

Лікування невиношування у вагітних з лейоміомою матки із застосуванням натурального мікронізованого прогестерону

Н.Я. Скрипченко, В.Г. Тиха

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Проаналізовано результати лікування загрози переривання вагітності у 30 пацієнок з лейоміомою матки натуральним мікронізованим прогестероном Лютеїна. Про ефективність даного методу лікування свідчить швидке усунення клінічних симптомів загрози переривання вагітності, прискорення регресу УЗД-маркерів загрози викидня, зменшення кількості ускладнень вагітності у таких жінок та прискорення термінів виписки зі стаціонару.

Ключові слова: загроза переривання вагітності, лейоміома матки, натуральний мікронізований прогестерон.

В останні десятиріччя відзначено зростання частоти поєднання лейоміоми матки і вагітності, що зумовлено, по-перше, зростанням віку середньостатистичної першороділлі (гормональні порушення зустрічаються частіше саме після 30 років), а по-друге, стрімким вдосконаленням методів діагностики, а саме УЗД. За нашими даними, лейоміома матки під час вагітності діагностується у 5–6% жінок.

Якщо врахувати, що вагітність у жінок з лейоміомою матки нерідко має серйозні ускладнення (невиношування, плацентарна дисфункція, пізній гестоз, дистрес плода і т.д.), то стає очевидним, що ці жінки відносяться до групи високого ризику акушерської і перинатальної патології. Вони мають потребу в найпильнішій увазі з огляду ведення даної вагітності і збереження репродуктивної функції надалі.

Слід зазначити, що проблема лейоміоми матки і вагітності досить складна. У більшості дослідників не викликає жодного сумніву те, що лейоміома – пухлина гормонзалежна. Надлишок естрогенів впливає на ріст пухлини, а особливо якісні співвідношення спостерігаються між різними їх фракціями. Виникнення і ріст пухлини можуть бути також зумовлені змінами рівня андрогенів, порушеннями функції кори надниркових залоз і щитоподібної залози. При вагітності і наявності лейоміоми змінений рівень гормонів спричиняє посилення росту лейоматозних вузлів, особливо на ранніх термінах вагітності (відзначено зростання вмісту в міометрії і значне збільшення в тканинах міоми епідермального фактора росту, числа рецепторів до естрадіолу, прогестерону). Поряд з цим має значення зниження імунітету, зумовлене вагітністю, а також вплив психоемоційного напруження вагітної у зв'язку з усвідомленням наявності пухлини і побоюваннями за результат вагітності.

Найбільш частим ускладненням вагітності у жінок з лейоміомою матки є загроза переривання вагітності – ЗПВ (майже в 75% випадків), що виникає внаслідок не-

достатнього розвитку децидуальної тканини та хоріона, порушення гормональної функції яєчників, деформації порожнини матки. До виникнення загрози переривання вагітності призводять також порушення скоротливої діяльності матки за рахунок значних змін капілярного кровообігу, дегенеративних процесів у нервових структурах, які порушують мікроциркуляцію в міометрії, а також збільшення рівня фосфорних сполук, актоміозину, активності скоротливих білків матки, що спричинює утворення ділянок м'язової тканини матки з підвищеною збудливістю. На тлі збільшення скоротливої активності й підвищеної збудливості матки спостерігається її недостатне розслаблення.

Рандомізовані дослідження, що проведені протягом останніх років, доводять ефективність застосування гестагенів у вагітних з групи високого ризику (дані Кокранівського огляду).

Прогестерон – гормон жовтого тіла яєчника, який є необхідним для виникнення та розвитку вагітності. Він відповідає за підготовку ендометрія до імплантації заплідненої яйцеклітини, пригнічує самовільну скоротливу активність матки, знижуючи чутливість міометрія до впливу окситоцину, підтримує замикальну функцію шийки матки, попереджає відторгнення алогенного плода, збільшує діурез за механізмом блокади альдостерону та чинить анксиолітичний вплив. Прогестерон безпосередньо гальмує проабортивну клітинну реакцію типу Th1, індукуючи синтез PIBF (progesterone-induced blocking factor) в крові, що циркулює в трофобласті, призводить до супресії «антигравідарних» цитокінів, а також блокує активність і проліферацію цитотоксичних клітин T і натуральних клітин-кілерів. Тільки прогестерон є джерелом 5 α - і 5 β -метаболітів, які абсолютно необхідні для розвитку плода як чоловічої, так і жіночої статі.

Мета дослідження: визначити ефективність застосування натурального мікронізованого прогестерону Лютеїна у вагітних з лейоміомою матки при невиношуванні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Лютеїна – натуральний (ідентичний ендегенному) мікронізований прогестерон, що має сучасні та унікальні форми випуску – сублінгвальна та вагінальна таблетки, з відсутністю первинного метаболізму і низьким навантаженням на печінку, що дозволяє досягти максимальної концентрації в крові препарату при низьких дозуваннях та обрати найбільш зручний для конкретної пацієнтки шлях введення.

