

Stosowanie progesteronu w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu

Progesterone supplementation in prevention of spontaneous preterm birth

Jakub Młodawski¹, Wojciech Rokita^{1,2}, Marta Młodawska³

¹Klinika Położnictwa i Ginekologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

³Klinika Neonatologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

Streszczenie

W Polsce co roku przedwcześnie rodzi się około 8% dzieci. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w roku 2016 przedwcześnie urodziło się 28,780 dzieci, co stanowiło 7,52% wszystkich żywych urodzeń w naszym kraju. Jest to więc ogromny problem opieki perinatalnej i neonatologicznej. Wczesniactwo generuje nie tylko ogromne obciążenie psychiczne dla rodziców, ale jest również bardzo dużym wyzwaniem dla systemów opieki zdrowotnej i wiąże się ze wzrostem wskaźników chorobowości i śmiertelności dzieci wynikających z powikłań wczesniactwa. W 70% przypadków mamy do czynienia z samoistnym, spontanicznym porodem przedwczesnym. W literaturze istnieje niewiele dobrze udokumentowanych interwencji mających na celu zmniejszenie odsetka porodów przedwczesnych bądź poprawiających wyniki neonatologiczne. Jednym z możliwych sposobów postępowania jest stosowanie suplementacji progesteronu u kobiet w ciąży. W pewnych grupach ciężarnych przynosi to korzystne efekty, prowadząc do zmniejszenia odsetka porodów przedwczesnych. Opracowanie to ma na celu przedstawienie aktualnej wiedzy na temat podstaw fizjologicznych działania endogenego progesteronu w ciąży, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatów progesteronu w określonych sytuacjach klinicznych w celu zapobiegania porodowi przedwczesnemu.

Słowa kluczowe: poród przedwczesny, progesteron, progestageny, wczesniactwo

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 3: 85–92

Wstęp

Poród przedwczesny definiuje się jako ukończenie ciąży pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży (22 + 0 do 36 + 6/7). To powikłanie ciąży stanowi poważne wyzwanie dla współczesnego położnictwa i perinatologii oraz jest ogromnym problemem dla systemów opieki zdrowotnej, jak również dla rodziców dzieci urodzonych przedwcześnie. Poród przedwczesny i powikłania wczesniactwa generują olbrzymie koszty leczenia zarówno kobiet ciężarnych, jak i ich dzieci oraz powodują poważne problemy natury ogólnospołecznej związane głównie z niepewnym losem wczesniaków. W zależności od regionu świata przedwcześnie

rodzi się od 5 do 18% dzieci, ale ponad 85% śmiertelności okołoporodowej płodów i noworodków związane jest z wczesniactwem. W blisko 70% przypadków mamy do czynienia ze spontanicznym porodem przedwczesnym, a pozostałe 30% przypadków wczesniejszego ukończenia ciąży ma charakter jatrogenny wynikający ze wskazań matczynych i/lub płodowych [1]. Według danych GUS (Główny Urząd Statystyczny) w Polsce w roku 2016 przedwcześnie urodziło się 7,52% dzieci (6,4% pomiędzy 32. a 36. tygodniem ciąży, 0,7% pomiędzy 28. a 31. tygodniem ciąży) [2]. Pomimo stałej poprawy jakości opieki perinatalnej w naszym kraju na przestrzeni ostatnich lat, odsetek porodów przedwczesnych nie zmniejsza się.

Adres do korespondencji: Jakub Młodawski, Klinika Położnictwa i Ginekologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: kuba.mlodawski@gmail.com

Spowodowane jest to wzrostem wieku prokreacyjnego pacjentek, wzrastającym odsetkiem ciąż bliźniaczych, a także zwiększeniem dostępności diagnostyki prenatalnej skutkującym wcześniejszym wykrywaniem patologii będących wskazaniem do jatrogennego, przedwczesnego ukończenia ciąży.

Obecnie poród przedwczesny traktowany jest jako końcowy objaw wspólny wywołany przez wiele czynników etiologicznych prowadzących do wcześniejszego ukończenia ciąży. Mięsień macicy przedwcześnie przechodzi od stanu „ciszy” do stanu podatności na rozwinięcie czynności skurczowej. Wiąże się to z całym spektrum zmian hormonalnych zachodzących na poziomie receptorowym, które wpływają na mechanizmy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i międzykomórkowej. Profil białek sygnalizacji międzykomórkowej u kobiet ciężarnych zmienia się z fizjologicznego na prozapalny. Skutkiem tych zmian jest wystąpienie czynności skurczowej, dojrzewanie szyjki macicy oraz oddzielenie błony owodniowej od doczesnej z ewentualnym przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego. Znanych jest wiele czynników etiologicznych prowadzących do tego „wspólnego szlaku końcowego” (*common pathway*), spośród których najczęściej wymienia się: zakażenie jaja płodowego, zaburzenia hemostazy doczesnej i implantacji łożyska, przedwczesne zmiany wsteczne w doczesnej, nadmierne rozciąganie mięśnia macicy związane z patologiczną, nadmierną objętością płynu owodniowego lub ciążą wielopłodową, zaburzenia w zakresie tolerancji immunologicznej na tkanki płodu będące tkanką allogeniczną, choroby szyjki macicy, stres będący silnym induktorem produkcji kortyzolu u matki, a także spadek efektywności działania progesteronu.

