ZU_2013_ACU_1.qxd 09.04.2013 12:08 Page 42

В.С. Копков, головний лікар клініки репродуктивної медицини, **І.І. Цанько,** науковий співробітник ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

Допоміжні репродуктивні технології у вирішенні демографічних проблем. Правові аспекти

В.С. Копков

І.І. Цанько

Згідно зі статистичними даними щороку чисельність українців скорочується на 300 тис., і станом на 2012 рік населення країни становить трохи більше 44 млн. Із року в рік смертність перевищує народжуваність більше ніж у півтора рази. За останній рік рівень народжуваності становив 9,59, смертності – 15,76 на 1 тис. населення. Учені характеризують таку ситуацію в Україні не інакше як демографічну драму. Вигадувати велосипед, аби вирішити цю проблему, не потрібно – ключовим фактором у боротьбі з негативними демографічними тенденціями є висока народжуваність, і велике значення має державна політика з цього питання.

2005 року український уряд зробив перші кроки у зазначеному напрямі, запровадивши виплати жінкам після народження дитини. Однак це не покращило ситуацію, навіть навпаки – чимало жінок почали народжувати лише заради можливого прибутку. Очевидно, що тільки фінансовими виплатами демографічний стан не поліпшити, і допомагати необхідно насамперед тим, хто дійсно бажає і готовий взяти на себе всю відповідальність за виховання дітей. Нині в Україні у 20% подружніх пар виникають труднощі із зачаттям дитини природним шляхом. У таких випадках єдиним виходом для безплідних пар, які бажають мати повноцінну сім'ю, є новітні методи репродуктивної медицини.

У нашій країні безпліддя давно перестало бути проблемою лише окремо взятої родини – це проблема всього суспільства, вирішення якої є першочерговим завданням державної демографічної політики. Так, згідно з державною цільовою програмою «Репродуктивне здоров'я нації» народжуваність в Україні до 2015 року має збільшитися на 10-15%. Фахівці у сфері планування сім'ї вважають, що тільки завдяки допоміжним репродуктивним технологіям можна підвищити народжуваність на 4-5%.

Країни, у яких допоміжні методи репродуктивної медицини добре розвинені і легітимні, мають гарні показники приросту населення. І, навпаки, держави, у яких на законодавчому рівні стримується та забороняється застосування допоміжних репродуктивних технологій, мають суттєві проблеми в демографічній сфері. Так, згідно із законодавством США незалежно від способу зачаття і народження діти є найвищою цінністю і пріоритетним об'єктом правової охорони. Досвід США успішно перейняли в багатьох інших країнах. Варто зазначити, що у США рівень народжуваності становить 13,7 на 1 тис. населення, тоді як в Італії, де використання допоміжних методів репродуктивної медицини не врегульовано на законодавчому рівні, показники значно нижчі.

Нині в Україні проблемами безпліддя займаються як державні медичні установи, так і приватні клініки репродуктивної медицини. У столиці працює більше десяти таких установ. Допомогу в лікуванні безпліддя також можна отримати майже в усіх обласних центрах країни.

Україна належить до небагатьох держав, де застосування допоміжних методів репродуктивної медицини, у тому числі сурогатного материнства, дозволено законом і регулюється такими документами: Сімейний кодекс України, наказ Міністерства юстиції України «Про внесення змін до Правил реєстрації актів цивільного стану в Україні» № 1154/5 від 22.11.2007 р., наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій» № 771 від 23 12.2008 р. Проте 21 лютого 2012 року Верховна Рада України в першому читанні прийняла законопроект про внесення змін до деяких законодавчих актів щодо обмежень у використанні допоміжних репродуктивних технологій (реєстр. № 8282). Законопроектом передбачається внесення змін до статті 123 Сімейного кодексу України від 10.01.2002 р. № 2947-III та статті 48 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. № 2801-XII. Так, із прийняттям цього законопроекту планується ввести такі обмеження у використанні допоміжних репродуктивних технологій:

• вік жінки, щодо якої застосовують штучне запліднення та імплантацію ембріона, не має перевищувати 49 років на день проведення процедури. В окремих випадках вікове обмеження для жінки може бути збільшене на підставі висновку комісії, створеної органом центральної виконавчої влади у сфері охорони здоров'я;

• метод допоміжного (сурогатного) материнства може використовуватися лише щодо іноземних громадян тих країн, у яких цю процедуру дозволено законодавством;

• умовами для застосування методу допоміжного (сурогатного) материнства є відсутність безпосереднього генетичного зв'язку дитини із сурогатною матір'ю та генетичний зв'язок принаймні з одним із майбутніх батьків.

Варто звернути увагу на те, що згідно зі згаданими вище поправками до законопроекту жінка після досягнення 49-річного віку буде позбавлена права на використання допоміжних репродуктивних технологій. Однак лише за останнє десятиліття рівень пізніх вагітностей зріс на 50%. Нині 40 років уже фактично не розглядають як пізній вік для народження первістка – у наш час утричі більше жінок народжують свою першу дитину після 35 років, ніж 20 років тому. За статистичними даними, близько 4% жінок, старших 45 років, народжують самостійно і понад 70% – за допомогою донорства яйцеклітин. За кордоном досить поширене штучне запліднення, однак у розвинених країнах існують певні вікові обмеження. Так, у США не здійснюють екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) жінкам, старшим 39-55 років (залежно від штату); в Ісландії цю процедуру проводять жінкам віком до 42 років; Великій Британії – до 50 років; Нідерландах – до 40 років; Швеції – до 35 років; Данії – до 45 років. В Ізраїлі та Росії немає вікових обмежень щодо виконання ЕКЗ.

Щороку до українських клінік репродуктивної медицини звертаються близько 200 жінок віком понад 50 років із проханням допомогти народити малюка «з пробірки». З огляду на той факт, що в Україні налічується майже 2 млн жінок віком від 50 до 54 років та 1,6 млн – від 55 до 59 років, і більшість із них мріють про дитину і можуть забезпечити їй щасливе і повноцінне життя, встановлення вікових обмежень у цій сфері тільки шкодить демографічному приросту в країні, штовхає людей до незаконних дій та змушує їх звертатися по допомогу до інших країн, де немає подібних заборон.

