Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины
ФПК МР РУДН (зав. – проф. В.Е. Радзинский)

Угроза преждевременных родов: кому и когда нужен прогестерон

Доктор медицинских наук
ПУСТОТИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

Факторы риска преждевременных родов

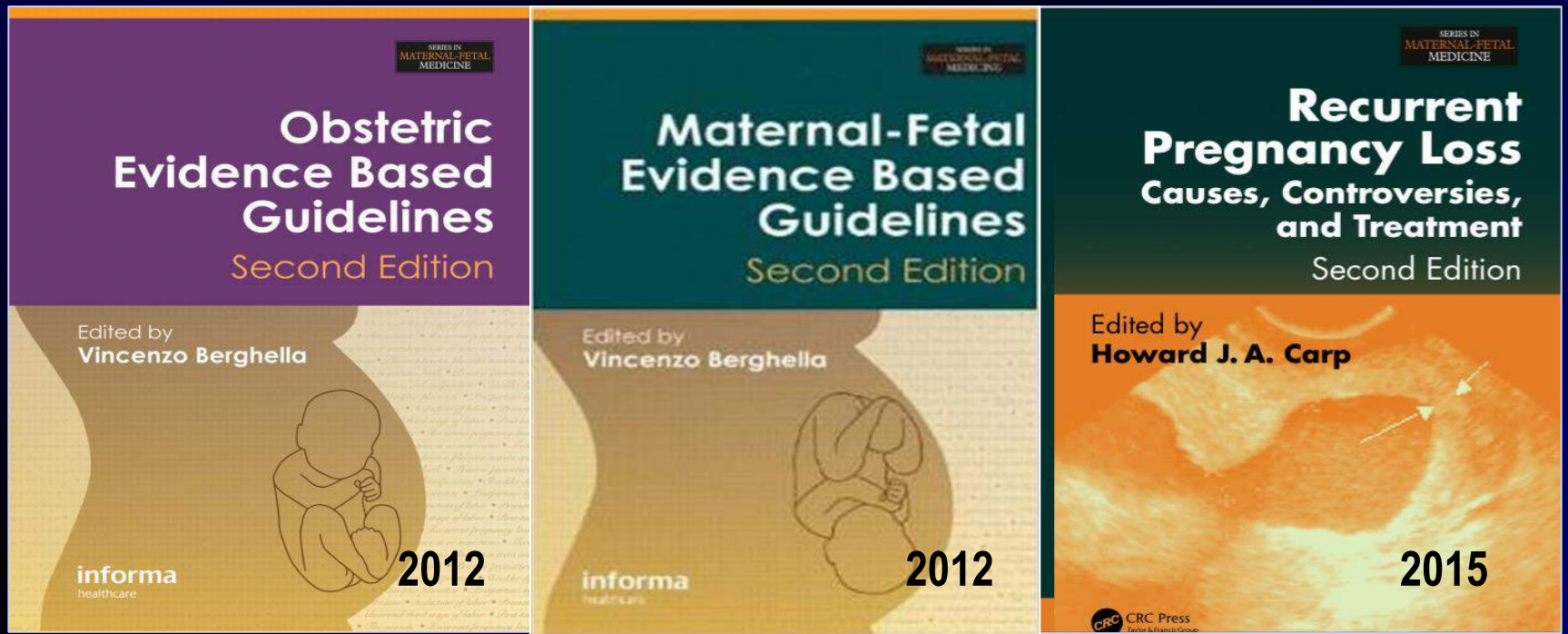
Данные анамнеза	• преждевременные роды • поздний выкидыш • ≥ 2 абортов (самопроизвольных/искусственных) • высокий паритет (> 4 родов) • конизация/ампутация шейки матки
Во время беременности	• низкий социально-экономический статус • стресс • возраст < 18 или > 34 лет • многоплодная/индуцированная беременность • алкогольная /никотиновая /лекарственная зависимость
Обусловленные беременностью	• короткая шейка матки • урогенитальная инфекция • маточное кровотечение • предлежание плаценты • многоводие • тяжелая экстрагенитальная патология • хирургические вмешательства/ травмы

