

# Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego

## Polish Gynaecologic Society Guidelines for Progesteron Use in Preterm Delivery Prevention

Zespół Ekspertów PTG w składzie:

Przewodniczący:

**prof. dr hab. Tomasz Paszkowski**  
(Lublin)

Członkowie:

**prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski**  
(Warszawa)

**prof. dr hab. Romuald Dębski**  
(Warszawa)

**prof. dr hab. Krzysztof Drews**  
(Poznań)

**prof. dr hab. Jan Kotarski**  
(Lublin)

**prof. dr hab. Ryszard Poręba**  
(Tychy)

**prof. dr hab. Mirosław Wielgoś**  
(Warszawa)

na posiedzeniu w dniu 20 listopada 2008 r. dokonał przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania progesteronu w prewencji porodu przedwczesnego.

### Poród przedwczesny jako największy problem współczesnej medycyny perinatalnej

Poród przedwczesny (PP) zdefiniowany wg WHO jako zakończenie ciąży między 23 a 37 tygodniem jej trwania i ściśle związany z nim problem wcześniactwa, stanowią największe wyzwania współczesnej medycyny perinatalnej. Częstość występowania PP waha się w różnych krajach od nieco ponad 4% do niespełna 13% i pomimo ogromnych wysiłków i środków na ten cel przeznaczanych, nie wykazuje tendencji spadkowej. W roku 2004 w Polsce odsetek wcześniactwa sięgał 6,4% co oznacza, że każdego dnia w naszym kraju rodziły się 63 wcześniaki.

Wcześnieństwo stanowi przyczynę ok. 70% zgonów noworodków nie obarczonych wadami wrodzonymi. Ryzyko dużego stopnia niepełnosprawności wśród dzieci urodzonych przedwcześnie waha się od 20 do 50%. Bardzo ważne są długoterminowe skutki zdrowotne, psychologiczne, społeczne i rodzinne porodu przedwczesnego.

Rekomendacje PTG dotyczące zastosowania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego.

Niezwykle istotny w ocenie skutków doraźnych i długotrwałych porodów przedwczesnych jest również aspekt ekonomiczny. Wobec tak ogromnej skali zjawiska jakim jest PP, niezwykle groźnych jego konsekwencji a także wobec niezadowalającej skuteczności metod terapeutycznych, szczególnego znaczenia nabiera profilaktyka porodu przedwczesnego.

### Progesteron – naturalny hormon podtrzymujący ciążę

Progesteron (P) wykazuje wielokierunkowe działanie podtrzymujące ciążę. Najlepiej udokumentowana w tym zakresie jest zdolność P do hamowania aktywności skurczowej mięśni gładkich macicy. W pracach doświadczalnych wykazano, że progesteron zmniejsza częstość i nasilenie skurczów ludzkiego mięśnia macicy poddanego wcześniej stymulacji oksytocyną. W przeciwieństwie do wielu innych gatunków, u kobiety nie wykazano aby samoistne wystąpienie porodu poprzedzał spadek poziomu P we krwi krążącej. Uważa się, że w mechanizmie rozpoczęcia porodu u kobiety kluczową rolę odgrywa tzw. „funkcjonalny” niedobór P związany ze zmianami w ekspresji receptorów progesteronowych. Możliwe są także inne mechanizmy, za pośrednictwem których progesteron zapobiega przedwczesnemu zakończeniu ciąży. Ostatnio opublikowane wyniki badań wykazały, że w obrębie szyjki macicy progesteron moduluje ekspresję genów odpowiedzialnych za jej przedwczesne dojrzewanie, obniża stężenie cytokin prozapalnych a także hamuje aktywność inhibitorów tlenu azotu.

### Skuteczność progesteronu w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu – analiza wyników badań o poziomie dowodowości I według kryteriów Evidence Based Medicine

Baza MEDLINE na dzień 19.11.2008 r. zawierała 11 randomizowanych i kontrolowanych za pomocą *placebo* badań dotyczących zastosowania progesteronu w prewencji porodu przedwczesnego, które opublikowano między rokiem 1970 a 2008. Opublikowano również dwie metaanalizy wyników tych badań wykonane w latach 2006 i 2008. W powyższych badaniach analizowano skuteczność zastosowania kapronianu 17 alfa-hydroksyprogesteronu (17 $\alpha$  OH-P) lub mikronizowanego progesteronu (MP). Dostępna literatura przedmiotu nie zawiera żadnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania jakichkolwiek innych gestagenów w profilaktyce porodu przedwczesnego.

