

Гестагены в акушерстве и гинекологии: новые грани клинического применения

По материалам Научно-практической конференции с международным участием и Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» (24-25 сентября 2015 г., г. Киев)

Невынашивание беременности сквозь призму доказательной медицины

Последние доказательные данные, касающиеся методов сохранения беременности на ранних сроках, рассмотрела в своем выступлении заведующая кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации



Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко:

— Ведение пациентов в соответствии с принципами доказательной медицины (ДМ) сегодня свидетельствует о безусловной компетентности врача. ДМ оценивает диагностические и лечебные подходы в соответствии со степенью их доказательности и уровнем надежности, при этом наивысшей степенью

доказательности (А) и уровнем надежности (I) характеризуется систематический обзор (метаанализ) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) высокого качества, отвечающий на один четко сформулированный вопрос. Наименьшую доказательность имеет мнение отдельно взятого эксперта. Начало концепции доказательной медицины положил в 1972 г. британский эпидемиолог Арчи Кокран, который предложил провести своего рода «инвентаризацию» клинических исследований, то есть собрать и обобщить результаты всех когда-либо проводившихся испытаний, чтобы понять, что науке известно точно, а что лишь предполагается с той или иной степенью вероятности. Сегодня именно выводы экспертов Кокрановского сотрудничества помогают клиницистам объективно рассмотреть целесообразность применения тех или иных медицинских вмешательств, в частности новых и традиционных лекарственных средств.

Насколько же обосновано сегодня с позиций ДМ применение гестагенов в поддержке лютеиновой фазы менструального цикла (МЦ)? В мире для применения во время беременности разрешены всего 3 гестагена: дидрогестерон, микронизированный прогестерон и 17-оксипрогестерона капроат (17-ОПК). Кокрановский обзор 2012 г. (M. van der Linden et al.), посвященный поддержке лютеиновой фазы МЦ при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), продемонстрировал значительную пользу прогестерона при применении по данному показанию, а также преимущество дидрогестерона над микронизированным прогестероном. Авторы обзора указывают, что они не обнаружили каких-либо доказательств в пользу определенного пути введения или длительности применения препаратов прогестерона. Особо интересны результаты новейшего РКИ, опубликованного в марте этого года (V. Tomic et al., 2015). В ходе данного исследования европейские ученые сравнили эффективность и переносимость дидрогестерона и микронизированного прогестерона в форме вагинального геля (8%, 90 мг) у 853 женщин с бесплодием, которым было проведено ЭКО/ИКСИ. Его результаты продемонстрировали, что при сопоставимой частоте наступления беременности (28,1% в группе прогестерона в форме вагинального геля в сравнении с 30,3% в группе перорального дидрогестерона (Дуфастон®) показатели общей удовлетворенности пациенток лечением и переносимости препарата были достоверно выше в группе дидрогестерона.

Угроза выкидыша и привычное невынашивание беременности традиционно являются приоритетными проблемами акушерства и гинекологии, хотя единого мнения экспертов по поводу применения гестагенов на ранних сроках беременности пока нет. Что говорит об этом доказательная медицина? Еще в 2007 г. был опубликован метаанализ Н.А. Wahabi и соавт., в котором оценивали применение при угрожающем аборте только микронизированного прогестерона. Этот метаанализ включал 2 исследования (n=84). Вагинальный микронизированный прогестерон не продемонстрировал эффективность в снижении риска невынашивания в сравнении с плацебо. Но когда эти же авторы в 2011 г. включили

в метаанализ два дополнительных исследования по дидрогестерону (n=337), обновленные результаты доказали снижение риска невынашивания при применении гестагенов в сравнении с плацебо или отсутствием лечения. Следующий метаанализ, выполненный Н. Сирп в 2012 г. только в отношении применения дидрогестерона при угрожающем аборте (5 исследований, n=660), также подтвердил статистически достоверное снижение риска невынашивания на фоне лечения дидрогестероном в сравнении со стандартной терапией. В группе дидрогестерона выкидыши отмечались в 13% случаев, тогда как в группе плацебо или стандартного постельного режима — в 24% случаев. При этом на фоне применения дидрогестерона в последующем была отмечена более высокая масса тела у детей при рождении, более высокая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни и меньшая частота задержки внутриутробного развития. В данном метаанализе дидрогестерон характеризовался высоким профилем безопасности, не отличавшимся от такового в контрольных группах (плацебо или постельный режим). Приведенные выше данные ДМ в отношении применения гестагенов на ранних сроках беременности при угрожающем выкидыше вынудили пересмотреть клинические рекомендации в развитых странах мира. Так, рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE, 2012) включили прогестины в схемы лечения угрожающего выкидыша, указав на их превосходство перед плацебо по данным метаанализа нескольких исследований. В обновленных рекомендациях Королевского колледжа акушеров и гинекологов Австралии и Новой Зеландии (RANZCOG, 2013) также указано, что для женщин с клиническим диагнозом угрозы выкидыша имеются свидетельства о снижении его риска на фоне использования прогестинов. Этот вывод основан на данных 4 РКИ (n=421, Н.А. Wahabi, 2011, в основном это исследования с дидрогестероном), метаанализ которых показал снижение вероятности выкидыша на фоне приема прогестинов в сравнении с плацебо или отсутствием лечения. Наконец, последний систематический обзор Н. Сирп (2015), результаты которого были впервые представлены в этом году в Берлине в рамках Всемирного конгресса по репродукции человека, подтвердил реальную эффективность дидрогестерона при привычном невынашивании беременности: риск невынашивания достоверно снижался на 29% в сравнении с контрольной группой стандартного лечения (n=509).

