

Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности

С.П. Писарева

ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В работе представлены результаты исследования влияния препаратов гестагенов (Прогестерон (масляный раствор 2,5%), Утрожестан, Дуфастон) на сохранение беременности у женщин с симптомами угрожающего аборта и доказанной недостаточностью эндогенного прогестерона. В исследовании принимали участие 180 женщин, которые были разделены на три группы по 60 женщин в каждой: I – женщины, которые получали Прогестерон, II – Утрожестан и III – Дуфастон. Результаты исследования подтверждают различие влияния препаратов гестагенного действия на течение беременности, родов, состояния новорожденных при лечении невынашивания беременности.

Среди самых важных проблем современного акушерства одно из ведущих мест занимает проблема невынашивания беременности. И хотя успехи медицины в этой области значительные, частота патологии колеблется от 15 до 20% от общего числа беременностей и не имеет тенденции к снижению [1]. Частота привычного невынашивания составляет от 5 до 20% случаев самопроизвольного прерывания. По данным МЗ Украины репродуктивные потери от невынашивания беременности ежегодно составляют 36–40 тыс. нерожденных желанных детей.

Актуальность проблемы обусловлена не только медицинскими, но и социальными факторами, так как они определяют снижение рождаемости и влияют на физическое и психическое здоровье женщин, их семейное благополучие и работоспособность.

В этой связи особое значение имеет решение дискуссионных вопросов лечения невынашивания беременности до ее возникновения и во все сроки гестации.

Невынашивание – полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежат нарушения функции репродуктивной системы [1]. Любой патологический процесс в организме женщины, ее мужа (партнера) и развивающегося плода может обусловить самопроизвольное прерывание беременности.

Разнообразие причин невынашивания беременности требует осуществления комплексных лечебных и профилактических воздействий, так как установлено, что какова бы не была причина самопроизвольного прерывания беременности, она рано или поздно приводит к нарушению гормонального баланса и в первую очередь проявляется гестагенной недостаточностью [7]. Поэтому, для лечения женщин с угрозой прерывания беременности в различные сроки рациональным является использование прогестагенов.

Согласно протоколу № 624 МЗ Украины от 3.11.2008 показана для использования прогестагенов следующие:

1. Наличие в анамнезе двух и более самопроизвольных прерываний беременности, начиная с ранних сроков (привычный самопроизвольный аборт).
2. Доказанная до беременности недостаточность лютеиновой фазы.
3. Излеченное бесплодие.
4. Беременность вследствие использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Для лечения угрожающего аборта используют:

Прогестерона масляный раствор 2,5% (Прогестерон) – аналог эндогенного прогестерона вводят внутримышечно. Показан при всех прогестерондефицитных состояниях, метаболизируется в печени, выводится с мочой в виде метаболита прегнандиола.

В терапевтических дозах угнетает синтез гонадотропных гормонов. [2].

Дидрогестерон (Дуфастон, Abbott Products GmbH) – это селективный гестаген для перорального применения, молекулярная структура и фармакологическое действие которого подобны эндогенному прогестерону. Препарат показан для лечения всех видов прогестероновой недостаточности. Дидрогестерон не оказывает эстрогенного, андрогенного, анаболического, кортикоидного и термогенного влияния. При пероральном применении Дуфастон быстро всасывается и максимальная концентрация его метаболита в крови определяется через 0,5–2,5 ч после приема препарата [3].

Микронизированный прогестерон (Утрожестан, Besins Healthcare) – по химической структуре подобен эндогенному прогестерону, применяется при дефиците эндогенного прогестерона перорально или интравагинально в форме капсул. Не имеет андрогенной активности. Угнетает синтез гонадотропных гормонов гипофиза. При интравагинальном введении максимальная концентрация метаболитов в крови определяется через 2–6 ч, при пероральном через 1–3 ч [4].

Согласно протоколу № 624 на сегодняшний день нет статистически достоверных отличий в эффективности разных способов назначения прогестерона (внутримышечно, перорально или интравагинально) и их нельзя назначать одновременно.

Цель работы – представить результаты лечения гестагенами пациенток с угрожающим абортom и оценить влияние терапии на течение беременности, родов и состояние новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 210 женщин в возрасте от 18 до 36 лет в I триместре беременности. У 180 пациенток диагностирована угроза прерывания беременности в I триместре. Перед началом лечения женщины предъявляли жалобы на тянущую боль внизу живота, по данным УЗИ диагностирован гипертонус миометрия.

Все женщины с невынашиванием беременности, которые находились под нашим наблюдением, получали комплексное лечение угрозы прерывания, которая включала охранительный режим, экстренную терапию (спазмолитические, кровоостанавливающие и обезболивающие препараты), витаминотерапию, профилактику внутриутробной гипоксии и дифференцированную гормональную терапию.

