

Παναγιώτης Μπεναρδής,
Αριστείδης Αντσακλής
Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών,
ΓΠΝΑ «Αλεξάνδρα».

Πρόωρος τοκετός και προγεστερόνη: φώς στο τούνελ;

Περίληψη

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί την κύρια αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Παρά τις ερευνητικές προσπάθειες πολλών ετών, δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική μέθοδος πρόληψής του. Η χορήγηση προγεστερόνης παρ'ότι είχε δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε έρευνες του παρελθόντος, δεν είχε διαδεδομένη χρήση. Πρόσφατα, υπό το φως νέων στοιχείων, το ενδιαφέρον για την προγεστερόνη αναθερμάνθηκε. Επί του παρόντος αναμένονται τα αποτελέσματα πολλών τυχαιοποιημένων μελετών σε διαφορετικούς πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Εάν αυτά επιβεβαιωθούν, τότε θα υπάρχει φως στο τούνελ αυτού του σημαντικού προβλήματος.

Λέξεις κλειδιά: Πρόωρος τοκετός, περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, προγεστερόνη.

Αλληλογραφία: Π. Μπεναρδής
Χ. Τρικούπη 40-42, 185 36 Πειραιάς
Τηλ: 210 4185955
Fax: 210 4185955

e-mail:
pbenardis@hotmail.com

Κατατέθηκε 20.3.2006
Έγινε δεκτή 20.3.2006

Εισαγωγή

Ο πρόωρος τοκετός (ΠΤ) , δηλαδή ο τοκετός πριν την 37η συμπληρωμένη εβδομάδα κύησης, αποτελεί το μεγαλύτερο πρόβλημα της μαιευτικής. Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία, η συχνότητά του ανέρχεται στο 12,5% στις ΗΠΑ, στο 8% στην Ευρώπη και σε ακόμη υψηλότερα ποσοστά στις αναπτυσσόμενες χώρες (π.χ. 25% στη Βραζιλία).¹ Η συχνό-

τητα δε αυτή βαίνει αυξανόμενη κυρίως λόγω της αύξησης των πολυδύμων κηρίσεων από τη χρήση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τα ακριβή αίτια του ΠΤ δεν είναι γνωστά και πιθανόν να είναι πολλαπλά. Τα αίτια αυτά πυροδοτούν μια σειρά αλυσιδωτών αντιδράσεων, τα τελικά μονοπάτια των οποίων μόνο είναι μερικώς γνωστά και τα οποία καταλήγουν στο κοινό αποτέλεσμα των ρυθμικών συστολών της μήτρας και της προοδευτικής εξάλειψης και διαστολής του τραχήλου. Οι συχνότεροι αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τον αυτόματο ΠΤ, τις πολύδυμες κηρίσεις και την πρόωρη ρήξη υμένων (πίνακας 1).² Τα τρία αυτά αίτια μαζί είναι υπεύθυνα για το 70-75% του συνόλου των ΠΤ, ενώ η αληθής (μηχανικού τύπου) ανεπάρκεια τραχήλου ευθύνεται μόνο για λιγότερες από το 5% των περιπτώσεων. Τα 3/4 των ΠΤ συμβαίνουν μεταξύ 34ης και 37ης εβδομάδας με μικρές επιπτώσεις, ενώ το 1/4 περίπου των ΠΤ συμβαίνουν πριν την 34η εβδομάδα με σοβαρές επιπτώσεις στη νοσηρότητα και θνησιμότητα των νεογνών. Ο ΠΤ και οι επιπλοκές του ευθύνονται για το 80% των θανάτων νεογνών που δεν οφείλονται σε συγγενείς ανωμαλίες, ενώ επιπροσθέτως το 15% των επιζώντων παρουσιάζει κάποια σοβαρή αναπηρία.³ Η πρόγνωση των πρόωρων νεογνών εξαρτάται κυρίως από την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, το βάρος γέννησης και τις δυνατότητες της μονάδας ειδικής φροντίδας νεογνών του νοσοκομείου. Οι κυριότερες επιπλοκές του ΠΤ είναι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS), η ενδο-

