



THE SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND
— GYNAECOLOGISTS OF CANADA —

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОГЕСТЕРОНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Клінічні рекомендації Товариства акушерів і гінекологів Канади

(січень 2008 р.)

Резюме

Мета: Навести нові дані про застосування прогестерону для запобігання передчасним пологам і надати рекомендації щодо акушерської тактики ведення жінок групи ризику передчасних пологів (ПП).

Варіанти: Ці рекомендації обмежуються застосуванням прогестеронотерапії для попередження ПП у жінок з підвищеним їх ризиком.

Доказова база: Пошуком у Medline і Кокранівській бібліотеці ідентифіковано найвідповідніші медичні показання. Цей документ не є методологічним оглядом, а являє збірку відповідних доказів. Рівень доказовості і якість рекомендацій подаються у відповідності до критеріїв і класифікації канадської Цільової групи з превентивної медичної допомоги (табл. 1).

Ключові слова: передчасні пологи, прогестерон, коротка шийка матки, недоношеність.

Оцінка: Цей документ погоджено Комітетом медицини матері і плода Товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC).

Переваги, недоліки і витрати: При консультуванні пацієнток з підвищеним ризиком ПП необхідно розглянути потенційні переваги використання прогестерону і попередити про відсутність чи обмеження даних щодо неонатальних наслідків та оптимального режиму дозування.

Спонсор: Товариство акушерів і гінекологів Канади.

Скорочення

ACOG — Американський коледж акушерства і гінекології

ДІ — довірчий інтервал

ПП — передчасні пологи

УЗД — ультразвукове дослідження

РКД — рандомізоване контрольоване дослідження

ВР — відносний ризик

Вступ

Передчасні пологи залишаються однією з основних клінічних проблем. Їх поширеність у Канаді збільшилася від 6,3% живонароджених дітей у 1981—1983 рр. до 6,6% — у 1991 р. і 7,6% — у 2000 [1, 2]. Проте значна частина цього приросту пов'язана з багатоплідними вагітностями. В наш час лікарі мають обмежений арсенал засобів для покращання прогнозу ПП. Позитивний ефект показало застосування кортикостероїдів [3]. Більшість досліджень призначення препаратів токолітичної дії, за винятком одного повідомлення про застосування нітрогліцерину [4], проводилися з обмеженим клінічним застосуванням.

Майже 50 років тому А.І. Csapo et al. [5] висунули теорію "прогестеронових гойдалок" — високий рівень прогестерону запобігає скороченням матки, а низький зменшує їх інтенсивність. Це стало

підґрунтям для застосування прогестеронотерапії в ранніх термінах гестації і використання RU486 (антагоніста прогестерону) для переривання вагітності на

ранніх термінах. Очевидно, гормональний контроль маткових скорочень під час пологів у людей складніший, ніж у тварин. Через це значення прогестерону в людей

Таблиця 1. Докази й рівні рекомендацій з використанням рейтингу канадської Цільової групи з превентивної медичної допомоги [30]

Оцінка якості доказів	Класифікація рекомендацій
I: Докази, отримані з, принаймні, одного рандомізованого контрольованого дослідження	A. Існують переконливі докази, щоб рекомендувати клінічні превентивні дії
II-1: Дані контрольованих досліджень без рандомізації із задовільним дизайном	B. Існують досить добрі докази, щоб рекомендувати клінічні превентивні дії
II-2: Дані когортних (проспективних чи ретроспективних) досліджень із задовільним дизайном або досліджень випадок-контроль з понад одного центру або дослідницької групи	C. Наявні докази є суперечливими і не дозволяють здійснити рекомендації за чи проти застосування клінічних превентивних дій. Проте на прийняття рішень можуть впливати інші фактори
II-3: Докази, отримані методом порівняння випадків. Вражаючи результати неконтрольованих експериментів (наприклад, результати лікування пеніциліном у 1940 р.) також можуть бути включені до цієї категорії	D. Існують досить добрі докази проти клінічних превентивних дій E. Існують переконливі докази проти клінічних превентивних дій
III: Авторитетні думки, що базуються на клінічному досвіді, описові дослідження або доповіді експертних комітетів	L. Недостатньо доказів (кількісних чи якісних), щоб здійснити рекомендації. Проте на прийняття рішень можуть впливати інші фактори

видавалося не таким важливим, як у моделях на тваринах [6]. Тому було проведено багато досліджень застосування прогестерону для запобігання ПП, результати яких опубліковано. Метою цієї роботи є оцінка даних оприлюднених досліджень і визначення ролі прогестерону, враховуючи сучасні знання.

