

Дуфастон: 15 лет в Украине

Дуфастон® 15 лет

Новые возможности в терапии являются следствием научных открытий, практическая реализация которых воплощается в инновационные технологии и новые медикаменты. В коррекции прогестеронового недостаточности (ПН) как на прегравидарном этапе, так и во время беременности новое качество медицинской помощи женщинам ассоциируется у врачей-гинекологов с появлением в арсенале препарата Дуфастон (дидрогестерон) компании «Абботт». В этом году исполняется 15 лет с тех пор, как это лекарственное средство стало доступно в Украине. Предлагаем читателям ознакомиться с мнением ведущих отечественных специалистов, научный поиск и клиническая практика которых нацелены на преодоление проблем бесплодия и невынашивания беременности.



Вячеслав Владимирович Каминский, член-корреспондент НАМН Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Акушерство и гинекология», доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев)

— По данным ВОЗ, частота самопроизвольных выкидышей составляет 10-25%, преждевременных родов — от 2 до 12%, в зависимости от социально-экономического уровня страны. В последние годы среди женщин репродуктивного возраста отмечается рост частоты аутоиммунной патологии, заболеваний, передающихся половым путем, метаболических нарушений, хронической соматической патологии, воспалительных процессов половых органов, непосредственно или косвенно влияющих на частоту репродуктивных потерь. Это свидетельствует о том, что обеспечение физиологического течения беременности, охрана здоровья плода и новорожденного должны начинаться задолго до зачатия.

Проблемы синдрома потери плода невозможно решить только в процессе беременности, необходимо на прегравидарном этапе учитывать этиологические факторы и нарушения, обуславливающие репродуктивные потери. Невынашивание является полиэтиологическим осложнением беременности. Многочисленные исследования в этой области хотя и демонстрируют эволюционную смену доминирующих факторов в генезе невынашивания беременности, свидетельствуют о том, что среди факторов потери беременности, не обусловленной генетическими аномалиями плода, наиболее значимыми являются гормональные и инфекционные, из которых наибольшее внимание привлекает ПН.



Татьяна Феофановна Татарчук, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины (г. Киев)

— Проблема прогестеронового недостаточности актуальна во всем мире. Ее связывают с особенностями функциональной активности яичников вследствие уменьшения количества беременностей и влиянием на репродуктивную систему женского организма ряда негативных факторов, к которым относятся хронический стресс, инфекционные агенты, негативное воздействие внешней среды, малоподвижный образ жизни и др.

ПН развивается в результате либо ановуляции на фоне атрезии, персистенции или лютеинизации неовулирующего фолликула, либо является следствием недостаточности лютеиновой фазы в случае овуляторного цикла. Клиническим результатом ПН является невынашивание или бесплодие, а также нарушения менструального цикла, аномальные маточные кровотечения, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, предраковые заболевания молочной железы.

На сегодняшний день рынок прогестина в Украине представлен широким ассортиментом синтетических аналогов прогестерона, использующихся для коррекции ПН. Однако в практике акушера-гинеколога существуют категории пациенток, предъявляющих особые требования к безопасности и эффективности гормональной терапии. Прежде всего речь идет о применении прогестинов в качестве прегравидарной подготовки, при беременности, или у девочек-подростков. Для этой группы пациенток выбор прогестина является ограниченным. Препаратом, сочетающим высокую эффективность и безопасность, является дидрогестерон (Дуфастон). Одними из главных его преимуществ являются селективность действия, т. е. взаимодействие только с рецепторами прогестерона, и отсутствие влияния на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и овуляцию. Последнее свойство имеет важное значение для пациенток с ПН, возникающей вследствие нарушения метаболизма прогестерона при нормальной его продукции в женском организме.

По сравнению с естественным прогестероном, Дуфастон более активно влияет на секреторную трансформацию эндометрия, что позволяет успешно применять его для лечения простых гиперплазий эндометрия и аномальных маточных кровотечений. Дуфастон не влияет на уровни продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что чрезвычайно важно в период формирования репродуктивной функции в подростковом возрасте. Именно поэтому препарат широко применяется в детской гинекологии в рамках противорецидивной терапии аномальных маточных кровотечений.

