

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

2018, том 8, № 4

Восточная
Европа

Reproductive health. Eastern Europe
International scientific journal

2018, volume 8, № 4

Умирать от любви – значит жить ею,
Виктор Торо



Наиболее распространенные причины женского бесплодия являются нарушениями овуляции. Это связано с тем, что овуляция – это процесс, который происходит в организме женщины. Если овуляция не происходит, то женщина не может забеременеть. Поэтому для лечения бесплодия необходимо обратиться к врачу. Самая распространенная причина бесплодия – это нарушение овуляции. Поэтому для лечения бесплодия необходимо обратиться к врачу.

Семенина Г.Б., Федорів Г.Ю.

**Лікування і профілактика акушерських
та перинатальних ускладнень у вагітних
жінок з лейоміомою матки**

ISSN 2226-3276 (print)
ISSN 2414-3634 (online)

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

УДК 618.177-02:616.43/.47]+618.39)-08

Семенина Г.Б.¹, Федорів Г.Ю.²¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (кафедра акушерства і гінекології, завідувач кафедри доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України,

Заслужений діяч науки і техніки України Маркін Леонід Борисович)

² Львівська обласна клінічна лікарняSemenyna G.¹, Fedoriv G.²¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Лікування і профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок з лейоміомою матки

Treatment and prevention of obstetrical and perinatal complications in pregnant women with uterine leiomyoma

Резюме

У дослідженні представлені результати ефективності застосування вагінальної та оральної форм мікронізованого прогестерону-препаратів Прогинорм Геста і Прогинорм Ово при невиношуванні вагітності у жінок з лейоміомою матки. Прогинорм Геста та Прогинорм Ово призначали вагітним при діагностиці гіпопрогестеронемії та співвідношенні естрадіол/прогестерон не менше 1,5. Показано, що призначення Прогинорм Геста та Прогинорм Ово на ранніх термінах вагітності попереджує загрозу абортів, а на пізніх - настання передчасних пологів у жінок з лейоміомою матки. Поєднаний токоліз із β-адреноміметиками дозволяє, з одного боку, підвищити безпеку проведеної терапії за рахунок зниження дози і тривалості прийому β-адреноміметиків, а з другого – більш ефективно пролонгувати вагітність.

Ключові слова: невиношування вагітності, передчасні пологи, мікронізований прогестерон, Прогинорм Геста, вагінальна лікарська форма, Прогинорм Ово, оральна лікарська форма, лейоміома матки.

Abstract

The study presents the results of the effectiveness of progesterone «Proginorm» in treatment of miscarriage in pregnant women with uterine leiomyoma. A progesterone-containing medication was given to pregnant women with low progesterone level and estradiol/progesterone ratio more than 1.5. It is established that the administration of progesterone Proginorm in early stages of pregnancy prevents the risk of abortion, and at late stages – premature delivery in women with uterine leiomyoma. The combination of tocolysis with β-adrenomimetics increases the safety of therapy by decreasing the dose and duration of admission of β-adrenomimetics and allows prolongate pregnancy more effectively.

Keywords: miscarriage, premature delivery, micronized progesterone, Proginorm Gesta, vaginal form, Proginorm Ovo, oral form, uterine leiomyoma.

ВСТУП

Останнім часом проблема лейоміоми матки та вагітності набуває особливого значення, оскільки пухлина ускладнює перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду. Одним з найчастіших ускладнень у вагітних з лейоміомою матки є невиношування вагітності, головними чинниками якого є зменшення кровонаповнення матки, підвищення судинного тону з зменшенням припливу артеріальної крові, венозний застій та порушення кровопостачання у вузлах. Зміни міометрію матки, зумовлені розвитком лейоміоми, можуть спричинити порушення імплантації плідного яйця, а відтак порушення морфологічної та функціональної повноцінності плаценти і страждання плода [1].

Приблизно 10-15% всіх перших вагітностей потерпає невдачу, при цьому більшість переривань припадає на I триместр [5], в тому числі і у жінок з лейоміомою матки.

Уже з моменту запліднення починає реалізуватися жорстко детермінована генетична програма розвитку ембріона. Переривання вагітності на ранніх термінах (до 2-3 тижня гестації) спрямоване на елімінацію запліднених яйцеклітин з генетичними аномаліями. Запрограмовані генетично на строго послідовність формоутворення яйцеклітини, морула і бластоциста не володіють захисними реакціями і невиношування вагітності в ранні терміни буде зумовлено або порушенням генетичної програми розвитку ембріона, або порушеннями в репродуктивній системі жінки. Останні призводять до зниження функції жовтого тіла і порушення дозрівання ендометрію, наслідком чого є неповноцінна імплантація. У результаті неповноцінної імплантації не завжди є аборт на ранніх термінах вагітності. Неповноцінна перебудова спіральних артерій ендovasкулярним трофобластом призводить до розвитку дисфункції плаценти, затримки росту плода, гестозів. Тільки з 8-го тижня гестації починають реалізуватися аутоімунні порушення [9].