Stosowanie leków tokolitycznych w leczeniu rozpoczętego porodu przedwczesnego ma więc charakter jedynie objawowy. Dotychczas w literaturze nie udowodniono, aby tokolityki (niezależnie od rodzaju) podawane samodzielnie poprawiały wyniki położnicze. Nie ulega jednak wątpliwości, że stosowanie ich wydłuża czas trwania ciąży, co pozwala na zastosowanie sterydoterapii oraz podanie siarczynu magnezu w celu przyspieszenia dojrzewania płuc u płodów i neuroprotekcji. Dzięki temu możliwe jest odpowiednie przygotowanie ciężarnej i jej dziecka do wcześniejszego ukończenia ciąży oraz, jeżeli są wskazania, do transportu pacjentki do ośrodka o odpowiedniej referencyjności. Od wielu lat na całym świecie prowadzone są intensywne badania, których celem jest znalezienie skutecznego sposobu leczenia pozwalającego na zmniejszenie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. Od wielu lat jedną z metod terapeutycznych szeroko omawianych w piśmiennictwie jest suplementacja progesteronem i jego pochodnymi u kobiet ciężarnych. Ten sposób postępowania jest również często stosowany w praktyce położniczej w Polsce. Wciąż jednak pojawiają się wątpliwości co do jego skuteczności

w określonych wskazaniach, bowiem nie we wszystkich przypadkach ma on udokumentowane działanie. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat podstaw fizjologicznych działania endogennego progesteronu w ciąży, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatów progesteronu w określonych sytuacjach klinicznych w celu zapobiegania porodowi przedwczesnemu.

Fizjologia działania progesteronu

Progesteron w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego i we wczesnej ciąży wytwarzany jest głównie przez ciało żółte w odpowiedzi na stymulację hormonem luteinizującym (LH) i gonadotropiną kosmówkową (βHCG). Do 7. tygodnia rozwój ciąży jest całkowicie zależny od produkcji jajnikowej progesteronu. Pomiędzy 7. a 10. tygodniem licząc od daty ostatniej miesiączki głównym miejscem wydzielania progesteronu staje się łożysko, a większość tego hormonu transportowana jest do krążenia matczyne. Układ krążenia matki jest również głównym źródłem substratów do produkcji endogennego progesteronu. Progesteron łożyskowy powstaje z matczynej frakcji LDL cholesterolu, a produktem pośrednim jest pregnenolon [3]. Należy podkreślić, że płód odgrywa niewielką rolę w regulacji produkcji progesteronu, a jego wytwarzanie przez organizm kobiety ciężarnej może utrzymywać się nawet przez kilka dni po wewnątrzmacicznym obumarciu płodu [4].

W początkowym okresie ciąży ciało żółte produkuje 25–50 mg progesteronu na dobę, a średnie stężenie w surowicy mieści się w zakresie 8–48 ng/ml [5]. Łożyskowa produkcja progesteronu w okolicach terminu porodu sięga 250 mg/24 godziny, a stężenia w surowicy zawierają się zwykle w przedziale pomiędzy 100 a 200 ng/ml. Parametr ten jest jednak wysokozmienny osobniczo, a zakres jego wartości referencyjnych rozszerza się wraz z zaawansowaniem ciąży. W przypadkach ciąży bliźniaczej produkcja progesteronu sięga nawet 600 mg/24 godziny [4].

Progesteron działa na tkanki docelowe za pomocą swoistych receptorów posiadających wiele izoform. Możemy podzielić je na klasyczne receptory jądrowe (*nPRs*, *nuclear progesterone receptors*) i receptory błonowe (*mPRs*, *membranę progesterone receptors*). Receptory jądrowe (z których najlepiej poznane i opisane są dwie izoformy PR-A i PR-B) są czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi ligandem. Oznacza to, że po połączeniu z progesteronem łączą się z regionami promotorowymi specyficznych genów w jądrze komórkowym, indukując nasilenie ich transkrypcji i tworzenia odpowiednich białek. Inną rolę tych receptorów jest modyfikacja wewnętrznych szlaków sygnalizacji komórkowej, za modyfikację tych szlaków odpowiadają również receptory błonowe dla progesteronu (*mPRs*) [4].