κοιλιακή αιμορραγία (IVH), η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC), οι λοιμώξεις και η αμφιβληστροειδοπάθεια. Ως ηλικίες κύησης-σταθμοί θεωρούνται η 25η, 28η, 32η και 34η εβδομάδα, με μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας με την αύξηση της ηλικίας κύησης, ενώ μετά την 34η εβδομάδα η πρόγνωση είναι πολύ καλή (πίνακας 2).⁴ Ο ΠΤ είναι γνωστός από πολύ παλιά για τη δυσκολία διάγνωσής του, με τα περισσότερα περιστατικά επαπειλούμενου ΠΤ να καταλήγουν μετά από ημέρες νοσηλείας, σειρά εξετάσεων, αμφιλεγόμενων επεμβάσεων και σημαντικού οικονομικού και ψυχολογικού κόστους, στο σπίτι τους με τη διάγνωση του ψευδούς ΠΤ. Το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει εστιαστεί πρωταρχικά στην ανεύρεση δοκιμασιών ελέγχου (screening tests) οι οποίες εφαρμόζόμενες στο γενικό πληθυσμό θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν τις γυναίκες που έχουν υψηλό κίνδυνό για ΠΤ και στη συνέχεια ανεύρεσης μεθόδων πρόληψης επί αυτών των γυναικών. Οι δοκιμασίες ελέγχου με τα καλύτερα χαρακτηριστικά (ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία) φαίνεται να είναι η δοκιμασία ανίχνευσης φимπρονεκτίνης στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις και το υπερηχογραφικά εκτιμώμενο μήκος του τραχήλου (πίνακες 3, 4).⁵ Αντιθέτως από το μέτωπο ανεύρεσης μεθόδων πρόληψης, τα αποτελέσματα μέχρι σήμερα ήταν πενιχρά. Είναι γνωστό ότι ενώ έχει βρεθεί αποτελεσματική μέθοδος για την πρόληψη των επιπλοκών του ΠΤ (χορήγηση κορτικοστεροειδών),⁶ δεν έχει βρεθεί μέθοδος πρόληψης του

Πίνακας 1: Αίτια πρόωρου τοκετού

ΑΙΤΙΑ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

| Αίτιο | Συχνότητα (%) |
|--|----------------------|
| Αυτόματος πρόωρος τοκετός | 31 - 50 |
| Πολύδυμες κηρίσεις | 12 - 28 |
| Πρόωρη ρήξη υμένων | 6 - 40 |
| Υπερτασικές διαταραχές | 12 |
| Ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη | 2 - 4 |
| Αιμορραγία | 6 - 9 |
| Διάφορα: Ανεπάρκεια τραχήλου, Συγγενείς ανωμαλίες μήτρας | 8 - 9 |

Πίνακας 2: Περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα σύμφωνα με την ηλικία κύησης στον τοκετό

| Ηλικία κύησης (εβδομάδα) | Επιβίωση(%) | RDS(%) | IVH(%) | Λοιμώξεις(%) | NEC(%) | Χωρίς επιπλοκές(%) |
|--------------------------|-------------|--------|--------|--------------|--------|--------------------|
| 24 | 40 | 70 | 25 | 25 | 8 | 5 |
| 25 | 70 | 90 | 30 | 29 | 17 | 50 |
| 26 | 75 | 93 | 30 | 30 | 11 | 60 |
| 27 | 80 | 84 | 16 | 36 | 10 | 70 |
| 28 | 90 | 65 | 4 | 25 | 25 | 80 |
| 29 | 92 | 53 | 3 | 25 | 14 | 85 |
| 30 | 93 | 55 | 2 | 11 | 15 | 90 |
| 31 | 94 | 37 | 2 | 14 | 8 | 93 |
| 32 | 95 | 28 | 1 | 3 | 6 | 95 |
| 33 | 96 | 34 | 0 | 5 | 2 | 96 |
| 34 | 97 | 14 | 0 | 4 | 3 | 97 |

ίδιου του ΠΤ. Μέθοδοι που κατά το παρελθόν ήταν ευρέως διαδεδομένες έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές και έχουν, τουλάχιστον στις προηγμένες ιατρικά χώρες, εγκαταλειφθεί. Χαρακτηριστικότερα όλων είναι τα παραδείγματα του κλινοστατισμού και της περιίδεσης του τραχήλου.^{7,8}

