

УДК : 618.39-021.3:618.396]-085.35

В.И. Пирогова, С.А. Шурняк

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого (Украина, г.Львов)

ГЕСТАГЕНЫ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ключевые слова: невынашивание беременности, микронизированный прогестерон.

Резюме. Частота преждевременного прерывания беременности в I и II триместрах продолжает оставаться высокой, составляя основу перинатальных потерь, что и определило направление исследований. В статье представлены данные изучения эффективности применения микронизированного прогестерона для интравагинального введения у 30 женщин с маточной одноплодной беременностью и привычным невынашиванием беременности. У женщин, получавших в первом и втором триместре интравагинально натуральный прогестерон, не отмечено ни одного случая прерывания беременности до 22 недель. У 2 из 30 пациенток в сроке 32-33 недели возникла угроза преждевременных родов. Беременность завершилась у 26 пациенток рождением живых доношенных детей массой от 3000,0 до 3450,0 г. Проведенное исследование демонстрирует, что интравагинальный путь введения прогестерона клинически эффективен в купировании угрозы прерывания беременности. При своевременно начатой терапии удается пролонгировать беременность до срока 37-38 недель у 86,7 % пациенток с исходным низким уровнем эндогенного прогестерона в сыворотке крови.

ВСТУПЛЕНИЕ

Проблема невынашивания беременности, продолжая оставаться одной из наиболее актуальных в современном акушерстве, особенное значение приобрела в Украине на фоне кризисной демографической ситуации, сложившейся на протяжении последних лет.

Невзирая на значительные успехи, достигнутые в этом направлении, частота преждевременного прерывания беременности в I и II триместрах продолжает оставаться высокой, составляя основу перинатальных потерь [1, 3]. Преждевременные роды, часто являясь следствием некупированной угрозы прерывания беременности или продолжения влияния факторов риска, занимают главное место среди причин неонатальной заболеваемости и смертности, обуславливая 75-95% неонатальных потерь, не связанных с врожденными пороками развития [1].

Несмотря на многочисленные медицинские, социальные и экологические предикторы прерывания беременности, в большинстве случаев невынашивание реализуется через сложные иммуно-гормональные механизмы, среди которых значительную роль играет недостаточность прогестерона [3, 4, 8].

Предупреждение потери беременности стало одной из приоритетных задач перинатальной медицины. Первичная профилактика самопроизвольных аборт и преждевременных родов является наиболее целесообразной, однако в силу социально-экономических и медицинских причин она не всегда является возможной и эффективной. Поэтому вторичные меры предупреждения невынашивания беременности, реализуемые путем медикаментозной терапии в основном тремя группами препаратов – антипростагландинами, β -миметиками и гестагенами, остаются предметом изучения и дискуссии в отношении приоритетности применения, эффективности и безопасности [6].

Первый триместр беременности является наиболее ответственным периодом гестации и во многом определяет ее последующее течение и перинатальные последствия. Медикаментозные интервенции, направленные на сохранение беременности, должны быть максимально обоснованы и целесообразны, чтобы применяемые средства не нарушали сложных гормональных и иммунологических взаимоотношений [8].

Подавляющее большинство лекарственных средств оказывает лечебное действие путем из-

менения деятельности физиологических систем клеток, которые вырабатывались у организма в процессе эволюции. Под влиянием лекарственного вещества в организме, как правило, не возникает новый тип деятельности клеток, лишь изменяется скорость протекания различных естественных процессов. Взаимодействие химических веществ с рецепторами, которые являются макромолекулярными структурами и избирательно чувствительны к определенным химическим соединениям, приводит к возникновению биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте. Выбор пути введения лекарств зависит от способности растворяться в воде или липидах, их действующего вещества, локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания.