Дослідження, проведені L. Nylund et al. [10] показали, що при повноцінній функції гранульозних лютеоцитів в ендометрії переважають крупні децидуальні клітини і рівень прогестерону при 7-12 тижнях вагітності складає $67,3 \pm 12,6$ нмоль/л. У жінок з гіпофункцією жовтого тіла об'єм гранульозних лютеоцитів значно менше, вміст прогестерону складає $48,9 \pm 6,8$ нмоль/л, що супроводжувалось вираженням відставання децидуалізації у вишкребах ендометрію після раннього абортів. Це підтверджує наявність достовірних кореляційних зв'язків між об'ємом гранульозних лютеоцитів, кількістю високодиференційованих децидуальних клітин та рівнем прогестерону у плазмі крові. При вивченні плаценти таких жінок виявляється нерівномірний розподіл або повна відсутність синцитіотрофобласта в дрібних гіпоплазованих ворсинах. Якщо кількість змінених ворсин менше 5-15%, то вагітність може розвиватися без виражених відхилень, якщо 16-18% – загрозований аборт, але можна розраховувати на позитивний ефект терапії, 30% патологічних ворсин – вагітність не зберігається. Встановлено, що ранні, критичні стадії процесу імплантації протікають успішніше за умов захисту від надмірного впливу естрогенів, оскільки інвазія рецептивного ендометрію трофобластом і наступна взаємодія ембріона з материнським організмом затруднюються в умовах інтенсивного росту ендометрію як неминучого результату підвищеної естрогенної активності. Таким чином, механізми інактивації естрогенів відіграють ключову роль в забезпеченні дії прогестерону на процеси імплантації.

Прогестерон викликає децидуальні перетворення ендометрію і готує його до імплантації, сприяє росту та розвитку міометрію, його васкуляризації, підтримує міометрій в стані спокою шляхом нейтралізації дії окситоцину, зниження синтезу простагландинів. Прогестерон інгібує опосередковану через Т-лімфоцити реакцію відторгнення ембріона. Рецептори до прогестерону є на всіх клітинах строми ендометрію: фібробластах, лімфоцитах. Таким чином, прогестерон безпосередньо впливає на диференціацію ендометрію в децидуальну тканину. Крім того, прогестерон стимулює вироблення факторів росту, цитокінів. Вважається, що на відміну від прогестерону естрогени впливають на імплантацію опосередковано [3].

На сьогоднішній день відомий вплив прогестерону на ембріогенез мозку (нейрогенез), що дозволяє говорити про нейропротекторний ефект ендогенного прогестерону. З цих позицій велику зацікавленість викликає можлива роль прогестерону в забезпеченні стійкості ЦНС внутрішньоутробного пацієнта до гіпоксії як під час вагітності, так і в процесі пологів. Прогестерон зменшує церебральний набряк (вазогенний і цитотоксичний), нормалізує ауторегуляцію води в мозковій тканині, блокує запальний каскад і синтез прозапальних цитокінів у відповідь на нейротравму, зменшує вільнорадикальне і ліпідне окислення та вираженість апоптозу. Дослідження адаптації новонароджених дітей продемонстрували мінімальну кількість випадків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії серед новонароджених пацієнтів від матерів, які отримували гормонотерапію, що дозволяє говорити про нейропротекторний ефект прогестерону на внутрішньоутробну дитину [5].

Таким чином, поєднання анкіолітичного ефекту прогестерону, який забезпечує гестаційну адаптацію ЦНС матері з його нейропротекторною дією на ЦНС плода, дозволяє зробити висновок про можливість урахування вказаних ефектів при проведенні гестаційної фармакотерапії. З тих позицій гормонотерапія прогестероном є патогенетично обґрунтованою в ранні терміни вагітності.

У дослідженні Т.В. Куріліної [2] продемонстровано, що у новонароджених, матері яких отримували гестагенні препарати у комплексі зберігаючої терапії, порівняно з традиційною токолітичною терапією, у перші дні життя спостерігалась деяка дисфункція глутатіонової системи, однак, отримані в цій групі дані мембранодеструктивних процесів найбільш подібні до показників немовлят, народжених здоровими матерями. На 7-10-ий день у цих дітей відбувалось включення механізмів компенсації гомеостатичних зсувів на відміну від дітей, матері яких не отримували корекції гормонального балансу на початку вагітності.