На основании данных всех имеющихся на сегодня метаанализов Европейский клуб гестагенов под руководством профессора А.Е. Schindler в 2015 г. издал обновленные клинические рекомендации по ведению пациенток с угрозой выкидыша и привычным невынашиванием беременности, в которых рекомендуется использование дидрогестерона на основании консенсуса о том, что при применении этого препарата наблюдается сокращение частоты самопроизвольных выкидышей у женщин с угрозой прерывания беременности, а также у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Дидрогестерон способствует успешному течению беременности, влияет на гестационную перестройку маточно-плацентарных сосудов и обеспечивает полноценную плацентацию. Поэтому при своевременном раннем назначении он может не только снизить риск выкидыша, но и предупредить поздние гестационные осложнения, в том числе преэклампсию и преждевременные роды (А.Е. Schindler, 2015). По меткому выражению профессора А.Е. Schindler (2013), «назначение дидрогестерона сегодня — это способ избежать преждевременных родов завтра».

Чем раньше начата терапия, тем выше шансы на успешное сохранение беременности. Поэтому использование такого современного высокоэффективного гестагенного препарата, как дидрогестерон, на преемплантационном этапе и в первом триместре беременности позволяет снизить риск невынашивания беременности (в т.ч. привычного) и плацентарной дисфункции, нормализовать имплантацию бластоцисты и обеспечить полноценную перестройку маточных артерий, а значит, адекватный маточный кровоток и нормальное развитие плода.

Основные свойства, придающие дидрогестерону уникальность и определяющие его эффективность, следующие:

- высокая селективность к рецепторам прогестерона;
- высокая связывающая способность к рецепторам прогестерона, которая превышает таковую у препаратов прогестерона, идентичных натуральному;
- отсутствие взаимодействия с другими стероидными рецепторами;
- метаболическая нейтральность;
- эффективность при применении в минимальных дозах (20-40 мг);
- высокая биодоступность;
- наличие только одного метаболита с гестагенной активностью;

• способность влиять на синтез оксида азота, прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) и других факторов, необходимых для успешного наступления и сохранения беременности.

Таким образом, солидная доказательная база и более чем 50-летняя безупречная история клинического применения Дуфастона, который в настоящее время зарегистрирован в 138 странах мира, дают все основания для его широкого предпочтительного применения у пациенток с угрозой выкидыша и привычным невынашиванием беременности. Сегодня мы просто обязаны учитывать данные ДМ при выборе лекарственного препарата, от которого могут зависеть жизнь и здоровье женщины и ее будущего ребенка.

Современная гестагенная профилактическая стратегия

О роли профилактического применения гестагенов в обеспечении нормального течения беременности и родов участником конференции рассказала заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор

Светлана Ивановна Жук:

— На сегодня очевидно, что при ведении пациенток с факторами риска невынашивания беременности необходимо использовать не только адекватные лечебные, но и профилактические стратегии, включающие неоднократную оценку имеющегося риска во время беременности. В группу риска самопроизвольного прерывания беременности входят женщины с бесплодием, эндокринным генезом в анамнезе, женщины с привычным невынашиванием беременности, угрозой выкидыша и отягощенным акушерским анамнезом (гестозы, плацентарная дисфункция, задержка внутриутробного развития (ЗВУР)) и некоторыми видами экстрагенитальной патологии. Известно, что от того, как произойдет инвазия трофобласта, зависит дальнейшее течение беременности. На сегодня функционирование желтого тела и плаценты рассматривается как единый процесс, на определенном этапе которого функции желтого тела постепенно берет на себя формирующаяся плацента. От функционирования этих структур, в частности от синтеза прогестерона, зависит нормальное течение беременности и рождение здорового доношенного ребенка. При этом плацента является единственным источником эндогенного прогестерона при сроке беременности до 20 недель. Потребность в прогестероне возрастает по мере увеличения срока гестации, что приводит к формированию и функционированию маточно-плацентарного кровотока, адекватность которого обеспечивается достаточным уровнем оксида азота и ПИБФ. Все это возможно исключительно при достаточной гестагенной насыщенности организма женщины. Гестационная перестройка маточных артерий в ранние сроки беременности обеспечивает хорошее маточно-плацентарное кровообращение. Если же такая перестройка не происходит из-за недостаточного уровня прогестерона, то маточно-плацентарный кровоток закономерно ухудшается, что и определяет дальнейшие разнообразные осложнения.