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью нескольких механизмов: путем пассивной диффузии через «водные поры» по градиенту концентрации между эндотелиальными клетками капилляров только для солюбилизованных молекул, имеющих массу не более 30 000 дальтон и путем пассивной диффузии через мембраны клеток по градиенту концентрации для липидорастворимых веществ. Кроме того, может иметь место облегченная диффузия через мембраны клеток с помощью специальных носителей: белков-ферментов или транспортных белков, активный транспорт через клеточные мембраны против градиента концентрации с участием транспортных систем и с затратой энергии или пиноцитоз – поглощение внеклеточного материала мембранами с образованием везикул [5]. Правильно выбранный путь введения обеспечивает создание оптимальной концентрации лекарства в организме и скорости наступления эффекта.

Поскольку одной из причин невынашивания беременности является лютеиновая недостаточность, одним из основных элементов терапии, направленной на сохранение беременности, является применение гестагенных препаратов [2, 3, 6]. Прогестерон был синтезирован в 1934 году и с того времени применяется в клинической практике. Одной из особенностей его клинического применения является ограниченное количество путей введения в организм. Однако прогестерон в кристаллической форме не абсорбируется при пероральном применении, поэтому ввиду короткого периода полураспада необходимы ежедневные внутримышечные инъекции масляного раствора. Это обуславливает низкую приверженность пациентов к лечению при длительном инъекци-

онном применении, что связано с дискомфортом и риском развития определенных осложнений. Решение этих проблем шло различными путями, одним из которых является разработка возможности интравагинального введения прогестерона [5].

При пероральном приеме преимущественно наиболее оптимально соблюдается схема лечения пациентами, однако возможно возникновение побочных явлений, таких как тошнота, головная боль, сонливость, при этом рядом исследований установлен значительный разброс в показателях уровня концентрации прогестерона в крови, что объясняется индивидуальными различиями функционирования желудочно-кишечного тракта [4]. При вагинальном пути приема прогестерона наблюдается большая концентрация препарата в матке и более низкая, но стабильная, концентрация в крови [7]. Внутримышечное введение хотя и обеспечивает оптимальные уровни прогестерона в крови, однако сопряжено с риском образования абсцессов и характеризуется меньшей приверженностью пациенток, особенно при необходимости более длительной терапии [7].

После влагалищного введения 100 мг прогестерона максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 6-7 часов и составляет $10,1 \pm 4,7$ мкг/мл. АUC для прогестерона, введенного влагалищным путем (100 мг), составляет $77,16 \pm 49,02$ мкг час/мл. Прогестерон имеет высокое сродство к белкам плазмы – более 90 % находится в связанном состоянии, а именно, 60-80 % – с альбуминами, 20 % – с кортикостероидсвязывающим глобулином и только 1 % – с глобулином, связывающим половые гормоны. После влагалищного введения прогестерон транспортируется непосредственно в эндометрий матки, который является физиологичным местом накопления гормона. Транспортировка прогестерона из влагалища в матку может осуществляться путем прямой диффузии в ткани эндометрия, транспортировки с венозным и лимфатическим кровотоком, в виде облегченной диффузии через мембраны клеток [5].

Концентрации прогестерона в тканях эндометрия, выраженные в мкг/мг белка, более высоки после влагалищного введения, чем после внутримышечного. Прогестерон, введенный влагалищным путем, попадает в систему кровообращения, минуя печеночный метаболизм, при этом период полувыведения прогестерона из сыворотки крови составляет приблизительно 13 часов [5].

Исследования субклеточных процессов, происходящих в гормонозависимых тканях-мишенях под влиянием экзо – и эндогенных гормонов, показали, что механизм действия стероидов отличен

от действия пептидных гормонов. Пептидные гормоны связываются со специальными, чувствительными к ним, рецепторами, расположенными на мембранах клеток, с последующим влиянием на процессы в цитозоле и ядре клетки до возникновения опосредованного эффекта.

В противоположность этому, местный эффект стероидных гормонов реализуется путем пассивной диффузии их в клетки организма. Задерживаясь лишь в клетках чувствительных тканей, они образуют комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокацией в ядро клетки. Таким путем реализуется действие на уровне генетических структур клетки. Это и определяет специфичность эффекта, свойственного данной ткани. Таким образом, знание фармакокинетических свойств гестагенов, и, в частности, интравагинальных форм, совершенно необходимо для правильной оценки эффективности и ожидаемого клинического эффекта.

