

Профілактика передчасних пологів



Юліанна Дубоссарська

д. мед. н., професор, експерт МОЗ України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога», завідувачка кафедри акушества, гінекології та перинатології ДВНЗ «Дніпровський державний медичний університет», м. Дніпро

Профілактичні заходи для зниження ризику виникнення спонтанних передчасних пологів (ПП) у групах високого ризику включають застосування вагінального прогестерону, цервікального серкляжу, акушерського пессарію. Втім, ці методи не є універсальними і не застосовні до всієї популяції [Vidal M. S. et al., 2022]. Їх ефективність вивчали в ряді клінічних випробувань.

Результати мета-аналізу 40 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із застосуванням прогестерону, серкляжу або пессарію для запобігання ПП у жінок груп ризику з одноплодовою вагітністю (n = 11 311) показали, що застосування вагінального прогестерону — єдине втручання зі стабільною ефективністю для запобігання ПП при одноплодовій вагітності як при підвищеному ризику в цілому, так і у пацієток з ПП в анамнезі. Спостерігалось зниження ризику ПП у терміні < 34 тижнів на 57 % (відношення шансів — ВШ 0,43; 95 % довірчий інтервал — ДІ 0,20–0,81), а у терміні < 37 тижнів на 49 % (ВШ 0,51; 95 % ДІ 0,34–0,74). Також було продемонстровано зниження ризику неонатальної смертності на 59 % (ВШ 0,41; 95 % ДІ 0,20–0,83).

Ще один мета-аналіз (9 досліджень, 3769 жінок) показав, що застосування вагінального прогестерону значно знизило частоту ПП до 34 тижнів вагітності і несприятливих неонатальних наслідків при одноплодових вагітностях високого ризику не лише у жінок без симптомів з передчасними пологами в анамнезі, а й з довжиною шийки матки ≤ 25 мм, вимірюваною у II триместрі.

Застосування прогестерону для профілактики спонтанних ПП рекомендовано рядом міжнародних професійних товариств.

• Настанова Товариства акушерів та гінекологів Канади (2020)

Вагінальний мікронізований прогестерон рекомендується з метою профілактики ПП

вагітним з попередніми спонтанними ПП, з довжиною шийки матки ≤ 25 мм за даними трансвагінального УЗД між 16 і 24 тижнями у разі одноплодової вагітності або вагітності двійнею. Терапію слід розпочинати у терміні 16–24 тижні і продовжувати до 34–36 тижнів вагітності. Добова доза вагінального прогестерону при одноплодовій вагітності становить 200 мг, при багатоплодовій — 400 мг. Не слід застосовувати внутрішньом'язові ін'єкції 17-гідроксипрогестерону капронату, оскільки він відрізняється від натурального прогестерону і може підвищувати ризик небажаних неонатальних наслідків.

• Рекомендації Міжнародної федерації акушерів та гінекологів (FIGO, 2021)

Жінкам з високим ризиком передчасних пологів (попередні спонтанні ПП та/або сонографічно визначена коротка довжина шийки матки) з одноплодовою вагітністю слід рекомендувати щоденне застосування вагінального прогестерону для запобігання ПП. Чи ефективний прогестерон у жінок з попередніми спонтанними ПП і нормальною довжиною шийки матки (> 30 мм при УЗД в II триместрі), невідомо [Jacobsson B. et al., 2021].

• Практичні настанови Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG, 2022)

- Для жінок без симптомів з одноплодовою вагітністю без попередніх спонтанних ПП, з довжиною шийкою матки ≤ 25 мм, діагностованою при трансвагінальному УЗД до 24 тижнів, рекомендується застосування натурального прогестерону вагінально, починаючи з виявлення короткої шийки матки до 36 тижнів.
- У жінок із одноплодовою вагітністю та попередніми спонтанними ПП слід розглянути лікування вагінальним прогестероном щодня перед сном з 16 до 36 тижнів або спостереження та лікування у пацієток довжиною шийкою матки ≤ 25 мм.

- Профілактичне застосування вагінального прогестерону можна розглядати при вагітності двійнею з довжиною шийкою матки ≤ 25 мм [Coutinho C. M. et al., 2022].

• Рекомендації Товариства медицини матері та плода (SMFM, 2024)

- Рекомендовано призначати вагінальний прогестерон для зниження ризику розвитку ПП особам без симптомів з одноплодовою вагітністю та трансвагінально вимірюваною довжиною шийки матки ≤ 20 мм, діагностованою до 24 тижня гестації.
- Рекомендовано розглядати лікування вагінальним прогестероном при довжині шийки матки 21–25 мм на основі спільного прийняття рішень.

• Рекомендації Національного інституту здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великобританії (NICE, 2024)

- Профілактичне застосування вагінального прогестерону показано жінкам:
 - зі спонтанними передчасними пологами (до 34 тижнів вагітності) або викиднем в анамнезі (починаючи з 16 тижня) та
 - з результатами трансвагінального ультразвукового сканування, проведеного між 16 та 24 тижнями вагітності, які показують довжину шийки матки ≤ 25 мм.
- У квітні 2024 року єдиним ліцензованим препаратом прогестерону за цим показанням були вагінальні капсули 200 мг.