Дані щодо прогестерону і передчасних пологів

Численні дослідження вивчали ефективність застосування прогестерону для профілактики ПП. R. Mackenzie et al. [7] виявили 735 таких робіт. Проте лише три з них було включено до мета-аналізу терапії в другому триместрі, який показав, що використання прогестинів у жінок з ризиком ПП зменшує його на 43% (ВР 0,57 [0,36—0,90]). Зменшення частоти ПП у терміні до 35 і 32 тижнів становило, відповідно, 33 і 42%. Також завершено два інших мета-аналізи (L. Sanchez Ramos et al. [8] і J.M. Dodd et al. [9]). Останні дійшли висновку, що жінки, які отримували прогестерон, мали статистично значущу меншу схильність до: ризику початку пологів у терміні <37 тижнів (ВР 0,58; 95% ДІ 0,48—0,70); народження дитини з масою тіла <2,5 кг (ВР 0,62; 95% ДІ 0,49—0,78) чи дитини з діагнозом внутрішньошлункового крововиливу (ВР 0,25; 95% ДІ 0,08—0,82). Аналіз не показав переваг раннього призначення прогестерону або використання високих його доз. L. Sanchez Ramos et al. для аналізу відібрали 10 робіт, їх результати були аналогічними. Характеристики згаданих досліджень і РКД, проведених пізніше, наведено в таблиці 2.

Огляди та мета-аналізи, опубліковані до 2000 р., різнилися за методологією та критеріями включення до дослідження. Результати останніх РКД, які згадуються в цьому огляді, до них не входили. S. Daya et al. [19] досліджували використання прогестинів для попередження переривання вагітності у жінок з невиношуванням в анамнезі, M.J.N.C. Kierse et al. [20] обмежилися аналізом терапії 17-альфа-гідроксипрогестероном. Ці два дослідження, а також інші публікації, в яких вивчався ризик настання ПП залежно від довжини шийки матки [22—24], довели певні переваги застосування прогестерону. Огляд P. Goldstein et al. [21] включав дослідження жінок з низьким ризиком ПП, переваг від призначення прогестерону виявлено не було. Основні результати зазначених РКД наведено в таблицях 3 і 4.

Таблиця 2. Характеристики досліджень (адаптовано з J.M. Dodd et al. [9])

Автор і рік публікації	Кількість учасників	Застосовані препарати	Критерій включення до дослідження	Термін вагітності при включенні до дослідження (тижні)
L. LeVine, 1964 [10]	29	17-альфа-гідроксипрогестерон (500 мг/тиждень)	Не менше 3-х спонтанних абортів в анамнезі	Від 16 до 36
E. Papiernik, 1970 [11]	97	17-альфа-гідроксипрогестерон (3 дози на тиждень по 250 мг)	Високий рівень ризику ПП	28–32 x 8 доз
J.W. Johnson et al., 1975 [12]	43	17-альфа-гідроксипрогестерон (250 мг/тиждень)	Не менше 2-х спонтанних абортів чи ПП <36 тижнів вагітності в анамнезі	До 37
J.C. Hauth et al., 1983 [13]	168	17-альфа-гідроксипрогестерон (1 г/тиждень)	Ризик розвитку ПП	Від 16–20 до 36
M. Yemini et al., 1985 [14]	79	17-альфа-гідроксипрогестерон (250 мг/тиждень)	Не менше 2-х спонтанних абортів і/або не менше 2-х ПП в анамнезі	До 37
E.B. da Fonseca et al., 2003 [15]	142	Прогестерон (100 мг/добу вагінально)	ПП чи серкляж, чи аномалії розвитку матки	24–34
P.J. Meis et al., 2003 [16]	463	17-альфа-гідроксипрогестерон (250 мг/тиждень)	ПП	Від 16–20 до 36
E.B. Fonseca et al., 2007 [17]	250	Прогестерон (200 мг/добу вагінально)	Довжина шийки матки <15 мм на 22–26 тижні вагітності	24–34
D.J. Rouse et al., 2007 [18]	661	17-альфа-гідроксипрогестерон (250 мг/тиждень)	Двійня	Від 16–20 до 36

Доступні дані досліджень

1. Попередження ПП

Перелік даних, наведених вище, свідчить, що призначення прогестерону в другому триместрі вагітності жінкам з короткою шийкою матки або з ПП в анамнезі може знизити ризик передчасних пологів. Це модифікує єдине показання до терапії ПП, зазначене в технічному бюлетені АСОГ 2003 р. [25].