«Преждевременные роды» Клинические рекомендации РОАГ. 2013

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ В АНАМНЕЗЕ

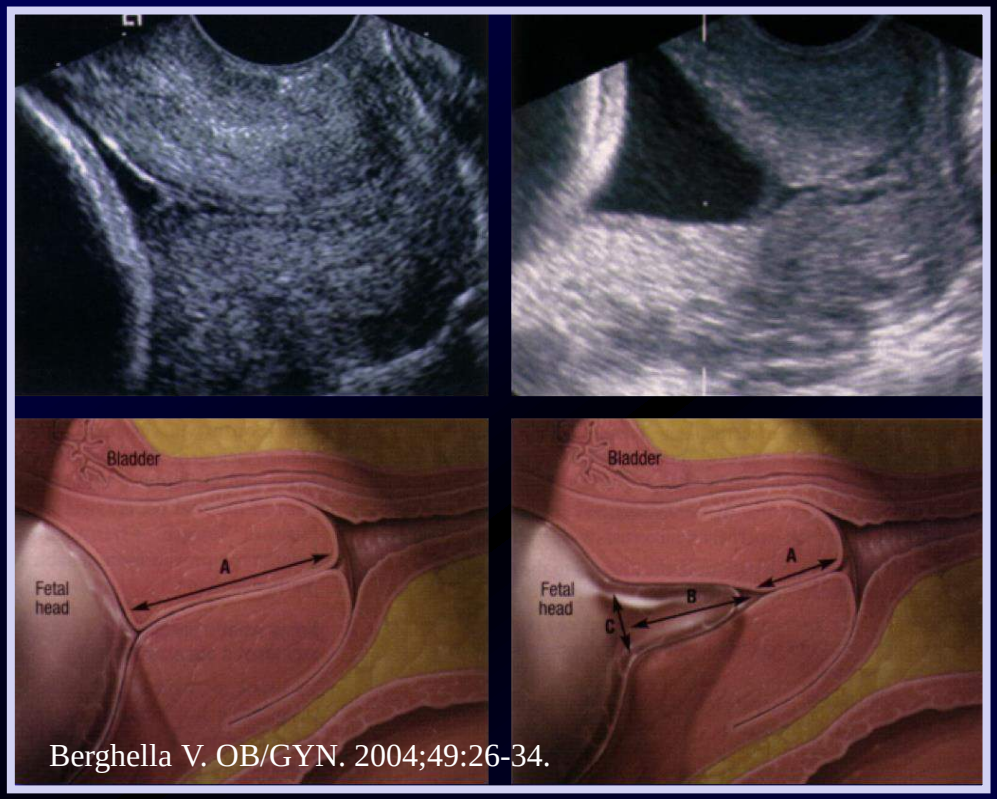
КОРОТКАЯ ШЕЙКА МАТКИ

A-1a



Наилучший прогностический маркер преждевременных родов - длина шейки матки

Romero R et al. A blueprint for prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix J Perinat Med 2013
Campbell S et al Ultras in Obst Gynecol 2011 Hassan SS et al Ultras Obstet Gynecol 2011



Berghella V. OB/GYN. 2004;49:26-34.

Длина шейки матки II трим

> 25 мм – **риск ПР 4%**

≤ 25 мм – **риск ПР 20%**

≤ 15 мм – **риск ПР 50%**

Mella MT, Berghella V. Semin Perinatal. 2009
Hassan SS Am J Obstet Gynecol. 2000

ТЕРМИНОЛОГИЯ

ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- «неспособность шейки матки оставаться закрытой на протяжении беременности»
- дилятация шейки матки

КОРОТКАЯ ШЕЙКА МАТКИ

- длина шейки матки ≤ 25 мм в середине II триместра беременности по данным ТВ-УЗИ

Obstetric Evidence Based Guidelines. Second Edition / Edited by Vincenzo Berghella 2012

Причины преждевременного укорочения шейки матки

I. Врожденное укорочение шейки матки

II. Хирургические операции на шейке матки

III. Инфекционный фактор

IV. Преждевременные роды в анамнезе

Romero R et al. A blueprint for prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix J Perinat Med 2013;41(1):27-44

Укорочение и «созревание» шейки матки связано с недостатком прогестерона

Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model Reprod.2012
Word RA et al. Dinamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition. Semin Reprod Med 2007

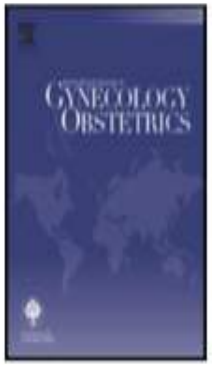
International Journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015) 80–82

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijgo

www.figo.org



FIGO recommendations regarding the use of transvaginal sonographic cervical length and vaginal progesterone use for the prevention of preterm birth.

Population	All pregnant women with a singleton gestation.
Recommendation	Tranvaginal sonographic cervical length measurement at 19–23 6/7 weeks for all pregnant patients. Vaginal progesterone administered to women with a cervical length ≤25 mm.
200 mg vaginal soft capsules or 90 mg vaginal gel of micronized progesterone can be used for treatment.	
Time using progesterone	Treatment should begin at the time of the diagnosis of a short cervix until 36 6/7 weeks, labor, or rupture of membranes.
Risk assessment	Transvaginal sonographic cervical length on all patients regardless of obstetrical history.
Other recommendation	When a transvaginal ultrasound is not available other devices may be used as a screening tool to measure objectively and reliably the cervical length.

- **Всем беременным проводится измерение длины шейки матки с помощью ТВ-УЗИ в 19-23 6/7 нед**
- **При длине шейки матки ≤ 25мм назначается вагинальный микронизированный прогестерон 200 мг капсулы (Утрожестан) или 90 мг геля до 36 6/7 нед беременности НЕ ЗАВИСИМО ОТ АНАМНЕЗА**

Ситематический обзор и индивидуальный мета-анализ данных 5 рандомизированных исследований (мультицентровые двойные слепые плацебо контролируемые)

n=56711

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

Roberto Romero, MD; Kypros Nicolaides, MD; Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH; Ann Tabor, MD; John M. O'Brien, MD; Elcin Cetingoz, MD; Eduardo Da Fonseca, MD; George W. Creasy, MD; Katharina Klein, MD; Line Rode, MD;