Działanie progesteronu jest wielokierunkowe. W fazie lutealnej cyklu miesięczkowego działając na błonę śluzową jamy macicy, umożliwia implantację zarodka oraz stymuluje przemianę doczesną endometrium. Progesteron w ciąży promuje stan immunologicznej tolerancji matki na allogeniczne tkanki płodu, modyfikuje opór łożyska naczyniowego macicy umożliwiając prawidłowe krążenie maciczo-łożyskowe, wpływa na gruczoły wydzielające śluz szyjkowy będący barierą dla patogenów ze środowiska pochwy, utrzymuje macicę w stanie relaksacji i braku podatności na endogenne substancje wywołujące czynność skurczową mięśnia macicy oraz promuje zmiany charakterystyczne dla ciąży w innych narządach matki [6].

Progesteron wywiera również ogromny wpływ na mechanizmy odpowiedzialne za rozpoczęcie porodu. Podanie antagonisty receptorów progesteronu (*mifepriston*, *onapriston*) przyspiesza dojrzewanie szyjki macicy oraz zwiększa wrażliwość mięśnia macicy na oksytocynę i prostaglandyny [7]. U wielu gatunków zwierząt przed rozpoczęciem porodu dochodzi do zmniejszenia stężenia progesteronu w surowicy krwi samic. U ludzi stężenie progesteronu u kobiet wzrasta przez cały okres ciąży, nie obserwuje się obniżenia jego poziomu również w czasie porodu, a wyraźny spadek ma miejsce dopiero po urodzeniu łożyska. Przed rozpoczęciem porodu występuje jednak znaczne zmniejszenie aktywności tkankowej (*functional withdrawal*) progesteronu niezależnie od jego stałego stężenia w surowicy ciężarnej. Uważa się, że wpływ na taki stan ma zmiana profilu receptorowego miometrium, szyjki macicy, doczesnej oraz błon płodowych.

Skuteczność progesteronu w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu

Pomimo, że progesteron jest szeroko stosowany w położnictwie, to jednak silne dowody naukowe na jego skuteczność w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu są ograniczone do zaledwie kilku grup pacjentek objętych badaniami z randomizacją. Wskazania, w przypadku których są dobrze udokumentowane dowody naukowe na skuteczność progesteronu to: ciężarne z porodem przedwczesnym w wywiadzie, pacjentki ze skróceniem szyjki macicy w ciąży pojedynczej oraz w ciąży bliźniaczej z tym, że w tej ostatniej grupie siła dowodów naukowych jest znacznie mniejsza w porównaniu z ciążą pojedynczą [8–11].

Pacjentki z porodem przedwczesnym w wywiadzie

Największa metaanaliza randomizowanych badań z 2013 roku, wykazała skuteczność progesteronu (w róż-

nych postaciach) w porównaniu do grupy ciężarnych stosujących placebo. Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję śmiertelności okołoporodowej: ryzyko względne (RR, *risk ratio*) – 0,50 (95% CI 0,33–0,75), jak również ryzyko porodu przed ukończonym 34. tygodniem ciąży (RR = 0,31 95% CI 0,14–0,69). Wśród dodatkowych punktów końcowych, progesteron zmniejszył ryzyko urodzenia dziecka przed 37. tygodniem ciąży (RR = 0,55, CI 95% 0,42–0,74). Wykazano również istotną statystycznie redukcję ryzyka urodzenia noworodka o masie mniejszej niż 2500 g (RR = 0,58, 95% CI 0,42–0,79), konieczności użycia mechanicznej wentylacji u noworodka (RR = 0,4 95% CI 0,1–0,89), śmierci noworodka (RR = 0,45, 95% CI 0,27–0,76) oraz konieczności przyjęcia do oddziału intensywnej terapii noworodka (RR = 0,24, 95% CI 0,14–0,40). Badanie nie wykazało statystycznie istotnej różnicy w występowaniu obniżonej punktacji skali Apgar (< 7 punktów w 5 minucie życia), zespołu zaburzeń oddychania noworodka, krwotoków dokomorowych, leukomalacji okołokomorowej, posocznicy noworodka, retinopatii wcześniaczej oraz ryzyka zgonu wewnątrzmacicznego. U pacjentek z porodem przedwczesnym w wywiadzie celowe jest włączenie suplementacji progesteronu już w pierwszym trymestrze ciąży [8].