Глибоке знання фармакокінетичних властивостей прогестагенів необхідне для правильної оцінки ефективності різних форм препарату і очікуваного клінічного результату від їх застосування. Доза, форма випуску, шлях введення і носій активної речовини впливають на фармакокінетику і, в кінцевому результаті, на клінічний результат.

Зростання частоти вагітності у жінок з лейоміомою матки (до 12%) та наявність у них низки ускладнень упродовж гестаційного періоду обумовлює актуальність нашого дослідження [1].

■ МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення ефективності застосування вагінальної форми мікронізованого прогестерону Прогинорм Геста та оральної форми Прогинорм Ово щодо попередження ускладнень у вагітних жінок з лейоміомою матки.

■ МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням знаходилось 117 вагітних жінок, з них 67 – з лейоміомою матки. До першої групи увійшли 27 жінок з лейоміомою матки, вагітність у них велась згідно з чинними нормативними документами, до другої – 40 жінок з лейоміомою матки, які отримували Прогинорм Ово та Прогинорм Геста (Леон, Іспанія). Контрольну групу склали 50 вагітних здорових жінок. Визначення естрадіолу (E_2), естріолу (E_3), Пг, тестостерону загального ($T_{\text{заг}}$), секстероїдв'язуючого глобуліну (ССЗГ), дегідроепіандростерону (ДЕА), пролактину (Прл) та кортизолу (К) проводилось електрохемілюмінесцентним імуноаналізом "ECLIA" та імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми "Immunotech". Ультразвукове дослідження та доплерометрію проводили на ультразвуковому апараті Aloka SSD-2000. Визначали індекс резистентності (PI), пульсаційний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення (СДС) у маткових і спіральних артеріях та судинах трофобласту. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою стандартних методів описової та категоріальної статистики (С. Гланц, 1999) та пакету сертифікованих програм Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США).

Показами до призначення прогестерону у I триместрі вагітності було не тільки діагностоване зниження його вмісту у периферичній крові, але й співвідношення E_2 /Пг не менше 1,5, що свідчить про дисбаланс гормональної продукції. При менших значеннях індексу E_2 /Пг призначення гестагенів не доцільне, так як надмір гормонів викликає зміни системи гемостазу з розвитком тромбофілії, що може поглиблювати загрозу переривання вагітності та відшарування хоріона [6]. Надмір прогестерону гальмує вироблення β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну трофобластом, що в подальшому проявляється розвитком дисфункції плаценти [4].

У виборі препарату керувались його максимальною схожістю з ендогенним гормоном жовтого тіла. Перевагу віддали мікронізованому Пг Прогинорм Ово 200 мг (для перорального введення) та Прогинорм Геста 200 мг (для інтравагінального введення). При загрозі передчасних пологів (ПП) застосовували Прогинорм Ово 400 мг перорально (200 мг на один раз прийому через кожні 12 годин) та Прогинорм Геста 400 мг вагінально у поєднанні з терапією β -адреноміметиками (1-2 доби), надалі – тільки Прогинорм 400 мг на добу до зникнення симптомів. Після зникнення симптомів загрози ПП дозу знижували до 200 мг на добу.

Препарати прогестерону для інтравагінального введення створюють клінічно ефективні концентрації в матці, незважаючи на невисокий рівень гормону в плазмі крові, що пояснюють накопиченням гормону у високих концентраціях саме в ендометрії. Це явище пояснюють «ефектом першого проходження через матку» – накопиченням препарату через багату вену та лімфатичну системи. Крім того, підтримується стабільна концентрація Пг між введеннями. Вагінальні форми прогестерону мають кращу переносимість і меншу кількість побічних дій. Проте, за наявності обмежень для введення вагінальної форми призначали Прогинорм Ово перорально, тому що ця форма забезпечує швидку дію і 100% біодоступність лікарської речовини, ефективність при наявності кров'янистих виділень та є доцільною при кольпітах. До того ж, слід наголосити на економічній доступності препаратів Прогинорм Ово та Прогинорм Геста.

Окрім того, починаючи з 16 тижнів вагітним з лейоміомою матки кожних 2-3 тижні призначали курси аспірину 75 мг та дезагрегантів тривалістю 14 днів.

■ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізувавши особливості перебігу I триместру (таблиця 1), констатуємо факт, що у контрольній групі вагітність перебігала з ускладненнями тільки у 4,0% жінок, у другій групі – 15,0%, у першій групі – у 94,7% (рис. 1), що з великою достовірністю відрізняється від вище зазначених груп ($p < 0,0001$).