Допоміжні технології репродуктивної медицини, зокрема ЕКЗ, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда в ооцит (ICSI), кріоконсервація ооцитів, сурогатне материнство, – прорив у медичній галузі й одне з найбільших відкриттів XX століття. Спираючись на статистичні дані, можна з упевненістю говорити про те, що сьогодні лікування безпліддя з використанням допоміжних репродуктивних технологій перебуває на піку популярності. Дедалі більше громадян в усьому світі для вирішення проблеми безпліддя звертаються до сучасних клінік репродуктивної медицини. Однак далеко не в усіх країнах дозволені процедура ЕКЗ та сурогатне материнство – подекуди їх проведення навіть тягне за собою кримінальну відповідальність. Наприклад, сурогатне материнство заборонено законом в Австрії, Німеччині, Італії, Норвегії, Швеції, Франції, деяких штатах Америки. У Бельгії, Греції, Ірландії, Фінляндії залучення для лікування безпліддя сурогатних матерів не регламентується законом, хоча цей метод у перелічених країнах застосовують. В Австралії, Великій Британії, Данії, Ізраїлі, Іспанії, Канаді, Нідерландах, окремих штатах Америки законодавством дозволено тільки некомерційне сурогатне материнство – коли сурогатна мама не отримує винагороди, а також заборонено рекламу сурогатного материнства і підбір сурогатних мам. Громадяни країн, де сурогатне материнство заборонено законом, а процедуру ЕКЗ проводять у рамках державної допомоги, вирушають до країн, у яких застосування цих методів репродуктивної медицини офіційно дозволено, адже після численних невдалих спроб зачати дитину пари шукають можливість вирішення їхньої проблеми законним шляхом та з гарантією успіху. До таких держав належать більшість штатів Америки, Південно-Африканська республіка, Росія, Грузія, Україна. Чимало іноземців звертаються саме до українських центрів репродуктивної медицини, оскільки в нашій країні найбільш досконале законодавство з питань сурогатного материнства, інсемінації, донорства сперми і яйцеклітин та застосування інших репродуктивних технологій для лікування безпліддя. Не відстає й Ізраїль – найбільший показник частоти проведення ЕКЗ зареєстровано саме в цій державі, де на 1 млн жителів припадає 3400 таких процедур на рік, і це незважаючи на високий рівень дотримання релігійних догм у країні.

Урегульована юридична складова програми сурогатного материнства має значні переваги. Перш за все дозвіл на проведення таких процедур автоматично підвищує рівень народжуваності в країні.

Наприклад, у таких країнах, як Італія та Німеччина, де сурогатне материнство заборонено законом, показники народжуваності становлять 9,06 і 8,33% відповідно. В Ізраїлі, де сурогатне материнство дозволено, рівень народжуваності становить 18,97%.

Сьогодні у деяких європейських країнах розглядається питання про пом'якшення законодавства щодо сурогатного материнства. Так, 25 січня 2013 року міністр юстиції Франції Крістіан Тобіра виступила з ініціативою про спрощення процедури надання громадянства дітям, народженим сурогатними матерями за кордоном. Водночас президент Франції Франсуа Олланд заявив, що текст документа, який уже нарекли «циркуляром Тобіра», у жодному разі не є «визнанням сурогатного материнства», до якого він ставиться негативно. Необхідність у спрощенні процедури отримання громадянства для дітей, народжених сурогатними матерями за межами Франції, назрівала вже досить давно. Сурогатне материнство в країні заборонено законом, тому безплідні пари змушені звертатися до послуг сурогатних матерів у державах, де ця процедура легітимна. Найскладнішим є те, що вже після успішного завершення програми, тобто після народження довгоочікуваного малюка, у батьків виникають проблеми з його ввезенням до країни й отриманням документів, які підтверджують громадянство дитини. Варто згадати гучну історію французького подружжя, яке звернулося за допомогою до сурогатної матері з України. Французьке консульство відмовило парі у реєстрації новонароджених дітей, і батьки у відчаї спробували вивезти малюків нелегально, але були спіймані і наразі перебувають під слідством. Ще один приклад – французька пара вже 10 років не може отримати громадянство для своєї дитини, народженої сурогатною матір'ю зі США. І таких випадків, на жаль, чимало. Є сподівання, що ініціативу французького міністра юстиції буде розглянуто і схвалено парламентом. Звичайно, до легалізації сурогатного материнства ще дуже далеко, але хочеться вірити, що прийняття «циркуляра Тобіра» полегшить французам, які страждають на безпліддя, шлях до довгоочікуваного материнства і батьківства.

Наразі у Франції, за словами міністра, нараховується близько сорока дітей, щодо яких склалася невизначена адміністративна ситуація. Громадські організації, які опікуються проблемами безплідних пар, повідомляють про кілька сотень «дітей-фантомів».

У своєму циркулярі пані Тобіра зазначила, що однієї підозри в укладанні угоди із сурогатною матір'ю недостатньо, щоб відмовити у наданні громадянства дітям, чиї батьки подали на розгляд свідоцтво про народження, видане уповноваженим органом тієї країни, де дитина народилася, і завірене належним чином (легалізоване або апостилізоване), що вказує на походження дитини від громадянина Франції.

Для підвищення показників народжуваності країні необхідні комплексний підхід та виважена демографічна політика. Не можна обмежуватися лише виплатами після народження дитини, як це відбувається в Україні, адже немовля ще потрібно зачати, виносити дев'ять місяців під серцем, народити і ростити.

Найвідоміша процедура – так зване запліднення в пробірці, або ЕКЗ, надійний метод із тридцятирічної історією. На сьогодні у світі понад 1 млн дітей були зачаті за допомогою методу ЕКЗ, зокрема в Україні – більше 3 тис. Інший не менш ефективний метод, ICSI – це особлива форма ЕКЗ, яку застосовують у тяжких випадках чоловічого безпліддя. Тривалість обстеження і лікування цим методом становить у середньому 1,5-2 міс, що забезпечує його універсальність і найвищу ефективність. Слід зазначити, що 30-45% спроб є успішними, деякі українські клініки називають цифру 70%. Звичайно, лікування в таких медичних закладах недешеве – один цикл ЕКЗ (повний комплекс обстежень, підготовка і сама процедура) коштує близько 2,5-3 тис. доларів, а в Європі – в кілька разів дорожче. На жаль, завагітніти з першого разу вдається далеко не всім, тому багато клінік одразу пропонують комплексні програми, до вартості яких входять декілька циклів ЕКЗ, – вони коштують близько 5-7 тис. доларів. І наші співвітчизники, й іноземні громадяни готові платити такі суми, аби тільки відчути радість материнства та батьківства. І якщо держава не допомагає їм, то має хоча б не заважати, підтримуючи, зокрема, ухваленням розумних законопроектів.

Підсумовуючи вищесказане, варто зазначити, що завжди існуватимуть як прихильники, так і опоненти застосування допоміжних репродуктивних технологій. Однак нині на тлі збереження негативних демографічних тенденцій програми ЕКЗ та сурогатного материнства можна сміливо назвати досягненням у галузі біомедицини, що дозволяє жінкам не тільки стати матерями, а й у багатьох випадках зберегти сім'ю – одну з головних цінностей у житті будь-якої людини. На сьогодні допоміжні методи репродуктивної медицини дуже популярні в усьому світі. Часто ЕКЗ, ICSI, кріоконсервація ооцитів або сурогатне материнство є останнім шансом для безплідних пар. Тому необхідно сприяти покращенню та вдосконаленню легітимної сторони цього актуального питання, адже багата і здорова нація – одне з ключових завдань політики влади.

ZU_2013_ACU_1.qxd 09.04.2013 12:08 Page 43

Мізопростол: за і проти

Проблема незрілої шийки матки (ШМ) є досить актуальною для сучасного акушерства та гінекології. Зусилля для її вирішення докладаються у двох напрямах – вивченні біохімічних структурних процесів, які відбуваються під час дозрівання ШМ, та пошуку ефективних фармакологічних засобів.