Прогестерон-зависимым является и состояние эндометрия перед оплодотворением. При неадекватном эндометрии, особенно на фоне НЛФ, нарушается имплантация бластоцисты, происходит неполноценная гестационная перестройка сосудов, что приводит к недостаточному маточно-плацентарному кровотоку и развитию плацентарной дисфункции с ее известными последствиями. Поскольку лечение плацентарной дисфункции малоэффективно, крайне важна этиопатогенетически обоснованная прегравидарная подготовка у женщин групп риска на ранних сроках беременности. Ее ключевым компонентом является гестагенная поддержка. Среди всех имеющихся на рынке гестагенов наиболее обширную доказательную базу имеет дидрогестерон (Дуфастон®). Доказано, что Дуфастон® в 2,5 раза увеличивает васкуляризацию плаценты и уменьшает

Продолжение на стр. 18

Новый метаанализ 2015
проф. Г. Карпа по привычному невынашиванию

А

There was a 10.5% (29/275) miscarriage rate after dydrogesterone administration compared to 23.5% in control women (odds ratio for miscarriage 0.29 [confidence interval 0.13-0.65] and 13% absolute reduction in the miscarriage rate). The adverse and side effects were summarised in all 13 reports, and seemed to be minimal. Although all the predictive and confounding factors could not be controlled for, the results of this systematic review show a significant reduction of 29% in the odds for miscarriage when dydrogesterone is compared to standard care indicating a real treatment effect.

По данным, найденным в литературе, ни один прогестаген так широко не исследовался, как дидрогестерон.

...у вагинального прогестерона нет данных, а дидрогестерон достоверно снижает риск невынашивания на 29% по сравнению с контролем.

Европейский Клуб гестагенов 2015:
Только дидрогестерон (ДУФАСТОН®)
рекомендован для терапии и профилактики угрозы прерывания беременности

Рекомендация 1. «Угрожающий выкидыш»: при применении дидрогестерона наблюдается сокращение частоты самопроизвольного выкидыша	Рекомендация на основе консенсуса [Wahabi 2011, Carp 2012]
Рекомендация 2. «Привычное невынашивание беременности»: при применении дидрогестерона снижается частота выкидышей	Рекомендация на основе консенсуса [Haas&Ramsey 2013, Kumar 2014]

A.E. Schindler. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens // Gynecol Endocrinol, Early Online: 1-3

Гестагены в акушерстве и гинекологии: новые грани клинического применения

По материалам Научно-практической конференции с международным участием и Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» (24-25 сентября 2015 г., г. Киев)

Продолжение. Начало на стр. 17

Только на ранних сроках беременности можно повлиять на полноценную инвазию трофобласта и на формирование плаценты



4 — 8 — 12 — 20 — 28 — 32 — 40

Адекватный маточно-плацентарный кровоток — морфологический ключ к благоприятным исходам беременности!

Divakova T.S., Famina M.P. Vitebsk Medical University, Belarus // Effects of dydrogesterone and acetylsalicylic acid on placental angiogenesis in complicated pregnancies. Медицинские новости. — 2014. — №2.

S. Gosh, 2014:
Дуфастон® улучшает маточно-плацентарный кровоток и снижает частоту выкидыша

Маточно-плацентарный кровоток:
Дуфастон достоверно ($p < 0,001$) повышает пиковую систолическую скорость в отличие от вагинального прогестерона

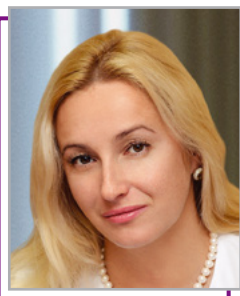


Gosh S. et al. J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40(7): 1871-1876.

выраженность плацентарной недостаточности, улучшает маточно-плацентарный кровоток и благодаря этому снижает частоту выкидышей по сравнению с другими формами гестагенов. Кроме того, дидрогестерон повышает активность эндотелиальной NO-синтазы и стимулирует выработку оксида азота, достаточная насыщенность которым является одним из ключевых аспектов нормального течения беременности. Дидрогестерон достоверно улучшает исходы беременности у женщин с угрозой выкидыша и при условии применения начиная с самых ранних сроков беременности снижает риск развития тех патологий, которые характеризуются нарушениями микроциркуляции (гестозы, аномалии прикрепления плаценты и др.), обеспечивает профилактику и снижение частоты ЗВУР. На сегодня накоплен огромный исторический опыт применения препарата Дуфастон® и получены весомые доказательные данные о его эффективности и безопасности. К настоящему времени уже более 13 млн детей в мире рождены от матерей, которые получали Дуфастон® во время беременности, и он по праву признан одним из наиболее эффективных и безопасных гестагенов.

Недостаточность лютеиновой фазы цикла: алгоритм действий гинеколога

Основные принципы коррекции недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) МЦ в зависимости от ее ведущего этиологического фактора осветила в своем докладе заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Ольга Васильевна Булаченко:



— НЛФ — это состояние, которое проявляется дефицитом прогестерона, укорочением 2-й фазы МЦ менее 11 дней и хронологическим несоответствием состояния эндометрия фазе МЦ. В структуре невынашивания беременности и бесплодия на долю НЛФ приходится от 15 до 25%. К развитию НЛФ предрасполагает множество факторов: стресс, гиперпролактинемия, гипотиреоз, недостаточность витамина D, гиперандрогения, хронический эндометрит и оофорит, эндометриоз, синдром оперированного яичника, индуцированная овуляция в программах ВРТ и др. НЛФ непосредственно приводит к первичному и вторичному невынашиванию беременности, бесплодию, овуляторной дисфункции и последующим гиперпластическим процессам.

