

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

2018, том 8, № 1

Восточная
Европа

Reproductive health. Eastern Europe
International scientific journal

2018, volume 8, № 1

Любить – это находить в счастье другого
свое собственное счастье.

Готфрид Лейбниц



Актинии (морские анемоны)
не случайно называются «цветы моря».
Они имеют стебель и венчик,
а их необычной форме и разноцветной
окраске позавидуют даже самые яркие «земные» цветы.

В.В. Камінський, Коноплянко В.В., Шалько М.Н, Ратушняк Н.Я.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

УДК 618.39-08

В.В. Камінський^{1,2}, Коноплянко В.В.¹, Шалько М.Н.^{1,2}, Ратушняк Н.Я.^{1,2}¹ Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика² Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медициниV. V. Kaminsky^{1,2}, V. V. Konoplyanko¹, M. N. Salko^{1,2}, N. Ya. Ratushniak^{1,2}¹ Department of obstetrics, gynecology and reproductology NMAPE P. L. Shupyk² Kyiv city center of reproductive and perinatal medicine

Сучасні підходи в лікуванні невиношування вагітності

Modern approaches in habitual noncarrying of pregnancy treatment

Резюме

У статті представлені результати вивчення ефективності препарату Прогінорм Ово та Прогінорм Геста у схемах комплексної терапії загрози переривання вагітності та загрози передчасних пологів. Було проаналізовано 290 випадків вагітностей із загрозою переривання чи загрозою передчасних пологів в різних термінах. Групи жінок були репрезентативні за віком, паритетом, місцем проживання, соціальним статусом та станом соматичного здоров'я.

Проведено порівняння ефективності у схемі лікування оральної форми натурального мікронізованого прогестерону Прогінорм ОВО 100 мг, 200мг та вагінальної форми Прогінорм ГЕСТА 100 мг, 200мг з індивідуальним підбором лікувальної дози від 200мг до 400мг на добу. Спосіб введення обраний враховуючи наявні чи відсутні зміни мікроценозу піхви, всмоктувальної функції кишечника та як індивідуальний вибір вагітної без патологій даних систем організму. Порівняно схеми лікування невиношування та загрози передчасних пологів (ЗПП) які склали групи дослідження, та контрольної групи, в якій було призначено комплексну терапію, що включала спазмолітики, токолітичні препарати, седативні засоби та вітамінотерапію без призначення препаратів прогестерону.

Підбір дози залежав від клінічної симптоматики та результатів обстежень. Жінкам, у яких, окрім скарг на ниючі чи переймоподібні болі внизу живота, були наявні кров'яністі виділення із статевих шляхів або підтверджена ділянка відшарування, наявна ретрохоріальна чи ретроамніотична гематома, чи вкорочення шийки матки менше 25мм, а також при підтвердженні недостатності прогестерону біохімічно чи за кольпоцитологією обиралась стартова доза 400мг на добу із подальшим зниженням дози після зменшення ознак загрози до 200мг на добу. Доза розподілялась на два прийоми через 12 год зменшення дози проводилось поступово спочатку до 300мг на добу і тільки після 3-5 днів до 200мг на добу. Як стартову дозу 200мг на добу у два прийоми через 12 год призначали жінкам із безсимптомним виявленням ЗПВ та вагітним тільки із скаргами без наявності органічних змін чи передчасні пологи (ПП).

У процесі лікування спостерігали швидший регрес клінічної симптоматики у групах дослідження. На 3 добу лікування зниження больових відчуттів відзначали майже половина жінок, що застосовували Прогінорм ОВО та Прогінорм ГЕСТА, в той же час у досліджуваних без включення препарату прогестерону даний показник становив 25,6%. Вищу ефективність та швидший ефект лікування за основними 93 ознаками проведеної терапії (відсутність прогестерону в крові, вкорочення шийки матки чи її подовження, зменшення діаметру внутрішнього ві-

чка та зникнення гіпертонусу матки) відзначався у жінок при застосуванні вагінальної форми Прогінорм ГЕСТА.