Krótką szyjką w aktualnej ciąży (ciążą pojedynczą)

Krótką szyjkę definiuje się jako długość zamkniętego kanału szyjki macicy w drugim trymestrze ciąży w przepochwowym badaniu ultrasonograficznym ≤ 25 mm, jest to silny czynnik ryzyka porodu przedwczesnego u bezobjawowych pacjentek. W 2016 roku ukazał się przegląd systematyczny i metaanaliza badań Romero i wsp. oceniający skuteczność dopochwowej postaci progesteronu w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu [9]. Pierwotnie ocenianymi punktami końcowymi był poród przed 34. tygodniem ciąży lub śmierć płodu. W grupie pacjentek leczonych progesteronem 18,1% pacjentek spełniło założenia pierwotnego punktu końcowego, a w grupie z placebo odsetek ten wyniósł 27,5% (RR 0,66, 95% CI, 0,52–0,83). Wyniki te wykazały 44% redukcję ryzyka porodu przed 34. tygodniem ciąży w grupie leczonej progesteronem. Oznacza to, że aby uniknąć jednego porodu przed 34. tygodniem ciąży należy u 11 pacjentek w takim wskazaniu włączyć leczenie dopochwowym preparatem progesteronu (NNT, *number need to treat* = 11). Metaanaliza ta wykazała również zmniejszenie ryzyka porodu przed ukończonym 36. tygodniem ciąży w grupie pacjentek leczonych progesteronem (RR = 0,79, 95% CI, 0,63–0,99) oraz mniejsze ryzyko rozwinięcia zespołu zaburzeń oddychania noworodka (RR, 0,47 95% CI, 0,27–0,81). Autorzy powyższego opracowania stwierdzili również

istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zachorowalność i śmiertelność noworodka (RR, 0,59 95% CI, 0,38–0,91), masy urodzeniowej < 1500 g (RR, 0,52 95% CI, 0,34–0,81) oraz hospitalizacji noworodka w oddziale intensywnej terapii (RR, 0,67 95% CI, 0,50–0,91). Ważnym elementem cytowanej metaanalizy jest wzięcie pod uwagę wyników badania OPPTIMUM, które wprowadziło znaczne zamieszanie w świecie naukowym z powodu wyników, które wykazywały brak skuteczności progesteronu w przypadku krótkiej szyjki macicy [10]. Romero i wsp. po powtórny przeglądzie danych z tego badania wykazali zbyt małą moc statystyczną do wykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi placebo i progesteron dopochwowo w przypadkach krótkiej szyjki macicy. Badanie OPPTIMUM wykazało 42% redukcję śmiertelności noworodków i poważnych powikłań noworodkowych, jednak różnica nie była istotna statystycznie. Przyczyną braku istotności statystycznej mogła być stosunkowo mała moc statystyczna wynosząca dla tego poziomu redukcji 33% [9]. Oznacza to, że istnieje 67% prawdopodobieństwo nie odrzucenia hipotezy o braku różnic pomiędzy grupą leczoną progesteronem a placebo, mimo że w rzeczywistości jest ona fałszywa. Są to oczywiście rozważania teoretyczne opierające się na matematycznych metodach użytych przy projektowaniu badania, jednak może to tłumaczyć sytuację, w której wyniki tak dużego badania z randomizacją stoją w sprzeczności do poprzednich obserwacji.

Krótką szyjką w ciąży bliźniaczej

Ryzyko porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczej przed ukończonym 32. i 37. tygodniem ciąży jest odpowiednio 8 i 9 razy większe niż w ciąży pojedynczej [11]. Stosowanie progesteronu w przypadku ciąży bliźniaczej ze skróconą szyjką macicy jest zagadnieniem dość kontrowersyjnym ze względu na sprzeczne wyniki różnych badań. Starsze badania z randomizacją oceniające wpływ domięśniowego podawania kapronianu 17-alfa-hydroksyprogesteronu wskazywały na brak skuteczności takiego postępowania [12]. Opublikowana ostatnio metaanaliza przez Romero i wsp. oceniająca skuteczność dopochwowego podawania progesteronu w ciąży bliźniaczej ze skróconą szyjką macicy w drugim trymestrze ciąży wskazała jednak dużą skuteczność takiego postępowania. Pacjentki będące w grupie otrzymującej progesteron miały mniejsze ryzyko porodu przed 33. tygodniem ciąży (31,4% vs 43,1%, RR = 0,69, 95% CI = 0,51–0,93) [11]. Progesteron poprawiał również inne wyniki położnicze: redukował ryzyko śmierci noworodka (RR = 0,53, 95% CI 0,35–0,81), ryzyko śmierci okołoporodowej (RR = 0,58, 95% CI 0,39–0,84), zespołu zaburzeń oddychania