Рутинные методы диагностики НЛФ включают клинические (графики базальной температуры), лабораторные (2-3-кратное определение уровня прогестерона в среднюю лютеиновую фазу МЦ, соотношения эстрадиола и прогестерона в среднюю лютеиновую фазу МЦ, а также оценку реологических свойств



цервикальной слизи), ультразвуковые, гистологические и иммунологические исследования. Основные показатели, свидетельствующие о НЛФ при доплерометрическом исследовании в фолликулярную фазу, включают высокий индекс резистентности накануне овуляции вокруг фолликула и недостаточное увеличение скорости кровотока в стенке преовуляторного фолликула (менее 12 см/сек). Особенности кровотока в артериях матки при НЛФ характеризуются повышением пульсационного индекса и индекса резистентности во всех отделах маточных артерий, а также ослаблением или отсутствием кровотока в спиральных маточных артериях. Морфологические изменения эндометрия при НЛФ проявляются в гетерогенности поверхностного маточного эпителия (дисхрониз), отсутствии секреции и сужении просвета желез, а также в изменениях стромально-сосудистого компонента (недоразвитие клубочков и отсутствие спиральных сосудов). На рецепторном уровне отмечается неравномерность экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов на фоне недостаточности последних в железах и строме. За счет этой неравномерности экспрессии эстрогеновых рецепторов и развиваются все последующие изменения и осложнения, в частности гиперпластические процессы и увеличение количества в строме и железах антиангиогенных факторов, в том числе тромбоспондина.

Этиопатогенетически выделяют первичную и вторичную НЛФ. Первичная НЛФ рассматривается как физиологическая и встречается у женщин в возрасте старше 35 лет, когда снижается фертильность и происходит физиологическое снижение выработки прогестерона, а также у девушек в возрасте младше 18 лет. Вторичная НЛФ бывает на фоне так называемых пяти «Г»: гиперпролактинемии, гипотиреоза, гиповитаминоза D₃, гиперандрогении (ГА) и гипергонадотропной овариальной дисфункции, которая отмечается при воспалительных заболеваниях половых органов.

Вне зависимости от непосредственной причины развития НЛФ обязательным компонентом терапии является применение гестагенов. Критериями выбора гестагена при НЛФ считаются его способность вызывать адекватную секреторную трансформацию эндометрия во 2-ю фазу МЦ, доказанное снижение риска прерывания беременности в I триместре и способность обеспечивать адекватный маточно-плацентарный кровоток, начиная с ранних сроков беременности. Всем этим критериям в полной мере отвечает дидрогестерон (Дуфастон®), который имеет в 20 раз более высокую гестагенную активность, чем прогестерон, обеспечивает адекватную трансформацию эндометрия и способствует формированию плаценты с дальнейшей выработкой прогестерона, а кроме того, повышает синтез оксида азота и ПИБФ, обеспечивая адекватный маточно-плацентарный кровоток и дальнейшее нормальное развитие беременности.



1. Kalinka J. ARI. 2005; 53:166-171.
2. Simoncini T, Ferrii SWell. 2006 Oct 8(4 Suppl):1235-42.
3. B. N. Chakravarty HUM. REPROD. 27/SUPPL 2/2012

При первичной НЛФ гестагены назначают по причине абсолютного дефицита прогестерона в организме женщины. Таким пациенткам дидрогестерон назначается по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день МЦ в течение 3-6 мес с целью обеспечения полноценной секреторной трансформации эндометрия. Лечение вторичной НЛФ включает в первую очередь коррекцию этиопатогенетического фактора (выявление и устранение одного из 5 «Г»), применение препаратов прогестерона и препаратов, которые повышают его продукцию. Если НЛФ развивается на фоне стресс-индуцированной гиперпролактинемии, то комплексная терапия проводится на протяжении 3-6 мес. Она включает рациональную психотерапию, применение производных ГАМК, препаратов магния, растительных препаратов (Циклодинон 40 капель утром 6 мес) и Дуфастона (по 1 таб. 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день МЦ в течение 3-6 мес), который напрямую увеличивает продукцию прогестерона. При наличии пролактиномы с высоким уровнем пролактина в крови применяют ингибиторы его секреции (например, каберголин), при уровне пролактина ниже 800 МЕ/л — Циклодинон и Дуфастон® с 11-го по 25-й день МЦ.

Если НЛФ возникает на фоне гипотиреоза, то на первом этапе проводится заместительная гормональная терапия гормонами щитовидной железы (ЩЖ) с целью нормализации уровня тиреотропного гормона (ТТГ), а затем назначают Циклодинон и Дуфастон® с 11-го по 25-й день МЦ курсом 3-6 мес. При НЛФ, обусловленной дефицитом витамина D₃, который приводит к снижению уровня секс-стероид связывающего глобулина (СССГ), прогестерона и ФРЭС, проводят коррекцию в течение 3-6 мес посредством назначения витамина D₃ в дозе 2000 МЕ 1 раз в сутки под контролем 25 (ОН)D (норма — 30-50 нг/мл) и обязательно — дидрогестерона с 11-го по 25-й день МЦ. Коррекция НЛФ на фоне ГА проводится индивидуально, в соответствии с этиопатогенетическими факторами последней, и зависит от репродуктивных планов женщины и ее возраста. Также пациенткам с НЛФ на фоне ГА назначается витамин D с учетом его роли в патогенезе, препараты магния в течение 1 мес и дидрогестерон с 11-го по 25-й день МЦ при яичниковой и смешанной форме ГА. НЛФ, возникающую на фоне гипергонадотропной овариальной дисфункции при воспалительных заболеваниях половых органов, лечат комплексно: на первом этапе стараются выявить и элиминировать возбудитель, а на втором — переходят к восстановлению морфофункционального состояния тканей, местной гемодинамики и рецепторного аппарата эндометрия, назначая с этой целью дидрогестерон. Таким образом, очевидно, что на сегодня дидрогестерон (Дуфастон®) является обязательным компонентом схем терапии при любой этиопатогенетической форме НЛФ. Он обеспечивает адекватную секреторную трансформацию эндометрия и эффективно корригирует НЛФ различного генеза. Своевременное назначение пациенткам с НЛФ дидрогестерона в качестве прегравидарной подготовки улучшает условия инвазии трофобласта и повышает шансы сохранения беременности.

