

Дуфастон — 50 лет на страже новой жизни

Если у вас появился ребенок, значит, вам придется смириться с мыслью, что отныне ваше сердце будет жить за пределами вашего тела, — мудрая истина, с которой согласится каждая любящая мама. Нет ничего дороже в мире, чем ощущение тепла от крохотной ладошки родного человечка, свет его лучистых доверчивых глаз, радость маленьких побед и достижений, несмелого первого шага и стремительных взлетов... Но что делать тем, у кого для «должности» счастливых родителей есть все — и неисчерпаемый запас нежности, и огромное желание, но не хватает главного — самого ребенка?

Надежду и шанс стать мамой на протяжении вот уже 50 лет дарит женщинам во всем мире препарат Дуфастон. Появление на свет более 10 млн детей стало возможным благодаря применению этого гестагена.

50-летие использования Дуфастона в мире совпало с 10-летием его применения в Украине. К своему полувековому юбилею Дуфастон накопил солидный багаж: в нем — доверие врачей и пациентов, миллионы сохраненных жизней и детских улыбок, благодарность счастливых родителей и убедительные научные данные, свидетельствующие о высокой эффективности и хорошем профиле безопасности.

Из года в год появляется все больше новых данных, подтверждающих правильность выбора Дуфастона в качестве препарата для сохранения беременности. Так, на одном из последних масштабных медицинских событий — 14-м Всемирном конгрессе по эндокринной гинекологии (март 2010 года, г. Флоренция, Италия) — прозвучал доклад, раскрывший новые возможности в лечении невынашивания беременности, которые дает применение Дуфастона.

Защитный эффект прогестагенов в сохранении беременности

Профессор Университета McMaster Salim Daya (Канада) осветил в своем докладе основные аспекты взаимосвязи маточно-плацентарного кровотока и невынашивания беременности и представил результаты исследований, посвященных изучению эффективности препарата Дуфастон в терапии различных нарушений репродуктивной функции.

— Доказано, что у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе повышается риск развития осложнений во время последующих беременностей. Убедительным подтверждением этому являются результаты ретроспективного когортного исследования, включавшего 1404 беременные пациентки, имевшие невынашивание беременности в анамнезе (основная группа), а также 10 549 женщин, предыдущая беременность которых завершилась рождением здорового ребенка, и 21 118 первобеременных (группа сравнения). У женщин основной группы риск развития осложнений был значительно выше по сравнению с таковым у пациенток группы сравнения: преэклампсии — 4,4 и 1,4%, угрозы прерывания беременности — 27,1 и 17,8%, предродового кровотечения — 10,7 и 8,0%, преждевременных родов — 9,1 и 3,4%, рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г) — 8,5 и 4,6% соответственно (Bhattacharya et al., 2008). По данным Saraswat и соавт. (2010), риск развития кровотечения во время беременности, преждевременных родов, внутриутробной задержки роста и рождения детей с низкой массой тела значительно повышен у женщин с угрозой прерывания беременности. Данный факт связан с дефицитом эндогенного прогестерона, который способствует дозозависимой релаксации гладкомышечных клеток артерий и вен человека путем увеличения синтеза NO, обеспечивая адекватный для развития беременности маточно-плацентарный кровоток.

Роль оксида азота в поддержании беременности подтверждается исследованием, согласно результатам которого у женщин с угрозой прерывания беременности его уровень был ниже такового при нормальном течении беременности (Paradisi et al., 2007).

Метаболит Дуфастона 20- α -дигидрогестерон, концентрация которого после перорального приема дигидрогестерона значительно выше, чем исходного вещества, путем увеличения синтеза NO улучшает маточно-плацентарный кровоток. Клинически это подтверждалось сохранением беременности у пациенток с субхорионической гематомой.

Причиной субхорионической гематомы, обуславливающей развитие кровотечений в I триместре беременности в 18% случаев и повышающей риск отделения плодного яйца от полости матки, что может вызвать развитие спонтанного прерывания беременности, является коагуляция в сосудах децидуальной оболочки, регулируемая цитокинами Т-хелперов 1-го типа. Терапия Дуфастоном приводила к восстановлению маточно-плацентарного кровотока

и позволила сохранить беременность у 93% женщин с субхорионической гематомой благодаря прекращению роста гематомы и восстановлению кровотока по сосудам децидуальной оболочки (Pelinescu-Onsiul et al., 2007).