Οι πρώτες μελέτες της προγεστερόνης

Οι πρώτες βασικές μελέτες για τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης της προγεστερόνης στην εγκύμονα μήτρα ξεκίνησαν την δεκαετία του '60 και συνεχίστηκαν με κλινικές μελέτες για

την πρόληψη του ΠΤ στη δεκαετία του '80. Οι μελέτες φυσιολογίας αρχικά σε πειραματόζωα και αργότερα σε γυναίκες έδειξαν ότι η προγεστερόνη ασκεί πολλαπλές δράσεις στην εγκύμονα μήτρα: έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, κάνει καταστολή της μητροσυσπαστικής δράσης των οιστρογόνων, αναστολή της σύνθεσης των υποδοχέων οκυτοκίνης, ανοσοκαταστολή και τέλος αναστολή σχηματισμού των συνδέσεων κενού (gap junctions) στις μυικές ίνες του μυομητρίου.² Όλα αυτά οδηγούν στην χάλαση του μυομητρίου και στην εξάλειψη και διαστολή του τραχήλου. Στα

Πίνακας 3: Βιοχημικοί δείκτες για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού

| ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ | | | | | |
|---|-------------------|---------------|----------------|---------|---------|
| ΔΕΙΚΤΗΣ | ΕΞΕΤΑΣΗ | ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ(%) | ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ (%) | ΘΠΑ (%) | ΑΠΑ (%) |
| ΦΙΜΠΡΟ-ΝΕΚΤΙΝΗ | ΤΡΑΧΗΛΙΚΗ/ΚΟΛΠΙΚΗ | 69 - 93 | 72 - 86 | 13 - 83 | 81 - 99 |
| ΙΝΤΕΡ-ΛΕΥΚΙΝΗ-6 | ΟΡΟΣ | 50 | 73 - 85 | 47 - 57 | 67 - 86 |
| | ΑΜΝΙΑΚΟ ΥΓΡΟ | 52 | 100 | 100 | 79 |
| 17β-ΟΙΣΤ-ΡΑΔΙΟΛΗ | ΟΡΟΣ | 12 | 71 - 76 | 12 - 14 | N/A |
| ΟΙΣΤΡΙΟΛΗ | ΣΙΕΛΟΣ | 71 | 77 | 27 | 77 |
| ΠΡΟΓΕΣ-ΤΕΡΟΝΗ | ΟΡΟΣ | 6 - 35 | 67 - 69 | 7 - 32 | N/A |

ΘΠΑ= Θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ= Αρνητική προγνωστική αξία

N/A= Δεν υπάρχουν στοιχεία

Πίνακας 4: Κλινικοί δείκτες για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού

| ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ | | | | | |
|---|----------------|---------------|---------------|---------|---------|
| ΔΕΙΚΤΗΣ | ΕΞΕΤΑΣΗ | ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ(%) | ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ(%) | ΘΠΑ (%) | ΑΠΑ(%) |
| ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ | | 69 - 93 | 72 - 86 | 13 - 83 | 81 - 99 |
| SCORE | ΚΙΝΔΥΝΟΥ | | | | |
| ΜΗΚΟΣ | ΔΑΚΤΥΛΙΚΗ | 50 | 73 - 85 | 47 - 57 | 67 - 86 |
| ΤΡΑΧΗΛΟΥ | ΕΞΕΤΑΣΗ | | | | |
| | ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ | 52 | 100 | 100 | 79 |
| ΔΡΑΣΤΗ- | ΕΝΤΥΠΩΣΗ | 12 | 71 - 76 | 12 - 14 | N/A |
| ΡΙΟΤΗΤΑ | ΕΓΚΥΟΥ | | | | |
| ΜΗΤΡΑΣ | | | | | |
| | ΤΟΚΟΔΥΝΑ- | 71 | 77 | 27 | 77 |
| | ΜΟΜΕΤΡΟ | | | | |
| ΚΟΛΠΙΚΗ | ΠΥΕΛΙΚΗ | 6 - 35 | 67 - 69 | 7 - 32 | N/A |
| ΑΙΜΟΡΡΟΙΑ | ΕΞΕΤΑΣΗ | | | | |