775 - с укорочением шейки матки (<25 мм) в 16-24 нед по данным ТВ - УЗИ

388 - прогестерон вагинально (гель, капсулы) 90-200 мг/сут до 35-36 нед

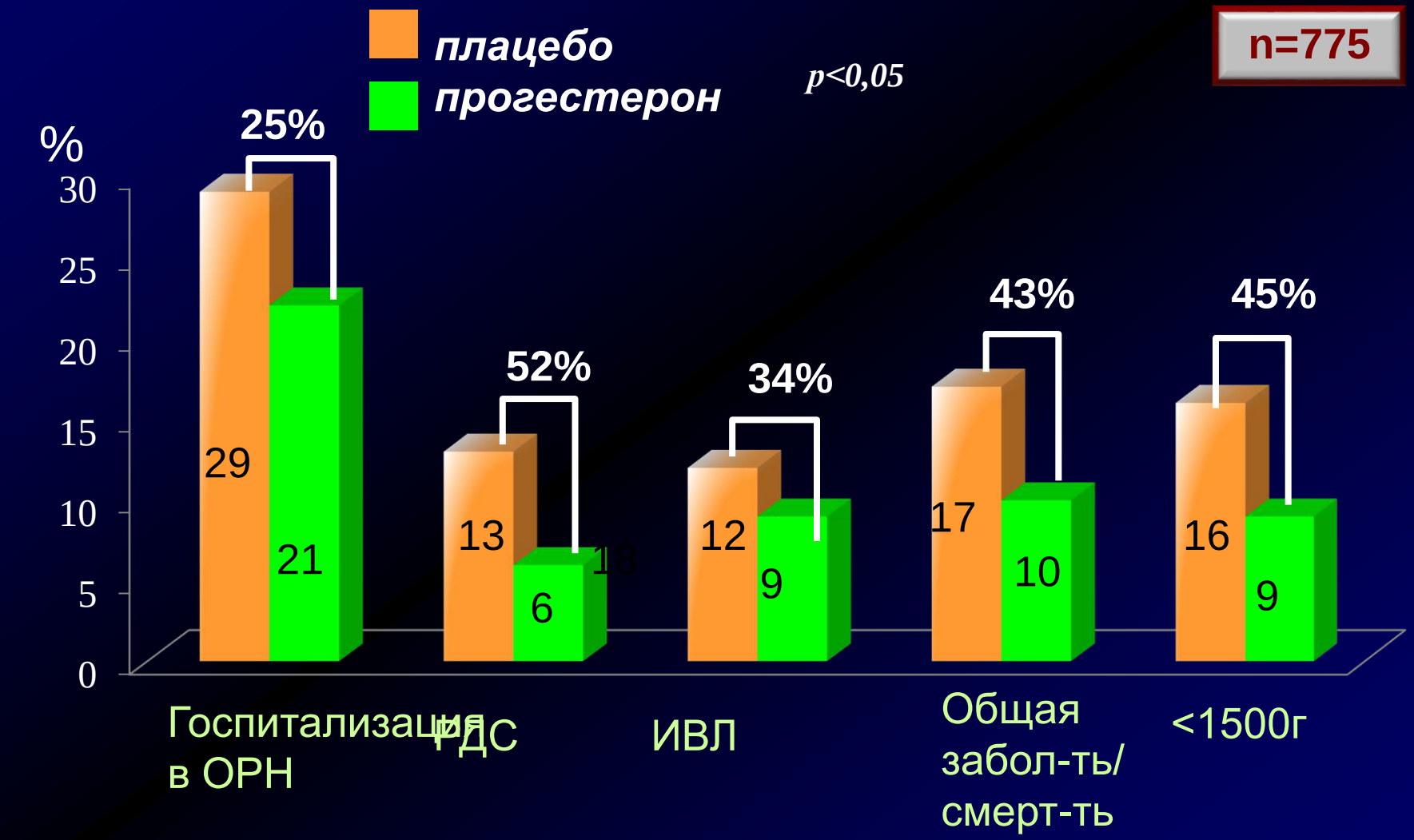
387 – получали плацебо

Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1-19.

Влияние вагинального прогестерона на показатель преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки

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 2012;206:124.e1-19.

Влияние вагинального прогестерона на неонатальные исходы



Пустотина ОА

Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1-19.

A-1a

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

Roberto Romero, MD; Kypros Nicolaides, MD; Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH; Ann Tabor, MD; John M. O'Brien, MD; Elcin Cetingoz, MD; Eduardo Da Fonseca, MD; George W. Creasy, MD; Katharina Klein, MD; Line Rode, MD; Priya Soma-Pillay, MD; Shalini Fusey, MD; Cetin Cam, MD; Zarko Alfirevic, MD; Sonia S. Hassan, MD

OBJECTIVE: To determine whether the use of vaginal progesterone in asymptomatic women with a sonographic short cervix (≤25 mm) in the midtrimester reduces the risk of preterm birth and improves neonatal morbidity and mortality.

STUDY DESIGN: Individual patient data metaanalysis of randomized controlled trials.

...were included with a total of 775 ...

(RR, 0.57; 95% CI, 0.40–0.81); birthweight <1500 g (RR, 0.55; 95% CI, 0.38–0.80); admission to neonatal intensive care unit (RR, 0.75; 95% CI, 0.59–0.94); and requirement for mechanical ventilation (RR, 0.66; 95% CI, 0.44–0.98). There were no significant differences between the vaginal progesterone and placebo groups in the rate of adverse maternal events or congenital anomalies.

CONCLUSION: Vaginal progesterone administration to asymptomatic women with a sonographic short cervix reduces the risk of preterm birth ...neonatal morbidity and mortality.

Medicine, Copenhagen ...

❖ **Риск для матери и новорожденного при длительной терапии микронизированным прогестероном отсутствует**

Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1-19.

Рекомендации по использованию прогестерона для профилактики преждевременных родов

SMFM (USA) Clinical Guideline 2012

- **Короткая шейка матки (<20 мм во II триместре):**
  вагинальный прогестерон 90 мг - 200 мг/сут с 20 до 36 нед
- **Преждевременные роды в анамнезе:**
  17-ОПК 250 мг в/м еженедельно с 20 до 36 нед

