

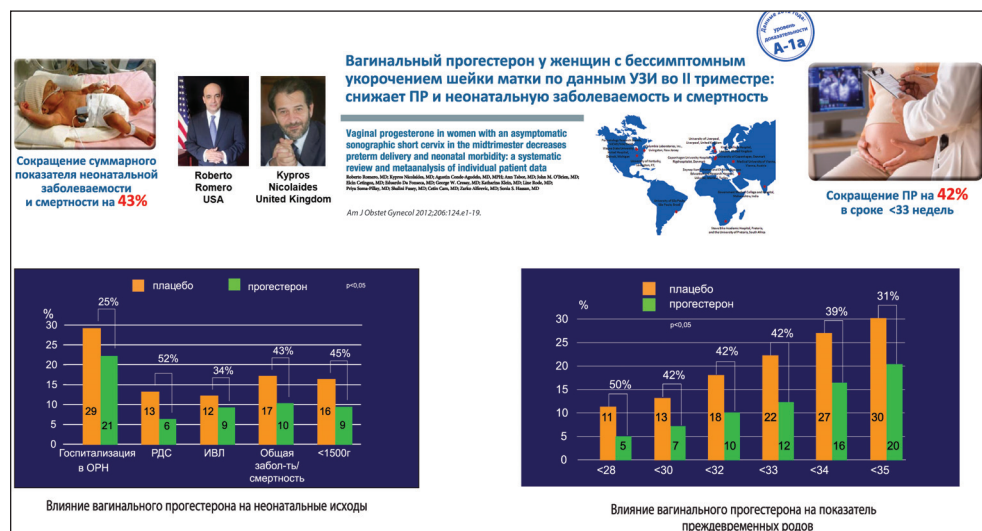


Рис. 3. Влияние вагинального прогестерона на показатель преждевременных родов

Кроме того, в группе, получавшей прогестерон, было меньше количество детей, родившихся с массой менее 1,5 кг, чем в группе пациенток, которые его не получали.

Интересен результат, свидетельствующий о 80% приверженности к лечению у пациенток. Кроме того, у прогестерона был тот же профиль нежелательных явлений, что и у плацебо, и не было отмечено ни одного случая опасности или нежелательных побочных эффектов при использовании прогестерона вагинально.

Однако после проведения исследования некоторые вопросы остались открытыми, а именно:

- Эффективен ли прогестерон для пациенток с РР в анамнезе?
- Эффективен ли прогестерон для снижения неонатальной заболеваемости и смертности?
- Эффективен ли прогестерон при многоплодии?

Для этого была приглашена к сотрудничеству группа исследователей во главе с доктором Ромеро, которые провели мета-анализ индивидуальных данных пациенток. Среди участников исследования были доктора Ромеро и Николаудис в качестве руководителей группы, а также несколько докторов из Европы и США. Ученые провели масштабное исследование, основанное на данных ряда центров по всему миру. Критерием включения исследования в мета-анализ было то, что это должно быть рандомизированное клиническое исследование вагинального прогестерона в сравнении с плацебо, проводимое среди женщин с бессимптомным укорочением шейки матки (25 мм и менее) во втором триместре для одно- или многоплодной беременности.

Этот метаанализ включал пять клинических исследований. Все исследования характеризовались низким уровнем риска необъективности и вместе они охватывали 775 женщин и 827 плодов.

Главный ожидаемый результат исследования продемонстрировал снижение на 42% количества РР на сроках менее 33-й недели беременности (рис. 3).

К тому же, важно отметить, что такие неонатальные результаты, как госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных, респираторный дистресс-синдром, механическая вентиляция, комплексная неонатальная заболеваемость и смертность, а также количество новорожденных с весом менее 1,5 кг было значительно ниже у женщин, принимавших прогестерон вагинально, и их детей.

