# Дуфастон®: нові відкриття, нові можливості

**Одна з основних фізіологічних функцій прогестерону у жіночому організмі полягає у забезпеченні можливості настання і підтримки вагітності (гестації). Звідси походить назва як самого гормона, так і всього класу препаратів прогестерону – прогестини, або гестагени.**

Сьогодні без використання гестагенів важко уявити клінічну практику лікаря-гінеколога. Спектр їх застосування надзвичайно широкий: лікування аномальних маткових кровотеч, корекція передменструального синдрому, недостатності лютеїнової фази менструального циклу, лікування і профілактика гіперпластичних процесів ендометрія, ендометріозу, а також усунення загрози переривання вагітності.

Серед наявних препаратів цього класу на вітчизняному фармацевтичному ринку визначилася група найчастіше застосовуваних гестагенів, які знайшли свою нішу відповідно до клініко-фармакологічних вимог.

Особливо ретельно до вибору гестагену підходять при корекції прогестеронової недостатності на преконцепційному етапі та ранніх термінах вагітності, що продиктовано пріоритетністю відповідності критеріям ефективності й безпеки. Лідируючу позицію за цими критеріями доказової медицини на ринку гестагенів посідає препарат дидрогестерону Дуфастон (Carp, 2012 – Дидрогестерон для лікування загрози переривання вагітності, систематичний огляд).

Незважаючи на те що препарат присутній на ринку з 1960-х років, ефективність, безпека та його вплив на прогноз збереження вагітності продовжують продуктивно вивчатися. Тільки у 2014 році в міжнародних та вітчизняних виданнях опубліковано результати 5 досліджень щодо використання дидрогестерону у клінічній практиці. Пропонуємо читачам ознайомитися з їх стислими оглядами.

**У журналі Obstetrics and Gynecology S. Ghosh і співавт. опубліковано статтю під назвою «Оцінка субендометріальних параметрів кровотоку після впливу дидрогестерону і вагінального мікронізованого прогестерону у жінок з ідіопатично звичним невиношуванням вагітності».**

Метою дослідження, описаного у публікації, було оцінити відмінності матково-плацентарного кровотоку і результати вагітності у жінок з ідіопатичним рецидивуючим спонтанним викиднем (ІРСВ) після лікування вагінальною формою мікронізованого прогестерону та пероральною формою дидрогестерону.

У дослідженні взяли участь 133 жінки, які мали в анамнезі викидні після спонтанного зачаття. Перша група (n=51) отримувала дидрогестерон, друга (n=50) – мікронізований вагінальний прогестерон. Лікування проводили з метою лютеїнової підтримки. Контрольну групу становили 32 вагітні жінки, які не мали в анамнезі випадків звичного невиношування.

Результати лікування оцінювали за параметрами кровопостачання ендометрія, виміряними за допомогою допплера, та продовженням перебігу вагітності.

Під час оцінки результатів з'ясувалося, що до прийому прогестерону індекси опору (ІО) та пульсового індексу (ПІ) виявилися значно вищими у першій і другій групах порівняно з контрольною групою.

На тлі застосування прогестерону у пацієнток як першої, так і другої групи спостерігалося досить значне зниження ІО та ПІ і збільшення кінцеводіастолічної швидкості (КДШ). Відносне збільшення пікової систолічної швидкості (ПСШ) зареєстровано у першій групі порівняно з другою групою.

Ключовими у цьому дослідженні виявилися результати щодо продовження вагітності: у групі дидрогестерону вони були кращими (92,0%), аніж у групі, пацієнтки якої застосовували вагінальну форму мікронізованого прогестерону (82,3%).

Таким чином, автори дослідження дійшли висновку, що терапія прогестероном сприяє зниженню судинного опору у жінок з ІРСВ. **Дидрогестерон є більш ефективним препаратом у підвищенні ендометріального кровотоку порівняно з мікронізованим прогестероном.**

**J.Y.S. Siew і співавт. представили порівняльний аналіз застосування мікронізованого прогестерону та дидрогестерону у публікації «Прогестагени при загрозі викидня: рандомізоване контрольоване дослідження з порівнянням мікронізованого прогестерону і дидрогестерону».**

У статті зазначається, що низькі рівні сироваткового прогестерону і прогестероніндукуючого блокуючого фактора (ПІБФ) асоціюються з ризиком подальшого викидня. З метою корекції жінкам із загрозою викидня призначають мікронізований прогестерон або дидрогестерон.