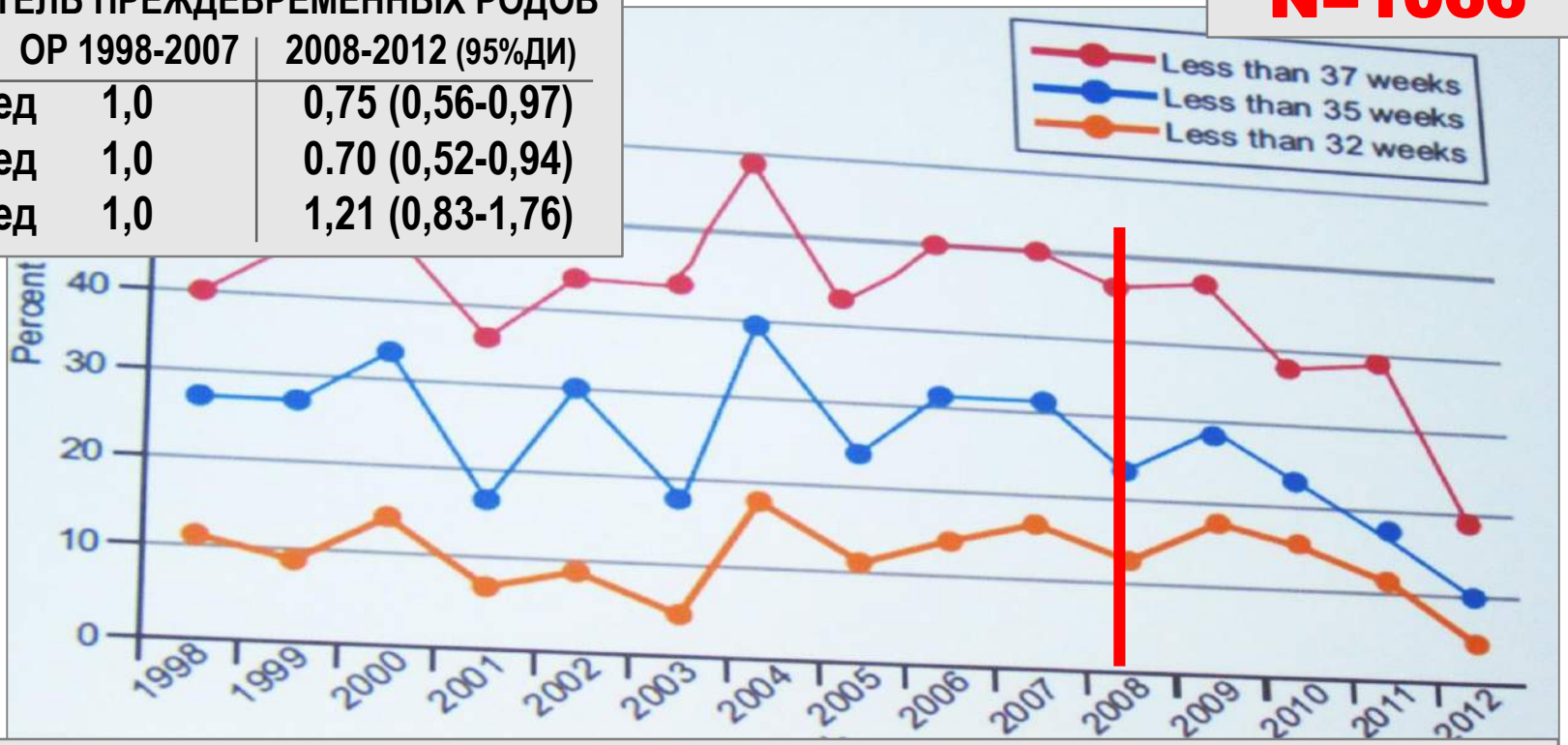
EU Guidelines 2011

- **Преждевременные роды в анамнезе**
- **Короткая шейка матки (<15 мм во II триместре):**
  17-ОПК 250 мг в/м еженедельно с 20 до 36 нед
  вагинальный прогестерон 200 мг/сут с 20 до 36 нед
- **После острого токолиза**
  вагинальный прогестерон 200 мг/сут до 36 нед..

Динамика показателя преждевременных родов у женщин с преждевременными родами анамнезе

N=1066

ПОКАЗАТЕЛЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ		
	ОР 1998-2007	2008-2012 (95%ДИ)
< 37 нед	1,0	0,75 (0,56-0,97)
< 35 нед	1,0	0.70 (0,52-0,94)
< 32 нед	1,0	1,21 (0,83-1,76)

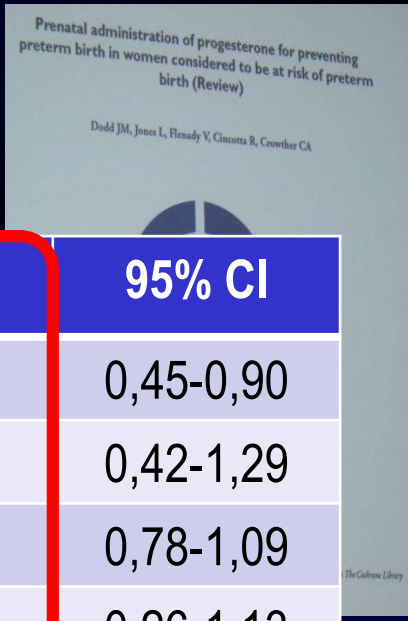


Частота профилактического применения прогестерона у беременных с преждевременными родами в анамнезе

1998-2007 гг. **50,8%** 2008-2012 гг. **80,3%**

Markham KB et al. 2014 Obstet Gynaecol 123:34

Прогестерон /плацебо у беременных с короткой шейкой матки



Исходы	Прогестерон	Плацебо	RR	95% CI
ПР <34 нед	41/219	64/219	0,64	0,45-0,90
Перинат заболеваемость	21/698	28/691	0,74	0,42-1,29
Вес < 2500г	188/693	202/686	0,92	0,78-1,09
Неонатальная смертность	11/791	20/780	0,55	0,26-1,13

Прогестерон /плацебо у беременных с преждевременными родами в анамнезе

Исходы	Прогестерон	Плацебо	RR	95% CI
ПР <34 нед	30/302	78/300	0,31	0,14-0,69
Перинат заболеваемость	35/801	59/652	0,50	0,33-0,75
Вес < 2500г	94/418	97/274	0,58	0,42-0,79
Неонатальная смертность	21/801	39/652	0,45	0,27-0,76

Dodd J et al 2013 Cochrane Library

Рекомендации по использованию прогестерона для профилактики преждевременных родов