При применении прогестерона вагинально наблюдалось:

- Значительное (на 45%) снижение риска РР на сроке менее <33 недель;
- эффективность в группах беременности низкого и высокого риска;
- Улучшение неонатальных исходов:
 - сокращение частоты респираторного дистресс-синдрома;
 - снижение рождения маловесных детей <1500 г;
 - снижение суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности;
 - не было выявлено никаких нежелательных побочных эффектов на фоне очень высокой приверженности пациенток к лечению.

Sonia S. Hassan представила результаты еще одного исследования: доктор Гробман с коллегами провели рандомизированное контролируемое исследование для нерожавших женщин с длиной шейки матки менее 30 мм.

Пациентки получали инъекционную форму синтетического прогестерона (17-гидроксипрогестерон) еженедельно. Был сделан вывод, что еженедельное внутримышечное введение синтетического 17-гидроксипрогестерона не уменьшает частоту РР у нерожавших женщин с короткой шейкой матки (менее 30 мм) и не показано для использования у таких женщин.

Вопрос многоплодной беременности требует дальнейшего изучения, возможно, что применение прогестерона вагинально будет эффективным для женщин с многоплодной беременностью при короткой шейке матки.

Таким образом, если мы сравним использование прогестерона вагинально и применение других методов, практикуемых в акушерстве, например, с использованием сульфата магния для профилактики эклампсии у рожениц, то нужно пролечить 100 женщин, чтобы предотвратить один случай эклампсии. Если говорить о профилактике церебрального паралича с помощью магния, то нужно пролечить 52 женщины, чтобы предотвратить один случай церебрального паралича. При использовании антенатальных стероидов нужно пролечить 11 женщин для предотвращения одного случая респираторного дистресс-синдрома и 22 женщины, чтобы предотвратить один случай неонатальной смерти.

Если говорить об уменьшении количества случаев РР на сроках ранее 33-й недели беременности, то нужно пролечить 14 женщин, чтобы предотвратить один случай РР до 33-й недели беременности, и пролечить 22 женщины, чтобы предотвратить один случай респираторного дистресс-синдрома.

Значение результатов исследования непосредственно для системы здравоохранения США: если применять УЗИ-диагностику короткой шейки матки и назначение прогестерона для предотвращения РР, можно говорить о существовании потенциальной возможности предотвращения 31 тыс. РР ежегодно.

С точки зрения анализа «затраты/польза», что зачастую является мощным стимулом для страховых компаний, правительственных организаций и т.д., для введения такой стратегии были проведены два крупных исследования: одно доктором Каиллом и одно доктором Уорнером из Йельского университета (Британия). По их результатам сделаны выводы о том, что стратегия общего УЗИ шейки матки и назначения прогестерона вагинально является рентабельной процедурой, с экономией, оцененной в 19 млн долл. США, на каждых 100 тыс. женщин, прошедших ультразвуковой скрининг. С учетом того что в США происходит примерно 4 млн родов в год, то это экономия в 760 млн долл. в год.

Внедрение УЗИ-мониторинга шейки матки очень важно, и каждое назначение вагинального прогестерона в комбинации с УЗИ потребует обучения персонала. В США несколькими университетами была проведена просветительская кампания, в том числе Медицинским центром университета

им. Томаса Джефферсона (США), в ходе которой производилась подготовка как докторов, так и пациенток.

В США несколько страховых компаний приняли программу назначения прогестерона вагинально для предотвращения РР. Эти компании не только заинтересованы в уменьшении детской смертности и заболеваемости, но и в той существенной экономии, которая связана с этим.

Губернатор штата Мичиган принял план мероприятий по снижению детской смертности и заболеваемости, который важен и для штата, и для США, так как использование прогестерона является одной из основных стратегий, которые будут внедряться как на уровне штата, так и в масштабах всей страны.

Таким образом, рутинное измерение длины шейки матки и назначение вагинального прогестерона значительно снижает риск РР и улучшает неонатальные исходы.