Основна мета цього рандомізованого контрольованого дослідження полягала у порівнянні зміни рівня прогестерону в сироватці крові і ПІБФ від початку лікування до проміжку між 4-м та 6-м днем терапії у жінок із загрозою викидня. Вторинним результатом дослідження є оцінка ступеня кровотечі з 4-го по 6-й день порівняно з імовірністю викидня.

У дослідження включили 40 жінок з одноплідною матковою вагітністю терміном від 6 до 10 тижнів із загрозою викидня. Пацієнтки були рандомізовані для отримання або мікронізованого прогестерону, або дидрогестерону.

Аналіз лабораторних даних свідчить, що рівень прогестерону в сироватці крові з 4-го по 6-й день після початку лікування був значно вищим у жінок, які отримували мікронізований прогестерон (M=174,1 нмоль/л, D=56,6 нмоль/л, p=0,01). Це цілком зрозуміло, оскільки це – сумарний результат рівнів ендогенного та екзогенного прогестерону, які схожі за структурою і метаболітами.

Однак, незважаючи на вищий рівень прогестерону у пацієнток групи M, тільки половина учасниць повідомили про зупинку кровотечі, тоді як у групі дидрогестерону цей показник був значно вищим (M – 50,0%, D – 83,3%, p=0,05). Розподіл за ступенем кровотечі з 4-го по 6-й день також значно відрізнявся між двома групами (p=0,03).

**A. Kumar і співавт. опублікували статтю «Застосування дидрогестерону на ранніх термінах вагітності з метою запобігання втраті вагітності та його роль у модуляції продукції цитокінів: подвійне сліпе рандомізоване паралельне плацебо-контрольоване дослідження».**

Метою цього дослідження було вивчити вплив застосування дидрогестерону на ранніх термінах вагітності на результат вагітності та його зв'язок з рівнями цитокінів Th1 і Th2.

У дослідження включали дві категорії пацієнток: хворі з ідіопатичним невиношуванням вагітності (RPL) та жінки без викиднів в анамнезі. Пацієнтки основної групи отримували дидрогестерон у дозі 20 мг/добу з моменту підтвердження вагітності і до 20 тижнів гестації.

Головними критеріями оцінки результатів були: втрата вагітності; рівні Th1 (гамма-інтерферон і фактор некрозу пухлини) і Th2 (інтерлейкін (IL) -4 та IL-10) цитокінів у сироватці крові при збереженні вагітності (4-8 тижнів вагітності) та аборті або їх рівні в термін 20 тижнів гестації.

Згідно з отриманими результатами частота переривання вагітності після 3 послідовних викиднів була значно вищою (29 із 173; 16,76%) у жінок з RPL порівняно зі здоровими вагітними групи контролю (6 із 174; 3,45%).

**Дидрогестерон істотно – у 2,4 раза – знижує ризик викидня після 3 абортів порівняно з плацебо** (відношення ризиків 2,4; 95% довірчий інтервал 1,3-5,9).

Крім того, середній гестаційний термін пологів значно збільшився у групі дидрогестерону (38,01±1,96 тижня) порівняно з плацебо (37,23±2,41 тижня). Суттєво відрізнялася й вага новонароджених: 2421,4±321,6 г у групі плацебо порівняно з 2545,3±554,3 г у контрольній групі здорових вагітних.

Рівні IL-4 і фактора некрозу пухлини-α були достовірно нижчими у групі RPL порівняно з такими у здорових вагітних. Однак рівень сироваткового гамма-інтерферону був значно вищим у групі RPL (8,87±0,72 пг/мл) порівняно з показником контрольної групи (8,08±1,27 пг/мл).

Таким чином, результати цього дослідження свідчать про доцільність використання дидрогестерону у жінок з повторними абортами, що дає можливість досягти покращення таких показників, як частота абортів, гестаційний вік і вага дитини при пологах.

**У журналі Gynecology Endocrinology побачила світ стаття M.R. Zainul Rashid і співавт. «Пілотне дослідження. Чи дозволить прийом дидрогестерону протягом першого триместру знизити частоту гестаційної гіпертензії у жінок, що вперше завагітніли?»**

У статті актуалізовано проблему гестаційної гіпертензії (ГГ), яка залишається однією з головних причин високої материнської та перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі з високою частотою (близько 10-15%) серед жінок, які вперше завагітніли.

Метою дослідження було визначити, чи є додавання дидрогестерону протягом першого триместру чинником, здатним знизити захворюваність на ГГ серед жінок, які вперше завагітніли.