Дуфастон присутствует на мировом рынке более 50 лет и имеет достаточную доказательную базу в отношении применения при бесплодии и невынашивании в ранних сроках беременности. Это дает врачу уверенность в безопасности использования препарата.

Вера Ивановна Пирогова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого

— Как показали проведенные в нашей клинике исследования, почти в 41% случаев генеза невынашивания остается невыясненным. В то же время повышенный риск выкидыша



наблюдается в ситуациях, когда имеют место возраст матери более 35 лет или отца более 53 лет, в анамнезе искусственные аборты (особенно первый), самопроизвольные аборты или преждевременные роды; чрезмерные физические или психологические нагрузки, профессиональные вредности; нарушения менструального цикла, пороки развития или миома матки, инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта; различные хронические заболевания и ожирение у матери.

У пациенток с репродуктивными потерями чаще отмечаются стертые формы гормональных нарушений, хотя среди исследователей нет единого мнения о частоте и преобладании указанных нарушений при синдроме потери плода. С каждой последующей беременностью, заканчивающейся прерыванием, обычно усугубляются имеющиеся эндокринные нарушения, ухудшается прогноз последующих беременностей. Относительно гормональных факторов, которые могут вызывать привычное невынашивание, имеются убедительные данные о гиперандрогении, недостаточности лютеиновой фазы вследствие нарушений стероидогенеза (70-75%) и связанной с ней неполноценности эндометрия.

За последние 50 лет получены неопровержимые доказательства корреляции между состоянием здоровья матери, исходами беременности и здоровьем будущего ребенка. Несмотря на существующие доказательства эффективности прегравидарной подготовки на этапе планирования беременности, ряд авторов отмечают, что у части пациенток с отягощенным репродуктивным анамнезом обследование и лечение часто осуществляются во время беременности, что не всегда позволяет устранить осложнения, которые развились и обуславливают как неблагоприятное течение беременности, так и высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности.

Ведущим патогенетическим механизмом потери беременности является абсолютная или относительная недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла. НЛФ является универсальным проявлением различных гормональных нарушений и отмечается при стертых формах синдрома поликистозных яичников, гиперандрогении различного генеза, гиперпролактинемии, гипогонадотропных состояниях, хронических воспалительных заболеваниях гениталий, нарушении функции щитовидной и поджелудочной желез и т. д.

Все многообразие гормональных нарушений на уровне эндометрия реализуется НЛФ. Динамика секреторной активности эндометрия контролируется стероидными гормонами яичников. Ключевым гормоном, который индуцирует экспрессию многочисленных генов стромы и эпителия желез, течение секреторной фазы цикла и беременности, является прогестерон. Однако нормальный уровень прогестерона в сыворотке крови еще не является гарантией полноценности секреторной трансформации эндометрия, так как может быть нарушена рецепция гормона тканью. Кроме того, прогестерон выделяется в импульсном режиме, и его уровень в периферической крови не всегда соответствует таковому в эндометрии. Высокие сывороточные показатели прогестерона во II фазу менструального цикла всегда свидетельствуют о прошедшей овуляции, но, к сожалению, не всегда являются критериями функциональной полноценности эндометрия, поскольку недостаточность лютеиновой фазы может быть обусловлена не только неполноценным стероидогенезом, но и нарушением экспрессии генов рецепторов прогестерона в эндометрии. В этих условиях эндометрий не способен «принять» оплодотворенную яйцеклетку и создать нормальные условия для дальнейшего ее развития, что приводит к нарушению процесса имплантации.

Принятая в нашей клинике прегравидарная подготовка для пациенток с предыдущими репродуктивными потерями на этапе планирования беременности направлена на выявление и коррекцию факторов и заболеваний, вследствие которых беременность может иметь неблагоприятное течение. Одним из ключевых моментов прегравидарной подготовки у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе мы считаем необходимость создания «правильного» гормонального фона, что достигается использованием производных прогестерона. Уникальные свойства дидрогестерона, который был синтезирован в 1950-х гг. группой исследователей во главе с Reerink, и доказанная его эффективность при гинекологической патологии обуславливают особое место применения этого препарата при невынашивании беременности.