В зависимости от получаемого гестагена в комплексе лечения невынашивания женщины были разделены на три группы:

I группа – 60 женщин получали Прогестерон;

II группа – 60 женщин получали Утрожестан;

III группа – 60 женщин получали Дуфастон.

Контрольную группу составили 30 женщин с неосложненным течением беременности.

Динамика содержания ПГ в сыворотке крови (нмоль/л)

Группы женщин		Срок беременности (недели)			Роды
		до 12	13-24	25-36	
Неосложненное течение беременности		84,6±8,9	139,96±5,7	283,76±9,26	351,8±19,1
Невынашивание	Прогестерон	123,8±9,96^	150,89±9,74^	162,91±12,05^	367,5±32,47^
	Утрожестан	89,6±7,3^	124,6±10,4	201,0±13,7	302,6±20,5
	Дуфастон	91,4±7,1^	146,2±9,9^	269,8±16,5^	346,2±21,4^

Примечание: ^ – разница достоверна ($p < 0,05$) между показателями до и после лечения.

У обследованных пациенток определяли влияние препаратов на течение беременности (время и интенсивность исчезновения симптомов угрозы прерывания беременности), учитывали исходы настоящей беременности и состояния новорожденных. Кроме клинических показателей, у всех женщин определяли содержание прогестерона (ПГ), эстрадиола (Э2) и плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови для характеристики состояния фетоплацентарного комплекса. Проводили кольпоцитологические исследования мазков эпителия влагалища в динамике до, во время и после лечения. Для оценки состояния плода проводили кардиотокографические исследования на кардиотокографе фирмы «Biomedica» (Италия).

Уровень Э2, ПГ и ПЛ в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирмы ХОП ИБОХ АН Беларуси. Измерения радиоактивности на гамма-счетчике (мета Γ^{135}) фирмы «ЛКВ» (Швеция). Все исследования проводили соответственно с инструкциями, которые прилагаются к наборам.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате определения содержания ПГ в сыворотке крови у беременных женщин, установлено, что у женщин с угрожающим абортom уровень ПГ был достоверно ниже, чем у женщин с нормально протекающей беременностью ($58,2 \pm 6,2$ нмоль/л vs $84,6 \pm 8,9$ нмоль/л, $p < 0,05$). Под влиянием проведенной терапии у всех женщин улучшилось самочувствие, снизился тонус матки и исчезала или значительно уменьшалась боль в животе.

Купирование симптомов угрозы при применении Дуфастона отмечалось уже в первые часы после приема препарата, а у женщин, получавших Прогестерон и Утрожестан, – в конце 1–2-х суток. После проведенного курса лечения положительный эффект сохранялся дольше всего после приема Дуфастона, а курс лечения был самым коротким – 7–10 дней. Повторные курсы при необходимости проводили через 1,5–2 мес, что свидетельствует о стойком эффекте от проводимой терапии.

Курс лечения Прогестероном на протяжении 7–10 дней давал частичный эффект, поэтому препарат назначали еще на такой же срок. Повторные курсы проводили через 25–20 дней.

Положительный эффект на фоне лечения Утрожестаном наблюдали через 10–14 дней. Необходимость в проведении повторных курсов лечения возникала через 20–25 дней, препарат применяли только интравагинально, поскольку при пероральном применении во II и III триместре беременности может развиться холестаз.

Под влиянием проводимой терапии уровень ПГ в крови у женщин I группы достоверно повышался в I и II триместрах беременности в сроке до 12 нед даже превышал такой у здоровых. В III триместре содержание ПГ под влиянием лечения достоверно не изменилось и было ниже, чем в контрольной группе. У женщин II группы, которые получали Утрожестан в I и II триместрах уровень ПГ был сходным с показателями у здоровых, а в III триместре он не достигал уровня у здоровых. В отличие от показателей у беременных II группы содержание ПГ в III триместре у беременных, принимавших Дуфастон, повышалось и достигало показателя у здоровых так же, как в I и II триместрах. Различия в показателях содержания ПГ у беременных II и III групп можно объяснить тем, что Дуфастон не тормозит продукцию эндогенного ПГ по принципу положительной обратной связи и способствует формированию функционально зрелой плаценты [5, 6] (табл. 1).

У женщин с угрозой прерывания беременности содержание Э2 в крови в разные сроки имеет различное соотношение с показателями при физиологическом течении беременности. Так, в I триместре при угрозе прерывания беременности уровень Э2 в крови значительно превышал уровень у здоровых ($38,3 \pm 3,0$ нмоль/л vs $22,21 \pm 1,9$ нмоль/л, $p < 0,05$). Под влиянием проведенной терапии содержание гормона у женщин всех групп снижалось, достигая во II и III группах показателя у здоровых. В III триместре содержание Э2 у женщин I и II группы достигало показателя до лечения, что ниже уровня у здоровых, а в III группе было подобно показателю у здоровых. Во время родов уровень Э2 в крови женщин всех групп находился в пределах нормы (табл. 2).