Кроме того, благодаря позитивному влиянию Дуфастона на формирование и функционирование маточно-плацентарного кровотока и всего фетоплацентарного комплекса при лечении угрозы прерывания беременности удалось уменьшить вероятность развития плацентарной недостаточности в 1,8 раза и на треть увеличить частоту рождения здоровых детей (Башмакова и соавт., 2004). Своевременная коррекция прогестерондефицитных состояний во время беременности позволяет предотвратить формирование задержки внутриутробного развития плода, улучшает интра- и постнатальную адаптацию новорожденных, снижает частоту возникновения гипоксически-ишемических нарушений центральной нервной системы у новорожденных и не сопровождается тератогенным и эмбриотоксическим эффектами.

На основании полученных данных можно сделать следующий вывод: препарат Дуфастон сохраняет беременность не только благодаря иммунологическому действию, связанному с повышением выработки прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), но и за счет восстановления маточно-плацентарного кровотока, что делает его оптимальным гестагеном для лечения невынашивания вследствие недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и привычного невынашивания беременности (ПНБ), обусловленного дефицитом эндогенного прогестерона.

Научную эстафету от зарубежных коллег приняли украинские специалисты — важным событием, объединившим практикующих акушеров-гинекологов, ведущих специалистов отрасли и их зарубежных коллег, стала приуроченная к 10-летию юбилею Дуфастона в Украине научно-практическая конференция с международным участием «Эндокринология беременности», состоявшаяся 16 апреля в г. Киеве при поддержке фармацевтической компании «Солвей Фармацевтикалз», в 2009 г. вошедшей в состав «Абботт». Результаты масштабных мировых исследований и собственных наблюдений, компетентные мнения авторитетных ученых и новые научные данные доказательной медицины, последние изменения протоколов ведения пациенток с репродуктивной патологией и оптимальные терапевтические схемы — и это далеко не полный перечень обсуждавшихся в рамках мероприятия тем.



Роль иммунологических нарушений в патогенезе прерывания беременности

«Почему?» — как правило, именно таким вопросом начинают общение со специалистом женщины с угрозой прерывания беременности или имеющие его в анамнезе. К сожалению, не всегда современная медицина в состоянии дать на него четкий и обоснованный ответ: в том, что маленький человек не появился на свет, могут быть

«виновны» гормональные и иммунологические нарушения, соматические заболевания, вредные привычки и неправильный образ жизни будущих родителей, генетические аномалии и ряд других факторов.

На роли иммунологических нарушений в патогенезе прерывания беременности остановилась профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Демина.



— К причинам невынашивания беременности относятся следующие (Goldsten, 1989; В.М. Сидельникова, 2002):

- объяснимые причины (в 50-60% случаев):
 - генетические (хромосомные и генные аномалии);
 - инфекционные заболевания;
 - эндокринные нарушения;
 - аутоиммунные механизмы;
- необъяснимые причины

(40-50% случаев):

- недостаточная иммуносупрессия;
- реакция иммунной системы матери (нарушение соотношения Th1/Th2 в сторону Th1).

Согласно статистическим данным, невынашивание является исходом 15-20% всех запланированных беременностей. У женщин, имеющих в анамнезе 3 самопроизвольных аборта, риск прерывания последующей беременности составляет 50,2-56,7%. Одним из факторов, негативно влияющих на течение беременности, является низкий уровень PIBF.

Для повышения концентрации PIBF и нормализации соотношения Th1/Th2 используют Дуфастон. Препарат обладает прогнозируемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, не оказывает тератогенного и эмбриотоксического эффектов.