Дидрогестерон отличается от других прогестагенов способностью связываться исключительно с прогестероновыми рецепторами, не подавляет овуляцию в терапевтических дозах, не проявляет эстрогенной, андрогенной или аденокортикоидной активности, не метаболизируется в эстрогены. Дидрогестерон не изменяет параметры коагуляции, липидов крови или глюкозы/инсулина, не гепатотоксичен, не обладает термогенным эффектом, не проявляет значительного влияния на водный и электролитный баланс, поэтому он считается препаратом выбора для прегравидарной подготовки и ведения ранних сроков беременности у пациенток с метаболическими нарушениями, ожирением и репродуктивными потерями в анамнезе.

Клинический и научный опыт свидетельствует о том, что дидрогестерон влияет сразу на два типа возможных нарушений, приводящих к потере беременности. С одной стороны, он восполняет эндогенный дефицит прогестерона, с другой — нивелирует иммунологические нарушения при его недостаточности. НЛФ у большей части женщин с привычной потерей беременности обусловлена наличием хронического эндометрита, который сопровождается нарушением баланса между регуляторными и противовоспалительными цитокинами. Хотя до настоящего времени не существует единой точки зрения на целесообразность корректирующего профилактического вмешательства при предыдущей истории репродуктивных потерь, мы считаем, что эффективность проведения профилактических мероприятий находится в прямой зависимости от сроков, когда они инициированы, и рекомендуем осуществлять гормональную подготовку к имплантации на этапе

планирования беременности с продолжением в ранние сроки гестации. Еще до оплодотворения дидрогестерон вызывает децидуальное превращение эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов.

С учетом данных о комплексном благоприятном влиянии дидрогестерон в нашей клинике является обязательным компонентом лечебно-диагностических мероприятий при предыдущих репродуктивных потерях. По нашим данным, у женщин с предыдущими потерями беременности, получавших прегравидарную подготовку дидрогестероном в течение 3 мес до наступления беременности и в ранние сроки гестации, при исключении генетических факторов достигнута вынашивание беременности в 90% случаев и снижение уровня преждевременных родов с 45,8 до 10%.



Владимир Кириллович Чайка, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор (Донецкий региональный центр охраны материнства и детства, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького)

— Жительницы Донецкой области входят в группу риска по нарушению репродуктивного здоровья, что объясняется сложными экологическими условиями проживания и множеством неблагоприятных факторов, характерных для современного урбанизированного общества. Это подтверждается повышенными показателями гинекологической патологии в данном регионе, отдельной проблемой в структуре которой всегда было невынашивание беременности.

Известно, что основными медикаментами, используемыми для вынашивания желанной беременности, являются препараты прогестерона, применение которых дает женщине шанс стать матерью. Следует отметить, что до появления на рынке дидрогестерона в Украине не было надежного, эффективного и безопасного аналога «главного гормона беременности». От использования туринала пришлось отказаться еще в середине 1990-х гг. из-за неблагоприятного воздействия этого препарата на гормональную систему плода. Что касается масляного раствора прогестерона, вводимого внутримышечно, то он не обеспечивал приверженности к лечению со стороны пациенток из-за неудобства применения и постинъекционных осложнений.

Чрезвычайно важным является тот факт, что препарат дидрогестерона Дуфастон дал возможность не просто проводить терапию, направленную на сохранение беременности, но и обеспечивать прегравидарную подготовку. Все женщины отмечают очень хорошую переносимость дидрогестерона, что является его уникальной особенностью и отличает его от других гормональных препаратов.