2. Частота застосування прогестерону

Відповідно до рекомендацій АСОГ, частота застосування прогестерону в США збільшилася з 38% у 2003 р. до 67% — у

2005 р. [26]. З іншого боку, останні канадські дослідження [27] показали, що у 2004 р. лише 7% канадських акушерів використовували прогестерон для профілактики ПП.

3. Неонатальні наслідки

Застосування прогестерону сприяє істотному зменшенню кількості дітей, що мають низьку масу при народженні та внутрішньошлункові крововиливи. Проте необхідні додаткові дослідження, щоб продемонструвати зниження кількості випадків перинатальної смертності, респіраторного дистрес-синдрому, некротизуючого ентероколіту, відкритої артеріальної протоки,

Таблиця 3. Результати досліджень

Автор і рік публікації	ВР для передчасних пологів	ВР для новонароджених масою <2500 г	ВР для перинатальної смертності
L. LeVine, 1964 [10]	0,61 (0,09–4,34)	1,62 (0,23–11,5)	3,21 (0,12–85,2)
E. Papiernik, 1970 [11]	0,18 (0,04–0,91)	0,21 (0,04–1,06)	–
J.W. Johnson et al., 1975 [12]	0,13 (0,03–0,72)	0,39 (0,10–1,51)	0,07 (0,03–1,32)
J.C. Hauth et al., 1983 [13]	0,81 (0,27–2,45)	–	–
M. Yemini et al., 1985 [14]	0,27 (0,09–0,85)	0,27 (0,09–0,85)	–
E.B. da Fonseca et al., 2003 [15]	0,40 (0,17–0,94)	–	–
P.J. Meis et al., 2003 [16]	0,47 (0,31–0,69)	0,54 (0,36–0,81)	0,62 (0,27–1,40)
E.B. Fonseca et al., 2007 [17]	0,56 (0,36–0,86)	0,96 (0,69–1,26)	–
D.J. Rouse et al., 2007 [18]	1,1 (0,9–1,5)	0,9 (0,8–1,0)	1,4 (0,6–3,2)

Таблиця 4. Мета-аналіз клінічних наслідків у новонароджених шести рандомізованих досліджень порівняння внутрішньом'язового введення прогестерону з плацебо*

Клінічні наслідки	Кількість досліджень	Кількість учасників	Відносний ризик (95% ДІ)
Передчасні пологи (<37 тижнів)	6	878	0,59 (0,49–0,72)
Маса новонародженого <2,5 кг	6	872	0,62 (0,49–0,78)
Перинатальна смертність	6	876	0,60 (0,32–1,12)
Мертвонародження	1	459	1,50 (0,31–7,34)
Неонатальна смертність	1	459	0,44 (0,17–1,13)
Респіраторний дистрес-синдром	2	536	0,63 (0,38–1,05)
Штучна вентиляція легенів	1	454	0,59 (0,35–1,00)
Внутрішньошлунковий крововилив	1	458	0,25 (0,08–0,82)
Некротизуючий ентероколіт	1	457	Не встановлено
Відкрита артеріальна протока	2	535	0,55 (0,22–1,36)
Сепсис	2	536	0,96 (0,34–2,68)
Ретинопатія (недоношених)	1	457	0,50 (0,15–1,70)

Примітка: *Використовується з дозволу J.M. Dodd et al. [9].

сепсису і ретинопатії недоношених, оскільки сучасних досліджень та мета-аналізів недостатньо для виявлення впливу прогестерону на ці параметри.

4. Безпечність

Прогестерон широко використовується в першому триместрі вагітності (недостатність лютетінової фази, невиношування в анамнезі), коли плід більш уразливий до дії зовнішніх факторів. На сьогодні відсутні дані РКД та інших досліджень, які б показували, що профілактика ПП є безпечною, за винятком одного ретроспективного дослідження [28], де захворюваність на гестаційний діабет становила 12,9% у

групі жінок, які отримували 17-альфа-гидроксипрогестерон (n=557) порівняно з 4,9% у контрольній групі (n=1524, p<0,001; або 2,9 [95% ДІ 2,1—4,1]).

5. Спосіб введення і дози

Відсутні дані щодо порівняння шляхів введення або режимів дозування прогестерону. Мета-аналіз J.M. Dodd et al. [9] не показав переваг застосування прогестерону до 20 тижнів гестації. В останніх РКД отримано такі самі висновки [29].

