

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ ТА ВАГІНАЛЬНОЇ ФОРМ МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ В ТЕРАПІЇ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

УДК: 618.39-059-08:615.357

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.41-46>

ВСТУП

Передчасні пологи – одна з найгостріших проблем сучасного акушерства. Попри всі напруження світової та вітчизняної медичної спільноти, частота цієї патології не знижується і становить 6–12% в розвинених країнах. В цілому по Україні цей показник сягає 12%, а за даними деяких спеціалізованих перинатальних центрів наближається до 31% [2, 8]. Щорічно в світі народжується 12–15 млн. недоношених дітей, а частота ante-, інтра- та перинатальної смертності серед таких новонароджених у 15–30 разів перевищує цей показник для дітей, народжених вчасно. При цьому близько 50% недоношених новонароджених залишаються глибокими інвалідами (через прояви респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньошлуночкових крововиливів, тяжкої ретинопатії тощо) [10, 11].

Передчасними вважають пологи зі спонтанним початком, прогресуванням пологової діяльності та народженням плода масою понад 500 г у термінах вагітності від 22 тижнів до 36 тижнів + 6 днів [4]. У перебігу передчасних пологів виділяють 2 етапи: загроза передчасних пологів та власне передчасні пологи, що почалися.

Приділяючи увагу попередженню та терапії передчасних пологів, акушери-гінекологи, насамперед, намагаються вчасно профілакувати й лікувати їхню загрозу.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Передчасні пологи розглядають як «великий акушерський синдром», у реалізації якого бере участь низка факторів: інфекційно-запальний процес, плацентарна дисфункція, істміко-цервікальна недостатність, тромбофілії, імунні реакції, екстрагенітальна патологія, нейроендокринні порушення, більшість з яких супроводжуються прогестероновою недостатністю. Багатофакторність цієї патології певним чином пояснює відсутність єдиного високоефективного алгоритму профілактики та лікування передчасних пологів [5].

На сьогоднішній день план лікування вагітних із загрозою передчасних пологів включає в себе наступні пункти [4, 7]:

1. Токолітична та спазмолітична терапія.
2. Профілактика респіраторного дистрес-синдрому плода.
3. Гормонотерапія препаратами прогестерону.
4. Метаболічна та дезагрегантна терапія.
5. Фонова терапія залежно від соматичної патології вагітної.

Згідно з останніми даними, прогестерон пригнічує експресію генів, що відповідають за скоротливу активність міометрія, і активує гени, які беруть участь у синтезі оксиду азоту – потужного ендogenous міорелаксанта. Крім того, прогестерон перешкоджає передчасному скороченню шийки матки та блокує утворення в міометрії міжклітинних контактів, необхідних для забезпечення повноцінних скоординованих скорочень. Прогестерону властива потужна нейропротективна дія, що проявляється системною протизапальною активністю; він є антагоністом простагландину $F_{2\alpha}$.

Токолітична властивість притаманна більшою мірою природним метаболітам натурального прогестерону (5 β -прегнанолону, 5 β -прегнандіолу, 5 β -прегнандіону), які утворюються під час взаємодії прогестерону з ферментом 5 β -редуктазою та створюють максимально сильний і повний токолітичний ефект. Взаємодія з ферментами можлива тільки за повної ідентичності ендogenous прогестерону, тому його синтетичні аналоги не мають таких властивостей [3, 6].

Проте мікронізований прогестерон (МП), синтезований із рослинної сировини, є екзогенним аналогом гормону жовтого тіла, який повністю ідентичний натуральному та має всі його властивості. В процесі мікронізації невеликі кристали синтезованого прогестерону додаються до довгих ланцюгів жирних кислот, що покращує абсорбцію і біодоступність прогестерону за рахунок збільшення площі поверхні та контакту зі слизовими оболонками.