> Ретельно до вибору гестагену підходять при корекції прогестеронової недостатності на преконцепційному етапі та ранніх термінах вагітності, що продиктовано пріоритетністю відповідності критеріям ефективності й безпеки. Лідируючу позицію за цими критеріями доказової медицини на ринку гестагенів посідає препарат дидрогестерону Дуфастон (Carp, 2012 – Дидрогестерон для лікування загрози переривання вагітності, систематичний огляд).

Це проспективне перехресне порівняльне дослідження було проведено за участю 116 жінок, які вперше завагітніли (основна група) за допомогою ДРТ або IUI й отримували у рамках програми дидрогестерон до 16 тижнів гестації.

Автори дійшли висновку, що захворюваність на ГГ у групі дидрогестерону була значно нижчою, ніж у контрольній групі (1,7 проти 12,9%, p<0,001). При цьому частота дистресу плода була також значно нижчою (4,3% проти 18,1%, p<0,001).

**Таким чином, призначення дидрогестерону протягом першого триместру істотно знижує частоту ГГ і дистресу плода у жінок, які вперше завагітніли.**

**З цієї ж проблеми висловилися українські автори А.В. Сторчак та О.В. Грищенко у статті «Можливості прогестинів у профілактиці тяжких форм прееклампсії».**

Стаття присвячена аналізу сучасних можливостей прогнозування та профілактики розвитку прееклампсії. З огляду на ключову роль у виникненні прееклампсії порушень гестаційної трансформації спіральних судин і доведену регуляторну участь у цьому процесі децидуальної тканини у статті акцентується увага на необхідності проведення профілактики прееклампсії у першому триместрі вагітності шляхом створення максимально сприятливих умов для децидуалізації ендометрія і формування матково-плацентарного кровотоку. Як засіб профілактики прееклампсії пропонується призначати прогестини.

У рамках власних досліджень авторами здійснено ретроспективний аналіз впливу прийому гестагенів на метаболізм сполучнотканинного матриксу децидуальної тканини і захворюваність на гестоз. З цією метою були відібрані 18 вагітних групи ризику щодо розвитку прееклампсії (під час попередньої вагітності перенесли прееклампсію тяжкого ступеня), які отримували преконцепційну профілактику Дуфастоном протягом 3-6 міс і в період вагітності впродовж становлення матково-плацентарного кровообігу (до 20-го тижня гестації).

Окремо проводили ретроспективний аналіз впливу прийому гестагенів під час вагітності на децидуальну тканину і ступінь тяжкості гестозу у жінок з прееклампсією.

Серед обстежених 22 вагітних 15 (68%) жінок отримували Дуфастон у першому триместрі і 7 (32%) – до 20-го тижня гестації, який дозволений до застосування наказом МОЗ України № 624. Групу порівняння становили 78 вагітних з прееклампсією, що не отримували гестагени і були розроджені в Харківському міському перинатальному центрі. До контрольної групи увійшли 30 пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

У якості гестагену для преконцепційної підготовки до вагітності і під час гестації призначали препарат, дозволений до застосування наказом МОЗ України № 624, – Дуфастон® (дидрогестерон).

