

# Успешный исход беременности: микронизированный прогестерон

Решение проблемы невынашивания беременности является одним из приоритетов современного здравоохранения. В программе Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, проходившего 21-22 сентября 2017 г. в г. Одессе, особое место было уделено обсуждению превентивных мер, направленных на снижение риска потери плода и обеспечение успешного исхода беременности. В докладах научного форума неоднократно отмечалось, что использование микронизированного прогестерона является признанной лечебной и профилактической стратегией, включенной в международные рекомендации, протоколы ведения женщин в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в период беременности, с доказанной безопасностью для матери и плода.



В докладе «Преждевременные роды: не-реализованные возможности первой половины беременности» заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Занько рассказал об особенностях ведения пациенток группы риска преждевременных родов (ПР).

Несмотря на огромный перечень факторов риска невынашивания и ПР, доказанными предикторами угрозы прерывания беременности являются преждевременные роды в анамнезе, короткая шейка матки, а также высокое внутриматочное давление (крупный плод, многоводие, многоплодие, особенно после экстракорпорального оплодотворения) при несостоятельной шейке матки.

Что же касается короткой шейки матки (синдрома короткой шейки матки), то с точки зрения патогенетического значения, тактики и отношения к этому феномену остается много неясного, вплоть до того, что сегодня мы не можем отрицать, что короткая шейка матки может быть как ранним признаком истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), так и/или самостоятельным явлением.

С внедрением в широкую клиническую практику метода ультразвуковой диагностики, особенно трансвагинальной методики, частота выявления этой патологии значительно увеличилась. По нашим данным, частота определения короткой шейки матки в общей популяции беременных в Республике Беларусь составляет около 25%. Эти цифры вполне сопоставимы со статистикой выявления в нашем регионе ИЦН в сроке беременности после 18 недель. Перспективные исследования показывают, что именно эти пациентки составляют большинство (более 80%) беременных, у которых в сроках 12-20 недель возникает самопроизвольный аборт, имеется клиника угрозы невынашивания, прогрессирующая картина короткой шейки матки и ИЦН.

Анализ факторов риска и возможных причин формирования короткой шейки матки показывает их несомненное сходство с таковыми при клинически выраженной ИЦН, что подтверждает сделанное выше предположение.

## Группы риска развития синдрома короткой шейки матки

- Травмы шейки матки в анамнезе
- Дисплазия соединительной ткани
- Гиперандрогения
- Прогестероновая недостаточность
- Генитальный инфантилизм
- Беременность, наступившая после индукции гонадотропинами

Если расценивать это состояние как раннюю форму ИЦН, становится понятно, что его ранняя диагностика и коррекция являются перспективным направлением как профилактики и лечения ИЦН, так и снижения риска ПР в целом.

Высокая частота выявления синдрома короткой шейки матки, высокий риск развития на его фоне ИЦН и ПР обуславливают необходимость поиска новых методов коррекции этих состояний, особенно на сроках гестации 12-20 недель.

Для пациенток с синдромом короткой шейки матки терапевтическая активность необходима не в сроках беременности >22 недель, а 12-18 недель — в период активной плацентации.

В качестве основной особенности гормональной поддержки в период беременности докладчик отметил следующую (сославшись на ставшее хрестоматийным издание по фармакологии В.Г. Кукеса): вводимый гормон должен быть идентичным секретиремому в организме веществу по химической структуре и биологическому действию.

В связи с этим важным преимуществом препаратов микронизированного прогестерона (в частности, препарата Утрожестан®) является широкий спектр биологических эффектов, реализуемый благодаря наличию активных метаболитов. В настоящее время известно, что 5α/β-восстановленные метаболиты прогестерона могут оказывать значительное влияние на стабильность беременности, обеспечивая защиту плода от эксайтотоксичности вследствие острогипоксического стресса.

В то же время строение молекул синтетических гормонов таково, что они прочно и надолго связываются с соответствующими рецепторами, это не может быть физиологичным в условиях быстро меняющейся ситуации при внутриутробном развитии плода.