W ramach opublikowanej w roku 2006 przez Dodd'a i wsp. metaanalizy wszystkich randomizowanych badań z kontrolą porównujących skuteczność progesteronu versus placebo w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu, stwierdzono, że profilaktyczne zastosowanie P znamiennie obniża skumulowany współczynnik ryzyka (*relative risk* – RR) ukończenia ciąży przed 37 tygodniem jej trwania o 35%. Porównując wpływ drogi podawania progesteronu na ryzyko PP stwierdzono ponadto, że domięśniowe podawanie 17 $\alpha$  OH-P powoduje zmniejszenie tego ryzyka o 32% podczas gdy podawanie MP dopochwowo redukuje to ryzyko o 51%. Protokoły badań będących przedmiotem tej metaanalizy dotyczyły grup pacjentek z różnymi czynnikami ryzyka PP, u których stosowano progesteron w różnych dawkach, różnymi drogami podawania i w różnych okresach czasu. Dlatego też ten sam zespół Autorów

dokonał w roku 2008 ponownej metaanalizy badań poświęconych temu tematowi z podziałem na czynniki ryzyka PP będące wskazaniem do zastosowania progesteronu oraz uwzględniając 5 nowych randomizowanych badań, które opublikowano w ostatnich 2 latach. Metaanaliza ta obejmuje łącznie 2425 pacjentek i 3187 ich dzieci.

**Zbiorna analiza wyników wszystkich opublikowanych dotychczas 11 randomizowanych badań z kontrolą poświęconych zastosowaniu progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego prowadzi do następujących wniosków:**

- progesteron zastosowany profilaktycznie u pacjentek z wywiadem obciążonym przynajmniej jednym porodem przedwczesnym znamiennie zmniejsza ryzyko względne porodu przed 34 tygodniem trwania ciąży (RR-0,15[0,04-0,64]) oraz ryzyko urodzenia dziecka o masie ciała poniżej 2500g (RR-0,64 [0,49-0,83]) -poziom dowodowości I-A. Droga podawania progesteronu, jego dawka oraz wiek ciążowy rozpoczęcia kuracji nie wpływały na powyższe wyniki,
- mikronizowany progesteron podawany drogą dopochwową w dawce 200 mg/d. bezobjawowym pacjentkom ze skróconą szyjką macicy w badaniu ultrasonograficznym (<15mm w 22-25 HBD) redukuje ryzyko względne porodu przedwczesnego przed 34 tygodniem ciąży (RR-0,58 [0,38-0,87]) – poziom dowodowości I-A,
- kapronian 17 alfa OH-progesteronu podawany pacjentkom z ciążą bliźniaczą nie wpływa na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego natomiast zmniejsza zapotrzebowanie na leki tokolityczne (RR-0,75[0,57-0,97]) – poziom dowodowości I-B,
- w żadnym z badań klinicznych zakwalifikowanych do metaanalizy nie wykazano istotnych klinicznie niepożądanych objawów pre- i perinatalnych profilaktycznej progesteroterapii jakkolwiek brak wyników obserwacji długoterminowej dzieci.

Poza powyższymi, literatura przedmiotu dostarcza szeregu dodatkowych wniosków o wysokiej sile dowodowości na temat przydatności progesteronu w prewencji PP. Borna i Sahabi w niedawno opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym z kontrolą stwierdzili, że podawanie dopochwowe progesteronu w dużej dawce (400mg/d.) jako terapii podtrzymującej po zakończeniu leczenia tokolitycznego, znamiennie zmniejsza ryzyko wcześniactwa i wydłuża czas od zakończenia tokolizy do porodu (poziom dowodowości I-B).

De Franco i wsp. wykazali, że korzystny wpływ progesteronu dopochwowego (w dawce 90mg/d.) na ryzyko porodu przedwczesnego u pacjentek ze skróconą szyjką macicy dotyczy kobiet z długością szyjki poniżej 28 mm w badaniu USG wykonanym między 18 a 22 tygodniem ciąży (poziom dowodowości I-B).