Ведение беременности у женщин с гиперандрогенией различного генеза

Значение ГА как причины невынашивания беременности раскрыла в своем выступлении доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета Виктория Федоровна Нагорная:

— ГА является причиной 60-74% случаев эндокринного бесплодия и 32% случаев невынашивания беременности. При этом ГА надпочечникового генеза выступает фактором невынашивания беременности у 30% пациенток, яичникового генеза — у 12% пациенток, смешанная форма ГА — у 58% пациенток (В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих, 2010).

Все половые стероидные гормоны являются производными прогестерона, поэтому при выборе препаратов прогестерона у женщин с ГА следует всегда учитывать их метаболизм и потенциальное влияние на ее здоровье и на организм плода. Синтез стероидов регулируется ферментами цитохрома P450 (21-гидроксилаза и 11β-гидроксилаза). Недостаточность фермента ведет к нарушению его метаболизма и развитию врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН), которая представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание. Наиболее часто (90% наблюдений) ВГКН связана с дефектом 21-гидроксилазы и проявляется в классической форме (сольтеряющая либо простая вилрилизующая), которую обычно выявляют еще в детском возрасте, или в неклассической форме (стертая либо скрытая), с которой как раз наиболее часто сталкиваются гинекологи. Общими чертами всех форм ВГКН являются избыточное выделение андрогенов, подавление выделения гонадотропинов, а также нарушение роста и созревания фолликулов. Для выявления надпочечниковой ГА следует определять уровни дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона (17-ОП), а яичниковой ГА — уровень общего и свободного тестостерона.

Показаниями для определения у женщины уровней андрогенов и их метаболитов являются:

- признаки вирилизации;
- нарушения МЦ: нерегулярные менструации, олигоменорея, постпонирующий МЦ;
- синдром потери плода в анамнезе;
- невынашивание беременности;
- бесплодие.

Клинически для пациенток с надпочечниковой ГА, как правило, характерна успешная первая беременность, а затем, при повторных беременностях, — привычное невынашивание. Для женщин с ГА яичникового генеза характерно первичное

бесплодие, вызванное хронической ановуляцией. При подготовке к беременности пациенток с надпочечниковой ГА мы рекомендуем применять дексаметазон 0,125-0,5 мг/сут или метипред 4 мг, или преднизолон 5-20 мг непрерывно под контролем 17-КС в моче или 17-ОП и ДГЭА в крови. После назначения кортикостероидов (КС) обычно быстро нормализуется МЦ и наступает овуляция, иногда беременность наступает уже после дексаметазоновой пробы. Также назначают поливитамины и фолиевую кислоту в дозе 400 мкг. Через 2-3 цикла при отсутствии беременности назначают индукторы овуляции — клостилбегит, кломифен 50 мг с 5-го по 9-й дни МЦ на фоне дексаметазона. Альтернативный путь заключается в применении КОК с антиандрогенным эффектом (с 5-го по 25-й день МЦ, 2-3 цикла), в 3-м цикле — с добавлением дексаметазона с 1-го дня цикла. При стертой и скрытой форме нередко беременность наступает произвольно или в 1-3-м цикле лечения дексаметазоном.

Подготовка к беременности при яичниковой форме ГА (синдром поликистозных яичников): снижение массы тела, активно обсуждается назначение метформина с целью снижения массы тела и коррекции метаболических нарушений в дозе 1000-1500 мг/сут в течение 3-6 мес. Женщинам с яичниковой ГА назначается Дуфастон® в дозе 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день МЦ в течение 2-3 циклов, комбинированные пероральные контрацептивы (КОК) с антиандрогенным эффектом; стимуляция овуляции (кlostилбегит, кломифен — 50 мг (100-150 мг) с 5-го по 9-й день МЦ — 3 цикла; во второй половине цикла — Дуфастон® 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день МЦ). При неэффективности медикаментозной терапии показано оперативное лечение. Эффект после наступления беременности сохраняется 2 года, после чего показаны периодические курсы Дуфастона и КОК.

При смешанной форме ГА рекомендуют снижение массы тела, применение препарата Дуфастон® 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день МЦ на фоне использования дексаметазона в дозе 0,5 мг. **Дуфастон® является препаратом выбора при ГА, потому что он имеет только один активный метаболит (20-дигидродидрогестерон) с предсказуемыми фармакокинетикой и фармакодинамикой и связывается исключительно с прогестероновыми рецепторами. У препаратов прогестерона выявлено 5 активных метаболитов, 2 из которых являются источниками синтеза андрогенов.** Затем назначают дексаметазон 0,125-0,5 мг до нормализации 17-ОП. В следующем цикле проводят стимуляцию овуляции — клостилбегит, кломифен — 50 мг (100-150 мг) с 5-го по 9-й день МЦ (3 цикла). Во второй половине цикла назначают Дуфастон® в дозе 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день МЦ.