Фармакокінетика і фармакодинаміка прогестерону, а отже і вивчені ефекти залежать

О.В. ГОЛЯНОВСЬКИЙ

д. мед. н., професор, завідувач кафедрою акушерства та гінекології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

ORCID: 0000-0002-5524-4411

А.М. РУБІНШТЕЙН

старший лаборант кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

М.А. БАЧИНСЬКА

клінічний ординатор кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

Контакти:

Голяновський Олег Володимирович
Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини, кафедра акушерства та гінекології № 1 НМАПО

04107, Київ, Багговутівська, 1
тел.: +38 (044) 489 49 35
+38 (067) 741 77 68

e-mail: Golyanovskyy@bigmir.net

від способу введення препарату. За внутрішньом'язового шляху введення спостерігаються надфізіологічні концентрації прогестерону у плазмі крові. Пероральне застосування виявляє швидке підвищення плазмових концентрацій із подальшим поступовим їх зниженням. Крім того, за цих способів введення має місце ефект першого проходження гормону через печінку з утворенням декількох біологічно активних метаболітів. За вагінального введення досягають стабільних плазмових концентрацій і постійних концентрацій у тканинах – так званий ефект першого проходження через матку зі спрямованим впливом на ендометрій, крім того, спостерігають мінімальний ризик виникнення системних ефектів. Сублінгвальна форма дає змогу досягти найшвидшого ефекту, відсутній первинний метаболізм гормону в печінці, а отже його концентрація не втрачається, і таким чином ця форма введення має найменш тривалий період напіввиведення [1, 3]. Водночас варто відзначити, що фундаментальних досліджень застосування сублінгвальної форми МП в разі загрози передчасних пологів не проводили.

На сьогоднішній день, за нашими даними, оптимальною є наступна комбінація різних форм введення прогестерону: лікування в гострому періоді доцільно починати із сублінгвальної форми, а після регресу клінічної симптоматики та досягнення відповідної для даного терміну вагітності концентрації гормону в плазмі крові, за відсутності проявів кольпіту, варто перевести пацієнтку на вагінальну форму.

У рекомендаціях Європейської асоціації акушерів-гінекологів (European Association of Gynaecologists and Obstetricians, EAGO) від 2011 р. у разі високого ризику передчасних пологів рекомендовано призначення вагінальної форми прогестерону з початку другого і протягом третього триместрів вагітності. Товариство медицини матері та плода (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM) у своєму керівництві за 2012 р. також рекомендує застосування вагінального прогестерону від моменту встановлення діагнозу загрози передчасних пологів і до 36-го тижня гестації за довжини шийки матки ≤ 20 мм (навіть у безсимптомних жінок без передчасних пологів в анамнезі).

У дослідженні R. Romero і співавторів від 2012 р. було встановлено, що на фоні застосування вагінального МП ризик передчасних пологів у терміні до 33 тижнів знизився на 42%, крім того, достовірно знизилися показники частоти захворюваності/смертності новонароджених, розвитку респіраторного дистрес-синдрому, потреби в штучній вентиляції легенів тощо [9]. Подібні результати отримали в своїх дослідженнях фахівці Американського коледжу акушерів-гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) – вагінальне застосування натурального прогестерону зменшує частоту респіраторного дистрес-синдрому новонароджених на 52–61% [12]. Цікавими також є підсумки багатоцентрового міжнародного дослідження PREGNANT (2011), які свідчать, що використання МП знижує частоту передчасних пологів і респіраторного дистрес-синдрому новонароджених [13].

Проте, незважаючи на доведену низкою клінічних досліджень високу ефективність терапії загрози передчасних пологів препаратами прогестерону, питання

щодо призначення препаратів МП, оптимальної форми його введення та тривалості лікування залишається дискусійним.

Метою нашої роботи було вивчення ефективності застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону (препарат лютеїна виробництва ТОВ «Адамед», Польща) в комплексній терапії загрози передчасних пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 60 вагітних із загрозою передчасних пологів у терміні вагітності 22–30 тижнів, які були госпіталізовані та отримали терапію на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Відбір пацієнток для дослідження проводили за наступними критеріями.

1. Ультразвукові ознаки:

- ❖ підвищення тону м'язів міометрія;
- ❖ довжина шийки матки менше 20 мм;
- ❖ відсутність попередньо діагностованої істміко-цервікальної недостатності.

2. Клінічні ознаки:

- ❖ болі ниючого, здавлюючого, переймоподібного характеру внизу живота, у попереку;
- ❖ кров'яністі виділення, що мажуться, зі статевих шляхів;
- ❖ підвищений тонус матки.

3. Зниження рівня прогестерону в плазмі крові.

