**Применение препарата "Дюфастон" в период после переноса эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения**

К.м.н. Л.Б. Киндарова, д.м.н. Л.Н. Кузьмичев, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Проблема невынашивания беременности является актуальной в современном акушерстве. Частота этой патологии в популяции колеблется от 10% до 20–25%, а в группе беременных после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) достигает 30% [2]. Поскольку одной из основных причин невынашивания в 1 триместре беременности после ЭКО является недостаточность желтого тела, обусловленная длительной десенситизацией гипофиза, пониженной выработкой прогестерона зернистыми клетками, а также аспирацией части их во время пункции фолликулов, целесообразность назначения препаратов прогестерона после переноса эмбрионов не вызывает сомнения [1].

Для успешной имплантации эмбриона необходимо согласование во времени готовности эндометрия к имплантации с развитием эмбриона (так называемое «имплантационное окно»). Принципиальную роль в подготовке слизистой оболочки матки к имплантации играет прогестерон. Обнаружено, что в циклах индуцируемой овуляции нередко происходит асинхронное по отношению к овуляции созревание эндометриальных желез и стромы [5,6,9]. В циклах стимуляции в рамках программы ЭКО и ПЭ Bourgain и соавторы [6] обнаружили своевременное созревание эндометрия только у 50% пациенток.

Появляется все большее количество данных в пользу того, что иммуномодулирующее действие гормонов имеет важное значение для поддержания нормальной функции эндометрия. Результаты некоторых последних исследований с очевидностью свидетельствуют об иммунологической роли прогестерона и дидрогестерона в поддержании беременности, осуществляемой ими посредством стимулирования продукции блокирующего фактора, индуцируемого прогестероном (БФИП) [7,8,9,10].

Общепризнано, что для нормального исхода беременности иммунная система женщины должна распознать ее. При нормально протекающей беременности в лимфоцитах периферической крови присутствуют рецепторы прогестерона, причем доля клеток, содержащих такие рецепторы, увеличивается по мере увеличения срока гестации. В случае угрозы прерывания беременности доля клеток, содержащих рецепторы прогестерона, существенно ниже, чем у здоровых женщин, находящихся на том же сроке беременности. Ряд ученых полагает, что увеличение числа рецепторов прогестерона при беременности может быть вызвано присутствием эмбриона, который выступает в роли хорионического аллоантигенного (чужеродного) стимулятора [8,10].

Профессору Сикерес–Барто [10] удалось показать, что дидрогестерон, подобно прогестерону, индуцирует продукцию БФИП в лимфоцитах беременных женщин, при этом эффект пропорционален принятой дозе лекарства. При этом БФИП оказывает влияние на баланс цитокинов, в результате чего продукция цитокинов Th1 снижается. Это, в свою очередь, ведет к снижению активности естественных киллерных клеток (ЕКК) и обеспечивает нормальный исход беременности. При блокаде рецепторов прогестерона БФИП не вырабатывается и, как следствие, увеличивается концентрация цитокинов Th1 (Т–хелперов). Это способствует повышению активности ЕКК и абортам. С другой стороны, при наличии свободных рецепторов прогестерона и нормальной выработке БФИП нейтрализация эффекта БФИП антителами также ведет к преобладанию цитокинов Th1, усилению клеточного иммунного ответа и повышению активности ЕКК, что также способствует абортам [10].

Исходя из вышесказанного поддержка второй фазы препаратами прогестерона (масляный раствор прогестерона, Дофастон и т.д.), по мнению многих авторов, должна быть рутинной процедурой, поскольку увеличивает процент имплантации при проведении программы ЭКО и ПЭ.

Предполагается, что лекарственные средства, применяемые для поддержания второй фазы, должны характеризоваться высокой гестагенной и низкой андрогенной активностью.

Прогестерон в кристаллической форме не абсорбируется при пероральном введении. Его применение требует, ввиду короткого периода полураспада, введения ежедневно масляных внутримышечных инъекций. Однако в связи с тем, что длительное применение инъекций масляного раствора прогестерона сопряжено с дискомфортом и риском развития известных осложнений в виде образования олеом и постинъекционных абсцессов, на повестку дня встал вопрос о возможности применения в программах вспомогательной репродукции неинъекционых аналогов прогестерона [1].

При применении микронизированного прогестерона для того, чтобы вызвать достаточные секреторные изменения в эндометрии, суточная доза препарата должна составлять в среднем 600 мг в сутки. В таком случае в кишечнике и печени образуются значительные количества промежуточных метаболитов, которые могут оказывать побочное действие в виде седации. Более предпочтительным путем применения микронизированного прогестерона в стимулируемых циклах является интравагинальное его введение. Данная форма введения не всегда удобна и приемлема для пациенток.

Другой группой прогестагенов, которые могут быть использованы для поддержки лютеиновой фазы у пациенток, подвергшихся лечению бесплодия методом ЭКО, являются ретропрогестероны. В наиболее часто применяемом ретропрогестероне – дидрогестероне (Дюфастон) метильная групппа в позиции 10 расположена в позиции a (а в прогестероне – в позиции b), водород при углероде 9 находится в позиции b, кроме того, между углеводами 6 и 7 имеет место двойная связь. Изменение конфигурации молекулы приводит к тому, что Дюфастон легко абсорбируется при пероральном введении. Дидрогестерон в дозе 20–30 мг вызывает в эндометрии полноценную фазу секреции. Исследования, проведенные на животных, подтверждают высокую способность дидрогестерона поддерживать беременность.

