестерон у програмах ДРТ, порівняно з будь-якими іншими препаратами (ВР 5,4; 95 % ДІ 4,2–8,4). При прямому порівнянні з прогестероном виявлено достовірне збільшення частоти повідомлень (більш ніж у 5 разів!) про вроджені дефекти при застосуванні дидрогестерону (ВР 5,4; 95 % ДІ 3,7–7,9). Обмеженням дослідження є тип випробування випадок-контроль, а не подвійне сліпе РКД. Його результати поки що не опубліковано в рецензованому журналі (зазвичай це повинно відбутися протягом одного року). Варто зважати, що кількість небажаних явищ у звітах з фармакобезпеки зазвичай нижча, ніж це є насправді, що може ускладнити вимірювання частоти небажаних реакцій на препарат та обмежити чутливість результатів. Однак ця закономірність справедлива однаково як для дидрогестерону, так і для прогестерону. Враховуючи все це, дидрогестерон мав у п'ять разів більше звітів про вроджені вади порівняно з прогестероном. Причинно-наслідковий зв'язок препарату не однаковий у всіх випадках, що створює виклик для аналізу небажаних подій і може обмежити чутливість результатів. Проте чутливі аналізи (що розглядають результати із невеликими змінами методів) показали узгоджені результати. Тож, необхідні РКД високої якості для оцінки безпеки та ефективності перорального дидрогестерону. Адже наявні докази є недостатніми, щоб зробити однозначний висновок щодо безпеки застосування дидрогестерону на ранніх термінах вагітності.

Огляд доклінічної літератури щодо **ембріо-фетальної токсичності прогестинів продемонстрував, що існують сигнали про ембріо-фетальну токсичність 17α-гідроксипрогестерону капроат**у (17-ОПК) під час вагітності високого ризику [Christian M. et al., 2007; Pavel Calda, 2009]. У своїх працях професор Roberto Romero підкреслював, що профіль безпеки вагінального прогестерону і 17-ОПК відрізняється (2013). Крім того плутанина між 17-ОПК та натуральним прогестероном призвела до невірного уявлення про те, що профіль безпеки вагінального прогестерону під час вагітності можна екстраполювати на цей синтетичний прогестин [Romero R. et al., 2013]. Згідно висновків РКД, 17-гідроксипрогестерону капроат має проблеми з профілем безпеки, викликає гестаційний цукровий діабет із несприятливими наслідками для матері та новонародженого. 17-ОПК пов'язаний із вищою колонізацією матері стрептококом групи В (добре відомий фактор неонатальної захворюваності та смертності) порівняно з вагінальним введенням прогестерону. Також відомо про збільшення раку у нащадків матерів, які отримували 17-ОПК, про це повідомлялося на нещодавній щорічній конференції Міжнародного Товариства Ендокринологів [Di Renzo et al., 2021].

Синтетичний 17-ОПК, що застосовується під час вагітності у вигляді ін'єкцій, подвоює ризик будь-якого раку у дорослого потомства, що зазнало впливу препарату внутрішньоутробно [Murphy C. C. et al., 2022].

В Україні гідроксипрогестерону капроат 12,5 % розчин на олійній основі зареєстрований для лікування патологічних процесів, спричинених недостатністю жовтого тіла (первинна та вторинна аменорея та лікування невиношування вагітності). У той же час сама внутрішньом'язова ін'єкція препаратів прогестерону під час вагітності не є безпечною через біль у місці ін'єкції у > 30 % пацієнтів, несприятливі реакції в місці ін'єкції (біль, набряк, утворення вузликових ущільнень через наявність касторової олії) і підвищений ризик гестаційного діабету [Fried et al., 2017; Cuppett C. D. et al., 2013; Blackwell et al., 2020; Murphy et al., 2021].

У квітні 2023 року FDA прийняло остаточне рішення про відкликання схвалення препарату Макена® (гідроксипрогестерон капроат) та його генеричних аналогів, ґрунтуючись на результатах мультицентрового подвійного сліпого РКД, яке не продемонструвало його клінічної користі [Blackwell S. C. et al., 2020].

Тож, у своїй щоденній клінічній практиці ми завжди маємо пам'ятати, що **безпека під час вагітності важливіша за ефективність!** На завершення доречно згадати принцип перестороги від професора Gian Carlo Di Renzo (Італія), що полягає в такому: якщо певна дія, речовина або комплекс заходів пов'язані з потенційним ризиком завдання шкоди здоров'ю або оточуючому середовищу, то за відсутності наукового консенсусу вони розглядаються як такі, що безумовно чинять шкоду, а тягар відповідальності і доведення зворотного (тобто безпечності) покладається на того, хто безпосередньо вчиняє дію.

Підготував О. М. Щербань