Комплексна терапія загрози переривання вагітності та загрози передчасних пологів із використанням оральної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону має високий терапевтичний ефект, добре переноситься, сприяє меншому періоду перебуванню в стаціонарі та перебуванню вагітної жінки в напруженому психо-емоційному стані у зв'язку з виникненням загрози для її вагітності. Наявність у препараті оральної та вагінальної форми дозволяє індивідуально підійти до кожного випадку загрози переривання вагітності чи передчасних пологів із урахуванням супутніх патологій та зручності для пацієнтки, за потреби переходити від однієї форми до іншої, для швидкого насичення організму вагітної прогестероном в умовах гестагенної недостатності з метою ліквідації загрози переривання вагітності чи пролонгування вагітності при загрози передчасних пологів, може бути рекомендована для використання в широкій акушерській практиці.

Ключові слова: мікронізований прогестерон, загроза передчасних пологів, Прогінорм ГЕСТА, вагінальна лікарська форма, Прогінорм ОВО, оральна лікарська форма.

Abstract

The article presents the results of studying the efficacy of Proginorm OVO and Proginorm GESTA in the treatment of end-of-pregnancy threats and the threat of premature childbirth. 290 cases of pregnancy with the threat of interruption or the threat of preterm labor in different terms were analyzed. The women's groups were representative of age, parity, place of residence, social status, and state of somatic health. A comparison of the efficacy in the treatment regimen, oral form of natural micronized progesterone Proginorm OVO 100 mg, 200 mg, and vaginal form Proginorm GESTA 100 mg, 200 mg with an individual selection of a therapeutic dose of 200 mg to 400 mg per day. The method of administration is selected taking into account existing or absent changes in vaginal microocenosis, intestinal absorption function and as an individual choice of pregnancy without pathologies of these body systems. But comparative regimens for the treatment of non-pregnancy and the threat of preterm birth, control group, which included complex therapy, which included antispasmodic, tocolytic drugs, sedatives and vitamin therapy without the use of progesterone drugs. The dose selection depended on clinical symptomatic and test results. Women who, in addition to complaints of aching or restless pains at the abdomen, have bleeding from the genital tract, or a confirmed segment of detachment, there is retrochorial or retroamniotic hematoma, or shortening of the cervix is less than 25 mm, as well as in confirmation of progesterone insufficiency biochemically or for colpocytology, the starting dose was 400 mg per day with subsequent dose reduction, after reducing the signs of the threat to 200 mg per day. The daily dose was divided into two doses, after 12 hours, the dose reduction was carried out gradually, initially up to 300 mg per day, and only after 3–5 days to 200 mg per day. As the starting dose of 200 mg per day in two doses in 12 hours, they were prescribed to women with asymptomatic threat of premature birth detection and pregnant only with complaints without the presence of organic changes in threat of premature birth or threat of premature childbirth. In the course of treatment, a faster regression of clinical symptomatic was observed in the study groups. At the 3rd day of treatment, pain relief was reported by almost half of the women who used Proginorm OVO and Proginorm GESTA; at the same time, the rate for the subjects without progesterone was 25.6%. The higher efficacy and faster treatment effect on the main ultrasonic signs of therapy (no progression of the cervix shortening or its lengthening, decrease in the diameter of the internal cell and the disappearance of the uterine tongue) was observed in women with the application of the vaginal form of Proginorm GESTA. Integrated therapy of the threat of abortion and the threat of premature birth with the use of oral and vaginal forms of micronized progesterone has a high therapeutic effect, well tolerated, contributes to a shorter period of stay in a hospital and the presence of a pregnant woman in a tense

psychoemotional state due to the emergence of a gland for her pregnancy. The results of treatment parameters correspond to the average in the EU. Presence in the preparation of oral and vaginal form allows individually to approach each case the threat of abortion or preterm birth, taking into account the associated pathologies and convenience for the patient, if necessary, to switch from one form to another, for rapid saturation of the body of pregnant progesterone in conditions of gestagen deficiency in order to eliminate the threat of abortion or prolonging pregnancy with the threat of premature birth, and may be recommended for use in a wide midwife practice.

Keywords: micronized progesterone, the threat of termination of pregnancy, Proginorm GESTA, vaginal dosage form, Proginorm OVO, oral dosage form.