4. Відсутність супутніх акушерсько-гінекологічних (рубець на матці, вади розвитку матки, попередньо діагностована істміко-цервікальна недостатність) та екстрагенітальних патологій.

Усі пацієнтки були розподілені на 2 рівні групи.

Першу (I) групу склали 30 вагітних, які:

- ❖ протягом першої доби отримували магnezіальну токолітичну терапію: $MgSO_4$ 25% 20 мл + NaCl 0,9% 200 мл; гормональну терапію – сублінгвальна форма МП (лютеїна) 100 мг через 6 год., тричі; разом із третім прийомом сублінгвальної форми вагітним вводили вагінальну форму МП – 100 мг; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг двічі на добу;
- ❖ на другу добу вагітні отримували магnezіальну токолітичну терапію: $MgSO_4$ 25% 20 мл + NaCl 0,9% 200 мл; гормональну терапію – вагінальну форму МП – 150 мг двічі на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг двічі на добу;
- ❖ на третю добу вагітні отримували гормональну терапію – вагінальну форму МП – 150 мг двічі на добу; комбінований препарат магнію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки тричі на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг двічі на добу;
- ❖ на 4–7 добу вагітні отримували гормональну терапію – вагінальну форму МП – 100 мг двічі на добу; комбінований препарат магнію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки тричі на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг за наявності больових відчуттів.

Другу (II) групу склали 30 вагітних, які:

- ☛ протягом перших двох діб отримували магнезіальну токолітичну терапію: MgSO₄ 25% 20 мл + NaCl 0,9% 200 мл; гормональну терапію – 2,5% розчин масляного прогестерону 2 мл внутрішньом'язово один раз на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг тричі на добу;
- ☛ на третю добу вагітні отримували гормональну терапію – 2,5% розчин масляного прогестерону 2 мл внутрішньом'язово один раз на добу; комбінований препарат магнію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки тричі на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг двічі на добу;
- ☛ на 4–7 добу вагітні отримували гормональну терапію – 2,5% розчин масляного прогестерону 1 мл внутрішньом'язово один раз на добу; комбінований препарат магнію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки тричі на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг за наявності больових відчуттів.

Всі пацієнтки обох груп отримали профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода – 24 мг дексаметазону внутрішньом'язово (6 мг через 12 годин, 4 рази).

Відміну гормональних препаратів прогестерону проводили з 8-го дня поступово, під контролем УЗД, відповідно до клінічного стану вагітної. В разі виявлення вкорочення шийки матки до 20 мм та більше ми рекомендували вагітним продовжити прийом вагінальної форми МП (50–100 мг двічі на добу) до 34 тижнів вагітності з подальшим поступовим зниженням дози та відміною препарату.

У ході дослідження вивчали наступні параметри:

1. Особливості гінекологічного та акушерського анамнезів.
2. Скарги.
3. Лабораторні показники:
 - ☛ загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;
 - ☛ загальний аналіз сечі;
 - ☛ рівень прогестерону в плазмі крові;
 - ☛ рівні електролітів магнію та кальцію в сироватці крові;
 - ☛ рівні аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, непрямого білірубину, загального білка, альбумінів;
 - ☛ коагулограма: кількість тромбоцитів, активований частковий тромбопластиновий час, фібриноген, фібрин, тромбіновий час;
 - ☛ вагінальний мазок на мікрофлору.
4. Ультразвукові показники:
 - ☛ довжина шийки матки;
 - ☛ стан внутрішнього вічка (діаметр, мм);
 - ☛ тонус міометрія.
5. Особливості перебігу пологів та післяпологового періоду:
 - ☛ спосіб розродження;
 - ☛ термін розродження;
 - ☛ ускладнення в пологах;
 - ☛ оцінка новонародженого на 1-й та 5-й хвилинах за шкалою Апгар;
 - ☛ ускладнення в новонародженого.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою офісних програм Microsoft Excel із використанням основних статистичних методів розрахунку. Достовірність різниці середніх значень визначали з обчисленням t-критерію Ст'юдента; порівняння вибірок, що містили якісні ознаки, проводили за коефіцієнтом Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи жінок були репрезентативними за віком, місцем проживання, соціальним статусом, станом соматичного здоров'я та паритетом (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ДОСЛІДЖЕННЯ

Характеристика	I група, n = 30	II група, n = 30
Вік, років	29,5 ± 9,5	29 ± 7,5
Мешканки міста, %	60,0	56,7
Мешканки села, %	40,0	43,3
Працюючі, %	36,7	33,3
Домогосподарки, %	63,3	66,7
Курці, %	3,3	6,7
Першонароджуючі, %	43,3	50,0
Повторно народжуючі, %	56,7	50,0
Передчасні пологи в анамнезі, %	26,7	20,0

Достовірної різниці в частоті передчасних пологів в анамнезі в обох групах дослідження не виявлено.