В Донецком региональном центре охраны материнства и детства совместно с профессорами В.К. Чайкой и J. Szekeres-Bartho было проведено рандомизированное проспективное контролируемое исследование, посвященное изучению влияния Дуфастона на уровень PIBF, цитокиновый и иммунный профиль пациенток с угрозой прерывания беременности на ранних сроках гестации. В исследование включали пациенток со сроком гестации 7-8 нед, имеющих клинические признаки угрозы прерывания беременности и не получавших ранее гормональных препаратов с целью коррекции. Критериями исключения являлись наличие тяжелых соматических и инфекционных заболеваний, аномалии развития матки, антифосфолипидный синдром, наличие диагностированных генетических аномалий у кого-либо из родителей. В основную группу и группу сравнения были включены 60 женщин (по 30 в каждой) с угрозой прерывания беременности. Пациенткам основной группы был назначен дигидрогестерон по 10 мг 2 р/день курсом 2 нед, группы сравнения — терапия без применения гормональных лекарственных средств. Группу контроля составили 20 женщин с физиологическим течением беременности. Оценивали гормональный профиль, иммунный и цитокиновый статус; уровень PIBF в моче определяли в лаборатории Высшей медицинской школы Университета г. Пеш (Венгрия). Уровень PIBF у пациенток с угрозой прерывания беременности достоверно снижен по сравнению с таковым у женщин с физиологически протекающей беременностью, что ассоциируется с нарушением иммунного статуса и увеличением продукции провоспалительных цитокинов.

На фоне применения дигидрогестерона уровень PIBF повышался, наблюдалась нормализация иммунного и цитокинового профиля (показатели практически соответствовали таковым пациенток с физиологически протекающей беременностью). Частота самопроизвольных абортов среди женщин с угрозой прерывания беременности

в I триместре, принимавших дидрогестерон, снизилась с 33,33 до 13,33%.

Препарат хорошо переносился пациентками, не вызвал развития побочных явлений.

Стресс как причина нарушения репродуктивного здоровья женщины

Стресс в современной жизни играет роль капли, разрушающей монолит здоровья не силой, а частотой падения.

Стрессовые ситуации являются неизменными атрибутами жизни современной женщины. «Дедлайны», пробки на дорогах, активная профессиональная деятельность, сверхурочная работа, высокая частота социальных контактов и техногенное влияние среды – явления, к сожалению, нередкие и вполне обыденные. Но если негативное влияние перечисленных факторов и жизни в режиме «нон-стоп» на нервную систему – факт общеизвестный, то о последствиях, касающихся репродуктивного здоровья, задумывается далеко не каждая женщина.

О том, к чему может привести хронический стресс и как без потерь совместить роли хранительницы домашнего очага и покорительницы карьерных высот, рассказала заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, главный специалист МЗ Украины по специальности «Детская гинекология», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.



– В настоящее время доказано, что воздействие стрессорных факторов не только является одной из основных причин повышения распространенности артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, метаболического синдрома, алкогольной и наркотической зависимости, но и играет важную роль в развитии нарушений репродуктивной функции у мужчин и у женщин. Вызванный влиянием стресса гормональный дисбаланс проявляется НЛФ, ановуляцией и «старением ооцита» и может спровоцировать преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела, задержку роста и развития плода.

В современных условиях стресс оказывает многовекторное влияние на репродуктивное здоровье женщины, что обусловлено рядом факторов: социальная роль женщины в обществе в последние годы возросла и ассоциируется с большими физическими и психологическими нагрузками – к сильным физическим стрессорам добавились потенцирующие друг друга эмоциональные стрессоры низкой и средней интенсивности, воздействие которых женщина испытывает практически постоянно. Стресс в современной жизни играет роль капли, разрушающей монолит здоровья не силой, а частотой падения. Длительное влияние стресса может стать причиной предменструального синдрома, предменструальных дисфорических расстройств, дисгормональных заболеваний молочной железы, поликистоза яичников, вызывать раннюю менопаузу и усугублять течение климакса.

Нарушения репродуктивной функции женщины можно представить в виде айсберга, подводной частью которого является нарушение секреции гонадотропин-ингибирующего гормона (ГнРГ), видимой частью – бесплодие, а верхушкой – невынашивание беременности и ановуляция. Как правило, первое субклиническое проявление действия стресса – НЛФ.

Важным компенсаторным механизмом является стимуляция секреции гонадотропных гормонов на уровне гипофиза под влиянием прогестерона (В. Couzinet et al., 1992). В ряде исследований показано, что терапия прогестероном обеспечивала сохранение нормальных уровней ФСГ и ЛГ в условиях стресса.