ΘΠΑ= Θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ= Αρνητική προγνωστική αξία,

N/A= Δεν υπάρχουν στοιχεία

ζώα έχει παρατηρηθεί μια πτώση των επιπέδων προγεστερόνης αμέσως πριν την έναρξη του τοκετού, ενώ στον άνθρωπο αυτό δεν παρατηρείται. Ο πιθανός μηχανισμός στη γυναίκα φαίνεται να σχετίζεται με μείωση του αριθμού και/ ή ελάττωση της ευαισθησίας των αντίστοιχων υποδοχέων. Η προγεστερόνη κυκλοφορεί σε τρεις κυρίως μορφές στο εμπόριο: ελαιώδης καπροϊκή 17-υδροξυ-προγεστερόνη για ενδομυϊκή χορήγηση, κρυσταλλική προγεστερόνη για από του στόματος ή κολπική χορήγηση (η τελευταία δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα). Η καπροϊκή 17-υδροξυ-προγεστερόνη πετυχαίνει μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα σε περίπου 12 ώρες και πλήρη κάθαρση σε 48 ώρες. Η κρυσταλλική προγεστερόνη σε κολπική χορήγηση πετυχαίνει μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα σε περίπου 3 ώρες και πλήρη κάθαρση σε 48 ώρες, ενώ η από του στόματος παρουσιάζει χαμηλές συγκεντρώσεις λόγω της διέλευσης από το ήπαρ καθώς και συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε πειράματα σε ζώα έχει παρατηρηθεί κατασταλτική δράση επί των εμβρύων. Στις γυναίκες έχουν παρατηρηθεί κατασταλτικές και υπνωτικές δράσεις καθώς και κεφαλαλγία, μαστοδυνία, ναυτία, βήχας. Όλες αυτές οι ενέργειες έχουν παρατηρηθεί στη από του στόματος χορήγηση. Στην κολπική χορή-

γηση έχουν παρατηρηθεί κολπικός ερεθισμός, κολπικό έκκριμα και δυσπαρευνία, ενώ στην ενδομυϊκή χορήγηση τοπικό άλγος, οίδημα, κνησμός, αιμάτωμα. Από τις μέχρι τώρα μελέτες και τη μακρόχρονη εμπειρία από τη χορήγηση προγεστερόνης στο πρώτο τρίμηνο δεν υπάρχουν στοιχεία για τερατογόνα ή άλλα ανεπιθύμητα αποτελέσματα επί του ανθρώπινου εμβρύου.

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών ήταν αμφιλεγόμενα και ο αρχικός ενθουσιασμός γρήγορα ξεπεράστηκε. Κρίνοντας εκ των υστέρων εκείνες τις μελέτες, μπορούμε να επισημάνουμε την ανομοιογένεια των πληθυσμών που επιλέχθηκαν (π.χ. συμπεριέλαβαν και γυναίκες με ιστορικό αποβολών πρώτου τριμήνου), τη μη ενδεδειγμένη τυχαιοποίηση (και άλλα λάθη στατιστικής ανάλυσης) και την έλλειψη κοινής φαρμακευτικής ουσίας (τύπου προγεστερόνης) μεθόδου και τρόπου χορήγησης. Πάντως η συνηθέστερη ουσία που χρησιμοποιήθηκε ήταν η καπροϊκή 17-υδροξυ-προγεστερόνη σε ενδομυϊκή χορήγηση, ενώ η τότε μετα-ανάλυση είχε δείξει ευνοϊκά αποτελέσματα στην πρόληψη του ΠΤ.