Na podstawie przeglądu literatury przedmiotu dostarczającej dowodów o najwyższym poziomie wiarygodności, Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego stwierdza, że podawanie małych dawek kapronianu 17 $\alpha$  OH-P drogą domięśniową jak również mikronizowanego progesteronu drogą dopochwową jest skuteczną metodą farmakologicznej profilaktyki porodu przedwczesnego.

**Grupy pacjentek, w których wykazano, iż postępowanie takie znamiennie redukuje ryzyko porodu przedwczesnego to:**

- ciężarne w pojedynczej ciąży z wywiadem obciążonym co najmniej jednym wcześniejszym porodem przedwczesnym (rekomenduje się dawkę 250mg/tydz. 17 $\alpha$  OH-P domięśniowo jak również 100mg/d. MP dopochwowo),
- bezobjawowe pacjentki ze skróconą szyjką macicy w badaniu ultrasonograficznym wykonanym między 18 a 24 tygodniem ciąży (rekomenduje się dawkę 100-200mg/d. MP dopochwowo).

## Rekomendacje PTG dotyczące zastosowania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego.

W uzasadnionych przypadkach, profilaktyczne podawanie progesteronu należy wdrażać w 20-24 tygodniu ciąży i prowadzić je do 32-34 tygodnia.

Należy rozważyć zastosowanie progesteronu dopochwowego jako terapii podtrzymującej/wspomagającej efekt leczenia tokolitycznego u pacjentek, u których wystąpiły objawy zagrażającego porodu przedwczesnego.

Zespół Ekspertów PTG wyraża nadzieję, że toczące się i planowane badania dotyczące profilaktyki PP za pomocą progesteronu wyjaśnią ciągle istniejące wątpliwości co do innych niż wymienione wyżej grup potencjalnych beneficjentek takiego postępowania a także optymalnej dawki oraz drogi podawania progesteronu w tych przypadkach.

14. Meis P, Klebanoff M, Thom E, [et al.]. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003, 348, 2379-2385.
15. O'Brien J, Adair C, Lewis D, [et al.]. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 687-696.
16. Papiernik-Berkhauer E. Double blind study of an agent to prevent preterm delivery among women at increased risk. *Edition Schering Serie IV.* 1970, 3, 65-68.
17. Rouse D, Cavitis S, Peaceman A, [et al.]. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med.* 2007, 357, 454-461.
18. Tiboni G, Del Corso A, Marotta F. Progesterone prevents preterm birth induced by a nitric oxide synthase inhibitor in the mouse. *In Vivo.* 2008, 22, 447-450.
19. Farine D, Mundle W, Dodd J, [et al.]. The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008, 30, 67-77.
20. Xu H, Gonzalez J, Ofori E, [et al.]. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progesterone prevents preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, 198, 314.

**Zespół Ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Celem działań ekspertów PTG które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególności sposobów produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule. W związku z niniejszą publikacją, autorzy nie zgłaszają żadnych potencjalnych konfliktów interesów.**

## Piśmiennictwo

1. Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. ACOG Committee Opinion Number 419. October 2008: Use of Progesterone to Reduce Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* 2008, 112, 963-965.
2. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour. A randomized controlled trial. *Aus N Z J Obstet Gynaecol.* 2008, 48, 58-63.
3. Bręborowicz GH, Paszkowski T. Poród Przedwczesny. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych, 2006.
4. da Fonseca E, Bittar R, Carvalho M, [et al.]. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 188, 419-424.
5. da Fonseca E, Celik E, Parra M, [et al.]. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007, 357, 462-469.
6. DeFranco E, O'Brien J, Adair C, [et al.]. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 697-705.
7. Dodd J, Flenady V, Cincotta R, [et al.]. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006, 1, CD004947.
8. Dodd J, Flenady V, Cincotta R, [et al.]. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2008, 112, 127-134.
9. Facchinetti F, Dante G, Venturini P, [et al.]. 17alpha-hydroxyprogesterone effects on cervical proinflammatory agents in women at risk for preterm delivery. *Am J Perinatol.* 2008, 25, 503-506.
10. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, [et al.]. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 196, 453.
11. Hartikainen-Sorri A, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1980, 56, 692-695.
12. Hauth J, Gilstrap L, Brekken A, [et al.]. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol.* 1983, 146, 187-190.
13. Johnson J, Austin K, Jones G, [et al.]. Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med.* 1975, 293, 675-680.