На сьогодні з'ясовано, що ШМ – це гетерогенний орган, утворений фіброзною сполучною тканиною, непосмугованими м'язовими волокнами, епітелієм кровоносних судин і криптами, які глибоко проникають у строму. У верхній частині ШМ переважають непосмуговані м'язові волокна, а у піхвовій частині – фіброзна тканина. Позаклітинну основу фіброзної сполучної тканини ШМ становлять колагенові волокна й еластин, розділені основною субстанцією. Колаген надає тканині стійкості, а еластин, відповідно, забезпечує її еластичність. Під час вагітності відбувається поступове заміщення м'язової тканини сполучною, утворюються «молоді» колагенові волокна, яким притаманні значна гідрофільність і гнучкість, що забезпечує цервікальну резистентність. До терміну пологів зменшується концентрація колагену і змінюються його фізико-хімічні властивості. Деградація (часткове розсмоктування) колагену – основна ознака дозрівання ШМ.

Часткове розсмоктування колагенових волокон, зміна концентрації глікопротеїну та глікозаміногліканів починаються від піхвової частини ШМ, поступово поширюючись від зовнішнього зіва до внутрішнього.

Незважаючи на те що складний біохімічний процес дозрівання ШМ та посередники, пов'язані з цим механізмом, як і раніше, здебільшого залишаються невідомими, вважається, що на процеси дозрівання суттєво впливають естрогени та простагландини, що зумовило активне використання перших для преіндукційної підготовки ШМ наприкінці XX століття.

Через низьку ефективність естрогени поступилися місцем простагландинам, які за своїми клініко-фармакологічними властивостями істотно відрізняються від синтетичних аналогів естрадіолу, демонструючи потужну утеротонічну дію при застосуванні відповідних доз.

Простагландини здатні індукувати синтез гіалуронової кислоти фібробластами ШМ, збільшуючи гідратацію [1], і можуть виступати як хемотаксичні агенти, сприяючи проникненню лейкоцитів і макрофагів у стромі ШМ. Ці запальні клітини, у свою чергу, можуть бути джерелом деструкції ферментів, які викликають зміни позаклітинного матриксу, що пов'язано з дозріванням ШМ [2]. Простагландини діють синергічно з окисом азоту (NO), який також відіграє важливу роль у дозріванні ШМ [3].

Окреме місце серед простагландинів належить простагландину Е1 та його синтетичному аналогу мізопростолу.

У зв'язку з надзвичайною ефективністю мізопростолу та можливими істотними ускладненнями на тлі його застосування сформувалося неоднозначне ставлення до препарату в Україні, що зумовлює певні юридичні обмеження щодо його призначення, передусім в акушерській практиці. Враховуючи постійний інтерес до проблеми преіндукційної підготовки ШМ, індукції пологів, ведення пологів при аномаліях пологової діяльності, переривання вагітності у пізніх термінах пропонуємо читачам ознайомитися з результатами світового досвіду використання мізопростолу як в акушерстві, так і в гінекології (у тому числі у невагітних жінок).

Отже, мізопростол (простагландин Е1, ПГЕ1) вперше було схвалено Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських препаратів США (FDA) 1988 року для профілактики і лікування виразки шлунка, індукованої нестероїдними протизапальними препаратами [4], оскільки він здатний пригнічувати секрецію кислоти і пепсину у шлунку і має захисний вплив на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту [5].

Мізопростол використовують також не за прямим призначенням за різними показаннями в акушерсько-гінекологічній практиці (медикаментозний аборт, медичне ведення викидня, індукція пологів, дозрівання ШМ перед хірургічними процедурами, лікування післяпологових кровотеч).

Слід зазначити, що станом на листопад 2012 року препарат не схвалено FDA для цих показань, а 2002 року завдяки колегіальному рішенню вагітність лише було виключено з переліку абсолютних протипоказань [11].

Утім, на підставі широкого кола додатків у сфері репродуктивного здоров'я мізопростол входить до переліку основних лікарських засобів, затверджених Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

На сьогодні препарат має поширену географію застосування (рис.).

В акушерсько-гінекологічній практиці ефекти препарату залежать від дози і включають розм'якшення і розширення ШМ, виникнення маткових скорочень [8].

Після перорального прийому мізопростол всмоктується і піддається швидкій деетерифікації на мізопростолову кислоту та її біологічно активні метаболіти [6]. Фармакокінетичний профіль не відрізняється у вагітних і невагітних жінок [7].

Мізопростол може бути введений сублінгвально, перорально, вагінально або ректально. Час, необхідний для досягнення піка концентрації мізопростолової кислоти у плазмі крові, становить менше 30 хв після застосування перорально або сублінгвально у вагітних жінок, після чого її вміст у крові швидко знижується.

Пікова концентрація мізопростолової кислоти після вагінального використання досягається приблизно через годину. Після введення однієї вагінальної дози мізопростолу концентрація в плазмі крові поступово знижується, однак зберігається протягом не менше 6 год на значно вищих рівнях, ніж у разі перорального або сублінгвального застосування. При цьому на тлі сублінгвального прийому відзначають істотно вищу системну біодоступність порівняно з пероральним або вагінальним способом використання.

Мізопростол вважається препаратом з тератогенною дією. Його пренатальний вплив на ранніх термінах вагітності може призводити до вроджених аномалій – дефектів черепа, екстрофії сечового міхура, артрогрипозу, паралічу черепних нервів, лицьових мальформацій, поперечних термінальних дефектів кінцівок, синдрому Мебіуса [8-10].

Існує думка про те, що ця комбінація вроджених вад розвитку пов'язана із судинними порушеннями, які виникають на тлі маткових скорочень, викликаних мізопростолом, проте ймовірність їх появи невисока. Згідно з оцінками абсолютний ризик вроджених вад розвитку, зумовлений пренатальним впливом мізопростолу, наближається до 1%.

Мізопростол у гінекології

Історія застосування мізопростолу в гінекології бере початок з 2000 року, коли FDA було затверджено схему медикаментозного аборту, яка передбачала прийом мізопростолу в дозі 400 мкг перорально через 48 год після прийому антагоніста прогестерону у термін вагітності до 49 днів [12]. Згодом з'явилися дані щодо ефективності препарату для переривання вагітності в терміні до 63 днів з використанням 800 мкг мізопростолу [13].

Надалі мізопростол знайшов своє місце у клінічній практиці як засіб, що сприяє дозріванню ШМ перед проведенням хірургічного аборту у терміні до 12 тижнів та у II триместрі вагітності.