SOGC 2008

- **Короткая шейка матки (<15 мм во триместре)**

  вагинальный прогестерон 200 мг/сут до 36 нед

- **Преждевременные роды в анамнезе:**

  17-ОПК 250 мг в/м еженедельно с 20 до 36 нед

  вагинальный прогестерон 100 мг/сут с 20 до 36 нед

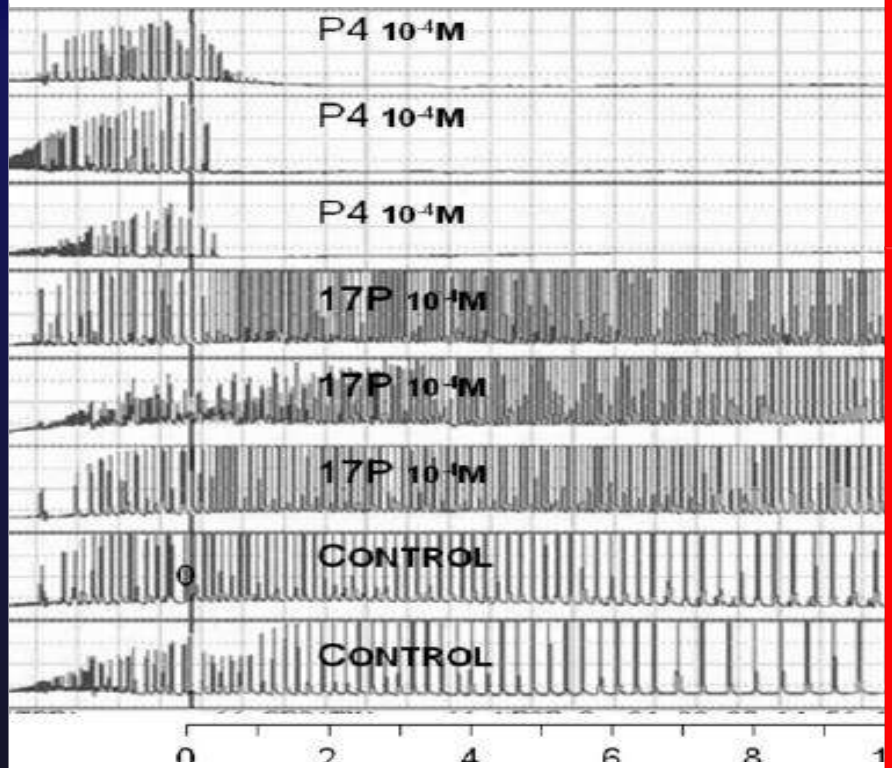
RANZCOG 2013

- **Короткая шейка матки (<20 мм во II триместре):**
- **Преждевременные роды в анамнезе**

  вагинальный прогестерон 200 мг/сут с 20 до 36 нед

ПРОГЕСТЕРОН ≠ 17-ОПК

Влияние прогестерона на маточные сокращения *in vitro*



Ruddock NK et al. Am J Obstet Gynecol 2008

Kuon RJ,et al. Am J Obstet Gynecol. 2010

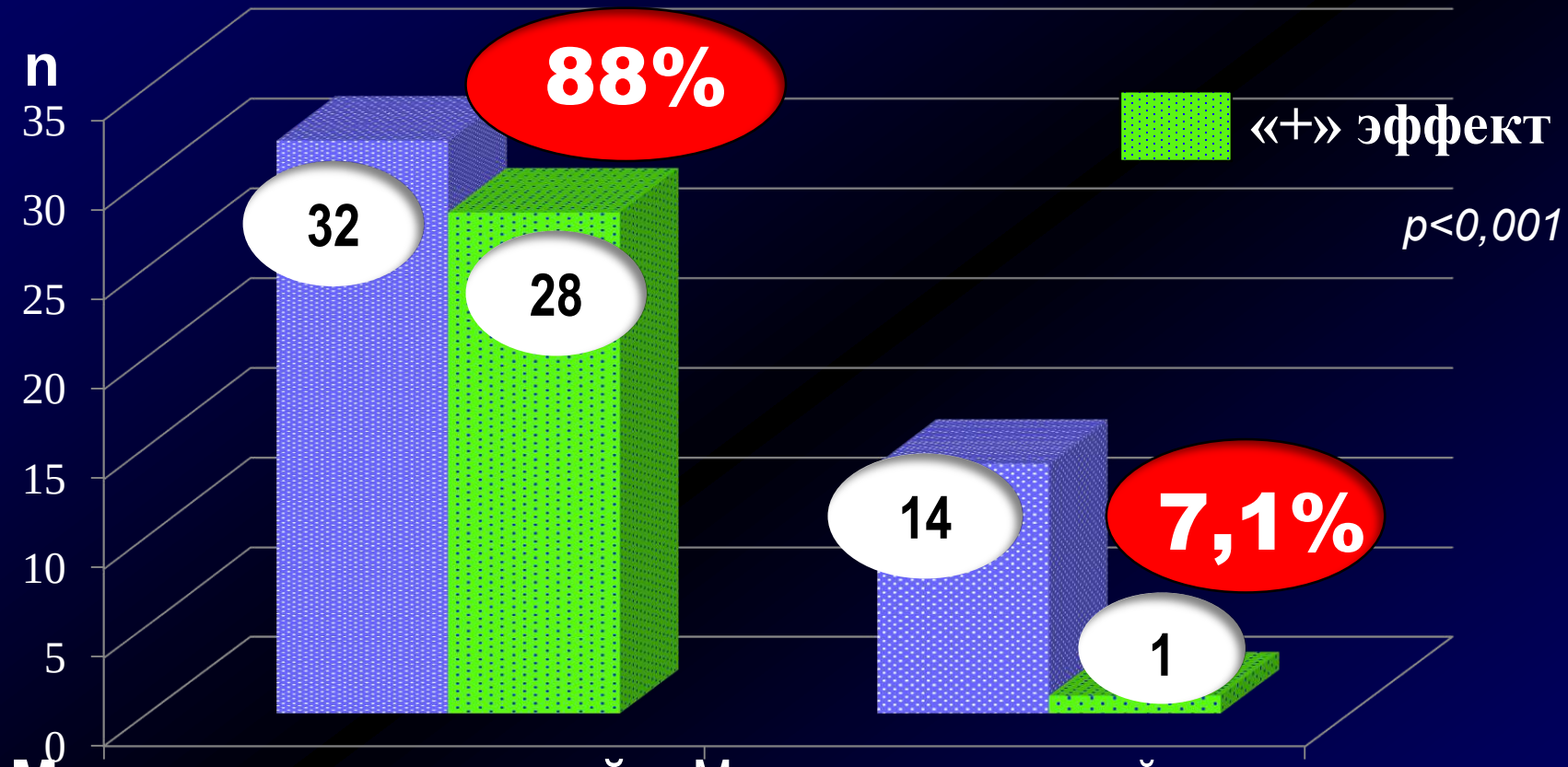
- **17 ОПК повышает частоту самопроизвольных выкидышей и мертворождений**