Під час госпіталізації практично всі вагітні в обох групах дослідження скаржилися на ниючі та/чи переймоподібні болі внизу живота та/чи в попереку, в I групі кров'янисті виділення, що мажуться, зі статевих шляхів спостерігали 33,3% вагітних. У II групі дослідження цей показник достовірно не відрізнявся і становив 40,0% (рис. 1).

У процесі лікування ми спостерігали швидший регрес клінічної симптоматики в I групі дослідження: так, на 3 добу терапії больові відчуття відзначали 36,7% жінок, тоді як у II групі цей показник був достовірно вищим (p < 0,01) і становив 66,7%. Отримані результати ми пов'язуємо зі швидкою дією сублінгвальної форми МП з подальшою підтримуючою дією вагінальної форми, порівняно з помірними темпами всмоктування масляного прогесте-

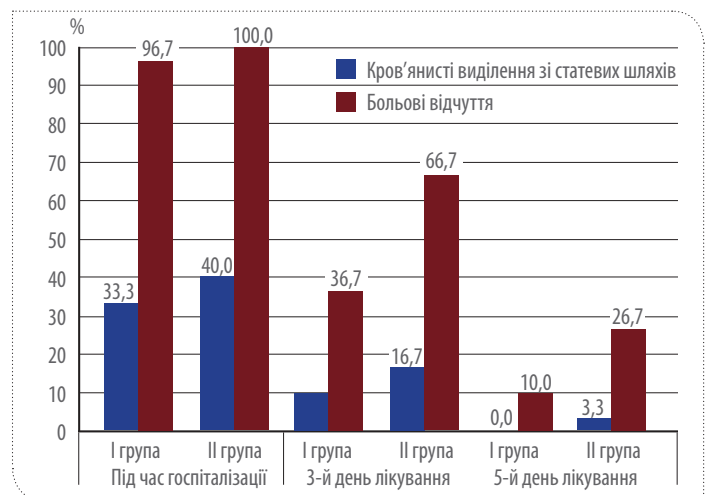


РИСУНОК 1. ДИНАМІКА ПРОЯВІВ ОСНОВНИХ СКАРГ В ГРУПАХ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

рону із сідничного м'язу. На 5 добу клінічна симптоматика зберігалася у 10,0 % вагітних I групи та у 26,7% пацієнток II групи. На 7 добу скарги у пацієнток обох груп були відсутні.

Запальні зміни за результатами загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули та визначенням швидкості осідання еритроцитів були відсутні в усіх вагітних обох груп дослідження, значення абсолютної кількості лейкоцитів на рівні $12,0 \times 10^9/\text{л}$ вважали верхньою межею норми для II–III триместрів вагітності. Також за даними загального аналізу сечі ми не спостерігали проявів запалення сечової системи у жодної з пацієнток. У 16,7% пацієнток I групи та у 20,0% пацієнток II групи було діагностовано кандидозний кольпіт, цим жінкам була призначена місцева інтравагінальна антимікотична терапія, яка не збігалася в часі з основним лікуванням.