Попри недостатність доказової бази, Товариство з планування сім'ї (Society of Family Planning) рекомендує постачальникам медичних послуг здійснювати підготовку ШМ у жінок наприкінці I триместру вагітності (12-14 тижнів вагітності), підлітків та інших осіб, у яких очікується проблематичне розширення цервікального каналу (ЦК) з тих чи інших причин [15]. Така рекомендація ґрунтується на емпіричних даних, згідно з якими мізопростол є перевіреним агентом дозрівання шийки при хірургічному аборті в I триместрі [16]. Спеціальні дослідження показали, що оптимальна з погляду балансу ефективності і мінімальності побічних реакцій доза становить 400 мкг [17]. Є дані щодо оцінки перорального, вагінального і сублінгвального способів уведення мізопростолу, відповідно до яких ефективними схемами вважаються: 400 мкг мізопростолу вагінально за 3-4 год, 400 мкг внутрішньо за 8-12 год або 400 мкг сублінгвально за 2-4 год до кюретажу [15] .

Підготовка ШМ у II триместрі у разі хірургічного аборту має вирішальне значення для запобігання ускладненням унаслідок механічно-силового розширення ЦК [18, 19].

З цією метою провайдери традиційно використовують осмотичні розширювачі, такі як ламінарія. Мізопростол призначають у II триместрі як заміну ламінарії і доповнення до неї.

Щодо безпеки аналіз понад 6 тис. випадків хірургічних абортів у терміні між 12-м і 16-м тижнем показав, що кількість пошкоджень ШМ на тлі застосування мізопростолу в дозі 400 мкг вагінально або букально за 90 хв перед оперативним втручанням співставна з такою у разі використання ламінарії. Однак Society of Family Planning не рекомендує призначати мізопростол як альтернативу ламінарії, а застосування мізопростолу на початку II триместру вагітності (до 16 тижнів) допускається у жінок з низьким ризиком розриву ШМ або травм лише досвідченими лікарями [20].

У рандомізованому контрольованому дослідженні з використанням 400 мкг мізопростолу в доповнення до ламінарії за 90 хв до операції у 125 жінок з терміном вагітності від 13 до 20 тижнів було встановлено, що мізопростол сприяв передопераційному розширенню ЦК у жінок зі строком гестації 19 тижнів і більше [21].

На підставі цих даних Society of Family Planning не рекомендує рутинне застосування мізопростолу в доповнення до ламінарії у термін до 16 тижнів гестації, але вважає за доцільне його призначення у більш пізні терміни [20].

Загалом мізопростол можна використовувати для дозрівання ШМ перед хірургічним абортом у жінок, які мають в анамнезі кесарів розтин у I та II триместрах, оскільки розрив матки є доволі рідкісним ускладненням за таких обставин [20].

Мізопростол є опцією для медичної корекції завмерлої вагітності та неповного аборту у термін до 12 тижнів гестації [22, 23]. У пацієнток із завмерлою вагітністю використовують режим з одноразовим прийомом мізопростолу в дозі 800 мкг [24]. Ефективність цього режиму дозування у термін від 7 до 14 днів становить близько 85%, що оцінюється за допомогою УЗД; у разі його неефективності допускається повторне застосування препарату у тій самій дозі [25].

У пацієнток із неповним абортом ефективною схемою вважають призначення мізопростолу в разовій дозі 600 мкг внутрішньо та 800 мкг вагінально, або одноразово 400 мкг сублінгвально [24, 25]. Ефективність цих режимів залежить від дослідження і коливається від 66 до 100% на тлі використання зазначених доз.

Мізопростол в акушерстві

В акушерській практиці мізопростол застосовують для індукції пологів у II триместрі вагітності та індукції строкових пологів.

У II триместрі вагітності препарат використовують у разі антенатальної загибелі плода або переривання вагітності за медичними показаннями [25]. Однак необхідно зауважити, що досі не визначено оптимальні дози, термін та шляхи введення препарату. За останні роки було проведено кілька рандомізованих контрольованих досліджень, у яких з метою вивчення ефективності і безпеки мізопростолу аналізували вагінальне застосування препарату в дозах від 200 до 800 мкг (інтервал між дозуванням варіював від 3 до 12 год); не отримано переконливих доказів щодо переваги однієї з доз.

Продовження на стор. 44.

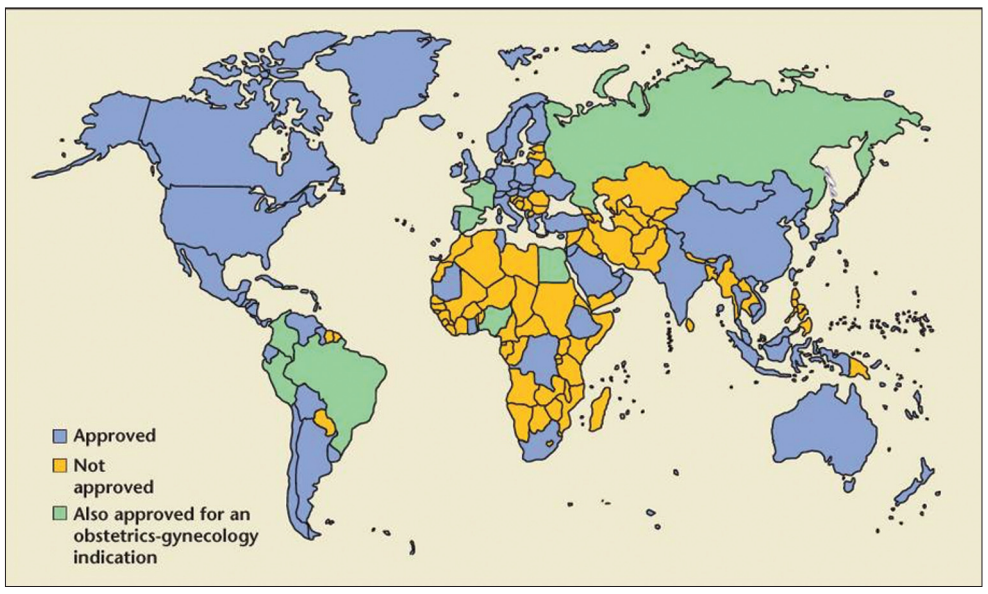

Рис. Країни світу, у яких затверджено використання мізопростолу (за даними Колумбійського університету)

ZU_2013_ACU_1.qxd 09.04.2013 12:08 Page 44

Мізопростол: за і проти

Продовження. Початок на стор. 43.

Важливе дослідження, спрямоване на пошук відповіді на питання стосовно оптимізації дози, було проведено Dickinson і Evans [26], які використовували мізопростол за трьома режимами: I – 200 мкг кожні 6 год; II – 400 мкг кожні 6 год; III – 600 мкг навантажувальна доза, потім 200 мкг кожні 6 год. Цілком очікувано II та III режими відрізнялися вищим середнім часом розродження, причому III режим (600/200 мкг) викликав більшу кількість побічних реакцій, ніж перші два. Під побічними ефектами мізопростолу розуміли материнську лихоманку, озноб, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея і біль у животі). Dickinson і Evans з метою мінімізації ефектів небажаних явищ рекомендують вводити мінімальну дозу мізопростолу, яка є досить ефективною. Розумним також вважається підхід із застосуванням 400 мкг препарату вагінально кожні 6 год протягом 48-годинного періоду.