Таким образом, Дюфастон является сильнодействующим гестагеном, эффективным при приеме внутрь, который по своей молекулярной структуре и фармакологическому действию близок к эндогенному прогестерону и вследствие этого обладает высокой афинностью (сродством) к рецепторам прогестерона.

В отличие от многих прогестагенов он не является производным тестостерона, его структура отличается от структуры большинства синтетических прогестагенов вследствие чего не вызывает ни одного из побочных эффектов, характерных для большинства прогестагенов.

Преимуществами химической структуры дидрогестерона является более высокая биодоступность препарата после перорального применения и отсутствие метаболитов с андрогенной или эстрогенной активностью.

В отличие от других синтетических прогестагенов Дюфастон:

– не вызывает феминизации плода мужского пола и не оказывает побочного действия на функции печени и свертываемость крови;

– не вызывает таких проявлений, как угревые высыпания, огрубение голоса, гирсутизм и маскулинизации половых органов плода женского пола;

– также не вызывает метаболических эффектов, например, изменения липидного спектра крови и концентрации глюкозы;

– не влияет на активность гипофизарно–яичниковой системы и не вызывает атрофии надпочечников.

Дюфастон хорошо всасывается после введения внутрь. Основным метаболитом является 20a–дигидроксидидрогестерон, который также обладает прогестагеновой активностью [3].

Belaisch–Allart с соавт. [4] опубликовали результаты рандомизированного исследования с двойным слепым контролем, в котором сравнивали эффекты препарата Дюфастон (125 переносов эмбрионов) и плацебо (133 переноса эмбрионов). Частота достижения беременности составила 21,6% при применении Дюфастона и 15% при применении плацебо. Однако поскольку данные не были достоверны из–за малого числа пациенток, можно рассматривать их, как тенденцию к увеличению эффективности программы ЭКО и ПЭ на фоне приема препарата Дюфастон. Для получения достоверных данных группа пациенток должна составлять, как минимум, 1500 женщин.

Высокая безопасность Дюфастона, подтвержденная многолетним опытом его применения, особенно отсутствие тератогенного действия, позволяет уверенно применять препарат в качестве гормональной поддержки в период после переноса эмбрионов в рамках программы ЭКО и ПЭ. Кроме того, по сравнению с микронизированным прогестероном дидрогестерон не обладает седативным действием.

Дюфастон является оптическим изомером прогестерона и благодаря изменению конфигурации молекулы легко абсорбируется при пероральном введении. Его применение не сопровождается ни андрогенным, ни антиандрогенным эффектом на плод, а также на процесс дифференцировки пола. Метаболизм данного препарата не приводит к отрицательному воздействию на желудочно–кишечный тракт, поэтому обоснована возможность более длительного его применения при беременности (до 20 нед).

Назначается Дюфастон со дня трансвагинальной пункции яичников или со дня переноса эмбрионов в дозе 30–60 мг в сутки до 12 недель беременности. По показаниям (при угрозе прерывания беременности) возможно применение Дюфастона до 20 недель беременности.

В случае отсутствия риска развития синдрома гиперстимуляции яичников возможно параллельное применение препаратов хорионического гонадотропина по следующей схеме: в день переноса эмбрионов 5 тыс. ед., а далее по 1,5 тыс. ед. на 3–й, 6–й и 10–й дни после переноса эмбрионов.

Таким образом, препарат Дюфастон обеспечивает адекватную подготовку эндометрия для успешной имплантации эмбриона и гормональную поддержку беременности в I триместре при снижении или отсутствии его эндогенного синтеза.

Литература:

1. Аньшина М.Б., Исакова Э.В. Опыт применения Дюфастона в программе ЭКО. Пробл. репрод. – 2000. – №2. – стр. 33–34.

2. Аржанова О.Н., Жаворонкова Н.В., Пайкачева Ю.М. Невынашивание беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Акуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. Мат. XXV науч. Сессии НИИ акуш. и гин. Под ред. Э.К. Айламазяна. – Ст–Петербург. – 1996–1997. – стр. 17–19.

3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России – М. – 2000. – стр. 545–546.

4. Belaisch–Allart J., Mouzon J. de, Lapousterle C. The effect of HCG supplementation after combined GnRH agonist / HMG treatment in an IVF programme. – Hum. Reprod., – 1990., – vol. 5., – № 5., – pp.163–166.

5. Ben Nun I., Jaffe R., Fejgin MD et al. Therapeutic maturation of endometrium in vitro fertilisation and embrio transfer. Fertil. Steril 1992; 57: 953–62.

6. Bourgain C., Smitz J., Camus M. Et al. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotrophin–releasing hormone analoguei human menopausal gonadotrophin stimulated cycles. 1994; 9: 32–40.

7. El–Zibdeh M.Y. Randomized clinical trial the effecacy of dydrogesteron, human chorionic Gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2–5, 2001.

8. Raghupathy R., Makhseed M. Progesteron– receptor immunomodulation and anti–abortive effects. Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2–5, 2001.

9. Segal S., Casper R.F. Progesteron supplementation increases luteal phase endometrial thickness and estradiol levels in–vitro fertilization. Hum. Reprod 1992; 7: 1210–3.

10. Szekeres–Bartho J. Progesteron–mediated immunomodulation and anti–abortive effects. The role of the progesterone–induced blocking factor. Gynecological endocrinology. The 9th World Congress of Gynecological endocrinology. Hong Kong, December 2–5, 2001.