

Дуфастон в акушерско-гинекологической практике. Медицинская ответственность компании

Вполне очевидно, что медицинскую общественность всегда волнуют вопросы эффективности и безопасности применяемых лекарственных препаратов и прежде всего у такой особой категории пациентов, как беременные женщины. Учитывая отсутствие стандартизированных подходов к ведению пациенток с невынашиванием беременности и другой акушерско-гинекологической патологией, а также неоднозначность взглядов на использование гестагенов у беременных в разных странах мира, мы хотели бы получить ответы на ряд часто задаваемых вопросов.

Для обсуждения вопросов применения препарата Дуфастон® по акушерско-гинекологическим показаниям мы встретились с медицинским директором компании «Абботт» в Украине и странах СНГ, кандидатом медицинских наук Ириной Владимировной Магдик.



И.В. Магдик

? **Какие показания для медицинского применения имеет препарат Дуфастон® в Украине и других странах мира?**

— В Украине препарат Дуфастон® (дидрогестерон) зарегистрирован с 23.03.1998 г. (регистрационное свидетельство № UA/3074/01/01) и одобрен для медицинского применения по показаниям нарушения вследствие лютеиновой недостаточности: дисменорея, эндометриоз, вторичная аменорея, нерегулярные менструальные циклы, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром, угрожающий и привычный аборт, связанный с доказанной прогестероновой недостаточностью, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности; заместительная гормональная терапия. Информация о регистрационном статусе и действующая инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон® в Украине размещена на официальном сайте МЗ Украины «Державний реєстр лікарських засобів України» (<http://www.drlez.kiev.ua/>).

В Европе Дуфастон® впервые был одобрен для медицинского применения в 1960 году. Сегодня препарат применяется в 105 странах мира по различным показаниям и зарегистрирован по национальным процедурам и локальным требованиям каждой из стран.

? **В медицинских кругах время от времени возникает один и тот же вопрос: почему показания для применения различных гестагенов, в том числе Дуфастона, отличаются в разных странах мира?**

— Если говорить о гестагенах в целом, то препараты этой группы имеют отличающиеся показания в странах Европы, Азии и США, что связано в первую очередь с локально принятыми стандартами ведения пациенток с акушерско-гинекологической патологией (угрожающим аборт, привычным невынашиванием, бесплодием и др.), системой компенсации затрат на лечение и другими факторами. Например, в США, Канаде, Германии гестагены не зарегистрированы и не применяются по показанию «лечение угрожающего аборта и привычного невынашивания» в первую очередь в связи с отсутствием этой группы препаратов в протоколах лечения пациенток с указанной патологией. И в этой ситуации компания посчитала, что целесообразно регистрировать препарат Дуфастон® в США и Канаде.

? **Как известно, в Европейском Союзе препарат может иметь либо единую для всех стран инструкцию по медицинскому применению, либо разные. С чем это связано?**

— Это связано с тем, что в странах ЕС регистрация лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с установленным порядком по централизованной процедуре, процедуре взаимного признания или децентрализованной процедуре, что определяет содержание локальной инструкции.

Централизованная процедура регистрации действует с 1995 года и является обязательной для лекарственных средств, произведенных с помощью биотехнологий, орфанных препаратов (препаратов «сирот»), препаратов, содержащих новое действующее вещество, которое не было

одобрено в ЕС до 20 мая 2004 г. и предназначено для лечения СПИДа, рака нейродегенеративных заболеваний и диабета. Такая регистрация лекарственного препарата действительна во всех странах ЕС, и, соответственно, утверждается единая для всех стран инструкция по медицинскому применению и упаковка.

Препарат имеет разные инструкции в странах ЕС в случае, если регистрируется по децентрализованной процедуре, которая введена директивой 2004/27/ЕС. Процедура предусматривает независимую подачу заявки и полного досье регистрируемого препарата в компетентные органы разных стран-членов ЕС и регистрацию по национальной процедуре в соответствии с локальными требованиями каждой страны. Так зарегистрировано большинство препаратов в европейских странах.

? **Учитывая вышесказанное, можно ли говорить о том, что инструкция по медицинскому применению одного и того же препарата, зарегистрированного по национальной процедуре в каждой отдельно взятой стране, может содержать различную информацию, включая разные показания и особенности применения?**

— Совершенно верно. Это определяется потребностью здравоохранения государства в данном лекарственном средстве или показании, стандартами оказания медицинской помощи или существующими подходами к лечению, требованиями к регистрации лекарств в данной стране, возможностью внесения препарата в список реимбурсации (системы государственной компенсации расходов на лекарственные средства), коммерческими интересами компании-производителя и другими факторами. В результате одно и то же лекарственное средство в разных странах может иметь регистрацию с полным спектром показаний, которые поддерживаются компанией на основании данных клинических исследований, либо регистрацию с ограниченным списком показаний, либо может вообще не подаваться на регистрацию в конкретной стране.

? **В каких странах препарат Дуфастон® одобрен для лечения угрожающего аборта и привычного невынашивания?**

— Показания «угрожающий аборт» и «привычный аборт», связанные с доказанной прогестероновой недостаточностью, одобрены для препарата Дуфастон® в более чем 70 странах мира, включая Бельгию, Венгрию, Италию, Болгарию, Бразилию, Китай, Литву, Россию, Хорватию, Чешскую Республику, Люксембург, Португалию, Египет, Эстонию, Словакию, Индию, Израиль, Турцию, Латвию, Нидерланды, Польшу, Румынию и другие страны.