Meis PJNet al. Engl J Med. 2003.
Seegmiller RE et al.Teratology.198.
Combs CA et al. Am J Obstet Gynecol 2010.Senat MV et al.2013.

- **17 ОПК повышает показатель общей материнской заболеваемости в сравнении с группой без лечения.**
- **Риск гестационного диабета ОР 3,3 (95%ДИ 1,3-8,1)**

Waters TP, et al.Effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy Obstet Gynecol. 2009

Консервативное лечение короткой шейки матки *(n=46)*



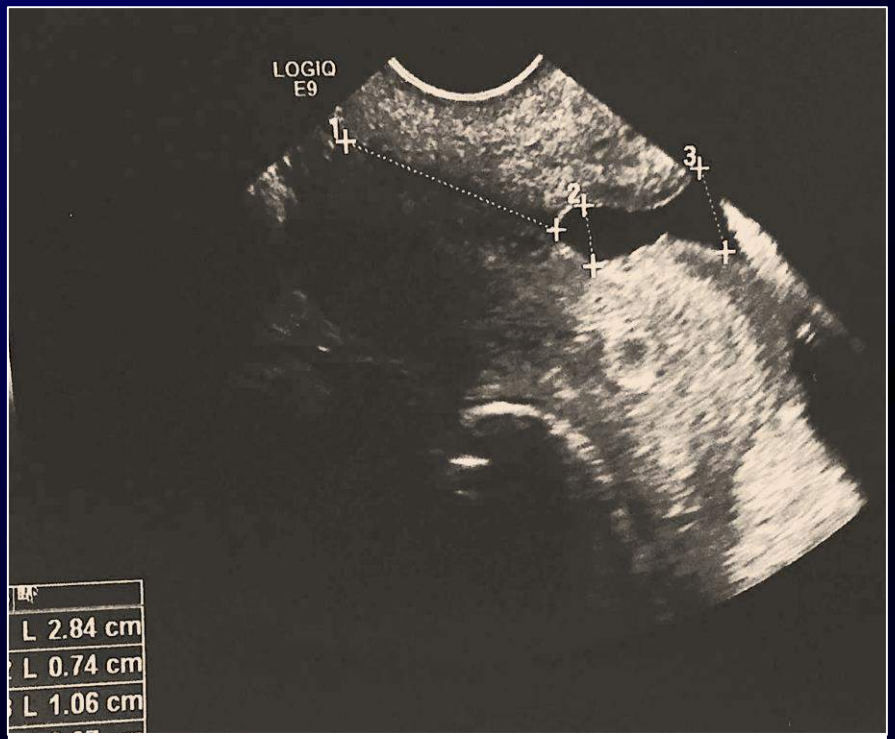
Микронизированный прогестерон вагинально

Микронизированный прогестерон внутрь
Дидрогестерон внутрь
Оксипрогестерона капроат в/м

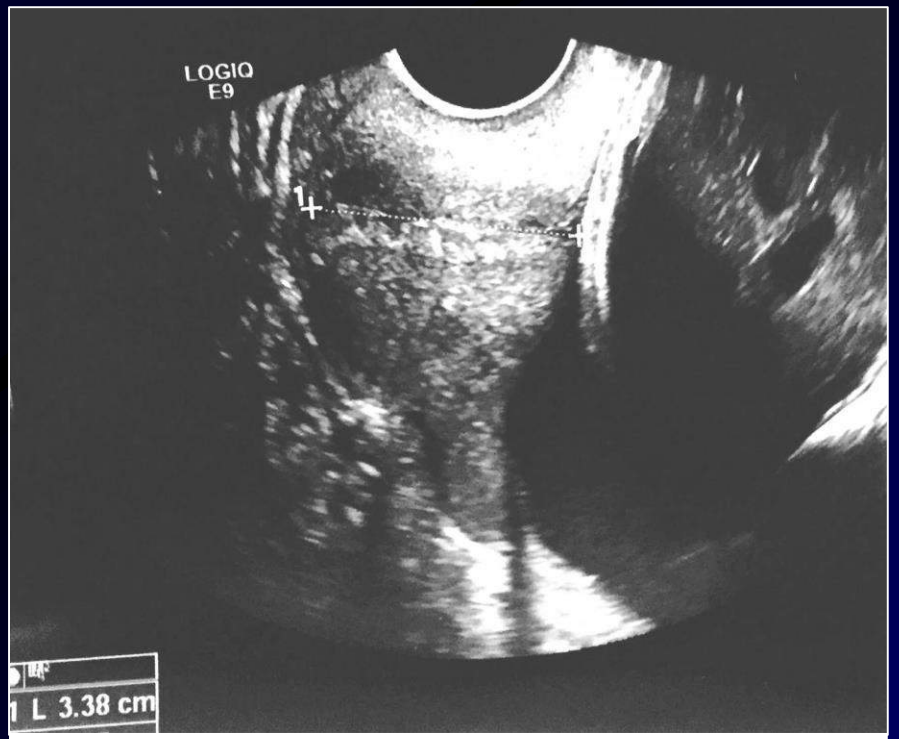
Pustotina O. Urogenital infection and isthmic cervical insufficiency J.Perinat.Med.41(2013),134

Пациентка Е., 29 л.