Щодо безпеки застосування вагінального прогестерону, то в одному з досліджень було пов'язане з меншою кількістю випадків перинатальної смертності порівняно з групою контролю. Вагінальний прогестерон в даний час є найкращим методом профілактики ПП для жінок з одноплодовою вагітністю, які не мають симптомів, але належать до групи високого ризику ПП. Жодне інше втручання не може вважатися таким, що перевершує це [Care A. et al., 2022].



Висновки

• Комбіноване лікування за допомогою цервікального серкляжа та вагінального прогестерону потенційно може привести до більшого зниження частоти ПП порівняно з монотерапією. Для оцінки цих багатообіцяючих результатів необхідні подальші добре проведені та достатньо обґрунтовані РКД [Anne-Marie Aubin, 2025].

• Ризики для пацієнок з одноплодовою вагітністю та попередніми спонтанними ПП слід оцінювати за допомогою серійного вимірювання довжини шийки матки при трансвагінальному УЗД.

• Залежно від вимірювання довжини шийки матки, перебігу вагітності в анамнезі та попереднього лікування, слід обговорити спектр втручань, доступних

для запобігання повторним передчасним пологам, і розробити спільний план дій.

• Доведена ефективність та безпека рекомендованої стратегії запобігання ПП згідно з наведеними настановами і доказовими даними стосується лише оригінального вагінального мікронізованого прогестерону!

Безпека прогестинів в акушерстві: старі підозри, нові застереження

**Володимир Медведь,**

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України,
Заслужений лікар України, завідувач відділення внутрішньої
патології вагітних ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України», м. Київ

«Природа знає краще», — казав відомий учений Баррі Коммонер, автор 4 законів екології. З прогестинів, дозволених до застосування під час вагітності, мікронізований прогестерон повністю повторює хімічну структуру ендogenous гормону і може бути віднесений до категорії «натуральний».

Безпека застосування мікронізованого прогестерону (Утрожестан®) у дозі 800 мг на добу вагінально в І триместрі вагітності підтверджена висновками рандомізованих клінічних досліджень (РКД). PROMISE та PRISM — мультицентрові подвійні сліпі РКД застосування вагінального мікронізованого прогестерону в І триместрі вагітності з оцінкою живонародження як первинної кінцевої точки. Частота вроджених аномалій статистично не відрізнялася у групі вагінального прогестерону та плацебо [Coomarasamy A. et al., 2019 (PRISM); Coomarasamy A. et al., 2015 (PROMISE)].

Безпека впливу оригінального вагінального мікронізованого прогестерону в капсулах на здоров'я новонароджених та немовлят доведена з найвищим рівнем доказовості в РКД за участю понад 9 000 пацієнтів.

Оскільки дидрогестерон є синтетичним гестагеном, структура якого суттєво відрізняється від природного прогестерону, необхідні переконливі докази його короткотривалої і довготривалої безпеки, перш

ніж розглядати його використання в клінічній практиці.

У той же час наразі питання безпеки застосування дидрогестерону являє повну невизначеність. Так, 2015 року ретроспективне дослідження випадок-контроль Zaqout et al. за участю 202 дітей, народжених з дефектом серцевої перегородки, виявило асоціацію з впливом дидрогестерону на матір під час вагітності та її застосування під час критичного періоду (перший триместр вагітності) підвищує ймовірність причинно-наслідкового зв'язку. А мета-аналізи Katalinic et al. (2022, 2024), які враховували як обсерваційні, так і експериментальні дослідження, не виявили підвищення ризику, пов'язаного з дидрогестероном (відносний ризик 0,9; 95 % довірчий інтервал 0,6–1,6). Однак інша команда Quadros et al. (2024) оцінила представлені дані як ненадійні, аби зробити висновок про безпеку дидрогестерону, а саме про причинно-наслідковий зв'язок щодо вроджених аномалій: «Відсутність доказів не є доказом відсутності вроджених дефектів, спричинених дидрогестероном, у першому триместрі». Нарешті, у 2024 році Китайське дослідження Li et al. на національній когорті з понад 100 000 вагітних, включно з ~12 % жінок, які отримували дидрогестерон на ранніх термінах вагітності, виявило значний зв'язок із мертвонародженням та вродженими дефектами. У цьому ж дослідженні не було

виявлено асоціації з прогестероном, який був другим за частотою застосування препаратом у когорті.

Звіт про вроджені дефекти та застосування дидрогестерону було оприлюднено в січні 2025 року у виданні «Human Reproduction Open» [Alexandra Henry et al., 2025]. Це був ретроспективний, спостережний аналіз диспропорційності (випадок – не-випадок) спонтанних повідомлень з найбільшої у світі бази даних щодо безпеки ліків BOO3 (VigiBase). Розглядалися звіти з моменту створення бази даних VigiBase (1968 р. після талідомідної катастрофи) до моменту проведення дослідження (31.12.2021). Наразі база даних містить близько 29 млн. повідомлень про побічні реакції на лікарські засоби зі 150 країн.

Аналіз включав:

- порівняння дидрогестерону з будь-якими іншими медикаментами, що використовуються під час вагітності;
- порівняння дидрогестерону з іншими препаратами, що використовуються в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ);
- порівняння дидрогестерону з прогестероном.

Результати представлені у вигляді коефіцієнта відношення шансів репортування (ROR) та їх 95 % довірчих інтервалів (ДІ).