В свою очередь доктор Кэмпбелл около полутора лет назад заявил: «Универсальный скрининг и назначение вагинального прогестерона предотвращает ранние РР, сокращает неонатальную заболеваемость и смертность, приводит к сокращению затрат: мы более не можем не делать ничего для предотвращения РР».

Вторая часть докладов была посвящена актуальным вопросам репродуктивной медицины, современным трендам и схемам.

По мере того как количество циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивается, проблема выбора правильного протокола для поддержки лютеиновой фазы становится все более и более важной. При выборе способа поддержки лютеиновой фазы следует учитывать многочисленные факторы, начиная от безопасности плода и кончая психологическим комфортом пациентки.

С докладом «Выбор протокола поддержки лютеиновой фазы» выступил Peter Platteau из Центра репродуктивной медицины при Брюссельском университете (Бельгия).

По его словам, в настоящее время можно не сомневаться в недостаточности лютеиновой фазы в циклах ВРТ, польза поддержки лютеиновой фазы была продемонстрирована в многочисленных исследованиях.

Достоверные доказательства целесообразности применения других веществ, например эстрадиола валерата, аскорбиновой кислоты, преднизолона или аспирина для поддержки лютеиновой фазы у здоровых пациенток отсутствуют. Кроме того, применение этих веществ на ранних сроках беременности не изучено, и последствия их воздействия на плод неизвестны.

При выборе протокола поддержки лютеиновой фазы следует также учитывать способ введения прогестерона.

Внутримышечное введение прогестерона является болезненной процедурой, которая может привести к образованию абсцесса, аллергическим реакциям и острой эозинофильной пневмонии.



Влагалищный способ введения представляется наилучшим для прогестероновой поддержки, поскольку обеспечивает наилучший эффект первого прохождения в матке и приводит к более высоким концентрациям прогестерона в эндометрии и его более физиологической трансформации.

Золотым стандартом в Бельгии является применение вагинального прогестерона (Утрожестан) в дозировке 200 мг 3 раза в день.

Сравнительное перекрестное исследование (Fatemi H.M. et al., 2007), в котором женщины с истощением яичников принимали поочередно дидрогестерон и микронизированный прогестерон Утрожестан вагинально, показало, что практически у всех женщин, принимавших Утрожестан, отмечалась синхронная трансформация эндометрия, в отличие от пероральной формы дидрогестерона. Синхронная трансформация эндометрия — один из факторов успеха прегравидарной подготовки у женщин с бесплодием как без репродуктивных технологий, так и в циклах ВРТ. Говоря о дозах, то для поддержки лютеиновой фазы обычно применяется доза вагинального прогестерона в 600 мг.

Peter Platteau также напомнил о проблеме, которая имела печальную страницу в нашей медицинской практике, — талидомидной катастрофе, после которой родилось более 10 тысяч детей-инвалидов: «Я благодарен гинекологу, который не назначил моей маме этот препарат, как многим моим сверстникам, с которыми я учился. Поэтому очень важно с осторожностью подходить к выбору терапии во время беременности, помня, что на ранних этапах их влияние более высоко, чем на поздних.

При назначении микронизированного прогестерона или хорионического гонадотропина побочных явлений для плода не было выявлено».

Peter Platteau озвучил результаты международного опроса, который проводился в 82 странах и 408 клиниках на разных континентах (рис. 4). Результаты показали, что репродуктологи почти в 95% случаев для поддержки лютеиновой фазы используют прогестерон в вагинальной форме самостоятельно или в комбинации, а среди препаратов лидирующую позицию во всем мире занимает Утрожестан — микронизированная форма прогестерона для вагинального применения. При этом пероральные гестагены для поддержки лютеиновой фазы применяются менее чем в 1% циклов (284 600 циклов; результаты опроса 2012 года; www.ivf.worldwide.com).

Репродуктивная эндокринология, № 6, 2013 г.



Рис. 4. Результаты международного исследования по поддержке лютеиновой фазы (2012 г.)