■ ВСТУП

Людство довгий час знаходилося в пошуку джерела натурального прогестерону та доставки його в організм жінки як необхідного компонента патогенетичної терапії при прогестерондефіцитних станах особливо у період вагітності. Це вдалося зробити лише у 1935р. Адольфу Бутенанду, автору розробки ін'єкційного масляного розчину прогестерону, за що він отримав Нобелівську премію. Після створення масляного розчину прогестерону з'явилося нове завдання – знайти менш болісний, більш прийнятний для тривалого застосування спосіб доставки (у порівнянні з ін'єкційним масляним прогестероном). Створення синтетичних гестагенів стало певним проміжним етапом на шляху доставки натурального (ідентичного ендогенному) прогестерону в організм. Так, наприклад, дідрогестерон був синтезований у 1961р. Лише через 20 років, у 1980 р., відкрили унікальну технологію мікронізації, яка дозволила забезпечити доставку в організм ідентичного ендогенного прогестерону безін'єкційним способом [7].

Аналіз літературних даних та постановки завдання дослідження

Проблема невиношування вагітності на різних термінах є медико-соціальною проблемою, яка не лише вказує на порушення репродуктивного здоров'я конкретної жінки, а і є показником якості надання медичної допомоги, економічної ситуації в країні та рівня забезпеченості громадян, що призводить до погіршення демографічної ситуації в державі та психо-соматичного стану жінки та подружжя які втратили вагітність. Рішення проблеми невиношування вагітності є одним з пріоритетів сучасної охорони здоров'я.

Щорічно в світі народжується 12–15 млн недоношених дітей, а частота ante-, intra- та перинатальної смертності серед недоношених новонароджених у 15-30 разів перевищує цей показник для дітей, народжених вчасно. Приблизно 50% недоношених новонароджених залишаються глибокими інвалідами (прояви респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньочерепних крововиливів, тяжкої ретинопатії та ін.) [9, 10].

У реалізації синдрому невиношування вагітності бере участь цілий ланцюг патогенетичних факторів. До них відносяться плацентарна дисфункція, істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), інфекційно-запальний процес, імунні реакції та вроджені чи набуті тромбофілії, екстрагенітальні захворювання, нейроендокринні порушення, більшість з яких

супроводжуються гестагенною недостатністю, починаючи ще з етапу прегравідарної підготовки [5, 8]. Найчастіше переривання вагітності відбувається при ендокринних формах невиношування у термін від 7-9 і до 12 тижнів. Передача функції продукції прогестерону від яєчника до екстраембріональних структур (синцитіотрофобласт) і характерне для неї зниження продукції прогестерону називається лютеоплацентарним зсувом [1]. Відомо, що вміст прогестерону в плазмі крові жінок із фізіологічним перебігом вагітності вищий удвічі, у тканинах матки – у 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону і естрадіолу в цитозольних і ядерних фракціях значно вища, ніж при невиношуванні [3]. Основною причиною самовільного переривання вагітності є недостатність жовтого тіла вагітності при первинному зниженні вмісту прогестерону.

Прогестерон розпадається на велику кількість метаболітів. Основні етапи метаболізму – скорочення подвійного зв'язку в C_4 і оксидних групах C_3 і C_{20} , гідроксилювання на рівні C_{16} і C_{21} . Метаболіти кон'югуються сульфатами і глюкуронідами й екскретуються з сечею. Найбільш важливі метаболіти, які циркулюють у крові, – це 17 α -гідроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон і 20-дигідропрогестерон. Біотрансформація прогестерону в дезоксикортикостерон відбувається в основному в нирках і пропорційна концентрації прогестерону в сироватці крові.

У результаті всіх взаємодій натуральний мікронізований прогестерон профілактує затримку рідини в організмі жінки [2]. Слід зазначити, що природні метаболіти прогестерону 5 β -прегненолон, 5 β -прегнадіон мають властивості підсилювати токолітичні ефекти натурального прогестерону, а 5 α -метаболіти, у тому числі 5 α -прегнанолон, зв'язуються з GABA рецепторами головного мозку та чинять нейропротекторну, анксіолітичну і седативну дію. Отже, 5 α і 5 β – природні метаболіти натурального прогестерону – мають токолітичний і анксіолітичний ефекти.

