

По материалам 18-го Всемирного конгресса по спорным вопросам акушерства, гинекологии и бесплодия

Вена, Австрия, 24–27 октября 2013

С.А. Шурпяк

27 октября в Вене (Австрия) завершился работу 18-й Всемирный конгресс по спорным вопросам акушерства, гинекологии и бесплодия, проходивший под девизом «Все о здоровье женщин».

Новаторская серия Конгрессов COGI на протяжении ряда лет предоставляет уникальную платформу для обсуждения спорных вопросов во всех областях акушерства, гинекологии и бесплодия.

Возможность обсуждать спорные темы с акцентом на клинические решения в тех случаях, когда нет единого мнения или консенсус еще не достигнут, дает клиницистам понимание и направление действий, что улучшает результаты лечения в самых сложных ситуациях.

Конгресс собрал около 2200 участников из 100 стран мира. Научно-практическая программа предусматривала рассмотрение и обсуждение важнейших вопросов акушерства, гинекологии и бесплодия в течение 56 научных сессий, где были представлены более 200 докладов ведущих мировых специалистов в области репродуктивного здоровья женщин.

На научной сессии, посвященной проблеме улучшения результатов ЭКО и проходившей под председательством С. De Geyter (Швейцария), L. Gianaroli (Италия), рассматривались различные аспекты повышения частоты наступления беременности в программах ЭКО – от селекции лучших эмбрионов (S. Fishel, Великобритания), эмбрионально-эндометриальных взаимоотношений и имплантации (K. Diedrich, Германия) до роли прогестагенов во время беременности (H. Carp, Израиль).

Профессор H. Carp в своем выступлении «Роль прогестагенов при беременности» не только затронул ряд актуальных вопросов: должна ли поддержка прогестероном использоваться для повышения фертильности? Если да, то какими прогестагенами?, но и остановился на дискуссионных аспектах использования прогестагенов для поддержки лютеиновой фазы, модуляции системы цитокинов в клинике невынашивания беременности.

Докладчик отметил, что все прогестагены, включая микронизированные прогестероны, производятся из растительных стероидов, полученных из *Dioscorea Mexicana*, растения из семейства ямса. Диосгенин, который получают из *Dioscorea Mexicana*, может быть конвертирован в прогестерон, однако для улучшения клинической эффективности он должен быть микронизирован, конвертирован при помощи ультрафиолета в дидрогестерон или преобразован в 17-ОПК.

Докладчик остановился на эффектах различных прогестагенов. Так, прогестерон, дидрогестерон и медросипрогестерон ацетат обладают прогестероноподобной активностью при отсутствии эстрогенных влияний. В то же время у медросипрогестерон ацетата наблюдаются некоторые андрогенные свойства, а глюкокортикоидные – у прогестерона и медросипрогестерон ацетата. В свою очередь антиэстрогенная активность характерна для всех рассматриваемых

прогестагенов, тогда как антиминокортикоидной активностью обладают прогестерон и дидрогестерон.

Как отметил докладчик, полученные на сегодняшний день результаты экспериментальных и клинических исследований убедительно свидетельствуют о важности роли прогестерона во время беременности, его участии в процессах имплантации, ингибирования активности натуральных киллеров и высвобождения арахидоновой кислоты.

Прогестерон-индуцированную супрессию цитотоксичности децидуальных лимфоцитов PIBF связывают с антиабортным эффектом прогестерона, поскольку в ряде исследований отмечено значительное снижение уровня PIBF у пациенток с симптомами прерывания беременности ($p \leq 0,05$) (Pat и соавт., 2003; Arek и соавт., 2008). Анализируя представленные исследования, H. Carp отметил, что дидрогестерон оказывает ингибирующее действие на продукцию γ -INF ($p=0,0001$) и TNF α ($p=0,005$), приводя к повышению уровней IL-4 ($p=0,03$) и IL-6 ($p=0,017$), ингибирует активность натуральных киллеров, индуцирует продукцию PIBF (Raghupathy и соавт.), а применение дидрогестерона при преждевременных родах ассоциируется со значительным повышением сыровоточных уровней IL-10, PIBF и снижением концентрации γ -INF по сравнению с контролем (Hudic и соавт.).

Докладчик также отметил, что одной из значимых причин прерывания беременности остаются аномалии развития эмбриона, к которым относятся анатомически не совместимые с жизнью аномалии и хромосомные aberrации. Он отметил, что фетальные причины прерывания беременности включают структурные мальформации и хромосомные aberrации, которые встречаются в 70% случаях спонтанного наступления беременности. Согласно данным Wilding и соавторов (2004), при неудачных попытках ВРТ анеуплоидия встречается в 37,9% случаев. Однако, как отметил докладчик, на практике существует ряд проблем в выявлении структурных аномалий зародыша: в 70% анембрионий невозможно провести анализ эмбриона, не все аномалии возможно верифицировать при УЗИ, а эмбриоскопия – дорогостоящий метод обследования – часто на практике является недоступным. Определенные трудности возникают и при кариотипировании абортусов: в большинстве случаев кариотипирование не проводят вообще, однако даже в тех случаях, когда материал отправляют на исследование, он неправильно собран, кроме того, тест очень дорогой и не всегда доступен.

