

АГОНИСТ ПРОГЕСТЕРОНА ДИДРОГЕСТЕРОН (ДЮФАСТОН) КАК ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРОЖАЮЩЕГО АБОРТА

Исследована эффективность агониста прогестерона дидрогестерона при лечении угрожающего аборта. Несмотря на значительные гормональные нарушения у пациенток с угрозой аборта, назначение дидрогестерона способствовало более высокой частоте сохранения беременности по сравнению с таковой у получавших лечение препаратом натурального прогестерона. Не отмечено каких-либо побочных действий дидрогестерона на беременных женщин.

В течение многих лет основными гормональными препаратами для поддержания беременности в I триместре и лечения угрозы аборта оставались прогестерон и туринал. Прогестерон, половой стероидный гормон, молекула которого содержит 21 атом углерода, синтезируется желтым телом яичников (95%) и корой надпочечников (5%). Как и все половые стероидные гормоны, прогестерон водонерастворим, поэтому лечебный препарат представляет собой 1%-ный масляный раствор для внутримышечного введения, что создает определенные неудобства при необходимости его длительного назначения. Туринал (аллилэстренол) является агонистом прогестерона (прогестагеном) норстероидного происхождения, то есть берет свое начало от молекулы тестостерона, лишенной метиловой группы в позиции C-10, где присоединяется 19-й атом углерода (19-норстероид). Как известно, это изменение молекулы тестостерона лишает ее основных андрогенных свойств.

В последние годы на отечественном рынке препаратов появился еще один агонист прогестерона – дидрогестерон (дюфастон). Этот препарат по своей структуре наиболее близок к натуральному прогестерону, являясь фактической копией последнего с перевернутыми соответственно в b- и a-позиции атомом водорода в C-9 и метиловой группой в C-10 (“ретро” прогестерон). Эти и другие минимальные изменения молекулы (наличие двойной связи между C-6 и C-7) обеспечили дюфастону хорошее всасывание при пероральном приеме, т.е. свойство, которого лишен прогестерон (табл. 1 и 2). Имея слабое сродство к рецепторам прогестерона, он в то же время более потенциален, чем прогестерон [1]. Препарат не обладает со-

путствующим эстрогенным, андрогенным, антиэстрогенным, минералокортикоидным и метаболическим действием, что делает его безопасным для беременной женщины и плода [2, 3].

Исследования эффективности дидрогестерона (дюфастона) при угрозе аборта выполнены в гинекологическом отделении городской больницы № 2. Обследованы 34 пациентки в возрасте от 16 до 40 лет, которые поступили в стационар по поводу угрожающего аборта в I триместре беременности. Семнадцать пациенток получали лечение дюфастоном *per os* по 20-10 мг/сут (2-1 табл./сут), семнадцать – внутримышечные ежедневные инъекции прогестерона (2 мл 1%-ного раствора). Остальная (поддерживающая) терапия была одинаковой. Назначали метацин, сернокислую магнезию, токоферол ацетат по стандартным нормативам.

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие достоверной разницы в среднем возрасте, частоте сопутствующих соматических заболеваний в группах (табл. 1), среди беременных женщин, получавших лечение дюфастоном, было больше лиц старшего репродуктивного возраста (33-40 лет), чаще встречались экстрагенитальные заболевания.

То же следует отметить относительно гинекологической патологии: несмотря на одинаковую встречаемость в группах, у беременных, находившихся на дюфастоне, чаще отмечена такая серьезная причина угрозы аборта, как хронические урогенитальные инфекции; имела место беременность после экстракорпорального оплодотворения (табл. 2).

Обследование перед началом лечения угрозы аборта выявило более тяжелые гормональные нарушения в группе беременных женщин, получивших лечение дю-

Лечение угрожающего аборта дюфастоном. Характеристика групп

Таблица 1

Показатели	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=17)
Возраст, лет	25,5±4,7	23,8±3,9
Соматические заболевания, %	30±11	40±12
из них:		
Дисфункция щитовидной железы	1	1
Вегетососудистая дистония	3	1
Болезни системы пищеварения	2	1
Заболевания почек	1	2
Итого	7	5

Лечение угрожающего аборта дюфастоном. Акушерско-гинекологический анамнез

Таблица 2

Показатели	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=17)
Хронические урогенитальные инфекции	12	9
Искусственные аборт	4	7
Самопроизвольные аборт	3	3
Осложненное течение родов	2	1
Гинекологические операции	-	1
Беременность после ЭКО	1	-
Итого	23	22

Лечение угрожающего аборта дюфастоном.
Концентрация половых стероидов в плазме перед началом лечения

Таблица 3

Показатели	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=17)
Эстрадиол плазмы, нг/мл	626,4±97,1	495,3±148,7
Прогестерон плазмы, нг/мл	3,28±1,0***	11,6±0,8