Оптимальная концентрация прогестерона в организме является важным фактором, который определяет неосложненное развитие беременности. На сегодняшний день доказано, что концентрация прогестерона в сыворотке крови меньше 45 нмоль/л является достаточно достоверным показателем угрозы потери беременности у самопроизвольно забеременевших пациенток [3, 4, 6].

Изложенное выше дало основание провести изучение клинической эффективности и фармакокинетики интравагинального применения микронизированного прогестерона, созданного именно для интравагинального введения (международное и химическое названия: progesterone; прегн-4-ен-3,20-дион (17 α -гидрокси-6 α -метилпрегн-4-ен-3,20-дион)).

Цель исследования

Целью нашего исследования было изучение эффективности применения микронизированного прогестерона для интравагинального введения у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы

Под наблюдением перебувало 30 женщин с маточной одноплодной прогрессирующей беременностью и клиническими проявлениями угрозы невынашивания (болевой синдром, наличие незначительных кровянистых выделений из влагалища). При первичном скрининге алгоритм обследования включал: изучение анамнеза, гинекологический осмотр, трансвагинальное ультразвуковое обследование, общее лабораторное и кольпоцитологическое обследование, исследова-

ние концентрации прогестерона в сыворотке крови, молекулярно-биологическую верификацию генитальных инфекций, бактериоскопическое и бактериологическое исследование влагалищных выделений с регистрацией pH влагалища; кольпоскопию, которые проводили по общепринятым методикам. Дополнительно проводился мониторинг негормональных параметров в сыворотке крови: электролиты, показатели функции почек и печени, параметры системы свертываемости, уровень общего белка. При выявлении инфекций, передающихся половым путем, беременные в исследование не включались.

Динамическое наблюдение предусматривало проведение кольпоцитологического, ультразвукового обследования с интервалом 7 дней после начала лечения (второй визит), в последующем дважды с интервалом 14 дней (третий и четвертый визит), контроль уровня прогестерона в крови во время первого и третьего визита. Наблюдение за течением гестационного процесса проводили до завершения беременности.

Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием лицензионных программ Microsoft Excel 5.0, Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст беременных составлял $26,6 \pm 3,9$ лет (от 18 до 38 лет), из них первобеременных было 10 (33,3 %), повторнобеременных – 20 (66,7%) женщин. Беременность была желанной у всех пациенток, но у 7 (23,3 %) – непланированной.

Нарушение менструального цикла в анамнезе имело место у 14 (46,7 %) беременных в подростковом и репродуктивном возрасте, при этом у 7 (23,3 %) – после неудачного завершения предыдущей беременности. У 5 (16,7 %) первобеременных и 2 (16,7 %) повторнобеременных в анамнезе – лечение по поводу первичного и вторичного бесплодия, у 5 (16,7 %) из которых беременность наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий. В анамнезе у 1 (3,3 %) пациентки был искусственный аборт, у 3 (10 %) – роды доношенными новорожденными, у 16 (53,3 %) – от одного до четырех самопроизвольных выкидышей и/или замершая беременность.

Срок беременности на момент включения пациенток в исследование составлял от 4-5 до 10-11 недель беременности (в среднем – $6,9 \pm 1,8$ недель). На стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности находилось 22 (73,3%) пациентки, 8 (26,7%) наблюдались в условиях стационара на дому. У всех пациенток

основной жалобой были боли внизу живота, у 6 (20 %) – незначительные темно-красные выделения из влагалища.

Учитывая тот факт, что у всех обследованных были показания к прогестеронотерапии, в тому числе, самопроизвольные выкидыши до 12-й недели беременности в анамнезе, беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий, лютеиновая недостаточность до наступления беременности, пациенткам был назначен натуральный прогестерон – таблетки по 100 мг путем интравагинального введения 2 раза в сутки через 12 часов. Необходимо отметить, что дозы препарата в каждом отдельном случае должны устанавливаться индивидуально в зависимости от показаний и ожидаемого терапевтического эффекта. При угрожающем выкидыше рекомендуется введение 50-150 мг прогестерона (1-3 таблетки) 2 раза в день. Препараты других групп у пациенток, включенных в исследование, в период гестации не применялись. Лечение начиналось незамедлительно после установления диагноза угрозы прерывания беременности до достижения полного клинического эффекта.