В Донецком региональном центре охраны материнства и детства мы провели исследование по изучению эффективности и безопасности лечения угрозы прерывания беременности дидрогестероном у женщин с привычным невынашиванием беременности различной этиологии. За эти годы не одна тысяча женщин испытала радость материнства благодаря нашим усилиям и применению дидрогестерона. Счастливые мамы с детьми ежегодно приходят в наш центр в День матери в мае, и мы имеем возможность увидеть этих детишек, здоровых физически и умственно, радующих нас и своих родителей.



Валентина Павловна Кващенко, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Учебно-научного института последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

— По инициативе профессора Владимира Кирилловича Чайки на базе нашего центра традиционно во второе воскресенье мая отмечается День матери. Территория нашего медицинского учреждения периодически пополняется скульптурами, приуроченными этому событию. В этом году композиции, изображающие женщин и детей, были дополнены памятником отцам, которые также причастны к вынашиванию и выхаживанию

своих детей. В этот день наш коллектив встречается с матерями и их детьми, рожденными благодаря усилиям и стараниям медицинских работников.

Наша кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ДНМУ им. М. Горького занимается последипломным образованием врачей. В рамках стандартных программ курсов повышения квалификации акушеров-гинекологов не остается времени для ознакомления с инновациями и научными открытиями в различных сферах акушерства и гинекологии. Поэтому на базе нашей кафедры уже более 7 лет действует семинар профессора В.К. Чайки «Трудные вопросы перинатологии и гинекологии» для врачей нашей области. Как правило, занятия проходят в нерабочее время на кафедре или сотрудники кафедры выезжают в города и районы области.

Хочется высказать благодарность компании «Абботт», благодаря которой акушеры-гинекологи Украины имеют не только эффективный и безопасный препарат Дуфастон, но и возможность принимать участие в профильных семинарах. В рамках этой программы акушеры-гинекологи из всех регионов страны обсуждают проблемы невынашивания беременности и неонатологии, знакомятся с современными подходами в лечении бесплодия при различной эндокринной патологии, а также получают актуальную информацию относительно сопровождения перименопаузального периода жизни женщины.



Светлана Ивановна Жук, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев)

— В середине 1980-х — начале 1990-х гг. перечень гестагенных препаратов для лечения невынашивания беременности был ограничен. В тот период большие надежды возлагались на препарат прогестерона туринал, который активно использовался у беременных. Однако этот подход достаточно быстро актуализировал проблему безопасности применения медикаментозных препаратов во время беременности вообще и в ходе коррекции прогестероновой недостаточности в частности.

Негативные последствия терапии туриналом заставили отказаться от его использования в акушерской практике и закрепились в медицинской литературе под термином «туриналовые дети». Неудачная попытка введения синтетического аналога прогестерона мотивировала к новым разработкам в этом направлении. 15 лет назад украинские врачи получили безопасный и эффективный препарат Дуфастон (дидрогестерон). Одним из первых специалистов, которые начали использовать этот препарат в Украине, была профессор Светлана Петровна Писарева. Клинические результаты использования дидрогестерона

в лечении невынашивания беременности были впечатляющими. Уместно будет отметить, что некоторые врачи до сих пор не видят смысла искать альтернативу этому препарату при акушерской патологии ранних сроков. Кроме того, дидрогестерон широко применяется для прегравидарной подготовки в монотерапии или в комплексе с эстрадиолом в виде препарата Фемостон.

Фемостон для прегравидарной подготовки используется у женщин с эстрогенной и прогестероновой недостаточностью с переходом на Дуфастон при наступлении беременности. Такая схема корригирующей терапии обеспечивает полный цикл гормональной поддержки у пациенток данной группы.

В настоящее время проведены многочисленные многоцентровые рандомизированные плацебо контролируемые исследования, сделаны метаанализы, в которых изучались дозы препарата, продолжительность его использования для прегравидарной подготовки и терапии невынашивания беременности, доказавшие эффективность и безопасность дидрогестерона.

Преимущества прегравидарной подготовки дидрогестероном объясняются качественной инвазией трофобласта в результате синхронизации процессов созревания стромы эндометрия и эндометриальных желез с процессом нидации. Преимущества в лечении невынашивания беременности обусловлены стимуляцией продукции блокирующего фактора, индуцированного прогестероном.