noworodka (RR = 0,70, CI 95% 0,56–0,89), masy urodzeniowej < 1500 g (RR = 0,53, 95% CI 0,35–0,80) i konieczność używania mechanicznej wentylacji noworodka (0,54, 95% CI 0,36–0,81). Ze względu na stosunkowo małą grupę pacjentek, które zostały uwzględnione w badaniu (303 pacjentki, 606 noworodków) oraz przewagę liczebną jednego z badań, autorzy uznali jakość danych za „umiarkowaną” według metodologii GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), dlatego zagadnienie to wymaga dalszych badań. Wyniki cytowanych prac są bardzo ważne w kontekście uznanych metod zapobieganiu wystąpienia porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczej. Należy jednocześnie podkreślić, że wyniki dotychczas opublikowanych badań nie potwierdzają skuteczności szwu szyjkowego [13], pessarium położniczego [14] czy reżimu łóżkowego [15]. Reżim łóżkowy w tej grupie pacjentek nie przynosi korzyści zapobieganiu porodowi przedwczesnemu, a może zwiększać ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej, atrofii mięśniowej, nadmiernego przyrostu masy ciężarnej i nadciśnienia w ciąży. Na podstawie wyników dotychczas opublikowanych badań można stwierdzić, że stosowanie progesteronu w przypadku krótkiej szyjki w ciąży bliźniaczej daje nadzieje na zmniejszenie odsetka porodów przedwczesnych w tej grupie pacjentek. Istnieje jednak pilna konieczność przeprowadzenia badań na liczniejszych populacjach pacjentek, aby jednoznacznie potwierdzić tą tezę.

Ciąża bliźniacza — populacja niewyselekcjonowana

Prowadzono badania oceniające skuteczność podawania progesteronu w celu zapobiegania wystąpieniu porodu przedwczesnego każdej pacjentce w ciąży bliźniaczej, niezależnie od obecnych czynników ryzyka i długości szyjki macicy w drugim trymestrze ciąży. Brak jest jednak jednoznacznych dowodów na korzyści płynące z takiego postępowania. Największa do tej pory metaanaliza obejmująca dane z badania 4773 pacjentek otrzymujących progesteron dopochwowo, bądź domięśniowo (*kapronian 17-hydroksyprogesteron*) w porównaniu do pacjentek, którym podawano placebo lub nie otrzymywały leczenia nie wykazała różnic pomiędzy grupami w odsetku porodów przedwczesnych niezależnie od tygodnia ciąży, który został użyty jako punkt odcięcia [16]. Podobnie wyniki noworodkowe nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami z wyjątkiem stosowania wentylacji mechanicznej u noworodka, której ryzyko było mniejsze (RR = 0,61, 95% CI 0,48–0,77) w grupie przyjmującej progesteron. W chwili obecnej brak jest jednak silnych dowodów naukowych na to, aby włączać progesteron wszystkim pacjentkom w ciąży bliźniaczej w celu zapobiegania wystąpieniu porodu przedwczesnego.

Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego

Pęknięcie pęcherza płodowego w ciąży niedonoszonej (< 37. tygodnia ciąży) wikła około 3% ciąż. Powikłanie to poprzedza wystąpienie 30–35% wszystkich porodów przedwczesnych [6]. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć randomizowane badania oceniające skuteczność domięśniowego podawania kapronianu 17-hydroksyprogesteronu przypadku przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego pomiędzy 24. a 30. tygodniem ciąży w porównaniu do grupy z placebo [17, 18]. Wyniki tych badań nie wykazały jednak skuteczności domięśniowego podawania progesteronu w celu wydłużenia czasu do porodu w przypadku PPRM (*preterm premature rupture of the membranes*) < 30. tygodnia ciąży. Pacjentki u których wystąpiło takie powikłanie i urodziły przedwcześnie mogą jednak odnieść korzyść z włączenia suplementacji progesteronem w kolejnej ciąży, kwalifikując się do grupy „poród przedwczesny w wywiadzie.”

Stan po leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego

Skuteczność profilaktycznego stosowania progesteronu po przebytych epizodzie zagrażającego porodu przedwczesnego leczonego tokolitykami i sterydoterapią jest dyskusyjna. Duża metaanaliza opublikowana w 2016 roku łącząca wyniki 16 badań, w których progesteron był podawany dopochwowo, domięśniowo lub doustnie wykazała redukcję odsetka porodów przedwczesnych przed 37. tygodniem ciąży (38,2% w grupie pacjentek leczonych progesteronem vs 44,3% w grupie placebo, RR = 0,79, 95% CI 0,65–0,97), a czas trwania ciąży był dłuższy o średnio 8,1 dni (95% CI 3,8–12,4). Nie zaobserwowano jednak różnic w odsetku porodów przedwczesnych < 34. tygodnia ciąży (RR = 0,77, 95% CI = 0,53–1,12). Po uwzględnieniu jednak wyłącznie badań, które spełniły kryteria oksfordzkiego systemu oceny jakości (skali Jadada), tzn. uwzględnieniu jedynie prac o najwyższej jakości danych, nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w odsetku porodów przedwczesnych oraz w różnicy długości trwania ciąży. Autorzy konkludują, że obecnie posiadamy zbyt małą wiedzę aby zalecać rutynową suplementację progesteronu w takim wskazaniu [19].