Оценка течения беременности проводилась на основании данных анамнеза, бимануального гинекологического обследования, трансвагинального ультразвукового исследования, мониторинга изменений концентрации прогестерона в сыворотке крови, данных гормональной кольпоцитологии. У всех пациенток, включенных в исследование, результаты клинико-лабораторного обследования были в норме.

При ультразвуковом исследовании, проведенном во время 1 визита, у всех пациенток выявлялись абсолютные ультразвуковые маркеры угрозы прерывания беременности – локальное утолщение миометрия с деформацией плодного яйца, у 6 (20,0 %) женщин при наличии кровянистых выделений из влагалища выявлена ретрохориальная гематома. В то же время, у части пациенток присутствовали и относительные признаки угрозы невынашивания: у 11 (36,7 %) пациенток – отсутствовала киста желтого тела до 12 недель беременности, у 2 (6,7 %) – не выявлялся желточный мешочек с 6 до 11 недель, у 3 (10 %) отмечалась преждевременная редукция желточного мешка.

Концентрация прогестерона в сыворотке крови до начала лечения составляла в среднем $28,4 \pm 8,6$ нмоль/л (разброс показателей от 20,5 нмоль/л до 44,8 нмоль/л) при концентрации прогестерона у женщин с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки в среднем $65,5 \pm 4,4$ нмоль/л ($P < 0,05$). Одновременно нами не выявлено корреляционной зависимости между

уровнями прогестерона в сыворотке крови и данными гормональной кольпоцитологии. После семидневного периода лечения интравагинальным прогестероном во время 2 визита симптомы угрозы прерывания беременности не выявлялись только у 3 (10,0 %) из 30 пациенток, однако ни у одной не было кровянистых выделений из влагалища, в том числе отсутствовали признаки ретрохориальной гематомы у 2 из 6 пациенток. Большинство женщин (19-63,3 %) отметили меньшую выраженность болевого синдрома, исчезновение чувства тяжести внизу живота, хотя ультразвуковые и кольпоцитологические маркеры угрозы прерывания беременности сохранялись. У всех пациенток, учитывая наличие отягощенного потерей предыдущей беременности анамнеза, лечение было продолжено до 3 визита.

Дальнейшее уменьшение частоты угрозы прерывания беременности наблюдалось ко времени третьего визита, когда у 20 (66,7 %) женщин при отсутствии жалоб не выявлялись ультразвуковые и кольпоцитологические маркеры беременности, что позволило уменьшить дозу вводимого интравагинально препарата до 100-50 мг в день, в зависимости от клинической картины.

Во время четвертого визита ни у одной пациентки не выявлялись признаки угрозы прерывания беременности, отсутствовали жалобы, что позволило завершить прогестеронотерапию. Концентрация прогестерона, определяемая в сыворотке крови пациенток во время третьего визита достоверно отличалась от уровня прогестеронемии, измеренной во время первого визита, и составляла в среднем $73,4 \pm 1,2$ нмоль/л (при $79,5 \pm 4,2$ нмоль/л крови при неосложненной беременности, $P > 0,05$). При проведении проспективного наблюдения за течением и исходом беременности у женщин, получавших в первом и втором триместре интравагинально натуральный прогестерон, не отмечено ни одного случая прерывания беременности до 22 недель. Ни у одной из исследуемых пациенток не отмечались местные или системные побочные реакции.

У 2 из 30 пациенток в сроке 32-33 недели возникла угроза преждевременных родов, преэклампсия у 2 (6,7 %) пациенток. На момент проведения данного анализа беременность завершилась у 26 пациенток рождением живых доношенных детей массой от 3000,0 до 3450,0 г.

Выводы

1. Проведенное исследование демонстрирует хорошую переносимость прогестерона для интравагинального применения и отсутствие местных и системных побочных реакций.