Виктория Федоровна Нагорная, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

— Дуфастон (дидрогестерон) — прогестин, полученный из натурального сырья ямса и сои с последующей обработкой ультрафиолетовыми лучами. Дидрогестерон — ретропрогестерон, он повторяет свойства эндогенного прогестерона, необходимые для наступления беременности, но лишен нежелательных для беременности эффектов прогестерона (глюкокортикоидного, антиминералокортикоидного).

Дуфастону свойственна высокая селективность — он связывается только с рецепторами прогестерона, не связывается с рецепторами эстрогенов и андрогенов, что делает его безопасным для плода. Препарат характеризуется высокой биодоступностью, отсутствием метаболической нагрузки на печень в силу эффективности в малых дозах, наличием только одного метаболита с изученными свойствами и предсказуемым эффектом.

Терапевтическая эффективность Дуфастона объясняется его способностью обеспечивать продукцию прогестерониндуцированного блокирующего фактора и иммунологическую толерантность матери к плоду-аллотрансплантату, а также стимулировать продукцию оксида азота — эндотелийрелаксирующего фактора, достаточная выработка которого предупреждает развитие плацентарной дисфункции. Препарат обеспечивает достаточное маточно-плацентарное кровообращение и развитие плода.

В акушерской практике Дуфастон рекомендуется для лечения и профилактики самопроизвольного прерывания беременности и привычного невынашивания, вызванного лютеиновой недостаточностью. Более чем 50-летний мировой опыт подтвердил эффективность препарата при привычном невынашивании, обусловленном хроническим эндометритом, сенсбилизацией к прогестерону, аллоиммунными нарушениями.

Способность дидрогестерона стимулировать продукцию оксида азота делает его перспективным в ранней профилактике и лечении преэклампсии.



Зинаида Михайловна Дубоссарская, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

— Когда вас приглашают на день рождения человека или препарата, невольно хочется окинуть взглядом прошлое, оценить настоящее и посмотреть в будущее. Эффективность и безопасность применения дидрогестерона — препарата, дающего возможность стать матерью, — подтверждается отсутствием тетагогенного эффекта и положительным исходом около 10 млн беременностей за период с 1977 по 2005 г. (В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, В.Е. Радзинский и соавт., 2010).

Объективный анализ настоящего времени показывает, что в случае невынашивания беременности малых сроков, обусловленного дефицитом прогестерона, хроническим эндометритом, применение дидрогестерона позволяет сохранить беременность за счет повышения уровня прогестерониндуцированного блокирующего фактора, увеличения содержания интерлейкина 4 (положительные децидуальные иммунциты), а защитный эффект опосредован CD8+ клетками (А.Е. Шиндлер, 2011).

Что касается будущего, то, учитывая возможности диагностики наследственных мультигенных тромбофилий, приводящих к замершей беременности, важно применение дидрогестерона (лишен прокоагулянтной активности) с целью создания благоприятных условий течения гестации.

Наш опыт свидетельствует: если дидрогестерон применялся у пациенток для лечения аномальных маточных кровотечений, при нерегулярном цикле, в циклах с целью индукции овуляции для нормализации секреторной трансформации эндометрия, то прогестагенный эффект будет полезен для сохранения индуцированной беременности малых сроков.



Александр Михайлович Юзько, доктор медицинских наук, профессор, президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы)

— Препараты компании «Абботт», в частности Фемостон и Дуфастон, заняли достойное место в репродуктивной медицине. Так, препарат Фемостон активно применяется врачами-репродуктологами для терапии расстройств, обусловленных недостаточностью функций яичников. Препарат удобен в применении и хорошо себя зарекомендовал.

Дидрогестерон позиционируется репродуктологами как прогестаген, обладающий хорошим клиническим профилем, подтвержденным данными по эффективности и безопасности в исследованиях, основанных на принципах доказательной медицины.

Подготовила **Наталья Карпенко**