Preparaty progesteronu — dawkowanie i bezpieczeństwo stosowania

Niezwykle ważnym zagadnieniem w przypadku stosowania progesteronu jest bezpieczeństwo zarówno kobiety ciężarnej, jak również jej dziecka. Progesteron nie powinien być stosowany u pacjentek z podejrzeniem lub z rozpoznaniem nowotworem piersi, z czynną zakrzepicą żył kończyn dol-

nych, jak i z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Przed włączeniem progesteronu powinno się przeprowadzić badanie palpacyjne piersi oraz uczulić pacjentkę, aby zgłaszała nowo powstające zmiany w piersiach. Stosowanie progesteronu może zwiększać retencję płynu w organizmie przez co może nasilać objawy niektórych chorób jak na przykład niewydolności serca, migrenowych bólów głowy oraz niewydolności nerek. Leki, które indukują enzymy cytochromu p450 (na przykład karbamazepina, rifampicyna) mogą zwiększać jego metabolizm i wydalanie z organizmu [20].

Progesteron w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu może być podawany doustnie, podjęzykowo, domięśniowo i dopochwowo. Podanie doustne niesie za sobą największe ryzyko działań niepożądanych. Najczęściej występujące objawy uboczne to: senność, zmęczenie i bóle głowy. Metabolity progesteronu mogą również pobudzać receptory GABA [21]. W 2017 roku w czasopiśmie *Lancet* ukazały się wyniki badania kliniczno-kontrolnego w którym stwierdzono zwiększone ryzyko wad serca u dzieci matek, które we wczesnej ciąży przyjmowały doustnie syntetyczną pochodną progesteronu — dydrogesteron (skorygowany OR 2.71 95% CI 1.54-4.24) [22]. Podawanie doustne ma również najmniejszą efektywność związaną z efektem pierwszego przejścia w wątrobie (90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez krążenie wrotne). Obecnie progesteron doustnie stosuje się w dawkach od 100 do 400 mg dziennie [23]. Efekt pierwszego przejścia można częściowo ominąć zlecając stosowanie progesteronu podjęzykowo.

Najczęstszym objawem niepożądanym po podaniu domięśniowym kapronianu 17-alfa-hydroksyprogesteronu jest bolesność w miejscu wkłucia. Wyniki niektórych badań wykazały niewielkie zwiększenie ryzyka spodziewania u płodów męskich w przypadku przyjmowania egzogenego progesteronu przed 11. tygodniem ciąży [24]. Zwraca się również uwagę na diabetogenny efekt stosowania progesteronu w ciąży. Początkowo badania obserwacyjne wskazywały na możliwy wzrost ryzyka cukrzycy ciążowej u pacjentek stosujących kapronian 17-alfa-hydroksyprogesteronu [25]. Jednak analiza wtórna (*secondary analysis*) badań z randomizacją oceniających wpływ progesteronu na ryzyko porodu przedwczesnego nie potwierdziła wpływu na ryzyko rozwinięcia się cukrzycy ciążowej [26]. W leczeniu kapronianem 17-alfa-hydroksyprogesteronu zaleca się stosowanie dawek od 250 do 500 mg na tydzień [12, 18, 25, 27]. W badaniach oceniających skuteczność terapii tym preparatem zwykle była to dawka 250 mg na tydzień. Leczenie należy rozpocząć od 16. tygodnia ciąży [27].

Progesteron mikronizowany podawany jest zazwyczaj dopochwowo, wchłania się on do krążenia matczyne go z pominięciem układu wrotnego wątroby co pozwala na uniknięcie efektu pierwszego przejścia. Ekspozycja ma-

cicy na progesteron podawany dopochwowo ma miejsce przed rozpoczęciem metabolizmu wątrobowego tego związku. Po podaniu dopochwowym obserwuje się mniej działań ubocznych niż po podaniu doustnym, a najczęstszymi objawami niepożądanymi są podrażnienia pochwy i upławy [28]. Obecnie droga dopochwowa podania progesteronu mikronizowanego w celu zapobiegania porodowi przedwczesnemu wydaje się być najlepszą opcją terapeutyczną. Zalecane dawki to od 100 do 400 mg na dobę (zwykle 200 mg/dobę) [29]. W grupie pacjentek z porodem przedwczesnym w wywiadzie suplementacja powinna rozpocząć się od pierwszego trymestru ciąży, a w przypadku stwierdzenia krótkiej szyjki macicy (< 25 mm) niezwłocznie po postawieniu takiego rozpoznania na podstawie transwaginalnego badania ultrasonograficznego. Suplementacja progesteronu powinna się zakończyć się po 34. tygodniu ciąży [29].