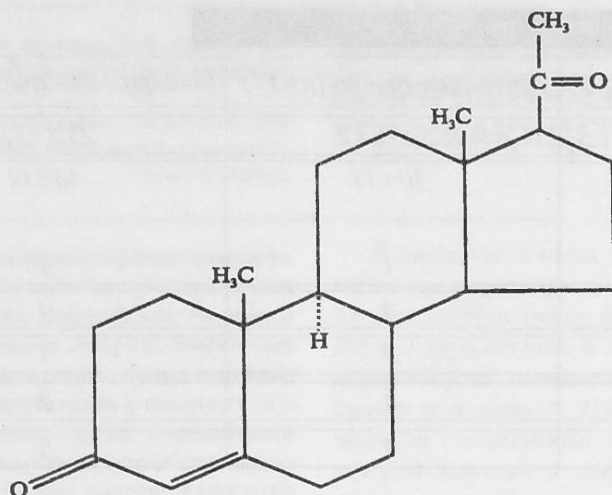
*** - $p < 0,001$

Лечение угрожающего аборта дюфастоном. Клиническое течение угрозы аборта

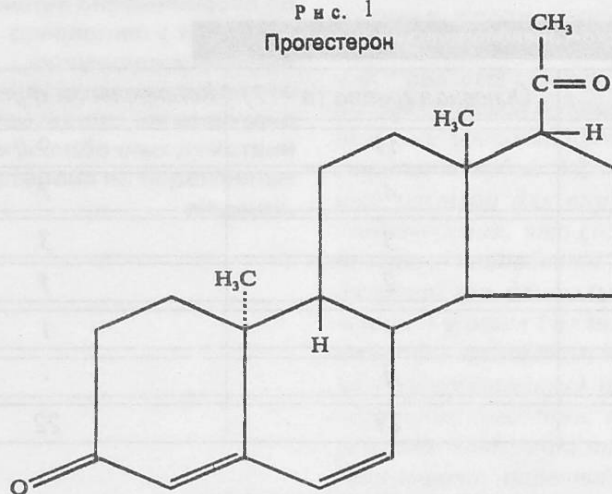
Таблица 4

Показатели	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=17)
Срок беременности при угрозе аборта, нед.	6,0±1,0	6,5±0,9
Длительность болевого синдрома после начала лечения, дни	6,1±0,3	6,2±0,7
Длительность кровянистых выделений после начала лечения, дни	4,1±0,2*	7,3±1,1
Число койко-дней	12,5±1,8	10,8±2,4
Беременность закончилась самопроизвольным аборт, %	11,7±9,5 (2 сл.)	17,6±7,7 (3 сл.)
Беременность прогрессирует, сл.	15	14

* - $p < 0,05$



Р и с. 1
Прогестерон



Р и с. 2
Дидрогестерон

фастоном. Как известно, нормальная концентрация эстрадиола в I триместре беременности (т.е. до формирования плаценты) мало колеблется в отдельные недели, несколько превышая уровни, характерные для лютеиновой фазы цикла (соответственно 400-450 нг/мл в I триместре и 50-250 нг/мл в лютеиновую фазу). Как видно из данных табл. 3, при поступлении в стационар у пациенток контрольной группы (получивших лечение прогестероном) уровень эстрадиола фактически был в пределах нормы. В то же время в группе женщин, леченных дюфастоном, он был почти в 1,5 раза выше нормальных значений этого срока беременности, хотя разница не являлась достоверной (табл. 3).

Значительные изменения в

обеих группах обнаружены в концентрации прогестерона плазмы. При норме в 1 триместре беременности 25-30 нг/мл его уровень в группах составлял всего $11,6 \pm 0,8$ и $3,28 \pm 1,0$ нг/мл соответственно в основной и контрольной группах. Обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе пациенток, получивших лечение дюфастоном, концентрация прогестерона была низкой и в три раза ниже, чем в основной группе.

Анализ клинического течения угрожающего аборта на фоне лечения представлен в табл. 4. Как видно из данных таблицы, если длительность болевого синдрома и срок беременности, при котором возникла угроза аборта, были одинаковыми в группах, то по всем другим показателям эти группы отличались. Так, на фоне лечения

дюфастоном почти в два раза сократилась длительность периода кровоотделения (соответственно $4,1 \pm 0,2$ и $7,3 \pm 1,1$ дня). Выше в группе леченных дюфастоном оказалась продолжительность стационарного лечения: соответственно $12,5 \pm 1,8$ дня по сравнению с $10,8 \pm 2,4$ дня в контрольной группе. Однако этот факт объясняется единственной причиной – увеличением числа прогрессирующих беременностей на фоне лечения дюфастоном: несмотря на критические уровни прогестерона плазмы у 15 пациенток этой группы удалось сохранить беременность, лишь в двух случаях произошел аборт. В то же время в группе женщин, находившихся на лечении прогестероном, беременность прервалась у трех ($17,6 \pm 7,6\%$), хотя, как отмечено выше, исходный уровень прогестерона в этой группе был достоверно выше. Более высокий процент прерывания беременности в основной группе объясняет и более низкий показатель длительности стационарного лечения в случаях назначения прогестерона.

Таким образом, выполненное исследование показало определенные преимущества прогестагена дидрогестерона (дюфастона) в лечении угрожающего аборта: назначение препарата не требует внутримышечных инъекций, он безопасен для матери и плода и эффективнее при лечении угрозы аборта, чем препарат натурального прогестерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Amsterdam P.H., Overmars H., Scherpenisse P.M. Dihydroprogesterone: Metabolism in man. Eur. Drug. Metab. Pharmacokin, 1980, 5(3): 173-184.
2. Jager F.C., Michielsens P.M., et al. Summary of the properties of dihydroprogesterone. Solvay Report H., 1988, 102.053.
3. Crook D., Godland I.F., Stevenson J.C. The cardiovascular risk profile of hormone replacement therapies containing dihydroprogesterone: a review. Eur. Menopause J., 1995; 2(4suppl.): 23-30.