У низці ретроспективних досліджень вивчалася безпека використання мізопростолу для індукції аборту в пізніх термінах та пологів у II триместрі вагітності у жінок з рубцем на матці. В одному з великих ретроспективних досліджень 188 пацієнткам з кесаревим розтином в анамнезі було проведено індукцію пологів між 17-м і 24-м тижнями вагітності [27]. Доза мізопростолу становила 400 мкг внутрішньо поряд із 400 мкг вагінально з подальшим вагінальним введенням 400 мкг препарату кожні 6 год (максимум 5 доз). Результати цього дослідження не надали доказів того, що наявність рубця на матці впливає на частоту таких ускладнень, як кровотечі, які потребують переливання крові; постабортна інфекція; розрив матки.

З огляду на ризик гіперстимуляції матки та пов'язаних з нею внутрішньоутробних негативних наслідків для плода активно вивчають можливість застосування титрованого розчину мізопростолу з метою індукції пологів.

Ідея призначення мізопростолу в розчинній формі спирається на дані про переваги такої форми над таблетованою. Також розчинна пероральна форма перевершує за ефективністю ректальний та вагінальний шляхи введення [13].

Shi-Yann Cheng et al. (2010) порівнювали ефективність розчинної форми мізопростолу у жінок, які народжують уперше, і пацієнток із повторними пологами. Окрім основних результатів досліджень, які виявилися цілком очікуваними (відсоток завершення пологів у часовому інтервалі 12-21 год виявився вищим у жінок з повторними пологами; 85,7 проти 42,9%), заслуговує на увагу відсутність випадків гіперстимуляції та нечутливості матки до мізопростолу. Також практичний інтерес має алгоритм, за яким здійснювали індукцію пологів. Цей алгоритм, як зазначають автори дослідження, був аналогічний тим, яких дотримувалися в інших рандомізованих клінічних дослідженнях:

1. Розчинна форма мізопростолу – 1 таблетка (200 мг) у 200 мл водопровідної води (1 мг/мл). Індукцію пологів розпочинали з дози 20 мг/год, яку вводили до досягнення адекватних маткових скорочень матки з інтервалом у годину. Одногодинний інтервал між прийомами розчину мізопростолу визначений піком концентрації препарату у сироватці крові (T_{max}, 34 хв) та періодом напіврозпаду (T1/2, 20-40 хв), що практично забезпечував стійкий рівень сироваткової концентрації препарату. У разі відсутності регулярної пологової діяльності протягом 4 год (чотири дози мізопростолу по 20 мг) дозування збільшували до 40 мг/год і повторювали щогодини упродовж іще 4 год. Подальше підвищення дози до 60 мг/год здійснювали за відсутності належного ефекту від проведеної терапії. Доза 60 мг/год виявилася достатньою для індукції пологів. Зазвичай заборону перорального прийому не застосовували під час латентної фази.

2. Після досягнення адекватної скоротливої діяльності матки введення мізопростолу припиняли. Якщо згодом пологова діяльність послаблювалася, мізопростол вводили в дозі 10 мг/год із можливим збільшенням дози до 20-40 мг/год на основі маткової чутливості до досягнення адекватних маткових скорочень.

3. Під час пологів здійснювали моніторинг стану плода та скоротливої діяльності матки.

4. Відмова від індукції пологів визначалася відсутністю переходу в активну фазу після 36-годинного застосування мізопростолу та досягнення максимальної кумулятивної дози 1600 мг.

5. У випадках гіперстимуляції з метою токолізу планувалося використання сульфату магнію (4 г протягом 30 хв).

6. У разі неефективності індукції, тривалої активної фази, гіперстимуляції матки передбачалося проведення кесаревого розтину.

Мізопростол у невагітних жінок

Проблема цервікальної дилатації під час гінекологічних операцій дала поштовх до досліджень, спрямованих на вивчення ефективності та безпеки застосування мізопростолу у невагітних жінок.

Увагу дослідників було сфокусовано на гістероскопії. Потреба в підготовці ШМ перед гістероскопією обґрунтована повідомленнями про розриви ШМ, складністю ідентифікації ЦК, наявністю хибного каналу. Останні дві причини зумовлюють значні труднощі під час проведення процедури розширення ЦК, що призводить до кровотеч або перфорації матки [28, 29]. З метою полегшення розширення ЦК та профілактики можливих ускладнень було запропоновано використовувати мізопростол [30].

Мізопростол у жінок у пременопаузі

Дослідження за участі жінок у пременопаузі продемонстрували збільшення базового діаметра ЦК на тлі застосування мізопростолу порівняно з плацебо. Згідно з результатами метааналізу, середній діаметр ЦК через 12 год після прийому мізопростолу становив від 6,0 до 7,5 мм [30].

Клінічні дані кількох досліджень свідчать про те, що ефективність вагінального введення 200 мг або перорального прийому 400 мг мізопростолу співставна з такою на тлі застосування ламінарії і вища, ніж у разі використання динопростону для розширення ЦК під час підготовки до гістероскопії [31, 32].

Інше дослідження показало, що зменшувалася необхідна сила для розширення ЦК до 6 мм на тлі вагінального введення мізопростолу в дозі 400 мг за 12-24 год до гістероскопії [33].

Автори цих досліджень вказують на те, що ефективність застосування мізопростолу залежить від часу прийому препарату і початку оперативного втручання. Так, показано, що у разі 4-6-годинного інтервалу між введенням мізопростолу й оперативним втручанням зберігається необхідність цервікальної дилатації і не полегшується перебіг гістероскопічної операції [34, 35]. Також є дані про відсутність будь-якої користі від призначення мізопростолу в дозі до 800 мг у цьому часовому інтервалі [34].

Мізопростол у жінок у постменопаузі

У більшості досліджень, у яких вивчали застосування мізопростолу у жінок у постменопаузі з метою підготовки до гістероскопії, не доведено ефективності цього методу [36-40]. Лише в одному дослідженні продемонстровано, що введення мізопростолу в дозі 400 мг в перита постменопаузі за 12 год до гістероскопії викликало збільшення діаметра ЦК, при цьому зменшуючи необхідність у його подальшому розширенні, на відміну від групи плацебо [41].

Решта рандомізованих контрольованих досліджень (три дослідження) показали відмінні результати – будь-якого впливу на тлі застосування 200 або 800 мг мізопростолу вагінально за 8 год або 1000 мг за 12 год до гістероскопії не виявлено [37, 39, 40].

Крім того, послідовні пероральні дози мізопростолу (400 мг) за 12 і 24 год до операції також не продемонстрували жодних переваг [36].

Слабку відповідь ШМ на мізопростол можна пояснити гіпоестрогенним статусом у постменопаузі [42]. Вважається, що хоча інтерстиційні колагенази відіграють ключову роль у механізмі дозрівання ШМ, статеві стероїди також беруть участь у формуванні змін у зазначеному процесі. Дія простагландину (E2) починається із взаємодії з рецепторами статевих стероїдів, і ця взаємодія призводить до продукції колагену і збільшення реконструкції сполучної тканини ШМ, пов'язаних зі змінами в метаболізмі протеогліканів [43].