Весьма актуальным вопросом является тактика ведения беременности при надпочечниковой ГА, в первую очередь целесообразность проведения терапии ГКС. Принцип лечения, принятый в мировой практике, заключается в пренатальном лечении дексаметазоном всех беременных с первых недель беременности, если у матери и/или отца есть классический вариант ВГКН, а в анамнезе уже было рождение ребенка с ВГКН. Цель лечения заключается в том, чтобы избежать маскулинизации половых органов девочки, если у плода развивается ВГКН. Пренатальное лечение проводят дексаметазоном (в дозе от 0,125-0,5 мг до 0,5-2 мг 2-3 раза/сут), потому что только он проникает через плаценту. Следует как можно раньше определить пол плода и наличие у него ВГКН и продолжать лечение до самого родоразрешения при беременности плодом женского пола.

Тактика ведения беременности при яичниковой ГА принципиально отличается от таковой при надпочечниковой ГА. Таким пациенткам **назначается Дуфастон® в дозе 10-20 мг/сут вплоть до 20-й недели беременности, а дексаметазон, напротив, не показан. При смешанной форме ГА Дуфастон® назначается по аналогичной схеме.** Также проводится контроль состояния шейки матки ввиду возможного формирования функциональной истмико-цервикальной недостаточности. Частота успешного родоразрешения на фоне оптимальной терапии при надпочечниковой ГА составляет 92%, при яичниковой — 76,8%, при смешанной — 77,8%.

Презклампсия: новый взгляд на старую проблему

Современные аспекты ведения презклампсии с точки зрения доказательной медицины раскрыл в своем докладе **доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук Дмитрий Геннадьевич Кожыков:**



— Согласно современным представлениям, важная роль в патогенезе презклампсии сегодня отводится нарушениям процесса плацентации вследствие неадекватного ремоделирования спиральных артерий в маточно-плацентарные сосуды и развитию гестационной эндотелиопатии. Гестационная эндотелиопатия — это нарушение вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных функций эндотелия, которая возникает во время беременности. В результате происходит: дискоординация тонуса сосудов; активация пролиферативных процессов сосудистой стенки, изменение структуры и числа эндотелиоцитов; потенцирование адгезивной активности с последующей трансмиграцией лейкоцитов в периваскулярную ткань. Гипоперфузия тканей снижает имплантационный потенциал эндометрия вследствие вазоконстрикции, гиповолемии, нарушений реологических свойств крови, гиперкоагуляции и т.д., является независимым фактором возникновения патологической плацентации и манифестирует клиническим синдромом презклампсии. С целью прогнозирования риска развития презклампсии в настоящее время используют различные лабораторные (микроальбуминурия, РААР-А, АФП, ХГЧ) и инструментальные тесты (оценка гемодинамического

обеспечения беременности, эндотелий-зависимая вазодилатация, доплерометрия маточных артерий), однако для повышения чувствительности скрининга манифестной формы гестационной эндотелиопатии на ранних сроках беременности все чаще прибегают к использованию их комбинаций.

Первичная профилактика презклампсии включает применение нефармакологических методов, изменение рациона и назначение лекарственных препаратов. Так, показано, что дневной отдых в течение 4-6 ч в сутки снижает риск презклампсии у женщин с нормальным артериальным давлением. Также рекомендуются упражнения на растяжение, которые более эффективны, чем прогулки и бег. Риск презклампсии снижается также при добавлении к рациону клетчатки на ранних сроках беременности, а вот повышение содержания в рационе белка и углеводов не приносит пользы. Интересные данные были получены E.W. Triche и соавт. (2008), которые показали, что употребление 30 г черного шоколада в день в первые месяцы беременности снижало частоту случаев презклампсии на 19%, а в последние 3 мес беременности — на 40%.