Середня концентрація прогестерону на момент госпіталізації в обох групах дослідження не мала достовірних відмінностей. Під час лікування була помічена цікава тенденція: рівні прогестерону в II групі на 3 добу мали менший приріст, ніж у I групі, проте на 5 та 7 добу саме в II групі ми

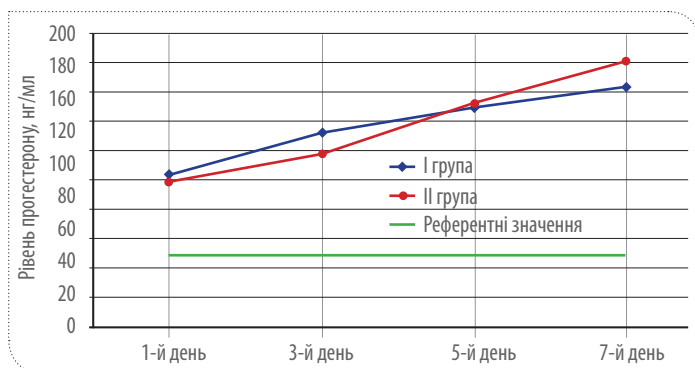


РИСУНОК 2. КОНЦЕНТРАЦІЯ ПРОГЕСТЕРОНУ В ПЛАЗМІ КРОВІ

фіксували вищі рівні концентрації прогестерону в плазмі крові (рис. 2). Отримані результати можна пояснити тривалішим всмоктуванням масляного прогестерону саме за внутрішньом'язового введення з подальшим створенням пікової концентрації в плазмі крові, тоді як вагінальна форма МП забезпечує первинне проходження та пікову концентрацію гормону в матці.

Рівні електролітів магнію та кальцію в сироватці крові вагітних обох груп не мали достовірних відмінностей та суттєво не змінювалися впродовж усього часу терапії.

Під час проведення біохімічного дослідження крові показники печінкових проб (аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, загальний білірубін, непрямий білірубін, загальний білок) та коагулограми (активованій частковий тромбoplastиновий час, фібриноген, фібрин, тромбіновий час) в обох групах дослідження знаходилися у межах референтних значень, а отже можна стверджувати, що порушення функції печінки були відсутні в усіх жінок обох груп.

Під час госпіталізації всім вагітним було виконано УЗД за вагінальною методикою з проведенням цервікометрії, за результатами якої було сформовано три умовних діапазони (табл. 2). Довжина шийки матки понад 25 мм та закрите внутрішнє вічко свідчили про відсутність органічних змін з боку шийки матки. В I групі у 56,7% пацієнток довжина шийки матки була меншою за 25 мм, у 83,3% пацієнток внутрішнє вічко було закритим або його діаметр був меншим за 3 мм. У II групі ці показники не мали достовірних відмінностей та становили 46,7% і 90,0% відповідно. Підвищений тонус матки за даними УЗД мали 100% пацієнток обох груп.

Результати зовнішнього акушерського та вагінального досліджень у пацієнток обох груп під час госпіталізації повністю збігалися з результатами УЗД та характером скарг вагітних.

Основними ультразвуковими ознаками ефективності проведеної терапії вважали відсутність прогресування вкорочення шийки матки, збільшення діаметру внутрішнього вічка та зникнення гіпертонусу матки. На третю добу у 16,7% пацієнток I групи довжина шийки матки зменшилася до 20–25 мм, а у 83,3% діаметр внутрішнього вічка збільшився, перевищивши 3 мм. У II групі ці показники були дещо гіршими: так, у 23,3% довжина шийки матки становила менше 25 мм, а у 10,0% шийка матки стала коротшою за 20 мм. На 5 та 7 добу ми не спостерігали прогресування клінічної симптоматики у I групі пацієнток, проте в II групі кількість жінок із довжиною шийки матки 15–20 мм збільшилася ще на 10,0%. Вищу ефективність та швидший ефект лікування у I групі можна пояснити унікальною властивістю саме вагінальної форми МП накопичуватися без-

ТАБЛИЦЯ 2. РЕЗУЛЬТАТИ УЗД В ГРУПАХ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ультразвукова ознака	Частота прояву УЗД-ознаки в групах дослідження, %							
	I група, n = 30				II група, n = 30			
	На момент госпіталізації	3 доба	5 доба	7 доба	На момент госпіталізації	3 доба	5 доба	7 доба
Довжина шийки матки								
> 25 мм	56,7	50,0	50,0	50,0	46,7	33,3	26,7	26,7
20–25 мм	23,3	30,0	30,0	30,0	30,0	33,3	30,0	30,0
15–20 мм	20,0	20,0	20,0	20,0	23,3	33,3	43,3	43,3
Стан внутрішнього вічка матки								
Закрите, діаметр < 3 мм	83,3	80,0	80,0	80,0	90,0	80,0	73,3	73,3
Діаметр > 3 мм	16,7	20,0	20,0	20,0	10,0	20,0	26,7	26,7
Тонус біометрії								
Норма	0	46,7	73,3	100,0	0	30,0	50,0	100,0
Підвищений	100,0	53,3	26,7	0	100,0	70,0	50,0	0

посередньо в тканинах, протидіяти скороченням матки та зберігати структуру шийки матки.

