

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

30 сентября 2009 г. в рамках X Всероссийского форума «Мать и дитя» – крупнейшего в нашей стране проекта в области акушерства, гинекологии и неонатологии – состоялся научный симпозиум под председательством проф. А.Д. Макацария, Л.И. Мальцевой, организованный компанией «Безен Хелскеа». По словам проф. А.Д. Макацария, сегодня быть просто акушером-гинекологом, наверное, неправильно – если в действиях акушера-



гинеколога нет мотивов перинатолога, он причисляется к старому поколению. Докладчиками мероприятия стали мировые эксперты в области охраны здоровья материнства и детства – не просто ученые, а клиницисты, чьи научные изыскания и результаты врачебной деятельности позволили увидеть свет тысячам желанных здоровых младенцев. Прогестерон, гормон беременности, почти столетие после открытия сохраняет к себе интерес.



Жан-Карло Дай Рензо, профессор, Италия

РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА ВО

Прогестерон – один из важнейших гормонов, участвующих в процессе репродукции, – необходим как для поддержания беременности, так и для регуляции менструального цикла, его роль в процессе имплантации чрезвычайно значима. Потому показания к применению прогестерона для терапии довольно широки: аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром, гиперплазия эндометрия, гормональная поддержка при нарушении лютеиновой фазы, при спонтанном выкидыше и при сохранении беременности, при привычном выкидыше и преждевременных родах. С 1934 г., когда прогестерон впервые был синтезирован, он стал широко использоваться в клинической практике.

Функции прогестерона, его фармакокинетику и фармакодинамику хорошо изучены в клинических исследованиях, но на

протяжении многих лет интерес к нему не угасает.

За последние 10 лет полностью изменился подход в клиническом использовании прогестерона, особенно у беременных женщин. В прошлом мы пользовались миллиграммами прогестерона. Однако известно, что с начала беременности (уже с 4 недель беременности) продукция прогестерона очень высока, уровень прогестерона в плазме крови в 10-12 раз больше, чем в лютеиновой фазе. Снижение уровня прогестерона в плазме крови связано с началом родов. Таким образом, нужны по крайней мере сотни миллиграммов прогестерона для того, чтобы имело место клиническое действие.

Дефицит прогестерона сказывается соответственно на децидуализации эпителия и повышает сократимость матки. Мы знаем из клинического опыта, что

НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

большинство выкидышей (75%) связано именно с имплантацией. В I триместре 23-60% спонтанных выкидышей, возможно, происходит из-за недостаточности лютеиновой фазы. Но не только. Иммунный ответ играет ключевую роль во время имплантации. При невынашивании аутоиммунные заболевания, например антифосфолипидный синдром, также ответственны по крайней мере за 15-20% выкидышей. Иммунологический фактор оказывает огромное влияние на исход беременности. Прогестерон – гормон, который влияет на сохранение беременности благодаря своим иммунологическим свойствам, в частности увеличению продукции цитокинов Th2 (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10) и снижению Th 2 типа. Прогестерон – ключевой гормон

Используют все возможные пути введения прогестерона и получают различные результаты, так как абсорбция препарата различается в зависимости от места введения. Внутримышечный путь введения исторически был первым методом введения препарата, но локальный дискомфорт при инъекции не вывел его на первое место в предпочтениях пациенток. При пероральном приеме эффект будет ниже, поскольку прогестерон быстро включается в обмен за счет эффекта первого прохождения через печень, и активных продуктов обмена получается не более 10%.

Микронизированный прогестерон (частицы меньше десяти микрон) с увеличенной площадью поверхности лекарственного препарата и скоростью его

гестерона особенно при ЭКО и на ранних сроках беременности. Влагалищный путь применения прогестерона при ЭКО влияет на сократительную деятельность матки на уровне эндометрия, что обеспечивает успех ЭКО при имплантации эмбрионов.

Итак, влагалищный путь введения микронизированного прогестерона не создает никакого дискомфорта и обладает целым рядом достоинств, что позволяет считать его самым лучшим способом введения.

В европейских странах микронизированный прогестерон – наиболее популярный препарат прогестерона в период беременности. Поддерживая течение беременности, прием прогестерона поможет избежать преждевременных родов и тяжелой недоношенности. По результатам мета-анализа, благодаря введению прогестерона можно снизить больше чем на 50% частоту преждевременных родов, если женщина пролечивается 10-12 недель беременности. В настоящее время существует не так много препаратов, которые могли бы наполовину уменьшить тот или иной фактор риска, как прогестерон. 

ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

для имплантации.

Необходимо подчеркнуть роль прогестерона в эндокринном регулировании сократимости миометрия. Прогестерон оказывает ингибирующее влияние на некоторые агенты, вызывающие сократимость матки, не влияя при этом на плод. И это не только продемонстрировано на молекулярном уровне, но и клинически. Только натуральный прогестерон защищает матку от гиперплазии эндометрия, вызываемой эстрогеном, и не оказывает побочных эффектов, как синтетические прогестины (норгестрел, дидрогестерон и др.). Фармакологическое действие синтетических аналогов отличается от натурального прогестерона, что может приводить к повышенному андрогенному эффекту, задержке жидкости, головным болям, изменению настроения и даже к тератогенному влиянию на плод при беременности.

абсорбции, что избавляет его от недостатков, присущих прогестерону при пероральном приеме, был получен уже 20 лет назад.

Микронизированный прогестерон может поглощаться и слизистой, потому и был предложен также путь введения во влагалище. Когда мы назначаем интравагинально микронизированный прогестерон в капсулах, есть очень важный момент, которым нельзя пренебрегать, – необходимо применять капсулы дважды в день, поскольку уровень прогестерона в плазме крови постепенно снижается в последние 8 часов после 4-часового пика. При таком пути введения уровень прогестерона в эндометрии будет гораздо выше, чем в крови, – этот факт отличает применение именно микронизированного прогестерона вагинально в сравнении с другими путями введения. Такой путь введения продемонстрировал успех про-



КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ НЕУТОЧНЕННОГО



Исследование PROMISE было начато в Великобритании для изучения клинического применения натурального прогестерона для предотвращения привычного невынашивания неясного генеза. Известно, что из 100% зачатий только 50% завершаются рождением живого ребенка (рисунок 1). В 15% случаев подтвержденной беременности случается спонтанный выкидыш. Привычное невынашивание – это потеря трех и более беременно-

стей подряд. Его ожидаемая частота составляет 0,3%, в то время как наблюдаемая частота такого невынашивания гораздо выше – 0,8-1%. Таким образом, у 1-2% пар привычное невынашивание приводит к неблагоприятному исходу беременности. Эта величина значительно превосходит ту, что можно ожидать просто по стечению обстоятельств (0,35). Значит, существуют закономерности для таких исходов. Отмечено, что у женщин в возрасте 18-29 лет или даже между 30-35 го-

дами риск случаев эуплоидных выкидышей повышается (рисунок 2). Это наблюдение частоты эуплоидных выкидышей в зависимости от возраста матери важно, поскольку в предупреждении таких выкидышей прогестерон может быть эффективным, что мы и попытаемся продемонстрировать на самом высоком уровне доказательной медицины (уровень I) в исследовании PROMISE.

Этиология привычного невынашивания включает очень много причин. Среди важных и хорошо изученных – отклонения в кариотипе родителей; аномалии матки (например, матка с перегородкой); антифосфолипидный синдром; наследственная и приобретенная тромбофилия; аутоиммунные реакции, эндокринные нарушения. Несмотря на проводимые всесторонние исследования, причина привычного невынашивания определяется только у 50% пар и коэффициент рождаемости живых младенцев при последующих беременностях составляет не выше 70%. Вершина доказательной медицины – мета-анализ данных трех проведенных ранее исследований – показывает тенденцию к уменьшению числа случаев привычного невынашивания при использовании прогестерона на 50%. Однако ввиду небольшой выборки этот тренд не достиг пока статистической значимости. Поэтому, организовывая очень большое ис-



Рисунок 1. Выкидыш – наиболее распространенное осложнение беременности

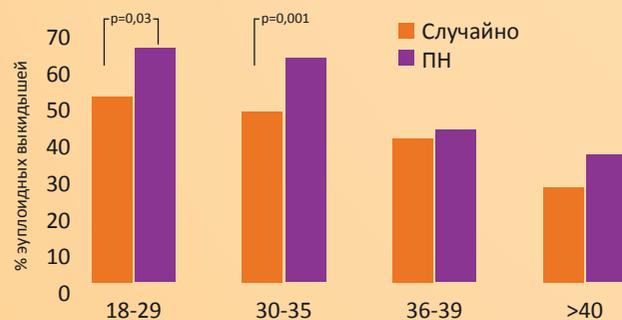


Рисунок 2. Наблюдение частоты эуплоидных выкидышей в зависимости от возраста матери

НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕНЕЗА: ИССЛЕДОВАНИЕ **PROMISE**

следование PROMISE, мы стремимся к статистической значимости результатов.