Η νέα εποχή

Το ενδιαφέρον για την προγεστερόνη αναζωπυρώθηκε το 2003, όταν στις αρχές του έτους

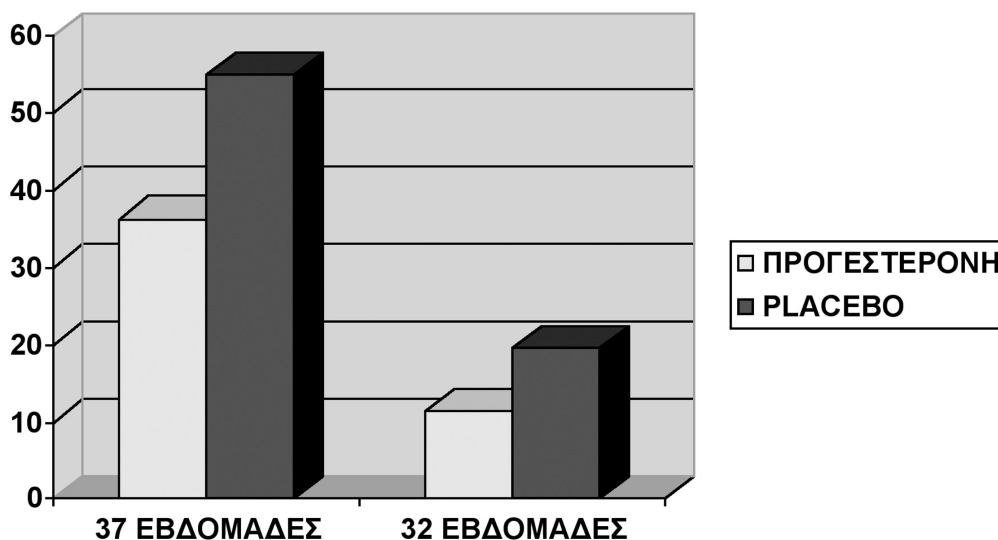
Πίνακας 5: Συχνότητα ασθενών με πρόωρο τοκετό πρό της 37ης και 34ης εβδομάδας κύησης στις ομάδες προγεστερόνης και placebo στη μελέτη των da Fonseca και συν.**ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ**

| | placebo (n=70) | ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ (n=72) | p |
|---------------|----------------|---------------------|-------|
| ≤37 εβδομάδες | 20 (28,5%) | 10 (13,8%) | 0,03 |
| ≤34 εβδομάδες | 13 (18,6%) | 2 (2,8%) | 0,002 |

δημοσιεύθηκε στο American Journal of Obstetrics and Gynecology μια διπλή-τυφλή placebo-ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη από τον da Fonseca και συν. από το Σάο Πάολο της Βραζιλίας. Σε ένα πληθυσμό με συχνότητα ΠΤ 25% επέλεξαν περίπου 150 έγκυες γυναίκες με κύριο κριτήριο το ιστορικό προηγούμενου ΠΤ (90-95% των περιπτώσεων), τις οποίες τυχαιοποίησαν τις μισές σε ομάδα μελέτης και τις άλλες μισές σε ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς εισήχθησαν στη μελέτη μεταξύ 20ης-24ης εβδομάδας κύησης και στην μεν ομάδα μελέτης χορηγήθηκε κολπικά κρυσταλλική προγεστερόνη (Utrogestan 100 mg), στη δε ομάδα ελέγχου placebo, από την 24η μέχρι την 34η εβδομάδα κύησης ή μέχρι την έναρξη του τοκετού (ότι ερχόταν πρώτο), ενώ παράλληλα κατέγραφαν τις συστολές της μήτρας άπαξ εβδομαδιαίως με τοκογράφο. Η μελέτη αυτή έδειξε μείωση του ποσοστού ΠΤ στην ομάδα της προγεστερόνης πρό της 37ης εβδομάδας κατά 50% και πρό της 34ης εβδομάδας κατά 84%, με παράλληλη μείωση και της δραστηριότητας της μήτρας (Πίνακας 5).⁹ Αργότερα την ίδια χρονιά, δημοσιεύθηκε στο New England Journal of Medicine μια πολυκεντρική μελέτη από τον Meis και συν. στις ΗΠΑ. Επρόκειτο επίσης για διπλή-τυφλή placebo-ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη όπου μελετήθηκαν περίπου 450 γυναίκες με κριτήριο επίσης το ιστορικό προηγούμενου ΠΤ. Εντάχθηκαν στη μελέτη προ της 20ης εβδομάδας κύησης και έλαβαν είτε καπροϊκή 17-υδροξυ-προγεστερόνη σε ενδομυϊκή χορήγηση (250 mg άπαξ εβδομαδιαίως) είτε placebo μέχρι την 36η εβδομάδα ή μέχρι την έναρξη του τοκετού. Η μελέτη αυτή έδειξε μείωση του ποσοστού ΠΤ στην ομάδα της προγεστερόνης πρό της 37ης εβδομάδας κατά 34% και πρό της 32ης εβδομάδας κατά 42% (σχήμα 1) με παράλληλη μείωση και των νεο-