Темпи відновлення нормального тону м'якотриця в I групі також були швидшими, ніж у II.

Під час подальшого спостереження було встановлено, що у 83,3% жінок I групи відбулися пологи в терміні 37 тижнів та пізніше, зокрема, у 16,7% – на 40–42 тижні. З них 16,7% вагітних були розроджені шляхом кесаревого розтину в зв'язку з дистресом плода в пологах (10%), передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (3,35%), дистоцією шийки матки в пологах (3,35%). Передчасний розрив плодових оболонок спостерігався в 20,0% випадків.

У II групі пологи в терміні доношеної вагітності відбулися у 53,3% жінок, розродження шляхом кесаревого розтину мало місце у 10% пацієнток у зв'язку з дистресом плода в пологах. Передчасний розрив плодових оболонок спостерігався в 23,3% пацієнток.

За шкалою Апгар на першій хвилині новонароджені матері I групи мали оцінку $6,4 \pm 1,6$ балів, II групи – $6,1 \pm 1,9$ балів; на п'ятій хвилині новонароджені жінок I групи мали оцінку $7,5 \pm 1,5$ балу, II групи – $7,0 \pm 1,8$ балів.

Передчасні пологи в I групі спостерігалися в 16,7% жінок у термінах 32–37 тижнів, пологи перебігали консервативно, новонароджені були оцінені за шкалою Апгар на першій хвилині в $5,0 \pm 1,0$ бал та на п'ятій хвилині в $6,0 \pm 1,0$ бал. У II групі передчасні пологи спостерігалися достовірно частіше ($p < 0,05$), у 46,7% пацієнток – у термінах 30–37 тижнів, у 26,7% жінок пологи були проведені консервативно, у 2 випадках було виконано оперативне розродження через передчасне відшарування плаценти. Новонароджені були оцінені за шкалою Апгар на першій хвилині в $4,0 \pm 1,0$ бал та на п'ятій хвилині в $6,0 \pm 1,0$ бал.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Інструкція із застосування препарату лютеїна. Luteina drug medicine instruction.
2. Каминский, В.В. Токोलитическая терапия: новые возможности / В.В. Каминский, С.И. Жук // Жіночий лікар. – 2008. – № 6. – С. 3. Kaminskyi, V.V., Zhuk, S.I. "Tocolytic therapy: new features." Women doctor 6 (2008): 3.
3. Майоров, М.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике / М.В. Майоров // Провизор. – 2004. – № 7. – С. 26–29. Mayorov, M.V. "Gestagens in obstetric practice." Pharmacist 7 (2004): 26–9.
4. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Передчасні пологи» та зміни до нього № 624 від 03.11.2008 р. Order of the MOH of Ukraine of 31.12.2004 № 676 "On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care", section "Preterm labor" and change it to № 624 from 03.11.2008.
5. Goldenberg, R.L., Iams, J.D., Mercer, B.M., et al. "The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births." Am J Public Health 88 (1998): 233–8.
6. Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D., Romero, R. "Epidemiology and causes of preterm birth." The Lancet 371.9606 (2008): 75–84.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. "Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127." Obstet Gynecol 119 (2012): 1308–13.

Зазначені результати вказують на кращі перинатальні перспективи в пацієнток, котрі отримували комбіновану терапію загрози передчасних пологів у формі сублінгвального та вагінального МП порівняно з вагітними, які отримували внутрішньомязові ін'єкції 2,5% масляного розчину прогестерону.

Завдяки висококваліфікованій роботі медичного персоналу ми не спостерігали побічних ефектів та ускладнень терапії під час роботи з обома групами дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Використання сублінгвальної форми МП та препаратів магнію в період вираженої клінічної симптоматики загрози передчасних пологів дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект та запобігти подальшому прогресуванню структурних змін з боку шийки матки.