Беременность 25 нед. **26 нед.**
Утрожестан вагинально 400 мг/сут



Длина шейки матки 28 мм



Длина шейки матки 34 мм

Am J Obstet Gynecol. 2013 January ; 208(1): 42.e1–42.e18. doi:10.1016/j.ajog.2012.10.877.

VAGINAL PROGESTERONE VERSUS CERVICAL CERCLAGE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH A SONOGRAPHIC SHORT CERVIX, SINGLETON GESTATION, AND PREVIOUS PRETERM BIRTH: A SYSTEMATIC REVIEW AND INDIRECT COMPARISON META-ANALYSIS

Agustin CONDE-AGUDELO, MD, MPH[1], Roberto ROMERO, MD, D.Med.Sci[1], Kypros NICOLAIDES, MD[2], Tinnakorn CHAIWORAPONGSA, MD[1,9], John M. O'BRIEN, MD[3], Elcin CETINGOZ, MD[4], Eduardo DA FONSECA, MD[5], George CREASY, MD[6], Priya SOMA-PILLAY, MD[7], Shalini FUSEY, MD[8], Cetin CAM, MD[4], Zarko ALFIREVIC, MD[9], and **Sonia S. HASSAN, MD[1,10]**

158 беременных с короткой шейкой матки
прогестерон / плацебо

=

504 беременных с короткой шейкой матки
швы / плацебо

Оба метода одинаково эффективны для профилактики преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки

КОРОТКАЯ ШЕЙКА МАТКИ + УГРОЗА ПРЕРЫВАНИЯ

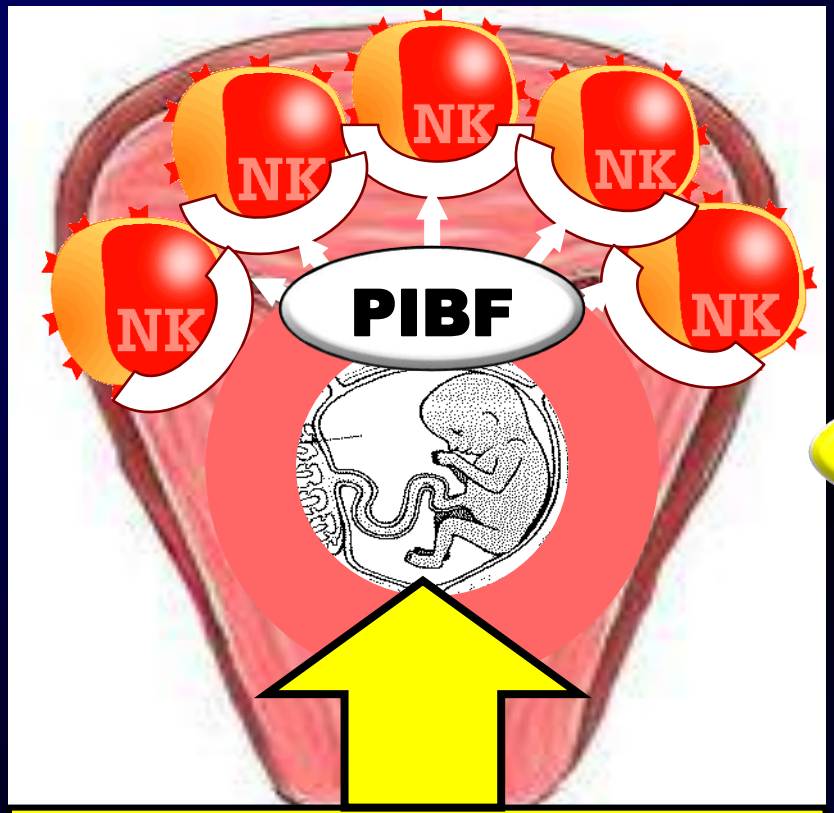
1. Прогестерон вагинально до 36 нед
2. Индометацин ректально
3. Коррекция вагинального биоценоза

1. Прогестерон вагинально
2. Индометацин
3. -

1. Прогестерон вагинально
2. -
3. -

Пустотина ОА Эффект фарм тер акуш и гин. 2006,1:16-17

PIBF: поддерживает цитокиновый баланс → иммунная толерантность к беременности



Стресс, аутоиммунные, инфекционные заболевания, гормональные нарушения

ФОСФОЛИПАЗЫ
ПРОСТАГЛАНДИНЫ

СОЗРЕВАНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

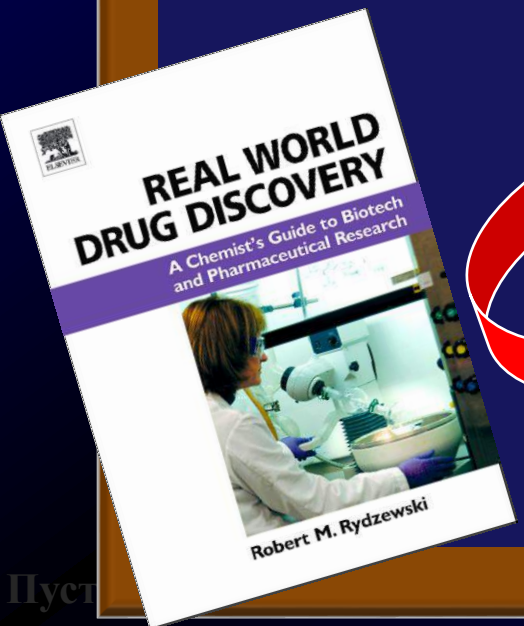
Haas DM, Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. Szekeres-Bartho J et al. Hum Reprod Update 2008; 14(1); 27-35
Сидельникова ВМ, Антонов АГ Преждевременные роды, 2006. Сидельникова ВМ, Сухих ГТ 2010
Гуртовой Б.Л. и соавт., 2004; R. Sweet, R. Gibbs, 2009;; J Rzanek-Glowacka et all, 2011