Еще один важный вопрос, который затронул профессор H. Carp, – это недостаточность лютеиновой фазы. В своем выступлении он остановился на характеристиках прогестагенов, используемых для коррекции лютеиновой недостаточности, – прогестероны для перорального или вагинального применения. Докладчик отметил, что при пероральном применении прогестерон метаболизируется в печени, при преждевременных родах не применяется из-за широкого разброса концентраций в крови и отсутствия на данный мо-

мент достаточной доказательной базы относительно его эффективности (Di Renzo, 2005). Кроме того, пероральный путь введения может сопровождаться рядом побочных эффектов – тошнота, головная боль, бессонница.

При применении вагинальной формы прогестерона нет первичного печеночного метаболизма, наблюдается быстрая абсорбция, высокая биодоступность и первичный эффект действия на эндометрий (von Eye и соавт., 2004). Однако могут быть проблемы с комплаенсом пациенток, а при значительном кровотечении из половых путей возможна экспульсия препарата.

Внутримышечный путь введения 17-оксипрогестерона характеризуется быстрым достижением оптимального уровня прогестерона в крови. Однако при этом пути введения наблюдаются серьезные побочные эффекты: боль, отек, зуд и другие локальные реакции в месте инъекции, возможно развитие абсцессов, реакции гиперчувствительности, повышение риска развития гестационного диабета, перепады настроения, головная боль, метеоризм, гриппоподобные симптомы, боль в спине, боль в ногах, расстройства сна (FDA, 2006). Кроме того, препарат содержит касторовое масло, которое может вызвать дополнительные осложнения, способствуя высвобождению простагландинов (Brancazio и соавт., 1988; O'Sullivan, 2010).

Дидрогестерон обладает хорошей биодоступностью при пероральном введении, не ингибирует синтез эндогенного прогестерона в плаценте (Schindler и соавт., 2003), характеризуется минимальным количеством побочных эффектов, не оказывает андрогенного влияния на плод.

При рассмотрении проблемы использования прогестерона для поддержки лютеиновой фазы, докладчик акцентировал внимание на мета-анализе клинических исследований, проведенном Van der Linden и соавторами (2011). В мета-анализе рассматривались 69 исследований, которые проводили с целью оценки эффективности поддержки лютеиновой фазы различными препаратами (прогестерон, ХГЧ или агонисты ГнРГ). Дизайн исследований предполагал сравнение эффективности исследуемого препарата и плацебо или другого исследуемого препарата: в 5 исследованиях сравнивали эффект ХГЧ и плацебо; в 8 – прогестерона и плацебо; в 15 исследованиях – прогестаген vs ХГЧ; в 6 – прогестаген vs прогестагена в сочетании с агонистами ГнРГ; в 32 исследованиях – микронизированный прогестерон vs дидрогестерона; в 8 – прогестерон в сравнении с плацебо либо с отсутствием лечения.

В 32 исследованиях изучали эффективность различных путей введения прогестерона. Анализ этих исследований показал приблизительно одинаковые результаты, однако **при сравнении микронизированного прогестерона и дидрогестерона при оценке клинических исходов беременности дидрогестерон продемонстрировал значительные преимущества** (ОР 0,79, 95% ДИ 0,65–0,96).

Еще одним важным вопросом, по мнению докладчика, остается использование прогестерона в циклах экстракорпорального оплодотворения. Профессор подчеркнул важность исследования, проведенного Patki и Pawam, в котором исследовали эффективность микронизированного прогестерона и дидрогестерона у пациенток, проходивших по длинному протоколу стимуляции овуляции с использованием агонистов ГнРГ. Исследование показало **значительно более высокую частоту наступления беременности в группе, принимавшей дидрогестерон (p<0,001)**.

Профессор Н. Сагр также остановился на оценке эффективности прогестагенов при лечении угрозы прерывания беременности, которую проиллюстрировал в мета-анализе отчетов 5 исследований, соответствовавших требованиям, – два двойных слепых исследования и 3 открытых рандомизированных исследования, включавшие в целом 660 пациен-

тов. Так, по данным анализа в группе женщин, получавших дидрогестерон, самопроизвольный аборт наблюдался в 13% наблюдений, тогда как в группе контроля у 24% пациенток, что является статистически значимым. Таким образом, **применение дидрогестерона позволяет снизить частоту самопроизвольных абортов у женщин с угрозой прерывания беременности (I уровень доказательности)**.