Роль прогестерону у збереженні вагітності загальновідома і ключова в гестаційному процесі. Запліднення яйцеклітини і утворення трофобласта попереджають лізис жовтого тіла. Його структура і гормональна активність підтримуються і стимулюються хоріонічним гонадотропіном. Прогестерон, який виробляє жовте тіло під час вагітності у всьому зростаючій кількості, забезпечує її розвиток і збереження протягом перших 8 тижнів. Після 10-го тижня основним джерелом прогестерону стає трофобласт. Динаміка вмісту прогестерону у крові вагітної характеризується безперервним зростанням від 25 нг/мл на 5-й день вагітності до 130–160 нг/мл наприкінці 38-го тижня. Після цього строку рівень гормону знижується [2].

Прогестерон – один із основних гормонів, що відповідає за збереження вагітності, сприяє посиленню кровоплини в матці, блокує синтез рецепторів окситоцину, транспорт іонів у міоцитах. Тим самим він знижує тонус матки та транспорт іонів кальцію в цитоплазму міоцитів, і завдяки цьому інгібує проходження електричного імпульсу, що ініціює маткові скорочення.

Згідно з останніми науковими даними, прогестерон пригнічує експресію генів, що відповідають за скоротливу активність міометрія, є антагоністом простагландину $F_{2\alpha}$, інгібує активність простагландинів шляхом пригнічення їх попередника – арахідонової кислоти. Основний механізм, що сприяє збереженню вагітності, пов'язаний з імунологіч-

ними особливостями вагітності – прогестерон-індукованим блокуючим фактором (PIBF). Він виробляється у присутності достатньої кількості прогестерону і перешкоджає відторгненню плідного яйця, котре містить чужорідні для матері антигени батька і сприймається як аллотрансплантат [12, 13].

В реакції імунологічного відторгнення плідного яйця беруть участь натуральні кілери, що розпізнають і знищують чужорідні клітини, перетворюючись у лімфокин-активовані клітини. Th₁-лімфоцити запускають каскад продукції прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини, прозапальні інтерлейкін-2, інтерлейкін-12, інтерферон), що руйнують плідне яйце і сприяють його відторгненню. Th₂-лімфоцити виробляють протизапальні цитокіни. Процес імплантації та розвитку плідного яйця оберігається PIBF-фактором, продукція якого, в свою чергу, контролюється ендogenous прогестероном. В присутності достатньої кількості прогестерону реакції імунної системи спрямовані на забезпечення імунологічної толерантності організму матері [13, 14].

Серед показників, що визначають мікроциркуляцію, в тому числі в судинах матки, найважливішими є в'язкість крові, гематокрит, концентрація високомолекулярних білків, адгезія та агрегація еритроцитів та тромбоцитів. Безумовно, універсальним регулювальним фактором мікроциркуляції є оксид азоту (NO). Дефіцит NO веде до порушення судинного тонуусу з розвитком вазоконстрикції, збільшення агрегації тромбоцитів, проліферативних змін в судинній стінці, активації прозапальних цитокінів. Зазначені ефекти й погіршення реологічних властивостей крові призводять до зміни порогу тонічної активності міометрія, наслідком чого може стати втрата вагітності. Прогестерон у свою чергу нормалізує поріг збудження маткових м'язів, попереджає відторгнення ембріона, тобто забезпечує збереження вагітності.

Не дивлячись на величезний перелік факторів ризику невиношування і ПП, доведеними предикторами загрози переривання вагітності є – передчасні пологи в анамнезі, коротка шийка матки, а також високий внутрішньоматковий тиск (великий плід, багатоводдя, багатоплідність, особливо після екстракорпорального запліднення) при неспроможній шийці матки.

Що ж стосується короткої шийки матки (синдром короткої шийки матки), то з точки зору патогенетичного значення, тактики і відношення до цього феномену залишається багато нез'ясованого, аж до того, що сьогодні ми не можемо заперечувати, що коротка шийка матки може бути як ранньою ознакою істмікоцервікальної недостатності (ІЦН), так і самостійним явищем. Тому для пацієнток із синдромом короткої шийки матки терапевтична активність необхідна не в термінах вагітності > 22 тижнів, а 12-18 тижнів – в період активної плацентації.