2. Интравагинальный путь введения прогестерона показал высокую клиническую эффективность в купировании угрозы прерывания беременности.
3. При своевременно начатой терапии удается пролонгировать беременность до срока 37-38 недель у 86,7 % пациенток с исходно низким уровнем эндогенного прогестерона в сыворотке крови.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проблема невынашивания беременности продолжает оставаться актуальной в перинатологии. Изучение особенностей фармакокинетики гестагенов при угрозе прерывания беременности, выбор оптимального пути введения прогестерона, его влияния на различные иммунологические, биохимические и метаболические параметры организма беременной поможет оптимизировать лечение данной категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Клиническая перинатология / В.В. Абрамченко, Н.П. Шабалов. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 424 с.
2. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: рук. Для практикующих врачей / [В.И. Кулаков, В.Н. Серов и др.]. – М.: Литтерра, 2005. – 1152 с.
3. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Сухих Г.Т. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. – 536 с.
4. Di Renzo G.C. Progesterone and pregnancy / G.C. Di Renzo, A. Mattei, M. Gojnic // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2005. – №17. – P.598-600.
5. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone / [Cicinelli E., Schonauer L.M., Galantino P. и др.] – V. Hum. Reprod. – 2000. – №15 (suppl.) – P.59-65.
6. Perkins S. Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy no viability in spontaneously pregnant emergency room and infertility clinic patients populations / S. Perkins // Fertil. Steril. – 2000. – № 73. – P.499-504.
7. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study / [Miles R., Paulson R.J., Lobo R.A. и др.] – Fertil. Steril. – 1994. – № 62. – P.485-490.
8. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study / [Weiss J.L., Malone F.D., Vidaver J. и др.] – Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – № 190. – P.745-750.

ГЕСТАГЕНИ ПРИ ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ

В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького
(Україна, м.Львів)

Резюме. Частота передчасного переривання вагітності у I і II триместрах продовжує залишатися високою, складаючи основу перинатальних втрат, що й визначило напрямок досліджень. У статті представлені дані вивчення ефективності застосування мікронізованого прогестерону для інтравагінального введення у 30 жінок з матковою одноплідною вагітністю і звичним невиношуванням вагітності. У жінок, що отримували в першому і другому триместрі інтравагінально натуральний прогестерон, не відмічено жодного випадку переривання вагітності до 22 тижнів. У 2-х з 30 пацієнок в терміні 32-33 тижні виникла загроза передчасних пологів. Вагітність завершилася у 26 пацієнок народженням живих доношених дітей масою від 3000,0 до 3450,0 г. Проведене дослідження демонструє, що інтравагінальний шлях введення прогестерону є клінічно ефективним у лікуванні загрози переривання вагітності. При своєчасно початій терапії вдається пролонгувати вагітність до терміну 37-38 тижнів у 86,7 % пацієнок з початковим низьким рівнем ендogenous прогестерону в сироватці крові.

Ключові слова: невиношування вагітності, мікронізований прогестерон

GESTAGENS AT THE PREGNANCY MISCARRIAGE

V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak

Lviv national medical university
named after Danylo Halytsky
(Ukraine, Lviv)

Summary. Frequency of the premature breaking of pregnancy in 1-st and 2-nd trimesters continues to remain high, making the basis of perinatal losses, what defined direction of researches. In the article showed studies of efficiency of application of micronized progesterone for intravaginal introduction for 30 women with immature of pregnancy. In women, getting's in the first and second trimester intravaginal introduction of natural progesterone not a single case of terminating pregnancy is marked to 22 weeks. 2 from 30 patients in a term 32-33 weeks had a threat of premature births. Pregnancy was completed for 26 patient's by birth of the living worm children mass from 3450.0 to 3000.0. The conducted research demonstrates, that the intravaginal way of introduction of progesterone is clinically effective in threat of pregnancy miscarriage. At the therapy begun in time it is succeeded to prolong pregnancy to the term 37-38 weeks at 86.7 % patients with the initial low level of endogenous progesterone.

Key words: pregnancy miscarriage, micronized progesterone.

Рецензент: Завідувач кафедри акушерства і гінекології
ДЗ «Луганський державний медичний університет»,
д.м.н., професор Сімрок В.В.