Не менее значимым, по мнению белорусского эксперта, является преемственность в назначении сохраняющей терапии, а именно, использование одного препарата прогестерона на протяжении всей беременности. К сожалению, на практике нередко приходится сталкиваться с тем, что пациенткам было назначено два препарата прогестагенов одновременно. Данная тактика не имеет какого-либо логического обоснования, так как клиническая эффективность терапии в этом случае не увеличивается, в то время как риски возможных осложнений — несомненно.

Вместе с тем важным преимуществом вагинальной формы прогестерона является возможность его прекоцепционного

применения, а также обеспечения преемственности сохраняющей терапии с ранних сроков до 36 недель беременности (с целью профилактики ПР у пациенток групп риска).

Также представляется важным напомнить о необходимости использования адекватных доз микронизированного прогестерона на ранних сроках беременности, к примеру препарата Утрожестан®, который заслуживает особого внимания, поскольку разрешен к применению у пациенток с клиникой угрозы выкидыша в двух режимах — вагинальном и пероральном, что дает возможность индивидуализировать выбор режима применения в целях улучшения качества оказания медицинской помощи в акушерстве.

## Утрожестан у женщин с клиникой угрозы выкидыша и кровомазанием

При возникновении острых симптомов угрозы прерывания беременности (кровомазание — алые выделения, боль) рекомендуется использование до 600 мг микронизированного прогестерона в сутки с последующим переходом после купирования симптомов на дозу 400 мг, а после 12-16 недель — ее снижение до 200 мг.

Наличие кровянистых выделений не ограничивает вагинального применения и не снижает эффективности лечения.

С учетом стрессогенных факторов, сопутствующих угрозе невынашивания (P.A. Nepomnaschy et al., 2006), возможно сочетанное применение препарата Утрожестан® (400 мг вагинально и 200 мг перорально) для усиления анксиолитического действия микронизированного прогестерона.



О новых данных в поддержку эффективности вагинальных форм микронизированного прогестерона у пациенток с высоким риском ПР рассказала в своем докладе профессор кафедры акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Светлана Ивановна Жук.

На сегодняшний день имеется убедительное обоснование применения биоидентичного прогестерона с целью снижения риска ПР. В частности, достоверно известно, что прогестерон оказывает прямое действие на миометрий, а именно:

- обеспечивает локальную вазодилатацию и «покой» матки (снижение сократительной способности миометрия) через синтез оксида азота в децидуальной оболочке;
- угнетает образование щелевых контактов;
- способствует расслаблению матки путем взаимодействия с мембранными и ядерными рецепторами.

Имеющиеся данные позволяют утверждать, что вагинальное применение микронизированного прогестерона на ранних сроках беременности достоверно (уровень доказательности I) снижает риск ПР. Логичным подтверждением данного положения является включение микронизированного прогестерона в Рекомендации Европейской ассоциации перинатальной медицины (2016) в качестве средства первой линии терапии у пациенток с высоким риском ПР.

В 2017 г. медицинское сообщество получило новые данные, подтверждающие эффективность прекоцепционного вагинального применения прогестерона у пациенток с привычным невынашиванием. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (A.M. Ismail и соавт.) приняли участие 700 женщин с привычным невынашиванием неясного генеза. Участницы были рандомизированы на две группы, получавшие микронизированный прогестерон вагинально в дозе 400 мг или плацебо 2 раза в сутки, с этапа прегравидарной подготовки и до 28-й недели беременности. Как показали результаты, частота случаев потери беременности в группе вагинального прогестерона была статистически достоверно ниже ( $p=0,001$ ), чем в группе плацебо, и составила 12,4 против 23,3% соответственно (рис.). Кроме того, у пациенток группы вагинального прогестерона отмечено статистически значимое (в 2 раза!) снижение частоты вагинальных кровотечений в I триместре. На сегодняшний день с уверенностью можно утверждать, что данное исследование является наиболее крупным и качественно организованным из когда-либо проводимых по оценке эффективности применения прогестагенов у пациенток с привычным невынашиванием, и его результаты соответствуют уровню доказательности I.

## Прегравидарная подготовка в группе риска привычного невынашивания

А. В группе риска привычного невынашивания терапия микронизированным прогестероном показана с прегравидарного этапа (за 2-3 месяца до планируемой беременности).

