

Эндометрин: надежная поддержка функции желтого тела и профилактика преждевременных родов

Эндокринная причина женского бесплодия часто реализуется через недостаточность лютеиновой фазы цикла. Проблема недостаточности продукции прогестерона остро возникает у женщин с бесплодием, особенно во время использования вспомогательных репродуктивных технологий, а также на протяжении всей беременности. Усовершенствование препаратов прогестерона и оптимизация путей его введения в мире является непрерывным процессом.

Прогестерон – основной гормон желтого тела яичников, являющийся по своему химическому строению стероидным гормоном. Будучи предшественником в биосинтезе глюкокортикоидов, он также является предшественником ряда нейростероидов в головном мозге. В частности, прогестерон является предшественником аллопрегненолона, оказывающего аллостерическое модулирующее воздействие на рецепторы ГАМК в мозге через специфический нейростероидный сайт ГАМК-рецептора. Доказано, что нейростероиды влияют на синаптическую функцию, являясь нейропротекторами и влияют на процессы миелинизации, улучшая память.

Важнейшими экстрагенитальными эффектами эндогенного прогестерона также являются нормализация процессов свертывания крови и сосудистого тонуса, регуляция уровня меди, цинка, кислорода в клетках организма, влияние на синтез коллагена и остеобластов.

Прогестерон, подготавливая организм женщины к беременности, обеспечивает ее нормальное течение и по праву называется главным гормоном беременности. Готовя эндометрий к имплантации, влияя на свойства вагинального эпителия и цервикальной слизи, он оказывает иммунодепрессивное действие, подавляя реакцию отторжения плодного яйца. В дальнейшем, снижая активность нервно-мышечного аппарата матки, прогестерон оказывает защитное действие на оплодотворенную яйцеклетку и матку, способствует росту матки при беременности, развитию железистой ткани молочных желез, поддерживает в центральной нервной системе доминанту беременности и стимулирует синтез стероидных гормонов.

Синтез прогестерона во время гравидарного периода осуществляется плацентой с 5-й недели гестации, а к 8-й неделе беременности за продукцию прогестерона в полной мере становится ответственной плацента, причем количество производимого ею прогестерона прогрессивно увеличивается от I к III триместру беременности и резко уменьшается за несколько дней до родов. Большая часть синтезированного прогестерона поступает в материнский кровоток, а часть его используется в фетальном кровотоке как субстрат для синтеза фетальных кортикостероидов. Во время беременности прогестерон ингибирует процесс лактации, а падение его уровня после родов является одним из пусковых механизмов продукции молока.

Снижение секреции прогестерона желтым телом вне беременности приводит к недостаточности второй фазы менструального цикла и к образованию неполноценного желтого тела и эндометрия. Эти изменения создают неблагоприятные условия для развития и питания зародыша, что обуславливает прерывание беременности в I или II триместре, а в случае ее сохранения – развитие плацентарной недостаточности.

Проблемы ранних потерь беременности и преждевременных родов остаются для акушеров-гинекологов одними из наиболее актуальных, что обусловлено тяжелыми последствиями для общего состояния женщины и ее репродуктивной функции. Так, суммарная частота всех форм ранних потерь беременности достигает 10-15% от их общего числа, а процент преждевременных родов, по данным ВОЗ, в мире превышает 12%.

Каковыми бы ни были причины преждевременных родов (преждевременные роды в анамнезе, бактериальный вагиноз, стресс, короткая шейка матки), все они приводят к дефициту прогестерона в организме беременной женщины.

Что касается ранних репродуктивных потерь, то доминирующее место среди них занимают спонтанные аборт, которые составляют 80-90% прерывания беременности в I триместре.

К факторам риска развития ранних потерь беременности, помимо недостаточности желтого тела, относят хромосомные аномалии, инфекционные заболевания, различные аллергические состояния, искусственные аборты, самопроизвольные репродуктивные потери в анамнезе, врожденные аномалии половых органов, генитальный инфантилизм, истмико-цервикальную недостаточность.

Несмотря на высокий процент прерывания беременности на ранних сроках по причине хромосомных аномалий и патологий структуры матки, все же в этиологии ранних репродуктивных потерь эндокринные нарушения у матери составляют от 30 до 78,2%. Эндокринная патология независимо от своего генеза в конечном счете реализуется структурно-функциональной недостаточностью желтого тела – состоянием, проявляющимся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (менее 11 дней) и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла (более чем на 2 дня).

Высокий процент преждевременных родов, а также прерывания беременности на ранних сроках по причине недостаточности желтого тела обуславливает необходимость ее гормональной поддержки. Терапия прогестероном проводится с целью достижения иммуномодулирующего, токолитического и анксиолитического эффектов.

Таким образом, гестагенная поддержка беременности в условиях недостаточности эндогенного прогестерона оптимизирует иммунологические преобразования в организме матери, направленные на предупреждение отторжения антигенно чужеродного эмбриона; обеспечивает полноценное формирование плаценты, снижает сократительную активность миометрия в течение всего периода беременности и оказывает противотревожный и легкий седативный эффекты. С целью гормональной коррекции прогестеронозой недостаточности в клинической практике широко используется микронизированный прогестерон (в частности,

Эндометрин компании «Ферринг Фармацевтикалз»).