На сьогоднішній день є переконливе обґрунтування застосування біоідентичного прогестерону з метою зниження ризику ПВ та ПП. Завдяки прямій дії на міометрій, а саме: забезпечення локальної вазодилатації і «спокою» матки.

Використання мікронізованого прогестерону є визнаною лікувальною та профілактичною стратегією, яка включена в міжнародні рекомендації, протоколи ведення жінок в циклах допоміжних репродуктивних технологій і в період вагітності, з доведеною безпекою для матері і плоду.

Наявні дані дозволяють стверджувати, що застосування мікронізованого прогестерону на ранніх термінах вагітності достовірно знижує ризик ПП. Логічним підтвердженням цього положення є включення мікронізованого прогестерону в Рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини (2016) в якості засобу першої лінії терапії у пацієнток з високим ризиком ПП.

І, звичайно ж, поряд із доцільністю проведення гормональної терапії ще не менш актуальним залишається питання вибору найбільш ефективного і безпечного гормонального препарату.

В якості основної гормональної підтримки в період вагітності гормон, який вводиться повинен бути ідентичним тому, що декретується в організмі речовини за хімічною структурою та біологічною дією.

У зв'язку з цим важливою перевагою препаратів мікронізованого прогестерону (зокрема, препарату Прогинорм ГЕСТА та Прогинорм ОВО) є широкий спектр біологічних ефектів, що реалізуються завдяки наявності активних метаболітів. А також, виходячи з правил фармакології, кожний шлях застосування повинен мати свою форму, яка адаптована для даного шляху введення, що і наявно в даному препараті. Незалежно від способу введення мікронізований прогестерон не має антигонадотропної активності і не пригнічує продукцію прогестерону яєчниками, також не має ребаунд-ефекту у разі відміни. Важливою властивістю препарату є відсутність негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обміни, згортання крові, артеріальний тиск; має легку гіпотензивну дію за рахунок антиальдостеронового ефекту.

Також важливим є нагадати про необхідність використання адекватних доз мікронізованого прогестерону на ранніх термінах вагітності, наприклад препарату Прогинорм ГЕСТА і Прогинорм ОВО, який заслуговує на особливу увагу, оскільки дозволений до застосування у пацієнток із клінікою загрози викидня в двох режимах - вагінальному і пероральному, що дає можливість індивідуалізувати вибір режиму застосування в цілях поліпшення якості та доступності надання медичної допомоги в акушерстві в Україні у період складної економічної ситуації в державі та кожній сім'ї зокрема.

Доступна ринкова вартість препарату дає можливість гарантувати можливість його застосування серед всіх верств населення, незалежно від економічної забезпеченості кожної пацієнтки, що у свою чергу гарантує ефект зусиль системи охорони здоров'я зокрема.

■ МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити ефективність застосування оральної та вагінальної форм препарату мікронізованого прогестерону Прогинорм ГЕСТА і Прогинорм ОВО та порівняти їх ефективність в комплексних схемах лікування.

■ МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукове дослідження проводилось на базі Київського міського центру репродуктології та пренатальної медицини. У нього були включені вагітні з точно встановленим терміном гестації, який визначався при ультразвуковому обстеженні. Виключенням були пацієнтки зі встановленими структурними та хромосомними аномаліями плода, а також вагітні трійнею.

Нами проаналізовано 290 випадків вагітності з ознаками загрози переривання від 9 тижнів, в тому числі ІЦН, безсимптомному перебігу вкорочення шийки та загрози передчасних пологів в термінах до 30 тижнів вагітності.

Першу групу обстежуваних склали 100 вагітних із ознаками НВ та ЗПП, яким у схемі лікувальних заходів була запропонована оральна форма натурального мікронізованого прогестерону Прогинорм ОВО 100 мг, 200мг, з індивідуальним підбором лікувальної дози від 200мг до 400мг на добу. Даний спосіб введення обраний враховуючи наявні зміни мікроценозу піхви, відсутність проблем із всмоктувальною функцією кишечника та як індивідуальний вибір вагітної без патологій даних систем організму.