Роль прогестерона в поддержании беременности такова, что среди факторов риска спонтанного выкидыша (возраст матери, индекс массы тела и пр.) уровень прогестерона ≤ 12 нг/мл является самым значимым фактором, который в 2,24 раза повышает риск спонтанного выкидыша.

Конечно, есть различия как в химической формуле, так и по действию на эндометрий натурального микронизированного (Утрожестан) и синтетического прогестерона. Утрожестан занимает особое положение среди других препаратов благодаря тому, что это натуральный прогестерон, который хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и через слизистую влагалища. Хорошая усвояемость достигается благодаря упаковке капелек жирового раствора прогестерона в микроскопические пузырьки – микросомы. Отличием Утрожестана от других аналогов служит полное химическое повторение молекулы эндогенного прогестерона. Физиологическое действие Утрожестана обусловлено сохранением в его молекуле первых двух колец и наличием между этими кольцами двойной связи между 4 и 5 атомами углерода. У всех остальных прогестероидов имеют место изменения в расположении колец и двойных связей в молекуле, что отражается на их способности связываться с рецепторами. Используя одинаковую дозу прогестерона и дидрогестерона, в первом случае мы получаем состояние эндометрия, оптимальное для имплантации, а во втором – задержку лютеиновой фазы на 2-3 дня, что является для имплантации не подходящей ситуацией. Прогестерон, активное вещество препарата Утрожестан, способствует нормальной секреторной трансформации эндоме-

трия у женщин. Вызывает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Он обладает всеми свойствами эндогенного прогестерона и не оказывает побочного действия на обменные процессы, артериальное давление и систему гемостаза, имеющегося в той или иной степени у синтетических аналогов. Таким образом, очень важно хорошо отбирать вещества, которыми мы пользуемся. Следуя принципам доказательной медицины, исследование PROMISE проводится для того, чтобы научно обосновать имеющиеся доводы в пользу использования микронизированного прогестерона (Утрожестан). Данный препарат представляет собой капсулы для перорального или интравагинального применения, содержащие по 100 мг или 200 мг натурального микронизированного прогестерона каждая.

Исследование PROMISE – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое – это исследование терапии прогестероном в I триместре для снижения числа выкидышей у женщин, имеющих в анамнезе необъясненное привычное невынашивание. Отобранная доза – 400 мг интравагинально дважды в день как можно быстрее после положительного теста на беременность (гестационный возраст менее 6 недель) в течение 12 недель (или ранее при выкидыше до 12 недель). Критерий эффективности – это, соответственно, 24 недели, старше 24 недель, рождение здорового ребенка, выживаемость через 28 дней неонатального периода.

Контроль – это группа плацебо (капсулы плацебо идентичного внешнего вида в аналогичном режиме). Важно очень точно под-



Поль Пиетт, профессор, Брюссель, Бельгия

считать необходимую выборку: достаточный уровень мощности для решающего исследования PROMISE возможен при участии в нем не менее 700 женщин. Чтобы завершить такое исследование, подвести результаты PROMISE, провести сравнительный анализ подгрупп и слоев (возраст матери до и после 30 лет, время начала прогестеронозной терапии и пр.), коррективную чувствительности и логистическую регрессию, потребуется не менее трех лет. Профессор Rajendra Rai руководит этим исследованием. Мы надеемся получить современные лучшие доказательства уровня IA, возможность 50%-ного снижения выкидышей при привычном невынашивании (в Великобритании это 4000 случаев в год). 

МЕСТО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА В ОСЛОЖНЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С



В.О. Бицадзе, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова

Как известно, привычное невынашивание беременности обычно ассоциировалось с прерыванием или потерей трех или более следующих друг за другом беременностей на сроке до 20 недель. В этиологии привычного невынашивания – хромосомные и генетические аномалии, гормональные причины (недостаточность лютеиновой фазы, гипо- и гипертиреоз, антитела к тиреоидной пероксидазе, сахарный диабет), внутриматочные синехии и аномалии строения матки, лейомиомы матки, деформации шейки матки и истмико-цервикальная недостаточность, инфекции, – все эти причины хорошо изучены. Тем не менее открытия, которые были сделаны в клинической гемостазиологии и молекулярной биологии в последние 20 лет, в частности открытие антифосфолипидного синдрома (АФС), в основе которого лежит образование аутоантител к фосфолипидным детерминантам

большинства органов и тканей, позволили по-новому взглянуть на структуру репродуктивных потерь и ранних и поздних осложнений беременности.