В оригинальное ретроспективное исследование по типу «случай-контроль» были включены 216 женщин с идиопатической невынашиваемостью беременности (2 и более замерших беременности в I триместре), в контрольную группу вошли 250 пациенток без нарушений репродуктивной функции. Все доказанные причины невынашивания беременности были исключены. Было отмечено, что в группе пациенток с невынашиванием беременности статистически достоверно преобладали женщины, занятые интеллектуальным трудом и занимающие ответственные должности. Еще одним значимым различием был средний уровень прогестерона во II фазе менструального цикла – 13,8 и 32,9 нг/мл в группе невынашивания беременности и группе контроля соответственно. Частота лабораторно подтвержденного НЛФ (уровень прогестерона <10 нг/мл) составила 18 и 3,6% соответственно.

76 пациенток с установленной НЛФ на фоне стресса были разделены на 2 группы – 1-ю (модификация образа жизни + антистрессовая терапия; n=35) и 2-ю (модификация

образа жизни + антистрессовая терапия + Дуфастон по 10 мг 2 р/день с 16-го по 26-й день менструального цикла; n=41).

Критериями оценки эффективности были уровень ФСГ и ЛГ в середине I фазы и в перiovуляторный период, уровень стресса оценивали 1 раз в месяц.

В ходе исследования было выявлено, что хроническая гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы обуславливает развитие нарушений со стороны репродуктивной системы. При сочетании применения антистрессовой терапии и препарата Дуфастон (2-я группа) наблюдались более выраженное снижение уровня стресса и нормализация уровня половых гормонов по сравнению с назначением только антистрессовой терапии (1-я группа).

Препарат Дуфастон для применения у женщин с низким уровнем прогестерона был выбран не случайно – о высокой эффективности и хорошем профиле безопасности этого лекарственного средства свидетельствуют как многочисленные данные зарубежных исследований, так и успешный 10-летний опыт его назначения украинскими специалистами.

Презравидарная подготовка женщин: современное требование акушерской практики или необходимость?

Считается, что в 80% случаев демографические проблемы являются социальными и не могут быть решены только усилиями акушеров-гинекологов, и только 20% пациенток полностью находятся в компетенции специалистов. Основные принципы и подходы к ведению пациенток с нарушениями репродуктивной функции осветила заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Жук.



– Ведение женщин с эндогенным дефицитом половых гормонов должно осуществляться по специальным схемам.

1. Подготовка к беременности.

1.1. Циклическая гормональная терапия (Фемостон 2/10 в течение 28 сут с добавлением Дуфастона по 10 мг с 16-го дня цикла, 2-3 цикла).

1.2. При отсутствии беременности – стимуляция овуляции

(2-3 цикла).

1.3. При отсутствии беременности и нормальных графиках базальной температуры – дополнительное исследование для установления причины вторичного бесплодия.

2. При наступлении беременности: продолжение приема Дуфастона по 10 мг 2 р/сут до 16-20 нед беременности при постоянном мониторинговании на предмет угрозы прерывания беременности.

Многолетний опыт применения дидрогестерона (Дуфастона) в практической деятельности свидетельствует о высокой эффективности и хорошей безопасности препарата у пациенток с гипофункцией яичников.

Роль дидрогестерона в терапии нарушений I триместра беременности

Директор института медицинских исследований и образования (г. Эссен, Германия), профессор Адольф Е. Шиндлер представил данные об эффективности применения дидрогестерона с целью лечения невынашивания беременности – Дидрогестерон (6-дегидроретпрогестерон), созданный Reerink и соавт. в 50-х годах прошлого века, является своего рода пионером класса прогестагенов-ретропрогестероном.



– Представители группы прогестагенов различаются по структуре, активности и свойствам. Молекулярная формула дидрогестерона сходна по строению с природным прогестероном, однако характеризуется лучшей пероральной доступностью.

Процесс получения дидрогестерона включает 2 основных этапа – получение из дикого ямса или сои диосгенина и превращение прогестерона в дидрогестерон под влиянием ультрафиолетового излучения.

Дуфастон – незаменимый препарат для лечения многих патологических состояний (нарушений менструального цикла, угрожающего аборта, ПНБ и т. д.) – с успехом применяется в 75 странах мира.