Аналіз структури репродуктивних втрат у жінок з лейоміомою матки показав, що переважна їх більшість відбулась до 8 тижнів вагітності, найменша кількість в терміні гестації 9-12 тижнів ($p < 0,05$). У жінок, які отримували препарат Прогинорм Ово та Прогинорм Геста у I (1,5%) випадку відбувся самовільний аборт у терміні 5-6 тижнів. Нами виявлена кореляційна залежність між станом здоров'я жінок з лейоміомою до вагітності та частотою репродуктивних втрат у I триместрі: $r = 0,63$ ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Особливості перебігу I триместру вагітності у жінок з лейоміомою матки, абс. ч. (%)

Характеристика ускладнень	Контрольна група (n=50)	I група (n=27)	II група (n=40)
Загрозливий аборт	–	18 (66,7%)	3 (7,5%)
Самовільний аборт	–	4 (14,8%)	1 (2,5%)
Припинення розвитку ембріона	–	3 (11,1%)	–
Ранній гестоз	2 (4,0%)	3 (11,1%)	1 (2,5%)
Гестаційний Діабет	–	1 (3,7%)	–

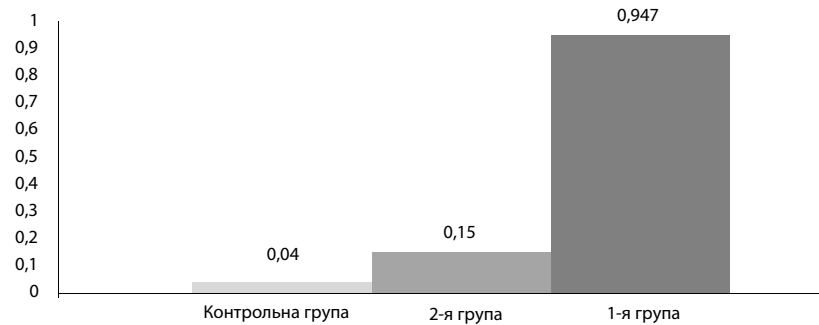


Рис. 1. Частота ускладнень I триместру вагітності

Нами вивчений гормональний профіль вагітності у жінок з лейоміомою матки у 7-8 та 11-12 тижнів вагітності (таблиці 2, 3).

Проведені дослідження демонструють прогресивне зростання у сироватці крові жінок всіх обстежуваних груп Прл, ПЛ, E_2 , E_3 , Пг, ДЕА, К, $Tc_{зар}$, ССЗГ ($p < 0,05$) зі збільшенням терміну вагітності. У терміні 7-8 тижнів у жінок з лейоміомою матки другої групи вміст жодного гормону не відрізнявся від контрольної групи ($p > 0,05$), тоді як у першій групі ПЛ, E_2 , E_3 , Пг, ССЗГ були відмінними від групи контролю. Концентрації у сироватці крові ДЕА і К не мали відмінностей між групами ($p > 0,05$), що свідчить про нормальну адаптацію до вагітності у I триместрі

Таблиця 2
Гормональна характеристика жінок з лейоміомою матки у 7-8 тижнів вагітності, $M \pm m$

Показник	Групи жінок		
	I (n=27)	II (n=40)	контрольна (n=50)
Прл, нг/мл	48,78±5,36** $p < 0,01$	28,30±2,31* $p < 0,05$	23,70±2,70
ПЛ, нмоль/л	4,67±0,47** $p < 0,05$	7,07±0,78 $p < 0,05$	7,61±1,22
E_2 , нмоль/л	2,13±0,68** $p < 0,05$	4,03±0,52* $p < 0,05$	4,00±0,34
E_3 , нмоль/л	1,09±0,03** $p < 0,01$	1,23±0,33* $p < 0,05$	1,32±0,07
Пг, нмоль/л	43,37±5,97** $p < 0,05$	67,07±9,61* $p < 0,05$	66,33±7,23
ДЕА, нг/мл	1141,0±171,80	1107,0±232,47	1050,0±241,51
$Tc_{зар}$, нмоль/л	1,40±0,14	1,38±0,40	1,30±0,33
ССЗГ, нмоль/л	200,91±38,17** $p < 0,05$	302,5±33,22	303,11±49,80
К, нмоль/л	278,90±78,09	236,07±28,33	221,00±50,83

Примітка:
* – відмінність достовірна відносно першої групи;
** – відмінність достовірна відносно контрольної групи.