После открытия АФС получил право на жизнь термин «синдром потери плода», под которым сегодня понимают один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 недель и более (включая неразвивающуюся беременность); неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности; мертворождение; три или более самопроизвольных выкидыша на презембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

Выяснилось, что и генетическая тромбофилия, и АФС, смешанные формы тромбофилии оказывают свои эффекты в процессах имплан-

тации, инвазии трофобласта и плацентации не только через тромбообразование. К нетромботическим эффектам антифосфолипидных антител (АФА) относятся, в частности, изменение адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона через взаимодействие АФА с клетками эмбриона; повреждение трофобласта активированным комплементом; снижение глубины инвазии трофобласта в результате связывания АФА с эндотелием материнских сосудов и нарушением взаимодействия трофобласт–эндотелий за счет изменения экспрессии адгезии трофобласта; аномальное формирование трофобласта в результате непосредственного связывания с АФА; нарушение слияния синцития; подавление продукции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), основная функция которого – обеспечение беременности прогестероном. Соответственно, тромбофилия, в частности АФА, путем подавления ХГЧ ведет к прогестероновой недостаточности в ранние сроки беременности. АнтиХГЧ-эффект, эффекты АФА приводят к прогестероновой недостаточности с дефектами имплантации, инвазиями трофобласта и плацентации, что влечет за собой синдром потери плода, бесплодие, неудачи экстракорпорального оплодотворения, ранние презембрионические потери, а также такие широко распространенные поздние осложнения беременности, как преэклампсия, синдром задержки развития плода и антенатальная гибель плода (рисунок 3).

По данным разных авторов, от 25 до 70% невынашиваний и осложнений беременностей могут быть связаны с той или иной формой тромбофилии, когда исключены все другие известные причины. Тем не менее единственная причина осложнений редко встречается в медицине. Как правило, причины смешанные. Мы можем видеть пациентку и с эндокринными формами невынашивания беременности, и с инфекцией,

МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ПОВТОРНЫХ ТРОМБОФИЛИЕЙ

и с тромбофилией. Соответственно, прогноз в таких ситуациях много хуже, поэтому важно правильно выбрать адекватную профилактическую терапию.

Общие принципы профилактики тромботических и нетромботических тромбофилий:

- установление природы тромбофилии (приобретенная / генетическая);
- специфическая дифференцированная профилактика (НМГ, фолиевая кислота, гиполипидемические средства и антиоксиданты, антиагреганты, концентраты естественных антикоагулянтов и, безусловно, поскольку при АФС имеет место антиХГЧ-эффект и снижение прогестероновой поддержки, необходимо назначение препаратов натурального прогестерона). Единственный препарат натурального прогестерона в российских аптеках – это Утрожестан.

Крайне важно с точки зрения применения препарата натурального прогестерона у пациенток с тромбофилией, что применение Утрожестана соответствует строгим критериям безопасности и эффективности терапии как для матери, так и для плода.

Если в ранние сроки беременности прогестерон решает очень

много, то во II и III триместрах беременности, когда в условиях тромбофилии повышение свертываемости крови носит не физиологический, а патологический характер и возможно тромбирование сосудов плаценты с формированием фетоплацентарной недостаточности, – в такой ситуации адекватные дозы НМГ в терапии также крайне важны.

В последнее время все больше становится пациенток с метаболическим синдромом (МС). Это пациентки с приобретенной тромбофилией (в ряде случаев – генетической), связанной с системой фибринолиза, которые, как правило, имеют нарушенный углеводный и липидный обмен, проблемы с уровнем прогестерона и пр. Эти пациентки с ранних сроков беременности нуждаются в дополнительной терапии препаратами натурального прогестерона. И выбор препарата здесь очевиден – это Утрожестан (рисунок 4). Утрожестан в полной мере обладает свойствами натурального прогестерона.

Применение препарата натурального прогестерона не оказывает отрицательного влияния на уровень артериального давления, на систему гемостаза, но оказывает андрогенрегулирующий эффект, который связан с метаболитами только натурального прогестеро-

на, которые не присущи ни одному синтетическому гестагену. Ни один из синтетических аналогов не обладает таким важным свойством, как способность полностью повторять метаболизм эндогенного прогестерона, тогда как химическая формула Утрожестана и его метаболизм идентичны натуральному прогестерону.