Прогестерон играет важную роль в сохранении беременности: путем воздействия через ядерные и мембранные рецепторы он активизирует P1BF, который, в свою очередь, стимулирует Th2-цитокинетический профиль (Arck et al., 2007). Если иммунологический ответ матери проходит

преимущественно через клетки Th1 (на фоне дефицита прогестерона), повышается риск угрожающего/привычного невынашивания, преждевременных родов, преэклампсии и эндометриоза.

К факторам, повышающим риск развития невынашивания, относятся:

- возраст старше 33 лет;
- низкий индекс массы тела (<20);
- низкий уровень прогестерона (<12 нг/мл).

В случае повторного невынашивания беременности, согласно данным Arck и соавт. (2008), отмечались повышенный уровень стресса и снижение концентрации P1BF; наиболее выраженными факторами риска были в период с 4-й по 7-ю неделю гестации.

В настоящее время доказано, что прогестерон не только оказывает протекторное влияние на сохранение беременности, но и является ценным диагностическим маркером, позволяющим оценить ее жизнеспособность: уровни гормона <5 нг/мл и >25 нг/мл свидетельствуют о высоком риске неблагоприятных исходов беременности (Plante et al., 2008).

Результаты исследований, проведенных E.I. Salazar и L. Calzada, позволили сделать ряд выводов, имеющих большое значение для практической деятельности.

1. Уровень прогестерона в плазме крови у женщин с ПНБ в 2 раза ниже такового у женщин без нарушений репродуктивной функции; уровни эстрадиола сопоставимы.

2. Концентрация прогестерона в эндометриальной ткани у пациенток с ПНБ была в 200 раз ниже, чем у женщин, способных к деторождению.

3. У пациенток с ПНБ определялся наиболее низкий уровень эстрогенных рецепторов и рецепторов прогестерона в цитозольных и ядерных фракциях.

Невынашивание при первой беременности ассоциируется с отдаленными неблагоприятными последствиями – повышенным риском развития патологических состояний и невынашивания во время следующей беременности, эклампсии, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела.

На основании результатов многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности различных форм и схем введения прогестагенов, одной из наиболее оптимальных терапевтических методик признано применение дидрогестерона (Дуфастона): по данным M.Y. El-Zibdeh (1998) и S. Daya (2009), препарат более эффективен у пациенток с ПНБ по сравнению с хорионическим гонадотропином человека и плацебо (p<0,05); кроме того, на фоне применения дидрогестерона у женщин с преждевременными родами преобладает иммунный ответ с участием клеток Th2, а уровень провоспалительных цитокинов снижается (Raghupathy et al., 2007). Показано применение Дуфастона в случае угрозы аборта вследствие кровотечения.

Доказано, что применение дидрогестерона способствует успешному исходу беременности у каждой 5-й пациентки с ПНБ в анамнезе.

Среди преимуществ препарата Дуфастон – отсутствие маскулинизирующего эффекта на плод женского и феминизирующего – на плод мужского пола, более быстрая абсорбция препарата по сравнению с пероральной формой микронизированного прогестерона, удобство применения, многолетний опыт использования (терапию Дуфастоном получили свыше 38 млн женщин), что подтверждает целесообразность использования данного препарата у пациенток с невынашиванием беременности.

Дуфастон влияет на 2 механизма сохранения беременности: оказывает иммуномодулирующее влияние на систему «мать–плод» аналогично эндогенному прогестерону, увеличивая синтез P1BF и сдвигая баланс T-хелперов в сторону клеток 2-го типа и повышая выработку оксида азота, что обеспечивает нормализацию маточно-плацентарного кровотока. Наличие у препарата многовекторного действия делает его оптимальным гестагеном для лечения невынашивания беременности.

Дуфастону – 50! Полвека успеха в благородном деле – предоставлении женщинам права на счастливое материнство, 5 десятков лет высокой эффективности, доказанной безопасности и качества, проверенного временем. На протяжении уже 10 лет возможность эффективно и безопасно сохранять беременность имеют и акушеры-гинекологи Украины. Для создателей Дуфастона нет более ценной награды, чем признание врачей, доверие пациенток и осознание важного факта: каждая упаковка препарата – это шанс, что в мире на один раз больше прозвучит слово «мама».

Подготовила Ольга Радучич