γνών με βάρος γέννησης ≤2500 gr, της ανάγκης χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου καθώς και του ποσοστού ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (IVH).¹⁰ Με βάση αυτές τις δύο μελέτες δημοσιεύθηκε ένα editorial-πρόσκληση της Catherine Spong στο Obstetrics and Gynecology όπου επισημαίνονται τα θετικά αποτελέσματα της προγεστερόνης στις γυναίκες με ιστορικό προηγούμενου ΠΤ και τονίζεται η ανάγκη να μελετηθούν και άλλοι πληθυσμοί υψηλού κινδύνου για ΠΤ όπως π.χ. οι γυναίκες με κοντό τράχηλο, οι πολύδυμες κύσεις, οι γυναίκες με θετική δοκιμασία φιμπρονεκτίνης κλπ.¹¹ Με βάση αυτό το σκεπτικό ξεκίνησε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή placebo-ελεγχόμενη μελέτη σε γυναίκες με κοντό τράχηλο με τη συμμετοχή της Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο ΓΠΝΑ «Αλεξάνδρα» και δύο Νοσοκομείων του Λονδίνου (King's College Hospital και Lewisham Hospital), τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται με ενδιαφέρον. Το 2005 δημοσιεύθηκε στο Obstetrics and Gynecology μια μελέτη της Petrini και συν. οι οποίοι υπολόγισαν ότι αν τα αποτελέσματα του Meis και συν. (μείωση του ποσοστού ΠΤ στην ομάδα της προγεστερόνης σε γυναίκες με ιστορικό προηγούμενου ΠΤ, πρό της 37ης εβδομάδας κατά 34%) εφαρμοσθούν στο σύνολο των πρόωρων τοκετών καθε αιτιολογίας που συμβαίνουν στις ΗΠΑ, τότε θα υπάρξει μείωση του συνολικού ποσοστού ΠΤ κατά 2% (από 12,5% σε 10,5%).¹² Αυτή η μείωση είναι μεν μέτριου βαθμού αλλά εξαιρετικά ελπιδοφόρα και ενδιαφέρουσα. Και σε αυτή τη μελέτη τονίζεται η ανάγκη να μελετηθούν και άλλοι πληθυσμοί υψηλού κινδύνου για ΠΤ, όπως επίσης και το προφίλ πιθανών παρενεργειών της προγεστερόνης. Με βάση αυτά τα ευρήματα το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων-

Σχήμα 1: Συχνότητα ασθενών με πρόωρο τοκετό πρό της 37ης και 32ης εβδομάδας κύησης στις ομάδες προγεστερόνης και placebo στη μελέτη των Meis και συν.



Γυναικολόγων εξέδωσε δελτίο τύπου το 2005, όπου τονίζονται τα μέχρι τώρα θετικά αποτελέσματα της προγεστερόνης και η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα.¹³

Το παρόν

Στην τελευταία έκδοση του Cochrane Database of Systematic Reviews (Ιανουάριος 2006) παρουσιάζεται η μετα-ανάλυση των μέχρι τώρα δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με τη χορήγηση προγεστερόνης για την πρόληψη του ΠΤ.¹⁴ Σύμφωνα με αυτή, η προγεστερόνη συγκρινόμενη με placebo:

- Μειώνει την πιθανότητα ΠΤ προ της 37ης και προ της 34ης εβδομάδας.
- Μειώνει την πιθανότητα για βάρος γέννησης ≤2500 gr .
- Μειώνει την πιθανότητα ΠΤ προ της 37ης εβδομάδας, ανεξαρτήτως οδού χορήγησης (ενδομυϊκά ή κολπικά) και δόσεως (≤500 mg ή ≥500 mg εβδομαδιαίως).
- Μειώνει την πιθανότητα ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (IVH).
- Δέν μειώνει την πιθανότητα για σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS).
- Δέν μειώνει την πιθανότητα για νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC).
- Δέν μειώνει την πιθανότητα για αμφιβλη-

στροειδοπάθεια.