Metodologia większości przeprowadzonych dotychczas badań, których celem była ocena skuteczności terapii progesteronem w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu nie była projektowana tak, aby ocenić wpływ tego związku na odległe wyniki u dzieci pacjentek przyjmujących progesteron. Wyniki dużego badania OPPTIMUM nie wykazały jednak negatywnego wpływu leczenia progesteronem na rozwój u dzieci urodzonych przez matki u których zastosowano ten lek celem profilaktyki porodu przedwczesnego [9].

Podsumowanie

Egzogenny progesteron stosowany w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu nie jest panaceum na leczenie tego powikłania ciąży. Wyniki kilku ostatnio opublikowanych, dobrze zaprojektowanych badań, wykazały jednak istnienie wskazań w których po zastosowaniu preparatów z progesteronem uzyskano zmniejszenie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. Sytuacje kliniczne, w których suplementacja progesteronem jest szczególnie

wskazana to: grupa pacjentek z porodem przedwczesnym w wywiadzie oraz pacjentki ze skróconą szyjką macicy w aktualnej ciąży, zarówno pojedynczej, jak i bliźniaczej. Szczególnie dobrze udokumentowaną skuteczność ma zastosowanie progesteronu mikronizowanego podawanego dopochwowo. Szerokie stosowanie progesteronu w tych wskazaniach na pewno nie zlikwiduje problemu samoistnych porodów przedwczesnych, lecz na pewno pomoże w zmniejszeniu ich odsetka.

Na zakończenie należy również zwrócić uwagę, że w Polsce do 31.12.2018 roku obowiązuje Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9.11.2015 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych w dziedzinie położnictwa i ginekologii z zakresu okołoporodowej opieki położniczo-ginekologicznej, sprawowanej nad kobietą w okresie ciąży, porodu, połogu, w przypadkach występowania określonych powikłań oraz opieki nad kobietą w sytuacji niepowodzeń położniczych [30]. W tym akcie prawnym jednoznacznie określono wskazania do stosowania progesteronu w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu. Ustawodawca zobowiązuje lekarzy do:

1. Profilaktycznego podawania dopochwowego progesteronu od pierwszego trymestru do 34. tygodnia ciąży ciężarnym, u których w wywiadzie stwierdzono samoistny poród przedwczesny lub poronienie po 16. tygodniu ciąży (rozdział IV ust. 3).
2. Rozpoczęcia podawania dopochwowego progesteronu w przypadku stwierdzenia u ciężarnej w badaniu ultrasonograficznym wykonanym pomiędzy 18. a 22. tygodniem ciąży długości zamkniętego kanału szyjki macicy poniżej 25 mm (rozdział IV ust. 5).

Powyższe Rozporządzenie Ministra Zdrowia nie ma charakteru zalecenia, a jest obowiązującym aktualnie prawem do którego należy się bezwzględnie stosować.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

In Poland, about 8% of children are born prematurely every year. According to the Central Statistical Office, in 2016, 28.780 children were born before the end of the 37th week of pregnancy, which accounted for 7.52% of all live births in our country. This is undoubtedly a huge neonatal problem. Preterm delivery generates a huge psychological and financial burden for parents associated with a high percentage of morbidity and mortality of children resulting from complications of prematurity. In 70% of cases, we are dealing with spontaneous, preterm delivery. There are few well documented interventions in the literature aimed at reducing the number of premature births or improving neonatological results. One of the possible interventions is the use of progesterone supplementation during pregnancy. In some groups of patients it brings beneficial effects in reducing the rate of preterm delivery. This article aims to discuss the most important aspects of the physiology of progesterone, review indications for use, discuss dosage, form and safety of use.