Другу групу склали 100 вагітних з ознаками невиношування та загрози передчасних пологів, у схемі лікування яким запропонована вагінальна форма Прогинорм ГЕСТА 100 мг, 200мг, з індивідуальним підбором лікувальної дози від 200мг до 400мг на добу. Вагінальна форма стала вибором для жінок із нормальними показниками мікроценозу піхви, наявними функціональними розладами шлунково-кишкового тракту, особливо при вкороченні шийки матки та як варіант вибору.

Контрольною групою було 90 вагітних із ознаками невиношування та загрози передчасних пологів, у схемі лікування яких входила комплексна терапія, яка включала спазмолітичні, токолітичні препарати, седативні засоби та вітамінотерапію без призначення препаратів прогестерону.

Групи жінок були репрезентативні за віком, паритетом, місцем проживання, соціальним статусом та станом соматичного здоров'я. Середній вік обстежуваних I групи становив $29,0 \pm 1,5$ року, у II групі – $29,5 \pm 1,4$, в контрольній групі – $28,0 \pm 1,6$ ($p > 0,05$). Щодо паритету, 40 (40%) жінок із I групи були першовагітними, решта мала повторні вагітності. 42 (70%) повторновагітних мали обтяжений акушерський анамнез (самовільні викидні, завмерлі вагітності, медичні аборти), з них у 18 жінок попередня вагітність закінчилась нормальними пологами.

У 28 (28%) обстежуваних II групи дана вагітність була першою, решта жінок мала повторні вагітності, причому у 50 (69%) із 72 в анамнезі були передчасні пологи, самовільні викидні та штучні аборти. У 22 жінок попередня вагітність закінчилась терміновими пологами.

Підбір дози залежав від клінічної симптоматики та результатів обстежень. Жінкам, у яких, окрім скарг на ниючі чи переймоподібні болі внизу живота, були наявні кров'яністі виділення із статевих шляхів або підтверджена ділянка відшарування, наявна ретрохоріальна чи ретроамніотична гематома, чи вкорочення шийки матки менше 25мм, а також при підтвердженні недостатності прогестерону біохімічно чи за кольпоцитологією обирались стартова доза 400мг на добу із подальшим зниженням дози після зменшення ознак загрози до 200мг на добу. Добова доза розподілялась на два прийоми через 12 год зменшення дози проводилось поступово спочатку до 300мг на добу і тільки після 3-5 днів до 200мг на добу. Як стартову дозу 200мг на добу у два прийоми через 12 год призначали жінкам із безсимптомним виявленням ЗПП та вагітним тільки із скаргами без наявності об'єктивних змін ЗПП чи ЗПП.

Контрольну групу склали жінки серед яких 50 (55,6%) жінок були першовагітними, серед повторно вагітних у 18 (45%) жінок мали місце самовільні викидні, завмерлі вагітності, медичні аборти в анамнезі і у 22 (55%) термінові пологи.

Нами вивчався загальний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг вагітності, динаміка стану шийки матки при прогресуванні вагітності. Окрім загально-клінічного обстеження і загально-прийнятих лабораторних досліджень проводилось кольпоцитологічне обстеження мазків із бокової стінки піхви та визначення рівня прогестерону. Також проводився ультразвуковий моніторинг на ранніх термінах вагітності за допомогою сучасного ультразвукового апарату експертного класу. Основними критеріями ЗПП вважали кров'яністі виділення із статевих шляхів, діагностовані за даними УЗД ділянки відшарування плідного яйця на ранніх термінах вагітності, вкорочення шийки матки менше 25мм, відкриття цервікального каналу на 9мм і більше, величину відношення довжини шийки матки до її діаметра на рівні внутрішнього зів'я – 1,16 см. Оцінка ефективності запропонованого лікування проводилась на основі клініко-лабораторного моніторингу стану вагітної і плода, а також порівняльного аналізу результатів вагітності в обстежуваного контингенту жінок, зокрема терміну розродження.