? **Значит ли это, что в некоторых странах препарат запрещен для применения во время беременности, если отсутствует показание «лечение невынашивания»?**

— Нет. Можно привести несколько примеров инструкций по применению в странах, где не зарегистрированы показания «лечение угрожающего аборта» и «привычного невынашивания». В Австрии, например, препарат Дуфастон® одобрен для лечения гинекологических заболеваний

с абсолютным или относительным дефицитом прогестерона (дисменорея, эндометриоз, предменструальный синдром, бесплодие вследствие недостаточности желтого тела), для заместительной гормональной терапии, и не противопоказан при беременности. Во Франции для Дуфастона одобрены такие показания, как дисменорея, эндометриоз, вторичная аменорея, нерегулярный менструальный цикл, предменструальный синдром, менауза, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, доброкачественные заболевания молочной железы, и препарат не противопоказан во время беременности. В Ирландии Дуфастон® показан для лечения состояний, связанных с недостаточностью прогестерона (дисменорея, эндометриоз, бесплодие, нарушения менструального цикла), дисфункционального маточного кровотечения и вторичной аменореи, или в сочетании с эстрогеном в заместительной гормональной терапии. Препарат не противопоказан при беременности. Например, в разделе «Способ применения» указано, что при бесплодии препарат назначается «по 10 мг два раза в сутки с 11-го по 25-й день цикла. Лечение следует продолжать в течение не менее шести последовательных циклов. После зачатия лечение целесообразно продолжить по 10 мг 2 раза в сутки до 20-й недели беременности, затем доза может быть постепенно уменьшена». Таким образом, согласно инструкции препарат не запрещен для применения во время беременности, если отсутствует показание «лечение невынашивания».

? **Как компания осуществляет мониторинг безопасности препарата Дуфастон®?**

— Компания «Абботт» непрерывно мониторит безопасность своих препаратов в соответствии с международными требованиями, локальными законами и нормативными актами. Во всех странах без исключения, где существуют представительства компании «Абботт», есть специальный штат сотрудников отдела фармаконадзора, которые отвечают за постоянный мониторинг безопасности препаратов и своевременное информирование министерств здравоохранения о побочных реакциях. Врач всегда может сообщить в представительство компании (в Украине в том числе) о нежелательном явлении, возникшем при применении препарата. Компания своевременно информирует об этом министерства здравоохранения всех стран, где препарат зарегистрирован, соблюдая строго регламентированные сроки подачи, и вносит информацию о безопасности в соответствующие разделы инструкции по медицинскому применению препарата.

Дуфастон® применяется в клинической практике во всем мире более 40 лет. Все данные, касающиеся безопасности дидрогестерона, полученные как из клинических исследований, так и поступающие спонтанно, классифицированы, представлены в инструкции и регулярно обновляются компанией.

? **Что известно о морфологических аномалиях и пороках развития плода при применении препарата Дуфастон® во время беременности?**

— Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить об отсутствии тератогенного или какого-либо другого неблагоприятного действия препарата на плод при применении по показаниям в рекомендуемых терапевтических дозах. Известно, что за период с 1977 по 2008 год около 38 млн женщин лечились дидрогестероном и плод подвергался действию дидрогестерона при более чем 10 млн беременностей. За этот период было сообщено всего лишь о 28 случаях врожденных пороков развития плода, которые не имели причинно-следственной связи с применением дидрогестерона (Queisser-Luft A., 2009).

? **Как можно прокомментировать сообщения о случаях развития гипоспадии при применении гестагенов?**

— Частота развития гипоспадии отличается в зависимости от географического региона. Этиология данного порока многофакторна, но большинство случаев гипоспадии расцениваются как идиопатические. Семейные случаи гипоспадии подтверждают немаловажное значение генетического компонента. К факторам риска развития гипоспадии относят низкую массу тела при рождении, вегетарианство, поздние роды, перенесенный грипп в I триместре, нарушение сперматогенеза у отца и другие факторы.

В научной медицинской литературе действительно встречаются публикации с сообщениями о случаях гипоспадии у новорожденных вообще и гипоспадии у детей, матери которых применяли гестагены в период беременности. Так, в США проводилось исследование типа «случай-контроль», результаты которого были опубликованы в 2005 году (Carmichael S.L. et al., 2005). Из 502 случаев гипоспадии второй-третьей степени, зарегистрированных за период с 1997 по 2000 год, 42 случая наблюдались у мальчиков, рожденных от матерей, которые незадолго до или во время беременности принимали прогестагены (преимущественно прогестерон). По мнению экспертов, несмотря на предполагаемое увеличение риска развития гипоспадии у детей, матери которых принимали прогестагены, по сравнению с контролем причинно-следственная связь остается неясной, так как заболевание, лежащее в основе и предполагающее применение прогестерона при беременности, может иметь связь с риском развития гипоспадии. Хочу отметить, что Дуфастон® в США не зарегистрирован. Для дидрогестерона риск развития гипоспадии не установлен.

Кокрановский обзор 2011 года, целью которого было определение эффективности и безопасности прогестагенов в лечении угрожающего аборта, включал два рандомизированных исследования с применением дидрогестерона. Результаты данного обзора показали, что применение гестагенов эффективно при лечении угрозы выкидыша и не увеличивает риск развития врожденных аномалий у плода (Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmail S.A., Al Zeidan R.A., 2011).

Подготовила **Ольга Радучич**