Эндометрин – натуральный микронизированный прогестерон, получаемый путем экстракции из мексиканского батата [1, 2] и выпускаемый в форме вагинальных таблеток (одна таблетка содержит 100 мг микронизированного прогестерона). Микронизация препарата позволяет обеспечить большую площадь всасывания и более высокую степень проникновения действующего вещества в эндометрий. Кроме того, Эндометрин содержит дополнительные компоненты, которые способствуют быстрому высвобождению прогестерона и обеспечивают более быстрое достижение его стабильной концентрации в эндометрии благодаря вагинальной форме введения препарата.

При вагинальном введении прогестерон транспортируется непосредственно в эндометрий, который является физиологическим местом накопления гормона. Транспорт прогестерона из влагалища в матку может осуществляться несколькими путями: прямой диффузией в ткани эндометрия, через шейку матки, венозным и лимфатическим кровотоком или в виде облегченной диффузии из лимфатических и венозных сосудов в артериальную систему матки.

Использование аппликатора при введении Эндометрина позволяет избежать попадания бактериальной инфекции во влагалище и обеспечивает дополнительное удобство применения этого препарата в сравнении с инъекционными формами или вагинальным гелем. Преимущества Эндометрина по сравнению с гелем, помимо быстрой практической, заключаются в обеспечении точности дозировки и меньшего периода достижения терапевтической концентрации благодаря хорошей растворимости препарата [4]. Способность Эндометрина к быстрому растворению во влагалищной среде является более выраженной по сравнению с таковой у другого микронизированного прогестерона, безаппликаторный способ применения которого сопряжен с возможностью бактериального загрязнения во время введения.

Эндометрин показан в качестве дополнительной или заместительной терапии прогестероном, при лечении бесплодия у женщин и при искусственном оплодотворении. Препарат широко применяется для прегравидарной подготовки пациенток, готовящихся к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), для поддержки функции желтого тела беременности и профилактики преждевременных родов. Эндометрин вводится интравагинально по 1 таблетке 2 раза в день начиная со дня идентификации беременности или имплантации эмбриона.

С целью изучения эффективности и безопасности данного препарата для поддержки лютеиновой фазы при использовании ВРТ в 2008 году в США было проведено два исследования.

В первом рандомизированном контролируемом открытом проспективном исследовании, проведенном Центром репродуктологии (Bedford, Texas), приняли участие 1211 пациенток, которые были рандомизированы на три группы. I группа получала Эндометрин 100 мг 2 раза в сутки (n=404), II группа – Эндометрин 100 мг 3 раза в сутки (n=404), III группа – 8% гель прогестерона (P4) 90 мг 1 раз в сутки. Гормональная терапия проводилась до 10 недель беременности.

Результаты исследования показали, что пациентки I и II групп имели более высокий процент развивающихся беременностей и процент детей, рожденных живыми. Причем лучшими эти показатели были во II группе, получавшей Эндометрин трижды в день: 43 против 40% и 39,7 против 36,5% соответственно [5].

Во втором исследовании (2008 г.) изучали эффективность применения Эндометрина в сравнении с внутримышечным введением прогестерона для поддержки лютеиновой фазы после переноса эмбриона. В исследовании приняли участие 544 пациентки, которые были рандомизированы на 2 группы: I группа – Эндометрин 100 мг 2 раза в сутки (n=145), II группа – прогестерон внутримышечно (n=399). Его результаты также подтвердили преимущество вагинального применения таблеток Эндометрина в сравнении с внутримышечной терапией раствором прогестерона у женщин на первых неделях беременности [6].

С целью изучения эффективности микронизированного прогестерона для профилактики преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки (≤ 15 см) в 2007 году было проведено рандомизированное исследование, в которое были включены 250 женщин. В основной группе (n=125), получавшей 200 мг микронизированного прогестерона, отмечено достоверное уменьшение количества преждевременных родов в сравнении с группой контроля [7].

Аналогичные данные получены в другом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 142 женщины с угрозой преждевременных родов [8]. Основная группа (72 пациентки) получала интравагинально 100 мг микронизированного прогестерона. Группу контроля, в которой этот препарат не назначался, составили 70 беременных. В основной группе отмечалось уменьшение частоты преждевременных родов в сроке до 34 недель в сравнении с группой контроля в 6 раз (2,8 против 18,6%) и в сроке до 37 недель в 2 раза (13,8 против 28,5%).

Эндометрин имеет обширную доказательную базу, и его высокая эффективность и безопасность обеспечиваются благодаря специальной лекарственной форме, созданной для вагинального применения.

Литература

1. Medscape Drug Reference. Last accessed May 2010.
2. Moskowitz. Altern Med Rev 2006; 11 (3): 208-223.
3. Blake et al. Fertil Steril 2009; doi:10.1016/j.fertnstert.2009.06.014.
4. <http://justintodd.com/ferring/EndoDissolve>.
5. Doody K.J. Schell F.A. 2009; 91(4): 1012-1017.
6. Mitwally et al. Fertil Steril 2008; 90 (Suppl 1): S364.
7. Fonseca E.B., N. Engl, J Med, 2007.
8. Da Fonseca E.B., AJOG, 2003.

Подготовила **Наталья Карпенко**