Статистична обробка отриманих даних проводилась параметричними методами з використанням комп'ютерних статистичних програм [4]. Отримані результати вважали достовірними, якщо коефіцієнт достовірності p , який знаходили за таблицею Ст'юдента, був меншим за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Практично всі вагітні під час госпіталізації у всіх групах дослідження скаржилися на ниючі чи переймоподібні болі внизу живота чи попереку, у I-й групі мажучі кров'яністі виділення зі статевих шляхів спостерігали у 40% вагітних, цей показник достовірно не відрізнявся в II-й групі дослідження і становив 34%, у III-й групі жінок із такими скаргами було 28,9%.

У процесі лікування ми спостерігали швидший регрес клінічної симптоматики у I-й та II-й групах дослідження. Так, на 3 добу лікування зниження больових відчуттів відзначали 43% та 48% жінок I-ї та II-ї груп досліджуваних, в той же час у III-й групі цей показник був достовірно нижче ($p < 0,01$) і становив 25,6%. Отримані результати ми пов'язуємо із патогенетичною дією обох форм препарату Прогинорм та реалізацією всіх ефектів мікронізованого прогестерону. На 5-ту добу больові відчуття зникли у 62% і 68% I-ї та II-ї груп відповідно і лише 33,3% вагітних III групи відзначали відносно покращення стану без повного зникнення симптоматики.

Під час проведення біохімічного дослідження крові рівні показників печінкових проб (АЛТ, АСТ, загальний білірубін, непрямий білірубін, загальний білок) та коагулограми (АЧТЧ, фібриноген, фібрин, тромбіновий час) в обох групах дослідження знаходилися у рамках референтних значень, а отже можна стверджувати, що порушення функції печінки були відсутні у всіх жінок обох груп.

Основними УЗ-ознаками ефективності проведеної терапії вважали відсутність прогресування вкорочення шийки матки чи її подовжен-

ня, зменшення діаметру внутрішнього вічка та зникнення гіпертонусу матки. У I-й та II-й групах на п'яту - сьому добу у 44% і 56% вагітних дані показники відображали покращення, натомість у III-ї групі тільки у 20% жінок УЗ-ознаки мали тенденцію до покращення, а у 10% жінок показали погіршення ознак ЗПВ чи ПП. Вищу ефективність та швидший ефект лікування у II-й групі можна пояснити унікальною властивістю саме вагінальної форми мікронізованого прогестерону накопичуватися безпосередньо у тканинах, протидіяти скороченням матки та зберігати структуру шийки матки.

Під час подальшого спостереження було встановлено, що у жінок I-ї та II-ї груп пологи в терміні 37 тиж. та більше відбулися в 84% та 81% жінок. У III-ї групі пологи в терміні доношеної вагітності відбулися у 60% жінок.

Ускладнення терапії в обох групах, під час дослідження не спостерігали.

■ ВИСНОВКИ

1. Комплексна терапія загрози переривання вагітності та загрози передчасних пологів з використанням оральної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону має високий терапевтичний ефект, добре переноситься, сприяє меншому періоду перебування в стаціонарі та перебуванню вагітної жінки в напруженому психоемоційному стані у зв'язку з виникненням загрози для її вагітності. Отримані результати лікування відповідають середньостатистичним показникам в країнах ЄС.
2. Наявність у препараті Прогинорм оральної та вагінальної форми мікронізованого прогестерону дозволяє індивідуально підійти до кожного випадку загрози переривання вагітності чи передчасних пологів з урахуванням супутніх патологій та зручності для пацієнтки, за потреби переходити від однієї форми до іншої, для швидкого насичення організму вагітної прогестероном в умовах гестагенної недостатності з метою ліквідації загрози переривання вагітності чи пролонгування вагітності при зазгоді передчасних пологів та може бути рекомендована для використання в широкій акушерській практиці, особливо враховуючи доступну ринкову вартість препарату європейської якості у даний складний економічний період для нашої країни.

■ ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовиченко, Ю.П. Багатоплідна вагітність : навчальний посібник. Ч. II (для викладача) / Ред.: Ю.П. Вдовиченко, Н.Г. Гойда, О.М. Юзько. – К.: 2011. – 360 с.
2. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Стулева Н.С., Машкова Т.М. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 2. – С. 79–88.
3. Краснопольский, В.И. Современные проблемы многоплодной беременности / В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, М.В. Капустина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 79–81.