Таблиця 3
Гормональна характеристика жінок з лейоміомою матки у 11-12 тижнів вагітності, $M \pm m$

Показник	Групи жінок		
	I (n=27)	II (n=40)	контрольна (n=50)
Прл, нг/мл	70,30±6,07** $p < 0,01$	40,90±4,91* $p < 0,05$	38,17±4,19
ПЛ, нмоль/л	27,10±2,98	35,30±6,00	33,25±3,99
E_2 , нмоль/л	6,45±0,83** $p < 0,01$	8,97±0,99*	9,78±1,26
E_3 , нмоль/л	2,71±0,33** $p < 0,01$	4,37±0,52* $p < 0,05$	4,23±0,96
Пг, нмоль/л	62,32±9,35** $p < 0,01$	87,76±10,16* $p < 0,05$	98,41±10,57
ДЕА, нг/мл	1085,00±141,05	979,07±146,86	986,07±167,63
$Tc_{зар}$, нмоль/л	1,56±0,45	1,66±0,19	1,65±0,18
ССЗГ, нмоль/л	231,17±27,74** $p < 0,05$	322,2±35,44* $p < 0,05$	322,09±54,76
К, нмоль/л	401,47±56,14** $p < 0,05$	368,01±40,48	336,78±34,03

Примітка:
* – відмінність достовірна відносно першої групи;
** – відмінність достовірна відносно контрольної групи.

надниркових залоз жінок з лейоміомою матки незалежно від лікувальної тактики. Порівнюючи вміст досліджуваних показників у жінок з лейоміомою матки, слід відмітити достовірну різницю у концентраціях в сироватці крові ПЛ, E_2 , E_3 , прогестерону у пацієток першої та другої груп ($p < 0,05$).

Ситуація змінюється у 11-12 тижнів вагітності. Гормональний профіль у жінок з лейоміомою матки, які із залученням препаратів Прогінорм Ово та Прогінорм Геста отримали лікування у I триместрі вагітності за жодним з визначуваних показників не відрізнявся від контрольної групи ($p > 0,05$), на відміну від жінок першої групи (рисунок 2). Крім того вміст E_2 , E_3 , ССЗГ достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся у жінок першої та другої груп.

Нами досліджено, що одноразове виявлення концентрації прогестерону менше 19,2 нмоль/л в період до завершення 8-го тижня вагітності дозволяє прогнозувати аборт у 81,0% випадків. При вагітності на більш пізніх термінах погранична величина для прогнозування неправильного розвитку вагітності становить 64 нмоль/л. Концентрація прогестерону більше 140 нмоль/л вказує на правильний розвиток вагітності. У жінок, в яких відбувся аборт середня концентрація прогестерону складала 38,27±4,97 нмоль/л і в жодній не перевищувала 62 нмоль/л. Отже, достатній рівень прогестерону є важливим фактором, який визначає неускладнений розвиток ембріона у жінок з лейоміомою матки. Концентрація прогестерону в сироватці крові менше 45 нмоль/л значною мірою віщувала нежиттєздатну вагітність у обстежуваних жінок (88,6% чутливість; 87,5% специфічність).

Під час вагітності кровообіг через дітородний орган піддається значним змінам. Кровоплин при високому тиску і малому об'ємі перетворюється у кровообіг з низьким тиском і великим об'ємом. Наприклад, на 5-му тижні вагітності через матку протікає 77 мл крові за одну хвилину, а на 10-му кровоплин зростає більше, ніж у 2 рази. Зміни кровообігу переслідують одну принципову мету – забезпечення киснем і відповідними поживними речовинами, необхідними для розвитку вагітності. Дослідження за методикою Допплера, починаючи з 10-го тижня, показують явне зниження РІ та ПІ, при тому незначно знижується показник СДС.

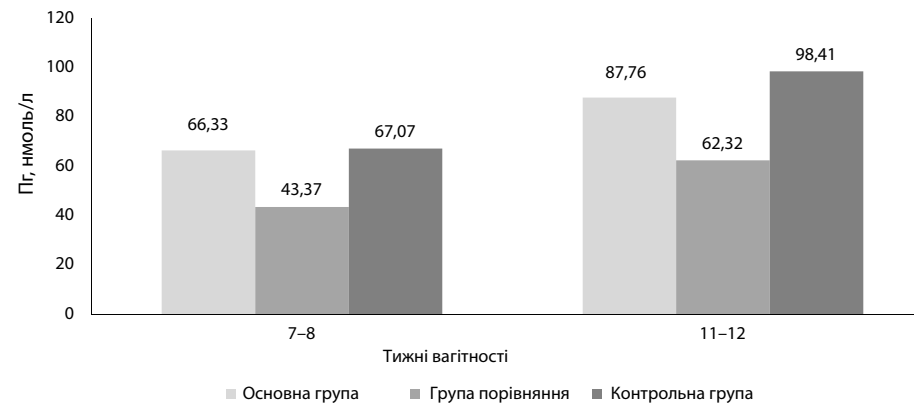


Рис. 2. Вміст прогестерону у крові обстежуваних жінок

Проаналізовано кровообіг у маткових, спіральних артеріях і судинах, які знаходяться безпосередньо під трофобластом до та після проведеного лікування у 27 вагітних з лейоміомою матки першої та 30 вагітних другої групи (таблиця 4).