На секции, посвященной многоплодной беременности под председательством профессора **G.C. Di Renzo** (Италия) и профессора **A. Grunebaum** (США) были рассмотрены спорные моменты ведения пациенток с многоплодной беременностью: от менеджмента беременности при гибели одного из плодов (**I. Blickstein**, Израиль), методов родоразрешения при многоплодной беременности (**A. Grunebaum**, США), менеджмента беременности тройней (**D. Farine**, Канада) до применения прогестагенов в терапии преждевременных родов (**M. Brincat**, Мальта).

Профессор **M. Brincat** в своем докладе «Прогестерон и преждевременные роды» отметил, что преждевременные роды остаются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Он провел обзор имеющихся на сегодняшний день данных относительно применения прогестагенов при патологии беременности и подчеркнул, что одним из спорных вопросов остается место прогестерона в терапии преждевременных родов. Профессор отметил, что эффект влияния прогестерона на миометрий трудно переоценить, так как он снижает силу маточных сокращений и спонтанную активность матки, уменьшает количество рецепторов окситоцина, угнетает каскад провоспалительных реакций, выступает в роли антагониста кальция, при этом **иммунологический эффект прогестерона реализуется посредством прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF)**.

Докладчик отметил, что изучение эффективности применения прогестерона в клинике невынашивания беременности имеет длинную историю. Еще в 1956–1957 г. F. Fuchs (Копенгаген, Дания) провел двойное слепое исследование, в котором сравнивал эффект прогестерона против плацебо, но эффективность применения прогестерона доказана не была. В то же время, Papiernik (1970) отметил, что в группе, принимавшей прогестерон, роды до 37 нед наблюдались только в 4% наблюдений, тогда как при приеме плацебо – в 18% случаев. Исследование эффективности терапии 17 α -гидроксипрогестерон капроатом угрозы невынашивания при многоплодной беременности (двойня) (Hartikainen A., 1980) показало, что роды в сроке менее 37 нед наблюдались у 31% женщин основной группы и у 24% группы плацебо. Старая идея была пересмотрена P.J. Meis, M. Kiobanaff с соавторами (2003), которые провели исследование с участием 463 пациенток с преждевременными родами в анамнезе, при этом у трети пациенток было больше одного эпизода прерывания беременности. 310 пациенток были рандомизированы для приема прогестерона, 153 – составили группу контроля. По результатам исследования 17 α -гидроксипрогестерон капроат оказался эффективен для предотвращения как ранних, так и поздних преждевременных родов и значительно улучшил неонатальные исходы. Похожие данные получили Keirse (1990), Meis (2003), которые отметили, что профилактическое использование 17 α -гидроксипрогестерон капроата приводит к значительному снижению частоты преждевременных родов, но при активных преждевременных родах позитивный эффект не наблюдается. В 2003 году Da E.V. Fonseca с соавторами провели рандомизированное плацебоконтролируемое исследование профилактического применения прогестерона в форме вагинальных суппозиторий с целью снижения частоты спонтанных преждевременных родов. Результаты показали позитивные эффекты в популя-

ции по снижению риска преждевременных родов в сравнении с исследованием MFMU Network.

Эффективность использования прогестерона как токолитика, отметил докладчик, не подтвердило ни одно из 6 исследований, в которых применяли различные формы прогестерона. Докладчик отметил, что будущий прогресс в предотвращении преждевременных родов скорее всего будет достигнут на основе стратегии первичной или вторичной профилактики, поскольку когда процесс родов уже начался, терапия, направленная на пролонгирование беременности, неэффективна.

Исследования R. Romero (2012) и других исследователей показали, что применение вагинального прогестерона у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки во II триместре снижает частоту преждевременных родов и неонатальной заболеваемости. Мета-анализ 5 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 775 женщин и 827 детей, подтвердил, что вагинальный прогестерон значительно снижает частоту преждевременных родов до 28, 33 и 35 нед гестации. В выводах авторы отметили, что вагинальный прогестерон, который используют с профилактической целью, снижает риск преждевременных родов, а также уменьшает неонатальную заболеваемость и смертность у пациенток с укороченной шейкой матки (<25 мм).

Спорным вопросом остается, что является более эффективным в решении проблемы преждевременных родов – применение вагинального прогестерона или серкляжа. Мета-анализ 4 исследований (Conde-Agudelo A.), которые проводили сравнительную оценку эффективности вагинального прогестерона с плацебо и 5 исследований, которые оценивали эффективность серкляжа, показали **равную эффективность в предотвращении преждевременных родов и вагинального прогестерона, и серкляжа**, однако выбор метода терапии должен осуществляться в индивидуальном порядке.