4. Лапач, С.Н., Чубенко, А.В., Бабич, П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион. – 2000. – 320 с.
5. Майоров, М.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике // Провизор. – 2004. – № 7. – С. 26–29
6. Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – № 16 (2). – (CD003511.)
7. Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение. Практикующий врач. – 2004. – Вып. 3. – С. 5.
8. Goldenberg, R.L., Iams, J.D., Mercer, B.M., et al. "The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births." Am J Public Health 88 (1998): 233–8.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. "Practice Bulletin No. 127. Management of preterm labor." Obstet Gynecol 119 (2012):1308–13.
10. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva. World Health Organization (2007).
11. Salazar, E.L., Calzada, L. "The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion." Gynecol Endocrinol 23.4 (2007): 222.
12. Szekeres-Bartho, J., Kilar, F., Falkay, G., et al. "Progesterone – treated lymphocytes of healthy pregnant women release, a factor inhibiting, cytotoxicity and prostaglandin synthesis." Am J Reprod Immunol 9 (1985): 15–19.
13. Szekeres-Bartho, J., Barakonyi, A., Par, G., et al. "Progesterone as an immunomodulatory molecule." Jnt Immunopharmacol 1.6 (2001): 1037–48.

E-mail: kagir@ukr.net

Публикуется по изданию «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа» 2018, том 8, № 1 стр. 16–26

Два шляхи — два вірних рішення!

Європейський мікронізований прогестерон

MADE
IN EU



Прогинорм ГЕСТА

Вагінально!

Прогинорм ОВО

Перорально!

ПРОГИНОРМ ОВО (PROGINORM OVO). Склад. Діюча речовина: progesterone; 1 капсула м'яка містить прогестерону 100 мг або 200 мг. **Показання.** Гінекологічні. Порушення, пов'язані з дефіцитом прогестерону, а саме: передменструальний синдром, порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція), фіброзно-кістозна мастопатія, передклімактеричний період. Замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією). Безплідність при лютетіновій недостатності. Акушерські. Профілактика звичного викидня або загроза викидня на фоні лютетіновій недостатності. Загроза передчасних пологів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невадильний або неповний аборт. Тромбофлебіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. Прогинорм ОВО відпускається тільки за рецептом лікаря. Реєстраційні посвідчення: UA/15255/01/01, UA/15255/01/02. Термін дії посвідчення: з 21.06.2016 по 21.06.2021. Наказ МОЗ №478 від 28.04.2017.

ПРОГИНОРМ ГЕСТА (PROGINORM GESTA). Склад. Діюча речовина: progesterone. **Показання.** Зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютетіновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютетінової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин). Профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютетіновій недостатності. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних спонтанних пологів в анамнезі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Тяжкі порушення функцій печінки. Підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів. Недіагностовані вагінальні кровотечі. Невадильний або неповний аборт. Тромбофлебіт. Тромбоемболічні порушення. Крововилив у мозок. Порфірія. Прогинорм Геста відпускається тільки за рецептом лікаря. Реєстраційні посвідчення: UA/15254/01/01, UA/15254/01/02. Термін дії посвідчення: з 21.06.2016 по 21.06.2021. Наказ МОЗ №478 від 28.04.2017.

Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості містяться в повній інструкції для медичного застосування. Цей носій інформації призначено тільки фахівцям охорони здоров'я. Схвалено до друку в лютому 2018 р.



Заявник
ЗАТ «ФАРМЛІГА»,
Львівська Республіка
м. Вільно, вул. Майстру, 9,
LT-02189

Виробник
ЛАБОРАТОРІАС ЛЕОН ФАРМА С.А.
Полігоно Індустріаль Наватехера,
вул. Ла Вальна б/н, Вільякіламбре,
Леон, Іспанія.

Представництво в Україні
ТОВ «Фармліга Україна»
Адреса: 07300, Київська обл.,
м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1,
Тел./факс: +38 044 494 22 35