- Δέν μειώνει την πιθανότητα για λοιμώξεις.
- Δέν μειώνει την πιθανότητα για ενδομήτριο ή περιγεννητικό θάνατο.
- Δέν μειώνει την πιθανότητα του επαπειλούμενου ΠΤ να προχωρήσει σε αληθή ΠΤ.
- Δέν μειώνει την πιθανότητα ΠΤ προ της 37ης εβδομάδας σε πολύδυμες κνήσεις.

Το μέλλον

Αυτή τη στιγμή (εκτός της προαναφερθείσας μελέτης στα Νοσοκομεία «Αλεξάνδρα», King’s College Hospital και Lewisham Hospital) βρίσκονται σε εξέλιξη τουλάχιστον άλλες τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες διεθνώς.¹⁴ Δύο στην Αυστραλία με τη χορήγηση κολπικών υπόθετων και κολπικής γέλης και μία στη Γλασκώβη σε δίδυμες κνήσεις. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Τα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν αφορούν στο είδος, τη δόση, την οδό χορήγησης και τη διάρκεια χορήγησης της προγεστερόνης. Επίσης πρέπει να καθορισθεί σε ποιές ομάδες γυναικών έχει αποτέλεσμα και ποιό είναι το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της προγεστερόνης. Τελικά θα πρέπει επίσης να δειχθεί αν υπάρχουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και μείωση της περιγεννητικής θνησι-

μότητας. Μόνο τότε το φώς που φαίνεται να υπάρχει τώρα θα μας οδηγήσει στην έξοδο από το τούνελ.

Preterm labour and progesterone: light in the tunnel?

P. Benardis, A. Antsaklis

1st Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Athens, Alexandra Hospital, Athens, Greece

Correspondence: P. Benardis, 40-42 Charilaou Trikoupi Street, 185 36 Piraeus, Greece
Tel: +30 210 4185955,
Fax: +30 210 4185955,
E-mail: pbenardis@hotmail.com

Summary

Preterm labour is the major cause of perinatal morbidity and mortality. Despite of many years of research efforts, an effective method of prevention has not been found. Administration of progesterone has shown promising results in the past but has not gained widespread use. Recently, under the light of new data, interest in progesterone has been rekindled. For the time being, the results of many randomized trials in high risk populations for preterm labour are awaited in order to get safe conclusions. If this will be confirmed, a light in the tunnel of this significant problem will shine.

Key words: preterm labour, perinatal morbidity and mortality, progesterone

Βιβλιογραφία

1. Martin JA, Hamilton BE, Menacker F, Sutton PD, Mathews T.J. Preliminary births for 2004: Infant and maternal health. Health E-stats. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. Released November 15, 2005.
2. Slattery M, Morrison J. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489-97
3. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Stillbirth, Neonatal and Post-neonatal Mortality 2000-2003, England, Wales and Northern Ireland. London: RCOG Press; 2005.
4. Newton ER. Preterm Labor. <http://www.emedicine.com/med/topic3245.htm>. Accessed 17/03/2006
5. Von Der Pool BA. Preterm labor: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 1998; 57(10): 2457-64.
6. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. [Systematic Review] Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2006.
7. Sosa C, Althabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. [Systematic Review] Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2006.
8. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. [Systematic Review] Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2006.
9. da Fonseca EB, Bittar ER, Carvalho MHB, Zugaib M. 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(2): 419-424
10. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379-85.
11. Spong CY. Recent developments in preventing recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1153-1154
12. Petrini JR, Callaghan WM, Klebanoff M, et al. Estimated effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in the United States. *Obstet Gynecol* 2005;105: 267-2
13. ACOG News Release. Progesterone treatment decreases preterm birth rate. http://www.acog.com/from_home/publications/press_releases/nr01-31-05-1.cfm. Accessed 17/03/2006
14. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. [Systematic Review] Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2006