Але, саме сублінгвальна форма привернула нашу увагу в зв'язку з тим, що це єдина форма натурального прогестерону в світі, яка може стати гарною альтернативою

Аналіз клінічних результатів застосування натурального мікронізованого прогестерону Лютеїни у вагітних з лейоміомою матки при невиношуванні

Група обстеження	Кількість жінок	Зменшення клінічних симптомів ЗПВ, день	Регрес УЗ-маркерів ЗПВ, день	Ускладнення, кількість випадків, %	Тривалість перебування в стаціонарі, дні
1-а (основна)	30	1,5±1,0	3,3±0,5	2(6,67%)	10,5±2,0
2-а (порівняння)	22	2,0±1,2	4,0±0,3*	4(18,18%)*	12,6±1,2*

* – показник достовірності між групами.

пероральним формам з причини уникнення первинного печінкового метаболізму і доброї переносимості.

Обстежено 30 пацієнток з лейоміомою матки у І триместрі вагітності, що мали загрозу самовільного викидня, і яким з метою лікування був призначений натуральний мікронізований прогестерон Лютеїна в дозуванні 300 мг (2 таблетки 3 рази на добу) шляхом сублінгвального застосування (основна група). У групу порівняння ввійшли 22 вагітні з міомою, що мали загрозу викидня в І триместрі і вживали препарат дидрогестерон 30 мг (1 таблетка 3 рази на добу) per os. Середній вік вагітних вірогідно не відрізнявся. Так, в основній групі він становив 28,5±1,5 року, а в групі порівняння – 29,0±1,4 року (p>0,05). Жінки були як першо-, так і повторновагітні, всі повторновагітні обох груп мали обтяжений акушерський анамнез (медичні аборти, самовільні викидні, завмерлі вагітності), у 2/3 жінок лейоміома матки була діагностована до вагітності, а у 1/3 – під час даної вагітності. Екстрагенітальної патології жінки не мали. Усі вагітні на момент госпіталізації мали термін вагітності до 12 тиж, скаржилися на ниючий біль унизу живота, об'єктивно відзначався періодичний гіпертонус матки за даними пальпації та УЗД, у 20% вагітних за даними УЗД була діагностована ретрохоріальна гематома. 70% жінок мали один вузол, 30% – множинні вузли, у 70% жінок розміри міоматозних вузлів складали до 50 мм, у 20% – від 50 мм до 80 мм і у 10% – більше 80 мм, вони мали субсерозне та інтрамуральне розташування, частіше в ділянці тіла матки на передній і задній її стінках, рідше – в ділянці дна матки, по одній жінці з обох груп мали швидкоростучі лейоматозні вузли, порушення трофіки вузлів в жодному випадку не відзначалося. Поряд з загальноприйнятими обстеженнями вагітних з лейоміомою матки проводили додаткові дослідження: кольпоцитологічне обстеження мазків із заднього склепіння піхви, УЗД органів малого таза, проведене апаратом ACUSON X 300, визначення рівнів гормонів у плазмі крові (естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген). Крім гормонотерапії, усім жінкам був призначений фізичний спокій, седативні засоби, спазмолітики та вітамінотерапія.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічних результатів застосування натурального мікронізованого прогестерону Лютеїни у вагітних з лейоміомою матки при невиношуванні представлені в табл. 1.

Так, зменшення клінічних симптомів ЗПВ в основній групі спостерігалось вже на 1,5±1,0 день, у групі порівняння – на 2,0±1,2 день, регрес УЗД-маркерів ЗПВ (нормалізація товщини міометрія, регрес ретрохоріальної гематоми) було відзначено на 3,3±0,5 та 4,0±0,3 дня

Таблиця 2

Рівень прогестерону в крові у вагітних з лейоміомою матки на 3-ю добу лікування

Група обстеження	Концентрація прогестерону в плазмі крові, нг/мл
1-а (основна)	145±25
2-а (порівняння)	117±22*

* – показник достовірності між групами.

відповідно. Ускладнення у першій групі жінок діагностовано у 2 випадках (6,67%), з яких одна вагітність закінчилась самовільним викиднем та ще одна – вагітністю, що завмерла, у вагітної, що мала швидкоростучу лейоміому матки, вдалося досягти стабілізації росту вузла. Серед жінок з групи порівняння ускладнення спостерігалися в 4 випадках (18,18%) – це 2 самовільних викидня, 1 завмерла вагітність та прогресування росту вузла у вагітної з швидкоростучою міомою матки. В останньому випадку вагітність вдалося пролонгувати шляхом проведення консервативної міомектомії в терміні вагітності 12 тиж. Тривалість перебування в стаціонарі теж відрізнялась, так, в основній групі вона склала 10,5±2,0 дня, в групі порівняння – 12,6±1,2 дня.

Концентрація прогестерону в плазмі крові при вживанні Лютеїни на 3-ю добу лікування, як видно з табл. 2, вірогідно вища, це в свою чергу опосередковано свідчить про високий рівень концентрації його в матці, що є необхідним для збереження та прогресування вагітності.