2. Комплексна терапія загрози передчасних пологів із використанням сублінгвальної та вагінальної форм МП, препаратів магнію, нестероїдних протизапальних препаратів має високу ефективність терапевтичної дії та може бути рекомендована для широкого використання в родопомічних закладах.

3. Застосування вагінальної форми МП у терапії загрози передчасних пологів та як засобу вторинної профілактики передчасних пологів у жінок із вкороченою шийкою матки (менше за 20,0 мм) достовірно зменшує частоту передчасних пологів та покращує перинатальні наслідки.

8. World Health Organization. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva. WHO (2007).
9. Romero, R., Nicolaides, K., Conde-Agudelo, A., et al. "Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data." Am J Obstet Gynecol 206.2 (2012): 124.e1–124.19.
10. Saigal, S., Hoult, L.A., Streiner, D.L., et al. "School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight." Pediatrics 105.2 (2000): 325–31.
11. Tyson, J.E., Prarikh, N.A., Langer, J., et al. "Intensive care for extreme prematurity: moving beyond gestational age." N Engl J Med 358.16 (2008): 1672–81.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. "Use of progesterone to reduce preterm birth." Obstet Gynecol 112 (2008): 963–5.
13. Hassan, S.S., Romero, R., Vidyadhari, D., et al. "Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 38.1 (2011): 18–31. □

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ ТА ВАГІНАЛЬНОЇ ФОРМ МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ В ТЕРАПІЇ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

О.В. Голяновський, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

А.М. Рубінштейн, старший лаборант кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

М.А. Бачинська, клінічний ординатор кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

У статті представлено сучасні дані щодо особливостей етіопатогенезу, клініки та терапії загрози передчасних пологів. Наведено результати клінічного дослідження ефективності комбінованої терапії сублінгвальною та вагінальною формами мікронізованого прогестерону при зазгоді передчасних пологів у терміні 22–30 тижнів.

Всього в дослідження увійшло 60 вагітних, які були розподілені на 2 рівні групи.

Першу групу склали 30 вагітних, які отримували магнєзіальну токолітичну терапію; гормональну терапію (сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону; разом із третім прийомом сублінгвальної форми вагітним вводили вагінальну форму мікронізованого прогестерону); системну протизапальну терапію.

Другу групу склали 30 вагітних, які отримували магнєзіальну токолітичну терапію; гормональну терапію (розчин масляного прогестерону внутрішньомязово); системну протизапальну терапію.

Відміну гормональних препаратів прогестерону проводили з 8-го дня поступово, під контролем ультразвукового дослідження, відповідно до клінічного стану вагітної.

У ході дослідження вивчали наступні параметри: особливості гінекологічного та акушерського анамнезів, скарги, лабораторні показники, ультразвукові показники, особливості перебігу пологів та післяпологового періоду.

У процесі лікування швидший регрес клінічної симптоматики спостерігався в першій групі дослідження. Темпи відновлення нормального тону м'язів міометрія в першій групі також були швидшими, ніж у другій. Зазначені результати вказують на кращі перинатальні перспективи в пацієнток, які отримували комбіновану терапію загрози передчасних пологів у формі сублінгвальної та вагінальної мікронізованого прогестерону порівняно з вагітними, які отримували внутрішньомязові ін'єкції масляного розчину прогестерону.

Таким чином, використання сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону та препаратів магнію в період вираженої клінічної симптоматики загрози передчасних пологів дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект та запобігти подальшому прогресуванню структурних змін з боку шийки матки. Мікронізований прогестерон також є ефективним як засіб вторинної профілактики передчасних пологів у жінок із вкороченою шийкою матки (менше за 20 мм).

Ключові слова: загроза передчасних пологів, сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону, лутеїна, вагінальна форма мікронізованого прогестерону, масляний прогестерон.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ И ВАГИНАЛЬНОЙ ФОРМ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА В ТЕРАПИИ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

О.В. Голяновский, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика

А.М. Рубинштейн, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика

М.А. Бачинская, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика

В статье представлены современные данные об особенностях этиопатогенеза, клиники и терапии угрозы преждевременных родов. Приведены результаты клинического исследования эффективности комбинированной терапии сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона при угрозе преждевременных родов в сроке 22–30 недель.