Key words: preterm labour, preterm birth, progesterone, progestagens, pregnancy loss, prematurity

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 3: 85–92

Piśmiennictwo

- Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345(6198): 760–765, doi: [10.1126/science.1251816](https://doi.org/10.1126/science.1251816), indexed in Pubmed: [25124429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124429/).
- Rocznik Demograficzny. Główny Urząd Statystyczny; . 2017; Warszawa: 299.
- Fritz M, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia 2015; 8: 270–273.
- Mesiano S, Wang Y, Norwitz ER. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? *Reprod Sci*. 2011; 18(1): 6–19, doi: [10.1177/1933719110382922](https://doi.org/10.1177/1933719110382922), indexed in Pubmed: [20889955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20889955/).
- Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(6): 1326–1331, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8), indexed in Pubmed: [19935037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935037/).
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, et al. *Williams Obstetrics: 23rd Edition*. McGraw-Hill Medical, Maternal Physiology. 2010(5).
- Hapangama D, Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3): CD002865, doi: [10.1002/14651858.CD002865.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002865.pub2), indexed in Pubmed: [19588336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588336/).
- Dodd JM, Jones L, Flenady V, et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(7): CD004947, doi: [10.1002/14651858.CD004947.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004947.pub3), indexed in Pubmed: [23903965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23903965/).
- Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48(3): 308–317, doi: [10.1002/uog.15953](https://doi.org/10.1002/uog.15953), indexed in Pubmed: [27444208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444208/).
- Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016; 387(10033): 2106–2116, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00350-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0), indexed in Pubmed: [26921136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921136/).
- Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(3): 303–314, doi: [10.1002/uog.17397](https://doi.org/10.1002/uog.17397), indexed in Pubmed: [28067007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28067007/).
- Senat MV, Porcher R, Winer N, et al. Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(3): 194.e1–194.e8, doi: [10.1016/j.ajog.2013.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.032), indexed in Pubmed: [23433324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433324/).
- Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(9): CD009166, doi: [10.1002/14651858.CD009166.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009166.pub2), indexed in Pubmed: [25208049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208049/).
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(1): 3.e1–3.e9, doi: [10.1016/j.ajog.2015.08.051](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.051), indexed in Pubmed: [26321037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321037/).
- Crowther C, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, doi: [10.1002/14651858.cd000110.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd000110.pub2).
- Dodd JM, Grivell RM, OBrien CM, et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10: CD012024, doi: [10.1002/14651858.CD012024.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012024.pub2), indexed in Pubmed: [29086920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29086920/).
- Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, et al. Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204(1): 54.e1–54.e5, doi: [10.1016/j.ajog.2010.08.022](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.022), indexed in Pubmed: [20869038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20869038/).
- Combs CA, Garite TJ, Maurel K, et al. Obstetrix Collaborative Research Network. 17-hydroxyprogesterone caproate for preterm rupture of the membranes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(3): 364.e1–364.12, doi: [10.1016/j.ajog.2015.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.009), indexed in Pubmed: [25979614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979614/).
- Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, doi: [10.1002/14651858.cd006770.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd006770.pub2).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego; Luteina 100 mg.
- Wirth M. Beyond the HPA Axis: Progesterone-Derived Neuroactive Steroids in Human Stress and Emotion. *Frontiers in Endocrinology*. 2011; 2, doi: [10.3389/fendo.2011.00019](https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00019).
- Zaqout M, Aslem E, Abuqamar M, et al. Association between oral intake of dydrogesterone during early pregnancy and congenital heart disease: a case-control study. *The Lancet*. 2017; 390: S8, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)32059-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32059-7).
- Glover MM, McKenna DS, Downing CM, et al. A randomized trial of micronized progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Am J Perinatol*. 2011; 28(5): 377–381, doi: [10.1055/s-0031-1274509](https://doi.org/10.1055/s-0031-1274509), indexed in Pubmed: [21380990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21380990/).
- Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, et al. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159(10): 957–962, doi: [10.1001/archpedi.159.10.957](https://doi.org/10.1001/archpedi.159.10.957), indexed in Pubmed: [16203941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16203941/).
- Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care*. 2007; 30(9): 2277–2280, doi: [10.2337/dc07-0564](https://doi.org/10.2337/dc07-0564), indexed in Pubmed: [17563346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563346/).
- Gyamfi C, Horton AL, Momirova V, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201(4): 392.e1–392.e5, doi: [10.1016/j.ajog.2009.06.036](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.036), indexed in Pubmed: [19716543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716543/).
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130:

- prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(4): 964–973, doi: [10.1097/AOG.0b013e3182723b1b](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182723b1b), indexed in Pubmed: [22996126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22996126/).
28. Likis F, Andrews C, Woodworth A, et al. Progesterone for Prevention of Preterm Birth. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology.* 2012; 32(6): 6, doi: [10.1097/01.pgo.0000413594.97704.4d](https://doi.org/10.1097/01.pgo.0000413594.97704.4d).
29. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie; zespół ekspertów PTG. *Ginekol Pol.* 2015; 86: 234–238.
30. Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Standardy opieki okołoporodowej w przypadkach występowania określonych powikłań. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna.* 2016; 1(1): 2016.