6. Необхідність проведення подальших досліджень

У наших знаннях все ще лишаються значні прогалини. Додаткові дані необхідні

для правильної оцінки впливу прогестерону на неонатальні наслідки. Необхідна додаткова інформація щодо формули препарату (17-альфа-гидроксипрогестерон проти прогестерону), шляху введення (внутрішньом'язовий проти вагінального чи орального) і оптимальних доз прогестерону. Необхідно провести дослідження для оцінки потенційних рідкісних ризиків, пов'язаних з прогестероном. Нині існує, принаймні, одне РКД (дослідження PROGRESS), до якого набирають канадських пацієнток з ризиком ПП для оцінки ефективності вагінального прогестерону у профілактиці ПП.

Рекомендації

1. Жінок з ризиком ПП слід заохочувати до участі в дослідженнях ролі прогестерону у зниженні ризику передчасних пологів.	(I-A)
2. Жінок необхідно інформувати про обмеження даних щодо багатьох неонатальних наслідків і відсутність порівняльних даних щодо дозування прогестерону і способу його введення. Жінок зі вкороченою шийкою матки необхідно інформувати про одне масштабне РКД, яке показало переваги застосування прогестерону в попередженні ПП.	(I-A)
3. Жінки та їх лікарі повинні знати, що такі фактори, як ПП в анамнезі і/або коротка шийка матки (<15 мм при трансвагінальному УЗД в терміні вагітності 22—26 тижнів) можуть бути показаннями до терапії прогестероном. Терапія розпочинається після 20 тижня гестації і припиняється при зниженні ризику ПП.	(I-A)
4. У випадках, коли лікар і пацієнтка здійснили вибір на користь прогестерону, на основі даних РКД і мета-аналізу рекомендовано такі дози:	
• Для запобігання ПП у жінок з ПП в анамнезі — 17-альфа-гидроксипрогестерон 250 мг внутрішньом'язово щотижня або прогестерон в дозі 100 мг на добу вагінально.	(I-A)
• Для запобігання ПП у жінок з короткою шийкою матки (<15 мм), що встановлено при трансвагінальному УЗД на 22—26 тижні вагітності, — прогестерон в дозі 200 мг на добу вагінально.	(I-A)

Цей документ відображає останні клінічні та наукові досягнення і може бути змінений. Інформація не повинна тлумачитись як остаточна і обов'язкова для виконання. Локальні установи можуть змінювати її відповідно до своїх потреб, при цьому зміни повинні бути добре задокументовані.

Документ розглянуто Комітетом медицини матері і плода та затверджено Виконавчою радою Товариства акушерів і гінекологів Канади.

Основні автори

Dan Farine, MD, Toronto ON
William Robert Mundle, MD, Windsor ON
Jodie Dodd, MD, Toronto, ON

Комітет медицини матері і плода

Melanie Basso, RN, Vancouver BC
Marie-France Delisle, MD, Vancouver BC
Dan Farine (Chair) MD, Toronto ON
Kirsten Grabowska, MD, Vancouver BC
Lynda Hudon, MD, Montreal QC
Savas Michael Menticoglou, MD, Winnipeg MB

William Robert Mundle, MD, Windsor ON
Lynn Carole Murphy-Kaulbeck, MD, Allison NB
Annie Ouellet, MD, Sherbrooke QC
Tracy Pressey, MD, Vancouver BC
Anne Roggensack, MD, Toronto ON
Robert Gagnon, MD, London ON

Список використаної літератури (30 джерел) можна одержати в редакції.

Опубліковано в J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2008. — Vol. 30, N 1. — P. 67—71.

Переклад **О.М. Щербаня**

Нове на www.z-l.com.ua

Ектопія і ерозія шийки матки. Прилепська В.М., Рудакова О.Б., Кононов О.В. -

http://z-l.com.ua/ua/Prilepskaya_Rudakova_Kononov/

(Головна / На допомогу професіоналу / Книжкова полиця / Для справжніх лікарів / Ектопія і ерозія шийки матки. Прилепська В.М., Рудакова О.Б., Кононов О.В.)

Відеолапароскопічні операції на матці та її придатках у хворих на рак молочної залози.

І.Г. Комаров, Д.В. Комов, С.Ю. Слетіна, Т.М. Кочоян - <http://z-l.com.ua/ua/vidеolaparoscop/>

(Головна / На допомогу професіоналу / Книжкова полиця / Для справжніх лікарів / Відеолапароскопічні операції на матці та її придатках у хворих на рак молочної залози. І.Г. Комаров, Д.В. Комов, С.Ю. Слетіна, Т.М. Кочоян)