Всего в исследование вошло 60 беременных, которые были разделены на 2 равные группы.

Первую группу составили 30 беременных, получавших магнєзіальную токолитическую терапию; гормональную терапию (сублінгвальна форма мікронізованого прогестерона; вместе с третьим приемом сублінгвальної форми беременным вводили вагінальну форму мікронізованого прогестерона); системную противовоспалительную терапию.

Вторую группу составили 30 беременных, получавших магнєзіальную токолитическую терапию; гормональную терапию (раствор масляного прогестерона внутримышечно); системную противовоспалительную терапию.

Отмену гормональных препаратов прогестерона проводили с 8-го дня постепенно, под контролем ультразвукового исследования, в соответствии с клиническим состоянием беременной.

В ходе исследования изучили следующие параметры: особенности гинекологического и акушерского анамнеза, жалобы, лабораторные показатели, ультразвуковые показатели, особенности течения родов и послеродового периода.

В процессе лечения более быстрый регресс клинической симптоматики наблюдался в первой группе исследования. Темпы восстановления нормального тонуса миометрия в первой группе также были быстрее, чем во второй. Полученные результаты исследования указывают на лучшие перинатальные перспективы у пациенток, получавших комбинированную терапию угрозы преждевременных родов в форме сублінгвальної та вагінальної мікронізованого прогестерона по сравнению с беременными, которые получали внутримышечные инъекции масляного раствора прогестерона.

Таким образом, использование сублінгвальної форми мікронізованого прогестерона и препаратов магния в период выраженной клинической симптоматики угрозы преждевременных родов позволяет получить максимально быстрый терапевтический эффект и предотвратить дальнейшее прогрессирование структурных изменений со стороны шейки матки. Микронизированный прогестерон также эффективен в качестве вторичной профилактики преждевременных родов у женщин с укороченной шейкой матки (менее 20 мм).

Ключевые слова: угроза преждевременных родов, сублінгвальна форма мікронізованого прогестерона, лутеїна, вагінальна форма мікронізованого прогестерона, масляный прогестерон.

THE EFFECTIVENESS OF MICRONIZED PROGESTERONE SUBLINGUAL AND VAGINAL FORMS COMBINED USE IN THE TREATMENT OF PRETERM LABOR

O.V. Holianovskiy, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department № 1, P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education

A.M. Rubinshtein, senior laboratory assistant of the Obstetrics and Gynecology Department № 1, P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education

M.A. Bachinska, clinical ordinator of the Obstetrics and Gynecology Department № 1, P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education

The article presents current data about the peculiarities of etiology and pathogenesis, clinics and treatment of preterm labor. The results of the clinical study of the effectiveness of micronized progesterone sublingual and vaginal forms for combined therapy of preterm labor at 22–30 weeks were described.

The study included 60 pregnant women. All patients were divided into 2 groups.

Group I consisted of 30 pregnant women who received magnesium tocolytic therapy; hormone therapy (sublingual form of micronized progesterone, along with a third receiving sublingual form the vaginal form of micronized progesterone was administered), systemic anti-inflammatory therapy.

Group II consisted of 30 pregnant women who received magnesium tocolytic therapy; hormone therapy (oily solution progesterone i.m.), systemic anti-inflammatory therapy.

Discontinuation of progesterone carried out with the 8th day gradually, under the control of ultrasound examination, according to the clinical status of the pregnant.

Following parameters were evaluated: gynecological and obstetric history, complaints, laboratory values, ultrasound parameters, peculiarities of childbirth and the postpartum period.

In the course of treatment there is a rapid regression of clinical symptoms in the first study group. The rates of recovery of normal myometrium tone in the first group were also faster than in the second group. These results indicate better perinatal perspectives in patients treated with combination therapy of preterm labor with the sublingual form of vaginal micronized progesterone compared with pregnant women who received oily solution progesterone i.m.

Thus, sublingual form of micronized progesterone and magnesium therapy during the clinical symptoms of preterm labor has a rapid therapeutic effect and prevent the further progression of structural cervix changes during treatment and in the secondary prevention of preterm birth in women with short cervix (less than 20 mm).

Keywords: the threat preterm labor, sublingual form of micronized progesterone, luteina, vaginal form of micronized progesterone, oil progesterone.