Б. Назначение гестагенной поддержки пациенткам с привычным невынашиванием без прегравидарного этапа (в случае начала терапии после наступившей беременности) характеризуется меньшей эффективностью.

В. Преимущественный путь назначения прогестерона в группе привычного невынашивания — вагинальный, что связано

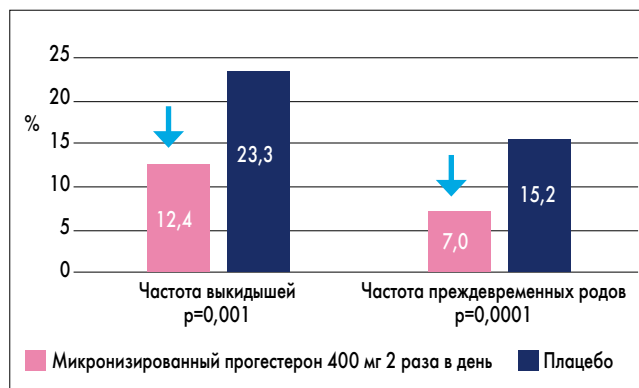


Рис. Вагинальный микронизированный прогестерон снижает риск возникновения выкидышей и ПР у пациенток с привычным невынашиванием

с таргетной доставкой в матку с достижением синхронной трансформации эндометрия. Рекомендуемая доза с прегравидарного этапа — 400 мг.



Академик Национальной академии медицинских наук Украины, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации Государственного учреждения «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Григорьевич Резников в своем докладе уделил особое внимание безопасности применения микронизированного прогестерона в период беременности.

С точки зрения безопасности Утрожестан® является одним из наиболее изученных прогестагенов, опыт применения которого в клинической практике насчитывает более 35 лет. Окончательным подтверждением безопасности применения препарата в отношении неонатальных исходов стали данные мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, опубликованного в престижном международном издании The New England Journal of Medicine (A. Commorasan, 2015). В рамках утвержденного протокола пациенткам с привычным невынашиванием неясного генеза Утрожестан® назначался интравагинально в дозе 800 мг в сутки с момента получения положительного теста на беременность до 12 недель беременности. С позиций доказательной медицины было продемонстрировано (уровень доказательности I), что применение препарата в I триместре беременности не было связано с риском врожденных аномалий у новорожденных по сравнению с группой плацебо.

По данным крупномасштабного исследования OPRTIMUM, поражение головного мозга плода в группе беременных, получавших Утрожестан® в дозе 200 мг с целью профилактики ПР, встречалось вдвое реже по сравнению с таковым в группе плацебо. Наблюдение за детьми до двухлетнего возраста не изменило выводов о безопасности препарата (Norman et al., 2016).

Общие вопросы безопасности системного использования препарата Утрожестан® по различным медицинским показаниям освещены в многочисленных научных публикациях. В частности, показано, что Утрожестан® не оказывает негативного влияния на массу тела, жировой и углеводный обмен, коагуляционный потенциал крови и артериальное давление.

Подготовил **Антон Вовчек**



Innovating for Well-being

## Утрожестан®

Один прогестерон на всю вагітність

Препарат вибору\* для успішної імплантації та збереження вагітності протягом усього періоду\*\*

Одна лікарська форма - два шляхи введення: капсули для вагінального та перорального застосування 100 та 200 мг

\* Для жінок групи ризику.  
1. Utrogestan® CCDS Monograph, 2. Інструкція про медичне застосування лікарського засобу Утрожестан® PC UA/2651/01/01 та UA/2651/01/02 от 23.09.2013, 3. Fatemi 2007, 4. Palagiano A. et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 200-210, 5. Haas DM and Ramsey PS Cochrane Database Syst Rev. 2008, issue 2. Art. NoCD 003511, 6. Di Renzo GC et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011, 7. Профилактика невынашивания и ПР в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках XVI Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека. Берлин, 18-25 марта 2015 года, 8. FIGO Committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. International Journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015), 80-82.

Один прогестерон на всю вагітність