ВИСНОВКИ

Застосування натурального мікронізованого прогестерону Лютеїни у вагітних з лейоміомою матки при невиношуванні дозволило досягти значного результату в лікуванні таких хворих, а саме швидко усунути клінічні симптоми загрози переривання вагітності, прискорити регрес УЗД-маркерів загрози викидня, зменшити кількість ускладнень вагітності у таких жінок та прискорити термін виписки зі стаціонару. Крім того, у жінок, що вживали Лютеїну, рівень прогестерону в плазмі крові вже на 3-ю добу лікування був значно вищим, ніж в групі порівняння. Це зумовлено високою концентрацією даного препарату в крові, адже він не піддається дії шлункового соку і пресистемному метаболізму, минаючи печінку, та швидко потрапляє в кров шляхом розчинення під язиком. Крім того, сублінгвальна форма прогестерону добре переноситься вагітними, оскільки побічні реакції зустрічаються досить рідко. Отримані дані дозволяють рекомендувати застосування натурального мікронізованого прогестерону для лікування невиношування у вагітних з лейоміомою матки.



Лютеїна

Мікронізований прогестерон

СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

- Загроза викидня¹
- Профілактика загрози викидня¹
- Звичайне невиношування¹
- Програми ЕКЗ¹
- Безпліддя¹



В окремих вагінальній та сублінгвальній формах¹



Відсутність первинного метаболізму і низьке навантаження на печінку^{1, 2}



Швидке досягнення максимальної концентрації в органах-мішенях¹



Джерело 5 α - і 5 β - метаболітів для фізіологічного розвитку плода¹



Гальмує імунологічну реакцію матки на антигени плода¹



ВАГІНАЛЬНА ТА СУБЛІНГВАЛЬНА ФОРМИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ НА РАННІХ ТА ПІЗНІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ!^{1, 2}



ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ №30

Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого — 50 мг.

Показання: Порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, загроза викидня та звичайні викидні, недостатність лютеїнової фази в перименопаузальний період, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Концентрація прогестерону в тканинах ендометрія, виражена в нг/мг білка, є вищою після вагінального введення, порівняно з внутрішньом'язовим введенням. В залежності від потреб організму, прогестерон поступово вивільняється з ендометрія в систему кровообігу.

Побічні реакції: В окремих випадках спостерігалися сонливість, порушення уваги та інші (дивіться повну інструкцію).

Протипоказання: Підвищена чутливість до компонентів препарату. Злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01.



ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ №30

Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого — 50 мг.

Показання: Порушення менструального циклу, дисменореї, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки. При штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеальною недостатністю, звичайному невиношуванні та загрози самовільного абортів, в перименопаузальний період, при вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, ЗГТ). Не чинить маскулінізуючої, вірилізуючої, кортикоїдної та анаболічної дії. Концентрація прогестерону в сироватці крові в межах 12 — 15 нг/мл, що відповідає фізіологічній ранній лютеїнової фази, достатня для здійснення секреторного обміну ендометрія і збереження вагітності.

Побічні реакції: У поодиноких випадках спостерігалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію).

Протипоказання: Підвищена чутливість до компонентів препарату. Період годування груддю. Злоякісні пухлини молочних залоз та репродуктивної системи. Коли не визначено причину кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.


ADAMED



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Паб'яницький фармацевтичний завод
Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ "Адамед", Польща.
Представництво в Україні: 01015, м. Київ, вул. Редутна, 10,
тел./факс (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна: таблетки вагінальні. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна: таблетки сублінгвальні. Інформація для лікарів та фармацевтів.
2. Шурляк С.А. Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов, 2013; Здоровье женщины, №10 (86).
Повна інформація міститься в інструкції для медичного використання препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

Лечение невынашивания у беременных с лейомиомой матки с использованием натурального микронизированного прогестерона

Н.Я. Скрипченко, В.Г. Тихая

Проанализированы результаты лечения угрозы прерывания беременности у 30 пациенток с лейомиомой матки натуральным микронизированным прогестероном Лютеина. Об эффективности данного метода лечения свидетельствует быстрое устранение клинических симптомов угрозы прерывания беременности, ускорение регресса УЗИ-маркеров угрозы выкидыша, уменьшение количества осложнений беременности у таких женщин и сокращение сроков пребывания их в стационаре.

Ключевые слова: угроза прерывания беременности, лейомиома матки, натуральный микронизированный прогестерон.

Treatment of miscarriage in pregnant women, using natural micronized progesterone

N.Y. Skripchenko, V.G. Tihaja

The results of treatment of threatened abortion in 30 patients with uterine leiomyoma natural micronized progesterone Luteinum. The efficiency of this method of treatment evidenced by the rapid elimination of clinical symptoms of threatened abortion, acceleration regression ultrasound markers of threatened abortion, reducing the number of complications of pregnancy in these women and reducing the time of their stay in hospital.

Key words: threatened miscarriage, uterine leiomyoma, natural micronized progesterone.

Сведения об авторах

Скрипченко Наталья Яковлевна – ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. E-mail: skripchenko.nataliya@gmail.com

Тихая Виктория Геннадьевна – ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. E-mail: Merg_vika@bigmir.net

Список литературы находится в редакции

Статья поступила в редакцию 17.03.2014