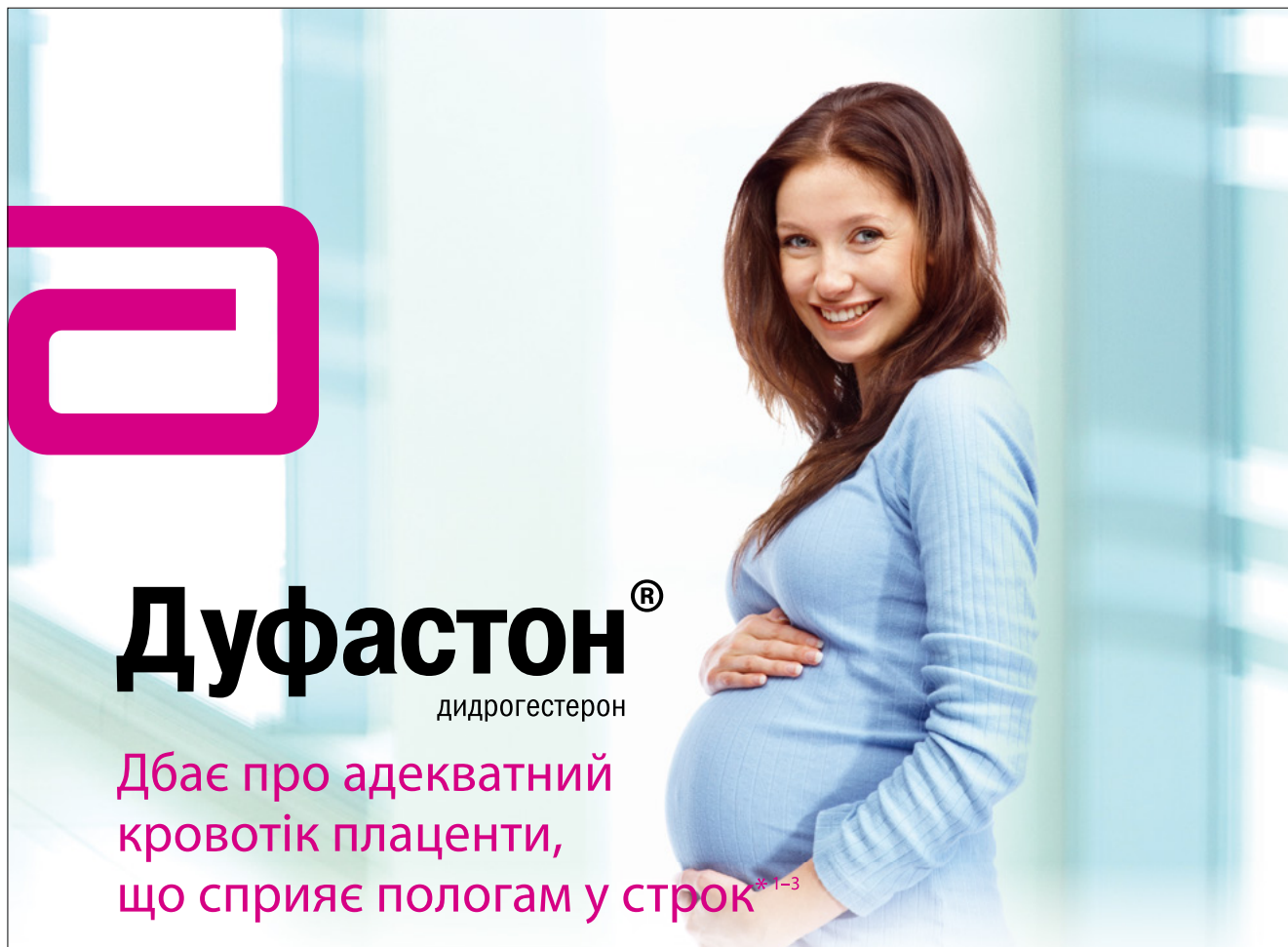
Эффективной медикаментозной профилактикой презклампсии, рекомендованной экспертами ВОЗ, у пациенток высокого риска (преэклампсия при предыдущей беременности, гипертоническая болезнь, антифосфолипидный синдром, хроническая болезнь почек, аутоиммунное заболевание, сахарный диабет, многоплодная беременность) является применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75-100 мг в сутки начиная с 12-й недели беременности.

Одним из важнейших причинных факторов нарушения адекватной плацентации вследствие неоптимальной конверсии спиральных артерий считаются прогестерон-дефицитные

состояния, поэтому с точки зрения патофизиологии может быть обоснованным применение гестагенов с целью профилактики плацентарной дисфункции и преэклампсии. При этом особенно перспективным может быть применение с этой целью именно дидрогестерона, который обладает таким важным свойством, как способность стимулировать выработку NO и тем самым улучшать маточно-плацентарное кровообращение. В одном из клинических исследований была продемонстрирована способность дидрогестерона значительно снижать частоту гестационной гипертензии — с 13% в группе контроля (n=101) до 1,7% (n=114) в группе дидрогестерона (R. Zainul, 2014). Изучение эффектов комбинированного применения дидрогестерона и низких доз АСК на плацентарный ангиогенез при осложненных беременностях (Т.С. Дивакова, 2014) показало, что такая терапия в I-II триместре гестации при плацентарных нарушениях способствует увеличению плацентарной васкуляризации в 2,3 раза (p<0,01), нормализует баланс ангиогенных факторов (ФРЭС, растворимый рецептор ФРЭС-1, плацентарный фактор роста (ПФР)), позволяет достоверно снизить риск развития презклампсии (p=0,01), синдрома ЗВУР (p=0,04), перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии (p=0,006) и асфиксии новорожденных (p=0,003). Таким образом, достаточно перспективным является **клиническое исследование эффективности дидрогестерона в программе комплексной профилактики презклампсии у беременных группы риска, особенно при децидуальной васкулопатии, не только для снижения частоты этого грозного осложнения, но и для улучшения перинатальных исходов.**

Подготовила **Елена Терещенко**





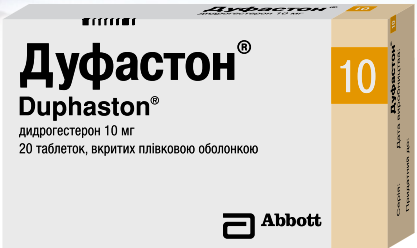
Дуфастон®

дидрогестерон

Дбає про адекватний кровотік плаценти, що сприяє пологам у строк^{* 1-3}

Показання⁴

- Загрозливий і звичний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю
- Безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю
- Нерегулярні менструальні цикли, дисменорея, ендометріоз, Дуфастон® можна застосовувати як циклічний додаток до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи, при дисфункціональних маткових кровотечах, при вторинній аменореї