М. Brincat также отметил, что в данный момент проходят многоцентровые плацебо-контролируемые исследования эффективности 17α -гидроксипрогестерон капроата при одноплодной и многоплодной беременности, а также использования его у пациентов с укороченной шейкой матки. Исследование ОРРТИМУМ должно дать ответ на ряд важных научных вопросов: улучшает ли продление срока беременности акушерские и неонатальные исходы? Приводит ли терапия к улучшению последствий для детей в возрасте двух лет? Рациональна ли данная терапия у женщин с высоким риском преждевременных родов с экономической точки зрения?

Профессор Brincat также обратил внимание на возможную роль дидрогестерона в предупреждении преждевременных родов. Y. Muscat Baron, и V.P. Brincat провели исследование эффективности применения дидрогестерона как возможного препарата для превентивного лечения женщин с осложненным акушерским анамнезом и повышенным риском преждевременных родов при текущей беременности. Эффективность дидрогестерона (n=76) сравнивали с группой здоровых беременных без отягощенного анамнеза (n=140). В результате **частота преждевременных родов была несколько ниже у женщин, получавших дидрогестерон, в сравнении с группой здоровых беременных.** Кроме того, было отмечено отсутствие у дидрогестерона тератогенных эффектов, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности. Авторы пришли к выводу, что **при беременности высокого риска дидрогестерон может быть целесообразным дополнением для предотвращения преждевременных родов.**

На прошедшем Конгрессе была подчеркнута необходимость и важность решения контраверсионных вопросов в акушерстве и гинекологии, что может быть достигнуто лишь при мультидисциплинарном подходе, основанном на принципах доказательной медицины.

Краткая информация о препарате **Дуфастон**[®]

Показания:

- угрожающий и привычный аборт, связанный с прогестероновой недостаточностью
- бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью
- нерегулярные менструальные циклы
- дисменорея
- эндометриоз
- Дуфастон[®] можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы, при дисфункциональных маточных кровотечениях, при вторичной аменорее

РУ в Украине: UA/3074/01/01 от 14.12.2012

Состав. 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона.

Код АТС. G03D B01. Гормоны половых желез и препараты, которые применяются при патологии половой системы. Производные прегнадиена. Гестагены.

Применение в период беременности и кормления грудью. Более 9 миллионов беременных женщин принимали дидрогестерон. До сих пор не обнаружено доказательств вредного воздействия дидрогестерона при применении в период беременности. Не следует принимать Дуфастон[®] во время кормления ребенка грудью.

Особенности применения.

– В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается.

– Перед началом применения дидрогестерона для лечения патологического кровотечения следует выявить причину кровотечения.

В первые месяцы лечения могут возникать прорывные кровотечения или кровянистые выделения.

Если любое из следующих нарушений происходит впервые или ухудшается во время применения препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; появление венозной тромбоземболии.

Дети. Не рекомендуется назначать препарат детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что дидрогестерон и его основной метаболит дигидродидрогестерон могут метаболизироваться изоферментами цитохрома P 450. Поэтому метаболизм дидрогестерона может ускоряться при одновременной терапии с антиконвульсантами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренц) и фитопрепаратами, содержащими зверобой.

Способ применения и дозы. Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы: в течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами эстроген принимать самостоятельно в течение первых 14 дней, и в течение следующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. Дисфункциональные маточные кровотечения: 2 таблетки Дуфастон[®] в течение 5–7 дней в сочетании с эстрогеном. С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дуфастон[®] назначается по 1 таблетке в день с 11-го по 25-й день цикла. При кистозной геморрагической метропатии назначать 1 таблетку Дуфастон[®] в день с 11-го по 25-й день цикла. Вторичная аменорея: для лечения одновременно необходимо назначить эстроген с 1-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон[®] в день. Нерегулярные менструальные циклы: длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон[®] в день с 11-го по 25-й день цикла. Эндометриоз: от 1 до 3 таблеток Дуфастон[®] в день с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дисменорея: от 1 до 2 таблеток Дуфастон[®] в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью: 1 таблетка Дуфастон[®] в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуются продолжать лечение в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного аборта. Угроза аборта: начальная доза – 4 таблетки Дуфастон[®], затем по 1 таблетке каждые 8 часов. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшить. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозировкой, которая оказалась эффективной. Привычный аборт: лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон[®] в день до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжить, как это описано в случае угрозы аборта.

Противопоказания. Недиагностированное вагинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени, или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; применение эстрогенов в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; установленная гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые новообразования, зависящие от половых гормонов.

Побочные реакции. При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: мигрень/головная боль, тошнота, менструальные расстройства, боль/чувствительность молочных желез и другие (см. в полной инструкции по медицинскому применению)

Категория отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону (круглосуточно) +380 44 498 60 80.

Информация предназначена для специалистов и распространяется на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

 **Abbott**
A Promise for Life