У ході пропонованого нами способу ведення I триместру у жінок з лейоміомою матки статистично достовірні сприятливі для розвитку вагітності зміни параметрів кровообігу у вигляді показників PI та ПІ були виявлені у відношенні спіральних артерій та судин трофобласта. У першій групі після проведеного лікування зазнав змін тільки один з показників: СДС в маткових артеріях ($p < 0,05$).

Таблиця 4
Кровообіг в окремих судинах у вагітних з лейоміомою матки, $M \pm m$

Судини	Параметри	I група (n=27)		II група (n=30)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Маткова артерія	PI	0,90±0,10	0,86±0,16	0,99±0,13	0,83±0,13
	ПІ	3,04±1,98	2,28±1,08	2,90±0,44	2,40±0,90
	СДС	7,72±2,83	5,29±2,49* $p < 0,05$	7,27±1,09	7,15±2,50
Спіральні артерії	PI	0,75±0,15	0,77±0,15	0,86±0,16	0,72±0,17* $p < 0,01$
	ПІ	2,09±1,59	1,65±0,64	2,20±0,73	1,44±0,97* $p < 0,01$
	СДС	6,70±1,81	4,05±1,58	7,60±1,06	3,02±0,39* $p < 0,01$
Судини трофобласта	PI	0,71±0,35	0,93±0,17	0,70±0,08	0,53±0,04* $p < 0,05$
	ПІ	1,54±0,45	0,93±0,49	1,39±1,17	0,95±0,12* $p < 0,05$
	СДС	2,54±0,74	3,11±1,21	2,77±0,30	2,71±0,84

Примітка. * – відмінність достовірна відносно показників до та після лікування в межах групи.

Під впливом проведеної терапії у жінок покращилось самопочуття, нормалізувався настрій, знизився тонус матки, зник чи значно зменшився біль в животі, припинились кров'яністі виділення. У результаті проведеного лікування вдалось зберегти вагітність у 39 жінок з лейоміомою матки (97,5%), які отримували препарати Прогінорм Ово та Прогінорм Геста. Побічні ефекти препарату в ході дослідження не зареєстровані.

У жінок I групи, у яких I триместр вагітності перебігав із загрозою викидня, підтвердженою даними УЗД (гіпертонус матки, ретрохоріальна гематома, інколи - кров'яністі виділення з піхви), у 63% випадків вона збереглась і на пізніх термінах, у 77% випадків виявлені гістологічні ознаки плацентарної недостатності і майже у половини – прееклампсія різного ступеня тяжкості. У групі без прогестерону загроза переривання вагітності і ПП у подальшому спостерігались у 85% жінок. У 81% відмічались ознаки дисфункції плаценти, які супроводжувались затримкою росту плода у третини вагітних. Практично у всіх жінок знадобилась інфузія β-адреноміметиків.

Щорічно у світі народжується майже 15 млн. недоношених дітей, що за даними світової статистики – це кожна дев'ята дитина. У США – це кожна восьма дитина, при тому, що США витрачають щорічно 26 млрд. доларів на попередження ПП. Більше мільйона недоношених дітей гинуть у перший тиждень життя, 50% решти стають глибокими інвалідами [7,8].

Для лікування загрози ПП у нашій країні традиційно використовують β-адреноміметики. Проте, велика кількість серйозних побічних ефектів цього препарату, які проявляються не тільки у матері, але й у плода і новонародженого, викликає серйозне занепокоєння лікарів і спонукає до пошуку більш безпечних заходів. Тому світова медична спільнота рекомендує значно скоротити застосування β-адреноміметиків у вагітних по причині вираженості побічних ефектів і використовувати їх тільки з метою короткотривалої пролонгації вагітності, за час якої пацієнтці проводиться профілактика респіраторного дистрес-синдрому плода.

За сучасними уявленнями, ідеальним має бути токолітик, ефективний у терміні гестації 23-28 тижнів, який потребує низьких доз для досягнення ефекту, з мінімальними побічними ефектами і чіткими показами до застосування. Відповідає тим вимогам Прогінорм Ово та Прогінорм Геста.

У 63 жінок у терміні вагітності 28-33 тижні вивчали вплив Пг у III триместрі вагітності, з яких 20 – з групи контролю і 43 вагітні жінки з лейоміомою матки та загрозою ПП. Усі вагітні, які поступили із загрозою ПП були розподілені на дві підгрупи. Вагітним першої підгрупи (22 жінки) призначався β-адреноміметик гексопреналін (за схемою), другій підгрупі (21 жінка) – гексопреналін та Прогінорм ОВО 400 мг перорально (200 мг на один раз прийому через кожні 12 годин) і Прогінорм Геста 400 мг вагінально. Вагітні першої підгрупи в результаті проведеного лікування у 27% випадків потребували повторних інфузій гексопреналіну, загроза переривання поновилась через 2-3 тижні, у зв'язку з чим вагітні повторно отримували β-адреноміметики.