Докази на підтримку цієї точки зору можна знайти в дослідженні, у якому було показано, що попередній вплив естрогенів на ШМ у жінок у постменопаузі під час вискоблювання ендометрія посилював дію мізопростолу [44].

Таким чином, наявна на сьогодні доказова база щодо позитивного ефекту мізопростолу на ШМ у жінок у постменопаузі недостатня.

Мізопростол та агоністи гонадотропін-рилізинг-гормона (ГнРГ)

У низці досліджень вивчали наслідки впливу мізопростолу на ШМ у жінок, які отримували агоністи ГнРГ. Cooper et al. не виявили клінічної користі вагінального застосування мізопростолу в дозі 1000 мг у термін від 2 до 4 год до проведення гістероскопії у групі жінок, які приймали ГнРГ [45].

Незважаючи на те що сублінгвальне використання мізопростолу забезпечує найвищу системну біодоступність, дослідження показало, що ШМ жінок, які отримували мізопростол у дозі 100 мг сублінгвально за 12 год до операції, не відрізнялася від ШМ пацієнток групи плацебо [46].

Мізопростол для внутрішньоматкової інсемінації (IUI)

Вважається, що простагландини сприяють транспорту сперми, підвищуючи скоротливість матки і фаллопієвих труб [47, 48]. Простагландини E також відіграють важливу роль у період імплантації [49]. Крім того, простагландини можуть бути видалені зі сперми в процесі її підготовки для IUI. Brown et al. використовували 400 мг мізопростолу, змішуючи його з 5 мл інертних тригліцеридів, і вводили у вигляді супозиторія. Після IUI виявили, що сумарна кількість вагітностей у групі мізопростолу була значно вищою, ніж у групі плацебо (17 проти 9% за цикл) [47].

Значну різницю зареєстровано в циклах із кломіфеном, але не в циклах кломіфен/фолікулостимулювальний гормон або в природних циклах. Однак ці автори пізніше повідомили про маткові судоми, маткові кровотечі і несприятливий перебіг вагітності у пацієнток, які отримували мізопростол вагінально, не змішуючи його з тригліцеридовою основою [47]. Moslemizadeh et al. [50] на відміну від інших дослідників не виявили жодних переваг застосування мізопростолу в дозі 200 мг у циклах із кломіфену цитратом/людським менопаузальним гонадотропіном: клінічна вагітність настала у 15,15 проти 18,2% пацієнток в основній та контрольній групах відповідно. Крім того, мізопростол у дозі 400 мг не тільки не має клінічної користі у випадках проведення IUI, а й призводить до вагінальних кровотеч і спазмів живота [51].

Мізопростол під час біопсії ендометрія

Біопсія ендометрія має важливе значення для оцінки захворювань матки у багатьох гінекологічних хворих. У більшості випадків лікар має справу з вузькою ШМ. Perrone et al. [52] порівнювали ефективність перорального використання мізопростолу в дозі 400 мг з плацебо за 3 год до початку біопсії ендометрія у жінок віком від 35 до 77 років (середній вік становив близько 46 років в обох групах). У жінок групи мізопростолу спостерігалися судоми матки через 1,5 год після процедури, а також збільшення маткових спазмів і посилення болю, пов'язаних з біопсією. При цьому жодних інших ефектів з боку ШМ не зареєстровано [52].

Мізопростол і внутрішньоматкова спіраль (ВМС)

Труднощі, пов'язані із введенням ВМС, виникають доволі часто, особливо у жінок, які не народжували. Теоретично за допомогою мізопростолу можна вплинути на прохідність ЦК, однак проведено лише одне дослідження, у якому було підтверджено полегшення введення мідної ВМС на тлі застосування цього препарату в дозі 400 мг сублінгвально за годину до процедури. Втім, автори дослідження відзначають наявність тремору і діареї як побічних реакцій унаслідок використання мізопростолу [53].

У наш час призначення мізопростолу усе ще розглядають як ефективний спосіб полегшення введення ВМС, але досі залишаються без відповіді питання щодо оптимального дозування і тривалості застосування препарату, зумовлені необхідністю зведення до мінімуму розвитку побічних ефектів.

Мізопростол і міомектомія

Простагландини збільшують скорочення міометрія і використовуються для зменшення маткових кровотеч [54].

Celik і Sapmaz [55] показали, що одноразова доза мізопростолу 400 мг вагінально значно знижує крововтрату, тривалість операції і необхідність у післяопераційному переливанні крові. Переваги застосування мізопростолу як ефективного методу для зменшення крововтрати під час міомектомії також відзначено в Кокранівській базі даних [56], однак з огляду на невеликий розмір вибірки (13 пацієнток в основній групі і 12 – у контрольній) це питання потребує подальшого вивчення.

Підсумовуючи вищевикладене, можна констатувати, що мізопростол упевнено увійшов у практику лікаря акушера-гінеколога. Стримане й обережне ставлення до препарату пов'язане з його суттєвим побічними ефектами, які зумовлені, з одного боку, невідомими аспектами процесів дозрівання ШМ, а з іншого – ігноруванням особливостей застосування мізопростолу.

У гінекологічній практиці важливо враховувати, що індукція аборту відбувається без необхідної природної трансформації гормонального гомеостазу, що має важливе значення у підготовці структурних елементів ШМ для коректної реакції на простагландини. Тому нерідко

ускладненнями у II триместрі вагітності під час індукції переймоподібних скорочень можуть бути розриви/відриви задньої губи ШМ і навіть повний відрив ШМ від тіла матки (G.R. Sajjan et al., Complete Cervical Avulsion with Intravaginal Misoprostol for Second Trimester Pregnancy Termination, 2012).

Дані, які свідчать про відсутність залежності тяжкості симптомів побічних ефектів від дози, інтервалу між прийомами або способу застосування препарату, наштовхують на думку, що в акушерській практиці слід враховувати індивідуальну чутливість вагітної до мізопростолу, яка визначається емпірично під час преіндукційної підготовки. Цілком очевидно, що причиною гіперстимуляції матки з усіма її наслідками є призначення розроджувальної дози пацієнткам із незрілою ШМ та використання нетитрованого способу введення препарату.

Необхідно пам'ятати і про такі побічні ефекти мізопростолу, як озноб, нудота, діарея, запаморочення.