Пустотина ОА

Применение вагинального прогестерона при бактериальном вагинозе/ неспецифическом вагините

✧ **В инструкции нет противопоказаний к вагинальному применению микронизированного прогестерона при нарушениях вагинального микробиоценоза**

http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12912.htm



✧ **Активация воспалительной реакции обусловливает ускорение кровотока и повышение проницаемости микрососудов в очаге поражения**

Кукес ВГ, Стародубцев АК. Клиническая фармакология и фармакотерапия, 2006
Белоусов ЮБ Клиническая фармакология и фармакотерапия, 2010

Улучшается всасывание микронизированного прогестерона (простая диффузия)

2015, апрель

Решение МЗ РФ от 20.04.2015 о внесении в инструкцию Утрожестана изменений, в том числе показания «предупреждение ПР в группах риска»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Рахмановский пер., 3, г. Москва, ГСП-4, 127994
тел.: 628-44-53, факс: 628-50-58

20.04.2015 № 20-3-461042/ИД/ИЗМ
На № _____ от _____

Министерством здравоохранения Рос
соответствии со статьей 30 Федерального закона
обращении лекарственных средств» и на о
заявления № 49111 (вх. № 461042 от 11.0
результатам проведенных экспертиз принято реш
в документы, содержащиеся в регис
зарегистрированный лекарственный препарат для

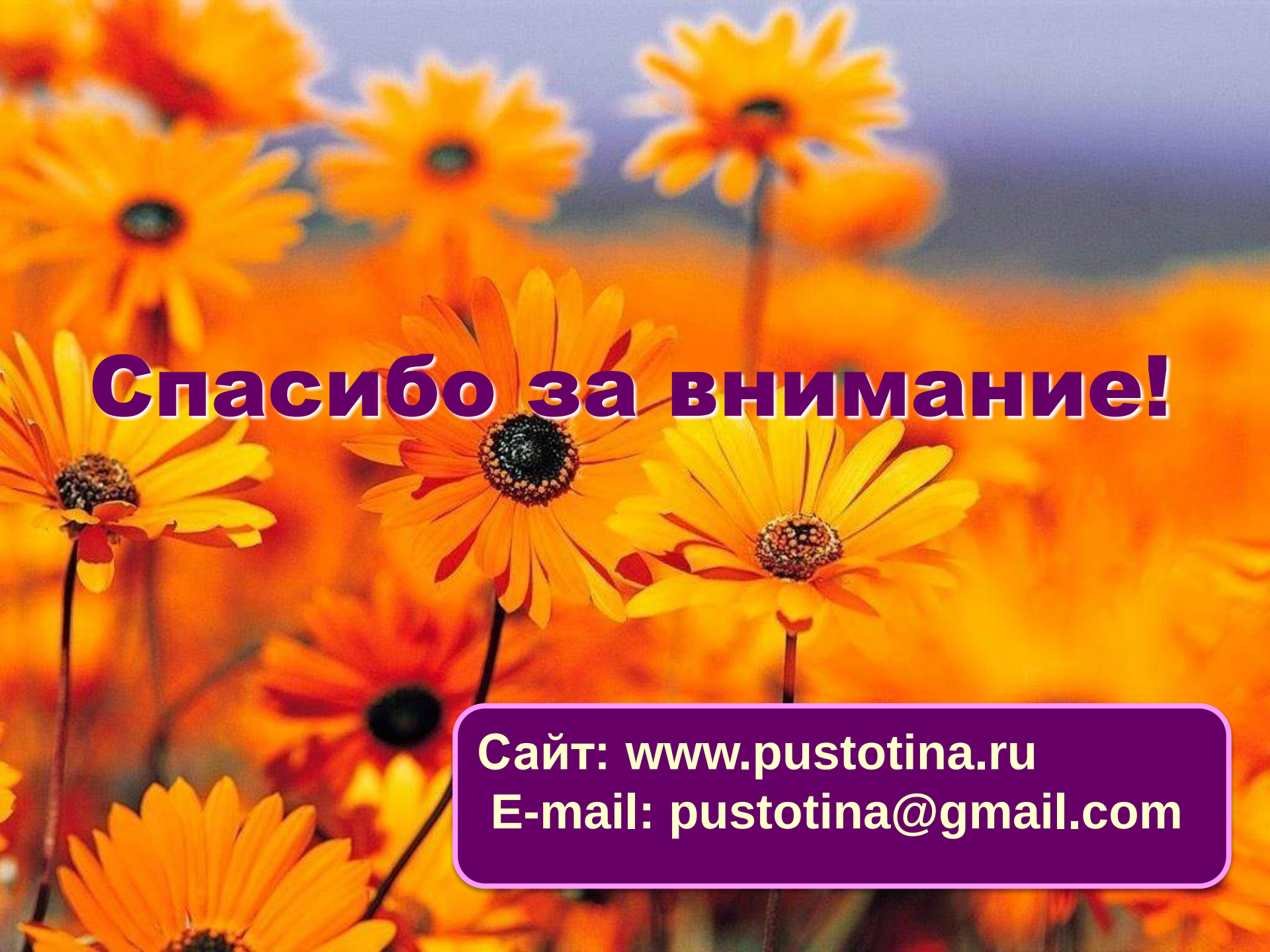
Утрожестан®

(торговое наименование лекарственно

Прогестерон

Вагинальный путь введения

Капсулы вводят глубоко во влагалище *Предупреждение (профилактика) преждевременных родов у женщин из группы риска* (с укорочением шейки матки и/или наличием анамнестических данных преждевременных родов и/или преждевременного разрыва плодных оболочек): обычная доза составляет 200 мг перед сном, с 22-й по 34-ую недели беременности.


Спасибо за внимание!
Сайт: www.pustotina.ru
E-mail: pustotina@gmail.com