У вагітних жінок з лейоміомою матки, які у зв'язку із загрозою ПП отримували Прогінорм Ово та Прогінорм Геста разом із β-адреноміметиками позитивний ефект був досягнутий у 90,5% випадків і тільки двом вагітним (9,5%) була потрібна повторна інфузія гексопреналіну.

Отже, застосування Прогінорм Геста і Прогінорм Ово для лікування загрози ПП у поєднанні з довшим введенням β-адреноміметиків призводить до більш швидкого і тривалого досягнення токолітичного ефекту, у 9,5 разів знижуючи необхідність їх повторних інфузій, зменшуючи небезпеку розвитку серцево-судинних ускладнень у матері і плода та терміни перебування на стаціонарному лікуванні. Водночас, не було виявлено жодного негативного впливу на перебіг пологів та післяпологового періоду ($p < 0,05$), зокрема, частоти післяпологових кровотеч. Позитивний вплив спостерігають також і на перебіг неонатального періоду: крім зменшення частки недоношених новонароджених ($p < 0,01$), застосована схема зменшує ризик ішемічних та інфекційних ускладнень (рисунки 3).

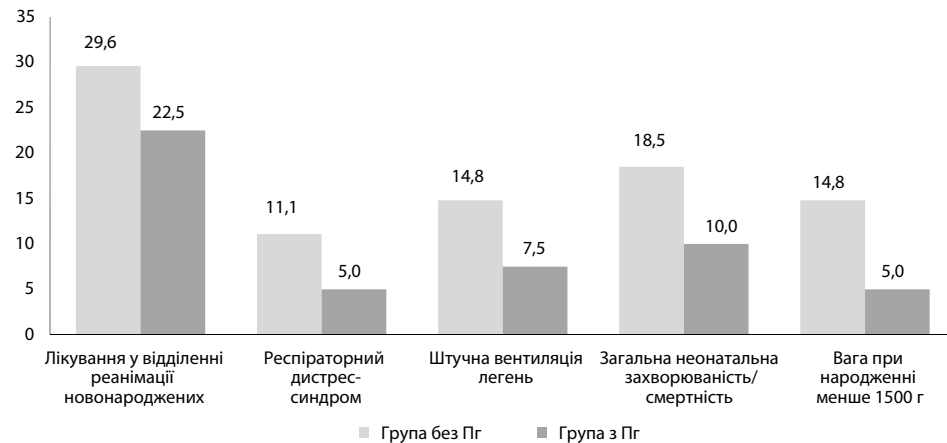


Рис. 3. Вплив лікування прогестероном на неонатальні наслідки

ВИСНОВКИ

1. При дослідженні гормонального профілю вагітних з лейоміомою матки слід враховувати як абсолютні значення стероїдних гормонів, так і їх співвідношення (E_2 /Прогестерон). Гормональний моніторинг доцільно проводити щотижня з урахуванням показників нормально прогресуючої вагітності до терміну 12-14 тижнів.
2. Загроза переривання вагітності у I триместрі у жінок з лейоміомою матки значно погіршує перебіг вагітності і прогноз для новонародженого. Включення препаратів Прогинорм Ово та Прогинорм Геста до складу комплексної терапії загрози переривання вагітності призвело до значного покращення її подальшого перебігу. При застосуванні прогестерону до 16 тижнів вагітності в 1,5 рази знизилась частота загрози переривання вагітності у другій половині і в 2 рази – необхідність призначення β -адреноміметиків. Тривале застосування прогестерону дозволило в 2,6 рази знизити частоту загрози передчасних пологів і в 7 разів зменшити частоту використання β -адреноміметиків.
3. Імунологічно асоційовані антиабортивні ефекти прогестерону зумовлюють високу ефективність препарату Прогинорм Ово та Прогинорм Геста в терапії невиношування вагітності у жінок з лейоміомою матки та створюють умови для зниження медикаментозного навантаження, так як дозволяють зменшити дози найбільш вживаних препаратів: седативних, спазмолітичних, токолітичних. Необхідно також заакцентувати на ефективності застосування Прогинорм Ово перорально при кров'янистих виділеннях.
4. Висока ефективність, добра переносимість, економічна адекватність і задоволення пацієнток результатами лікування препаратами Прогинорм Геста та Прогинорм Ово дозволяють рекомендувати Прогинорм Ово та Прогинорм Геста до використання при невиношуванні вагітності у жінок з лейоміомою матки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Добрякіні пухлини матки та яєчників у вагітних / Л.Б.Маркін та ін.. – Львів, 2016. – 84с.
2. Куріліна Т.В. Стан глутатионової антиоксидантної системи у доношених немовлят, народжених від матерів зі звичним невиношуванням вагітності ендокринного генезу / Т.В. Куріліна // Перинатология и педиатрия. – 2008. – №1 (25). – С. 27-30.
3. Gleicher N. Estradiol/progesterone substitution in the luteal phase rates in stimulated cycles – but only in younger women / N. Gleicher, T. Brown // Early Pregnancy. – 2010. – Vol. 40, №1 – P. 64-73.
4. Goldman J.A. First trimester bleeding in clinical IVF pregnancies / J.A. Goldman, J. Ashkenazi, D.Dicker // Human Reproduction. – 2017. – Vol. 96. – P. 807-809.
5. Goldstein S.R. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester / S.R. Goldstein // Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 184, №2. – P. 294-297.
6. Meade T.W. Hormone replacement therapy and haemostasis function / T.W. Meade. – Trombosis and Haemostasis. – 2017. – Vol. 78, №1. – P. 765-769.
7. Nillius S.J. Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal, or intramuscular administration of progesterone / S.J. Willius, E.D. Johansson // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 1110. – P. 470-477.
8. Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis / D. Cornet, S. Alvarez, J.M. Antoine et al. // Human Reproduction. – 2016. – Vol. 105. – P. 291-293.
9. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population / I.M. Hoesli, I. Walter-Gobel, S. Tereanli, W.Holzgreve // Am. J. Med. Genet. – 2016. – Vol. 301, №2. – P. 106-109.
10. The early luteal phase in successful and unsuccessful implantation after IVF / L. Nylund et al. // Human Reproduction. – 2016. – Vol. 205. №1 – P. 40-42.