Література

1. Murota S., Abe M., Otsuka K. Stimulatory effect of prostaglandins on the production of hexosamine-containing substances by cultured fibroblasts (3) induction of hyaluronic acid synthetase by prostaglandin F2alpha. Prostaglandins. 1977; 14: 983-991.
2. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. Clin Obstet Gynecol. 2000; 43: 455-468.
3. Chwalisz K., Garfield R.E. Nitric oxide as the final metabolic mediator of cervical ripening. Hum Reprod. 1998; 13: 245-248.
4. Garris R.E., Kirkwood C.F. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. Clin Pharm. 1989; 8: 627-644.
5. Hunt J.N., Smith J.L., Jiang C.L., Kessler L. Effect of synthetic prostaglandin E1 analog on aspirin-induced gastric bleeding and secretion. Dig Dis Sci. 1983; 28: 897-902.
6. Schoenhard G.,Oppermann J., Kohn F.E. Metabolismand pharmacokinetic studies of misoprostol. Dig Dis Sci. 1985; 30 (11 suppl). 126S-128S.
7. Zieman M., Fong S.K., Benowitz N.L., Banskter D., Darney P.D. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Obstet Gynecol. 1997; 90: 88-92.
8. Goldberg A.B., Greenberg M.B., Darney P.D. Misoprostol and pregnancy. N Engl J Med. 2001; 344: 38-47.
9. Orioli I.M., Castilla E.E. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. BJOG. 2000; 107: 519-523.
10. Yedlinsky N.T., Morgan F.C., Whitecar P.W. Anomalies associated with failed methotrexate and misoprostol termination. Obstet Gynecol. 2005; 105: 1203-1205.
11. ACOG Committee Opinion, authors. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. Obstet Gynecol. 2003; 101: 1049-1050.
12 . Fiala C., Gemzel-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. Contraception. 2006; 74: 66-86.
13. Abortion Federation (NAF), authors NAF Protocol for Mifepristone/Misoprostol in Early Abortion. Washington, DC: National Abortion Federation; 2008.
14. Winikoff B. et al. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008; 112: 1303-1310.
15. Goldberg A.B. Board of Society of Family Planning, authors. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). SFP Guideline 20071. Contraception. 2007; 76: 139-156.
16. Blanchard K., Clark S., Winikoff B. et al. Misoprostol for women's health: a review. Obstet Gynecol. 2002; 99: 316-332.
17. Singh K., Fong Y.F. Preparation of the cervix for surgical termination of pregnancy in the first trimester. Hum Reprod Update. 2000; 6: 442-448.
18. Grimes D.A., Schulz K.F., Cates W.J. Jr Prevention of uterine perforation during curettage abortion. JAMA. 1984; 251: 2108-2111.
19. Schulz K.F., Grimes D.A., Cates W. Jr Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. Lancet. 1983; 1: 1182-1185.
20. Hayes J.L. Society of Family Planning, authors. Cervical preparation for second-trimester surgical abortion prior to 20 weeks of gestation. Contraception. 2007; 76: 486-495.
21. Buckmaster J.G., Goetsch M.F. et al. Cervical preparation using laminaria with adjunctive buccal misoprostol before second-trimester dilation and evacuation procedures: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194: 425-430
22. Chen B.A., Creinin M.D. Contemporary management of early pregnancy failure. Clin Obstet Gynecol. 2007; 50: 67-88.
23. Neilson J.P., Hickey M., Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks) Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3 CD002253.
24. Instructions for Use-Misoprostol for the Treatment of Incomplete Abortion and Miscarriage; Expert Meeting on Misoprostol; June 9, 2004; New York: Reproductive Health Technologies Project and Gynuity Health Projects; 2008.
25. Gilles J.M., Barnhart K. et al. National Institute of Child Health Human Development (NICHD) Management of Early Pregnancy Failure Trial, authors. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. N Engl J Med. 2005; 353: 761-769.
26. Dickinson J.E., Evans S.F. The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186: 470-474.
27. Daskalakis G.J., Mesogitis S.A., Papantoniou N.E. et al. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean section. BJOG. 2005; 112: 97-99.
28. Loffer F.D. Complications of hysteroscopy: their cause, prevention, and correction. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1995; 3: 11-26.
29. Vilos G.A., Vilos E.C., King J.H. Experience with 800 hysteroscopic endometrial ablations. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1996; 4: 33-38.
30. Crane J.M., Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. J Obstet Gynaecol Can. 2006; 28: 373-379.
31. Darwish A.M., Ahmad A.M., Mohammad A.M. Cervical priming prior to operative hysteroscopy: a randomized comparison of laminaria versus misoprostol. Hum Reprod. 2004; 19: 2391-2394.
32. Preutthipan S., Herabutya Y. A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical priming in nulliparous women before operative hysteroscopy. Fertil Steril. 2006; 86: 990-994.
33. Waddell G., Desindes S., Takser L., Beauchemin M.C., Bessette P. Cervical ripening using vaginal misoprostol before hysteroscopy: a double-blind randomized trial. J Minim Invasive Gynecol. 2008; 15: 739-744.
34. Fernandez H., Alby J.D., Tournoux C. et al. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in pre-menopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial with three dose regimens. Hum Reprod. 2004; 19: 1618-1621.
35. Singh N., Ghosh B., Naha M., Mittal S. Vaginal misoprostol for cervical priming prior to diagnostic hysteroscopy: efficacy, safety and patient satisfaction; a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet. 2009; 279: 37-40.
36. Thomas J.A., Leyland N., Durand N., Windrim R.C. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a doubleblind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186: 876-879.
37. Oppegaard K.S., Nesheim B.I., Istre O., Qvigstad E. Comparison of selfadministered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. BJOG. 2008; 115: 663. e1-663e9.
38. Ngai S.W., Chan Y.M., Ho P.C. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. Hum Reprod. 2001; 16: 1486-1488.
39. Fung T.M., Lam M.H., Wong S.F., Ho L.C. A randomised placebocontrolled trial of vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in postmenopausal women. BJOG. 2002; 109: 561-565.
40. da Costa A.R., Pinto-Neto A.M., Amorim M., Paiva L.H., Scavuzzi A., Schettini J. Use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Minim Invasive Gynecol. 2008; 15: 67-73.
41. Barcaite E., Bartusevicius A., Railaite D.R., Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. Int J Gynaecol Obstet. 2005; 91: 141-145.
42. Stjernholm Y., Sahlin L., Akerberg S. et al. Cervical ripening in humans: potential roles of estrogen, progesterone, and insulin-like growth factor1. Am J Obstet Gynecol. 1996; 174: 1065-1071.
43. Norman M., Ekman G., Malmstrom A. Changed proteoglycan metabolism in human cervix immediately after spontaneous vaginal delivery. Obstet Gynecol. 1993; 81: 217-223.
44. Atmaca R., Kafkasli A., Burak F., Germen A.T. Priming effect of misoprostol on estrogen pretreated cervix in postmenopausal women. Tohoku J Exp Med. 2005; 206: 237-241.
45. Cooper K.G., Pinion S.B., Bhattacharya S., Parkin D.E. The effects of the gonadotrophin releasing hormone analogue (goserelin) and prostaglandin E1 (misoprostol) on cervical resistance prior to transcervical resection of the endometrium. Br J Obstet Gynaecol. 1996; 103: 375-378.
46. Bisharah M., Al-Fozan H., Tulandi T. A randomized trial of sublingual misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2003; 10: 390-391.
47. Brown S.E., Toner J.P., Schnorr J.A. et al. Vaginal misoprostol enhances intrauterine insemination. Hum Reprod. 2001; 16: 96-101.
48. Troedsson M.H., Desvousges A., Alghamdi A.S. et al. Components in seminal plasma regulating sperm transport and elimination. Anim Reprod Sci. 2005; 89: 171-186.
49. Ni H., Sun T., Ma X.H., Yang Z.M. Expression and regulation of cytosolic prostaglandin E synthase in mouse uterus during the peri-implantation period. Biol Reprod. 2003; 68: 744-750.
50. Moslemizadeh N., Moghadam T.G., Peyvandi S. Evaluation of vaginal misoprostol effect on pregnancy rate after intrauterine insemination. Pak J Biol Sci. 2009; 12: 64-68.
51. Billiet K., Dhont M., Vervaet C. et al. A multi-center prospective, randomized, doublelind trial studying the effect of misoprostol on the outcome of intrauterine insemination. Gynecol Obstet Invest. 2008; 66: 145-151.
52. Perrone J.F., Caldito G., Mailhes J.B., Tucker A.N., Ford W.R., London S.N. Oral misoprostol before office endometrial biopsy. Obstet Gynecol. 2002; 99: 439-444.
53. Saav I., Aronsson A., Marions L., Stephansson O., Gemzell-Danielsson K. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2007; 22: 2647-2652.
54. Akerlund M., Stromberg P., Forsling M.L. Primary dysmenorrhoea and vasopressin. Br J Obstet Gynaecol. 1979; 86: 484-487.
55. Celik H., Sapmaz E. Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy. Fertil Steril. 2003; 79: 1207-1210.
56. Kongnyuy E.J., Wiysonge C.S. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2009. CD005355.