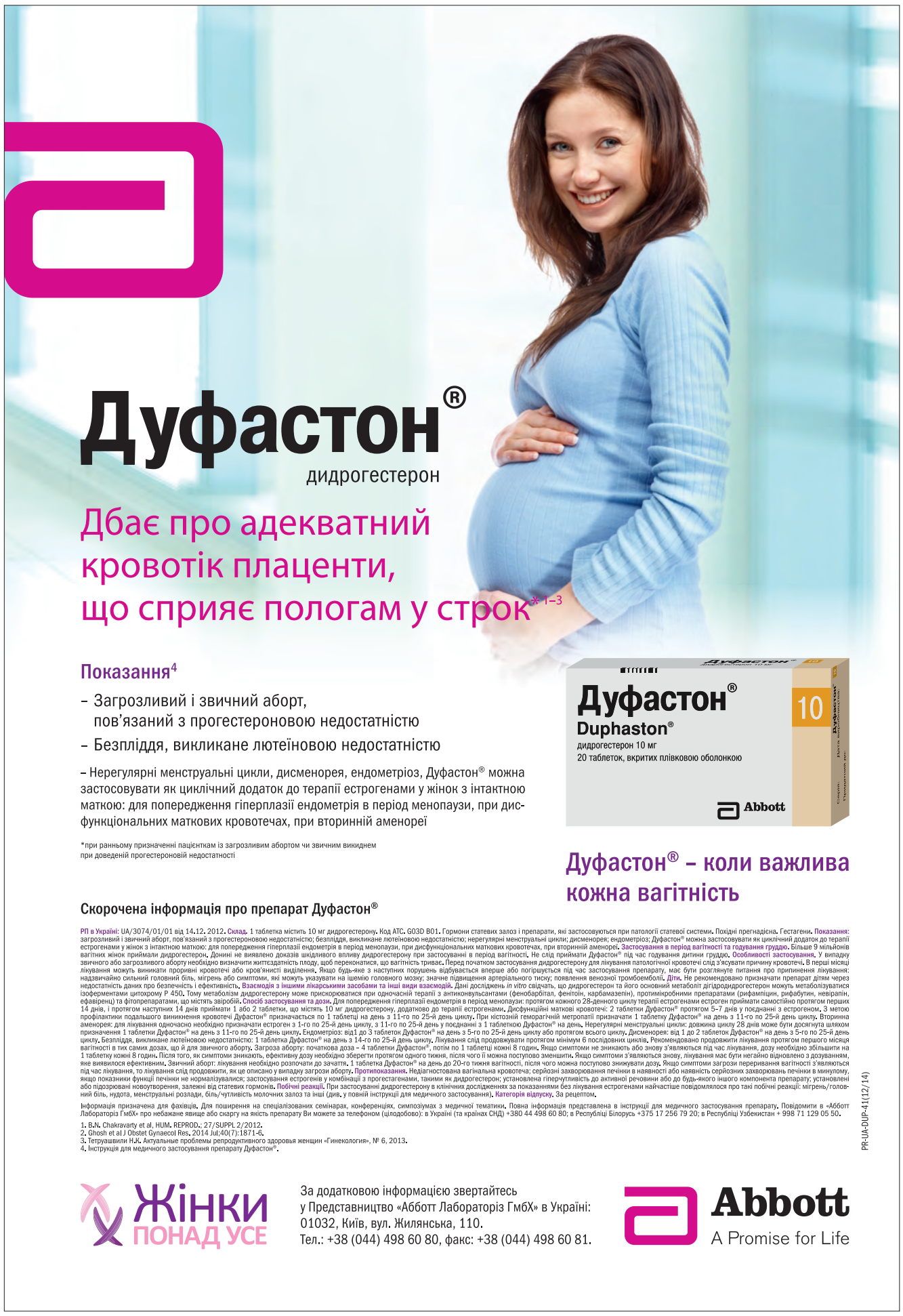
Преконцепційно дидрогестерон призначали по 10 мг 2 рази на добу з 16-го по 25-й день циклу. У разі загрози переривання вагітності дидрогестерон застосовували в дозі 40 мг одноразово з наступним прийомом по 10 мг кожні 8 год до ліквідації симптоматики; підтримуюча терапія здійснювалася по 10 мг 2 рази на добу.

Серед пацієнток, які отримували дидрогестерон преконцепційно, у 8 (44%) гестація перебігала фізіологічно і гестоз був відсутній, у 7 (39%) спостерігалася прееклампсія легкого ступеня і лише у 3 (17%) вагітних – прееклампсія середнього ступеня тяжкості. У пацієнток, які отримували дидрогестерон преконцепційно, прееклампсію тяжкого ступеня не зареєстровано.

Серед учасниць, які отримували дидрогестерон тільки під час вагітності, у 17 (77%) гестація ускладнилася прееклампсією легкого ступеня і лише у 5 (23%) – прееклампсією середнього ступеня тяжкості.

Таким чином, преконцепційне застосування дидрогестерону у 44% вагітних групи ризику дозволило запобігти розвитку гестозу, а у решти – формуванню тяжкої прееклампсії і значно знизити частоту виникнення прееклампсії середнього ступеня тяжкості. Призначення дидрогестерону тільки під час гестації дало змогу попередити розвиток тяжкої форми прееклампсії і знизити частоту виникнення прееклампсії середнього ступеня.

Крім того, **автори дослідження дійшли висновку, що застосування дидрогестерону як прегравідарної підготовки і в період першої та другої хвиль інвазії трофобласта сприяє не тільки збереженню вагітності, а й профілактиці розвитку гестозу, передусім його тяжких форм.** Ефект реалізується за рахунок створення оптимальних умов для децидуалізації ендометрія, що у свою чергу сприяє нормалізації синтезу основних компонентів сполучнотканинного матриксу децидуальної тканини.

*Підготував* ***Анатолій Якименко***

Таким чином, застосування Дуфастону на ранніх термінах вагітності знижує ризик як ранніх (викидень), так і пізніх ускладнень (гестози, дистрес плода та ін.). Довіряйте доведеній ефективності та перевіреній часом безпечності цього гестагену під час ведення ваших вагітних пацієнток!