У пациенток с МС крайне высок уровень провоспалительных цитокинов, которые опосредуют и риск развития преэклампсии в поздние сроки беременности, в том числе отеков, почечной патологии и т.д. Прием Утрожестана во многом решает вопросы, связанные с назначением антидиуретических препаратов во время беременности, так как Утрожестан регулирует водно-электролитный баланс и способствует выведению жидкости и натрия. Прием 200 мг Утрожестана аналогичен приему 25-50 мг спиронолактона или верошпирона, часто назначаемых пациенткам с отечным синдромом.

Помимо антиальдостеронового действия, Утрожестан оказывает положительное нейротропное и седативное действие. Прием Утрожестана способствует формированию доминанты беременности и ингибирует реакции отторжения плода (опосредованно через систему Т-лимфоцитов). 



Рисунок 3. Механизмы осложнений беременности, связанных с тромбофилией



Рисунок 4. Эффекты препарата натурального прогестерона Утрожестан для коррекции гормональных нарушений у женщин с метаболическим синдромом

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО

ных с этиологией и патогенезом бесплодия, характером и длительностью лечения, соматическим здоровьем, особенностями психоэмоционального статуса и технологии ЭКО, пациентки относятся к группе риска по невынашиванию беременности. Индукция суперовуляции рассматривается как фактор риска невынашивания беременности в связи с возникающей относительной гиперэстрогенией, которая нарушает секреторную трансформацию эндометрия и приводит к НЛФ. Вследствие низкого уровня эндогенного прогестерона поддержание лютеиновой фазы гестагенами является обязательным.

Таким образом, возникает необходимость в назначении препаратов прогестерона. С этой целью используют препараты натурального прогестерона (Утрожестан). При этом предпочтение отдают вагинальным формам в силу их фармакокинетических преимуществ, так как соотношение метаболитов, определяющих основной эффект, зависит от пути введения прогестерона. При вагинальном назначении прогестерон очень быстро накапливается в тканях места, практически путем перфузии, происходит постепенное нарастание и поддержание его постоянной концентрации.

Мы используем препарат Утрожестан в различных дозах: 200-400 мг в I и II триместрах беременности с целью профилактики привычного выкидыша, 200-300 мг после стимуляции моноовуляции, 600 мг после ЭКО с постепенным снижением дозы. Соответственно, если мы имеем те же результаты при меньшей дозе, нет необходимости повышать лекарственную нагрузку пациентам, помня о том, что они и так до этого получили значительные дозы гормональных препаратов.

Как правило, поддерживающая терапия не требует гормональной коррекции и мониторинга в процессе назначения в лютеиновую фазу, потому что показатели концентрации в крови как эстрогенов, так и прогестерона различны у пациенток как в циклах с зачатием, так и в циклах с отсутствием беременности, и поэтому невозможно сказать, в зависимости от какой концентрации в крови необходима какая коррекция дозы. Коррекция дозы не нужна и в случаях многоплодной беременности, терапия в достаточной для поддержания нормальной второй фазы дозе назначается сразу для создания всех условий нормальной имплантации и ведения ранних сроков беременности. 



Д.Б. Камилова, акушер-гинеколог, к.м.н., ведущий специалист клиники «Мать и дитя», член Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии

У всех женщин, прошедших программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеется хотя бы один, а чаще несколько отягощающих факторов, в том числе бесплодие вследствие недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), привычное невынашивание беременности в анамнезе. Эндокринные нарушения (соответственно, ненормальный фолликулогенез, отсутствие нормальной овуляции, НЛФ), сопутствующие эндокринные заболевания (гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперандрогения), урогенитальные инфекции – все это сопровождается дефицитом эндогенного прогестерона, что также требует поддерживающей терапии НЛФ. Кроме того, наши пациентки – это женщины с определенной эмоциональной, даже можно сказать, психогенной готовностью. И в данном случае очень часто значительные дозы прогестерона врачи назначают прежде всего для того, чтобы использовать очень хороший нейротропный эффект прогестерона.

По совокупности факторов, связан-

Материал подготовила В. Павлова

УТРОЖЕСТАН®

Повторяя
совершенство
природы



**«Утрожестан®»
натуральный микронизированный
прогестерон, формула которого на 100%
идентична эндогенному**

«Утрожестан®» — эффективный препарат, рекомендованный к назначению при угрозе невынашивания беременности и нарушениях менструального цикла.

Имеет два пути введения:
пероральный и вагинальный.

**Полностью безопасен для женщины
и ее будущего малыша.**