Підготував ***Анатолій Якименко***

Дайджест

Деякі психічні розлади ускладнюють здатність завагітніти

Певні психічні розлади, очевидно, пов'язані з більш низькою фертильністю як у чоловіків, так і жінок. Припускається, що природний відбір намагається перешкоджати збереженню генетичних варіантів, пов'язаних з реалізацією репродуктивної функції у цієї групи людей.

Між тим нові мутації можуть бути однією з причин того, що психічні порушення продовжують існувати, про це написали Robert A. Power і його колеги у січневому номері JAMA Psychiatry.

Автори виявили, що порушення фертильності більше виражені при психічних розладах у чоловіків, ніж у жінок. «Цілком можливо, що психічні розлади погіршують інтерес або здатність знаходити партнерів протилежної статі для реалізації репродуктивної функції більшою мірою у чоловіків», – зазначається у повідомленні.

Дані були отримані з двох реєстрів: відомостей про населення Швеції (Multi-Generation Register) та шведської реєстраційної виписки зі стаціонару. Досліджувалися більше 2,3 млн чоловік, що народилися в 1950-1970 рр., яким був наданий конкретний ідентифікаційний номер, що дозволив вченим простежити не лише досліджуваних пацієнтів, а й їхніх братів і сестер. Під час аналізу жоден пацієнт не був молодший 40 років (JAMA Psychiatry, 2013).

Автори вивчали фертильність майже у 177 тис. пацієнтів, хворих на шизофренію, аутизм, біполярний розлад, нервову анорексію, токсикоманію, яка порівнювалася з фертильністю їх близьких родичів – 261 тис. братів і сестер. Потім дослідники порівняли ці показники із знайденими в загальній популяції.

Серед представленої вибірки близько 19 тыс. пацієнтів були хворі на шизофренію. Вони мали значно менше дітей, ніж у загальній популяції (коефіцієнт плідності – КП – 0,23 для чоловіків і 0,47 для жінок). У однофакторному аналізі з'ясувалося, що сестри хворих мали значно вищий рівень фертильності (КП, 1,02), але ця різниця зникала, як тільки в аналізі враховувалась коморбідність. У братів також значно знижувалася фертильність (КП, 0,97).

«Наші результати показують сильний тиск природного відбору, спрямованого на видалення з популяції генетичних варіантів, пов'язаних із шизофренією, – говорять дослідники. – Також це є ще одним доказом ролі недавніх або нових мутацій та генетичної схильності до шизофренії. Ці генетичні зміни не досягли певної частоти та не існували достатньо тривалий час, щоб бути видаленими з популяції».

На аутизм страждали 2947 пацієнтів, з якими у родинних стосунках перебували 4471 братів і сестер. Серед цієї групи пацієнтів також відмічалась знижена фертильність як у чоловіків, так і жінок (КП, 0,25 і 0,48 відповідно). У братів і сестер таких пацієнтів також було менше дітей (КП, 0,94).

Люди з аутизмом показали найбільше зниження фертильності серед усіх досліджених з психічними розладами. Це не стало несподіваним, оскільки попередні дослідження показали, що значна частина людей з аутизмом ніколи не були у шлюбі та не мали дітей.

«Ми вважаємо, – висловлюють думку фахівці, – що рідкісні дуже шкідливі генетичні варіанти та статеві антагоністичні поліморфізми можуть сприяти генетичній схильності до аутизму. Подібність із шизофренією заслуговує на увагу тим, що аутисти та психотичний спектр відбивають дві крайнощі соціального пізнання».

14 439 пацієнтів мали біполярний розлад. Меншою фертильністю відзначались чоловіки – КП 0,75 проти 0,85 – у жінок. У їхніх родичів також відмічалося зниження фертильності, хоча їхній КП був вищий – 0,94 у чоловіків та 0,95 у жінок.

У групі пацієнтів з депресією (81 295 пацієнтів) серед чоловіків КП сягав 0,93, а у жінок цей показник суттєво не відрізнявся від таких у загальній популяції.

Цікаво, що брати і сестри цієї групи мали більше дітей, ніж представники населення в цілому (для братів КП – 1,01, сестер – 1,04).

Подібні результати були отримані й у групі зловживання психоактивними речовинами (55 933 пацієнта). КП був значно нижчим як у чоловіків, так і в жінок – 0,78 і 0,93 відповідно, тоді як у близьких родичів фертильність була вища, аніж у загальній популяції (КП – 1,03 для братів і 1,05 – для сестер).

«Примітно, що депресія була винятком з п'яти інших вивчених психічних розладів… Гени, пов'язані з депресією, здається, підтримуються в популяції, збалансовуючи відбір, – вплив шкоди пацієнтам приблизно однаковий з користю для їх близьких родичів», – відзначають учені.

Значні порушення фертильності спостерігалися у групі з анорексією (3275) – КП у чоловіків становив 0,54, у жінок – 0,58. При цьому у близьких рідних (5172) не було ніяких істотних відхилень у фертильності.

«Наші спостереження показують, що анорексія є більш слабким негативним відбором порівняно з шизофренією і аутизмом. Образно можна сказати, що у тих групах психіатричних пацієнтів, які показують зростання фертильності у близьких родичів (братів, сестер), воно відбувається за рахунок фертильного потенціалу хворих. Лише незначне зменшення повторюваності генів цих осіб визначають здоров'я кожного покоління. Враховуючи наявність значної кількості чинників впливу з боку навколишнього середовища, цілком можливо, що це впливатиме на алелі ризику… Було також висловлено припущення, що зловживання психоактивними речовинами пов'язано з ризикованою поведінкою обох статей, у тому числі сексуального ризику», – повідомляють автори.

За матеріалами
www.clinicalpsychiatrynews.com.

Переклад з англ. ***Анатолія Якименка***