Дуфастон® – коли важлива кожна вагітність

Скорочена інформація про препарат Дуфастон®

РП в Україні: UA/3074/01/01 від 14.12. 2012. Склад. 1 таблетка містить 10 мг дидрогестерону. Код АТС: G03D B01. Гормони статевих залоз і препарати, які застосовуються при патології статевій системі. Похідні прегнадієну. Гестагени. Показання: загрозливий і звичний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю; безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю; нерегулярні менструальні цикли; дисменорея; ендометріоз. Дуфастон® можна застосовувати як циклічний додаток до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи, при дисфункціональних маткових кровотечах, при вторинній аменореї. Застосування в період вагітності та годування груддю. Більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Діючий не викликає доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні в період вагітності. Не слід приймати Дуфастон® під час годування дитини груддю. Особливості застосування. У випадку звичного або загрозливого абортів необхідно визначити життєздатність плоду, щоб переконатися, що вагітність триває. Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічної кровотечі слід з'ясувати причину кровотечі. В перші місяці лікування можуть виникати проміжні кровотечі або кров'яністі виділення. Якщо будуть наступні порушення відбудуться вперше або погіршаться під час застосування препарату, має бути розглянуто питання про припинення лікування: надмірно сильний головний біль, мігрень або симптоми, які можуть указувати на підвищення тиску головного мозку, значне підвищення артеріального тиску, поява венозної тромбоемболії, дітя. Не рекомендується призначати препарат дітям через недостатність даних про безпечність і ефективність. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дані досліджень не вказують на те, що дидрогестерон та його основний метаболіт дигидродидрогестерон можуть метаболізуватися ізоферментами цитохрому Р 450. Тому метаболізм дидрогестерону може прискорюватися при одночасній терапії з антикоагулянтами (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), протимікробними препаратами (рифампіцин, рифабутин, неварілін, ефавіренс) та флуоридом, що містить заробий. Спосіб застосування та дози. Для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи: протягом кожного 28-денного циклу терапії естрогенами естроген приймати самостійно протягом перших 14 днів, і протягом наступних 14 днів приймати 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. Дисфункційні маткові кровотечі: 2 таблетки Дуфастон® протягом 5-7 днів у поєднанні з естрогеном. З метою профілактики подальшого виникнення кровотечі Дуфастон® призначається по 1 таблетці на день з 11-го по 25-й день циклу. При істинній геморагічній метроррагії призначати 1 таблетку Дуфастон® на день з 11-го по 25-й день циклу. Вторинна аменорея: для лікування одночасно необхідно призначати естроген з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у поєднанні з 1 таблеткою Дуфастон® на день. Нерегулярні менструальні цикли: довіжня циклу 28 днів може бути досягнуто шляхом призначення 1 таблетки Дуфастон® на день з 11-го по 25-й день циклу. Ендометріоз: від 1 до 2 таблеток Дуфастон® на день з 5-го по 25-й день циклу. Безпліддя, викликане лютеїновою недостатністю: 1 таблетка Дуфастон® на день з 14-го по 25-й день циклу. Лікування слід продовжувати протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендуємо продовжити лікування протягом першого місяця вагітності в тих самих дозах, що й для звичного абортів. Загрозливі аборт: початкова доза – 4 таблетки Дуфастон®, потім по 1 таблетці кожен 8 годин. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку кожен 8 годин. Після того, як симптоми зникнуть, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлено з дозуванням, яке виявилось ефективним. Звичний аборт: лікування необхідно розпочати до зачаття, 1 таблетка Дуфастон® на день до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово знизувати дозу. Якщо симптоми загрозливого переривання вагітності з'являються під час лікування, то лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрозливого абортів. Протипоказання. Недіагностована вагінальна кровотеча; серйозні захворювання печінки в наявності або наявність серйозних захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; застосування естрогенів у комбінації з прогестинами, такими як дидрогестерон, установлена гіперчутливість до активних речовин або до будь-якого іншого компонента препарату; установлені або підозрювані новоутворення, залежні від статевих гормонів. Побічні реакції. При застосуванні дидрогестерону в клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: мігрень/головний біль, нудота, менструальні розлади, біль/чутливість молочних залоз та інші (див. у повній інструкції для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація призначена для фахівців. Для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування препарату. Повідомити в «Абботт Лабораторія ГмбХ» про небажане явище або опору на якість препарату Ви можете за телефоном (додатково): в Україні (за країнних СД) +380 44 498 60 80; в Республіці Білорусь +375 17 256 79 20; в Республіці Узбекистан +998 71 129 05 50.

1. B.N. Chakravarty et al. HUM. REPROD. 27/SUPPL 2/2012.
2. Ghosh et al. Obstet Gynaecol Res. 2014 Jul;40(7):1871-6.
3. Тетрашвили Н.К. Актуальні проблеми репродуктивного здоров'я жінок // «Гінекологія», № 6, 2013.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Дуфастон®.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Абботт Лабораторія ГмбХ» в Україні: 01032, Київ, вул. Жилианська, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