Два шляхи — два вірних рішення!

Європейський
мікронізований
прогестерон

MADE
IN EU



ПЕРОРАЛЬНО

При загрозі передчасних пологів	400 мг кожні 6-8 годин до зникнення симптомів
Після зникнення симптомів загрози передчасних пологів	200 мг 2-3 рази на добу до 36 тижня вагітності
При недостатності лютеїнової фази (передменструальний синдром, порушення менструального циклу, передменопауза, фіброзно-кістозна мастопатія)	200-300 мг на добу з 17-ї по 25-ту добу циклу



ВАГІНАЛЬНО

При загрозі викидня або для профілактики звичного викидня	100-200 мг кожні 12 годин
Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю в динаміці передчасних спонтанних пологів в анамнезі до 36 тижня вагітності	200 мг на добу ввечері перед сном
При частковій недостатності лютеїнової фази (дисрегуляція, порушення менструального циклу)	200 мг на добу протягом 10 днів з 17-ї по 25-ту добу циклу

ПРОГИНОРМ ОВО (PROGINORM OVO, Склад. Діюча речовина: мікронізований. 1 капсула містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Гормональний. Пероральний, мікронізований, прогестерон. 1. Загроза передчасних пологів, порушення менструального циклу (дисрегуляція, аменорея), фіброзно-кістозна мастопатія, передменструальний синдром. 2. Застосування в клініці (у підтримці) в естрогенно-прогестинній терапії при недостатності. 3. Аменорея. 4. Профілактика звичного викидня або загрози викидня на фоні недостатності лютеїнової фази. **Протипоказання.** Порушення чутливості до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підвищення або підтримання кров'яної тиску або емоційного стану. Підвищення вагітності, інфекції, інфекції або інфекційний аборт. Тромбофобія. Тромбоемболічний порушення. Кровооток у мозку. Порушення. Прогестерон ОВО вживається тільки за рецептом лікаря. Реєстраційне посвідчення: UA15255-01-01, UA15255-01-02. Термін дії посвідчення: з 21.06.2016 по 21.06.2021. Наявність МДЗ № 790 від 26.04.2016.

Детальні інструкції при фармакологічній активності, клінічні дослідження, способи застосування та дози, побічні реакції, взаємодія з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші види взаємодій містяться в повній інструкції для медичного застосування. Ця інформація призначена тільки для фахівців (лікарів). Складено для друку в квітні 2015 р.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Прогестерон Ово. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Прогестерон Геста.



Завантаження
ЗІТ «ФАРМЛІДА»
Львівська Республіка, м. Львів, вул. Майстрів, 9, LT-02189

Виробник
LABORATORIOS LEON FARMA S.A.
Платіно Індустріаль Навейра, вул. Ла Вальєра діе, Вільямадіра, Леон, Іспанія

Представництво в Україні
ТОВ «ФармЛіда Україна»
Адреса: 07300, Київська обл., м. Вінниця, вул. Шолохова, 1, тел./факс: +38 044 494 22 35.