По данным кардиотокографии во время лечения наряду со снижением тонуса матки улучшалось состояние плода. Отмечено нормальное функционирование плаценты, о чем свидетельствуют нормальные показатели содержания ПЛ в крови.

В результате проведенного лечения самопроизвольное прерывание беременности в сроке до 21 нед у жен-

Таблица 2

Динамика содержания Э2 в крови (нмоль/л)

Группы женщин		Срок беременности (недели)			Роды
		до 12	13-24	25-36	
Неосложненное течение беременности		22,21±1,9	36,9±3,8	56,9±9,4	65,0±11,5
Невынашивание	Прогестерон	27,87±2,27^	23,88±1,56^	34,61±3,38^	55,14±4,09^
	Утрожестан	19,8±1,5^	27,65±2,44	41,72±4,0	59,29±5,26
	Дуфастон	21,9±1,8^	38,7±3,1^	54,0±6,4^	66,1±6,0^

Примечание: ^ – разница достоверна ($p < 0,05$) между показателями до и после лечения.

АКУШЕРСТВО



Рис. 1. Исходы беременностей у обследованных женщин

щин, получавших Прогестерон (масляный раствор 2,5%), состоялось в 10% случаев, во II группе женщин, получавших Утрожестан, у 13% и у женщин III группы, которые получали терапию Дюфастоном, всего в 6% случаев произошло самопроизвольное прерывание беременности.. Количество преждевременных родов на фоне приема Прогестерона отмечено в 5% случаев, у 8% женщин, получавших Утрожестан, и у 4%, получавших Дюфастон. Количество срочных родов: 85% – в группе терапии Прогестероном, 79% – Утрожестаном и самый высокий показатель – 90% – у беременных, которые получали Дюфастон (рис. 1).

Всего родились 128 новорожденных. В ранний неонатальный период умерли двое детей, которые родились с низкой массой тела (один из I группы, один из II группы),

все остальные дети выписаны из отделения живыми через 4–28 дней в зависимости от массы тела и состояния при рождении.

Послеродовой период у большинства женщин протекал без осложнений. У троих была субфебрильная температура тела, у шестерых – нагрубание грудных желез, у двух – субинволюция матки после преждевременных родов.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование еще раз подтверждает то, что препараты прогестинового действия являются эффективными лечебными средствами при применении в случаях угрозы прерывания беременности у женщин с доказанной прогестероновой недостаточностью. Однако полученные данные свидетельствуют о том, что гестагены, пред-

ставленные на рынке Украины для лечения угрозы прерывания беременности, имеют различное влияние на организм беременной. Так, например симптомы угрожающего аборта (снижение тонуса матки, ухудшение общего самочувствия) купировались быстрее при применении дидрогестерона, и курс лечения с достижением стойкого терапевтического эффекта у этих пациенток был в два раза короче, чем в группах, получавших Прогестерон и Утрожестан. Также имелись различия в уровне эстрадиола и прогестерона в крови беременных, получавших лечение прогестагенами. На фоне лечения Прогестероном и Утрожестаном отмечено значительное повышение уровня прогестерона в I триместре беременности (выше чем у здоровых женщин группы контроля), при том, что во II и III триместре уровень был несколько ниже уровня у здоровых. У беременных, принимавших Дуфастон, наоборот, уровень прогестерона значительно повысился во II и III триместрах, что связано с отсутствием угнетающего действия Дуфастона на синтез эндогенного прогестерона плацентой [3].

Доказано, что назначение прогестагенов значительно улучшает прогноз исхода беременности и повышает процент срочных родов. Полученные результаты свидетельствуют, что количество самопроизвольных аборт и преждевременных родов ниже всего в группе, получавших Дуфастон, что позволяет нам рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения угрозы прерывания беременности у беременных с доказанной недостаточностью эндогенного прогестерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности, 2010, с. 9–10.
2. Инструкция для медицинского использования «Масляный раствор прогестерона» 2,5%.
3. Инструкция для медицинского использования препарата «Дуфастон». Приказ Министерства здравоохранения Украины от 17.03.10 № 235.
4. Инструкция для медицинского использования препарата «Утрожестан».
5. Shindler A. Maturitas 2009/65S: 3–11.
6. Simoncini T. et al. Fertility and Sterility. 2006. Vol. 86, Suppl 3: p. 1235–1242.