

Д.Г. Коцьков, к.м.н., кафедра акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова;  
С.Р. Галич, д.м.н., професор, кафедра акушерства і гінекології № 1 Одеського національного медичного університету

# Оцінка ефективності профілактики передчасних пологів у світовій практиці: метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Передчасні пологи (ПП), на яких припадає народження приблизно 15 млн дітей на рік у всьому світі, визначаються Всесвітньою організацією охорони здоров'я як народження до 37 повних тижнів вагітності. Частота ПП, як повідомляється, становить від 5 до 18% починаючи з 4,4% – в Ірландії, 7,6% – в Канаді, 8,2% – в Австралії, 12,7% – в США, 15,8% – в Пакистані та 18,1% – в Малаві. В Україні вищезгадана патологія зустрічається в 10,3%. Більше одного мільйона дітей щорічно помирають через ускладнення, пов'язані з ПП. Діти, які вижили, страждають від довічної інвалідності, враховуючи труднощі в комунікації та навчанні, а також проблеми із зором і слухом.

За останні десятиріччя в розвинених країнах смертність дітей з масою тіла 1000-1500 г знизилася з 50 до 5%, а з масою тіла від 500-1000 г – з 90 до 10%.

До зниження захворюваності та смертності призвели:

- регіоналізація перинатальної допомоги;
- стратифікація ризику ПП;
- застосування кортикостероїдів;
- введення препаратів сурфактанту протягом перших двох годин після народження;
- своєчасне застосування антибіотиків;
- впровадження сучасних методів респіраторної підтримки;
- покращення неонатального догляду.

На думку Ю. Давидової (2012), стратифікація акушерського ризику за ПП має виглядати таким чином:

1. Низький ризик – за відсутності анамнестичних і виявлених факторів ризику ПП (укорочена шийка матки, прогестеронова недостатність, анатомічні причини (ІЦН, міома матки, вроджена патологія), наявність багатоплідної вагітності, багатоводдя, мальформація плода). При цьому необхідна первинна профілактика на рівні популяції – проведення інформаційної роботи (школа материнства, залучення засобів масової інформації, консультування дільничного лікаря);

2. Високий – у осіб з виявленими факторами ризику ПП, відсутністю клінічної симптоматики. Необхідна вторинна профілактика: зміна режиму спостереження та обсягу обстеження, динамічна цервікометрія, цервікальний серкляж, застосування прогестерону, спрямування для консультування в перинатальний центр III рівня.

3. Надвисокий – за наявності клінічної симптоматики ПП. Необхідна третинна профілактика: госпіталізація в перинатальний центр II та III рівня, токолітична терапія, застосування глюкокортикоїдів та антибіотиків (за показаннями), вибір оптимальних термінів і методів розродження.

Саме превентивній дії прогестерону сьогодні приділена основна увага клініцистів у всьому світі. Прогестерон відіграє важливу роль у підтримці вагітності, тому що його дія пов'язана з підвищенням порога ініціації переїм, зниженням секреції АКТГ та окситоцину, блокуванням простагландину F<sub>2α</sub> та альфа-адренергічної стимуляції, нейтралізацією чутливості міометрія до ендогенної перфузії ПГФ<sub>2α</sub>, пригніченням появи проміжків у міжклітинних з'єднаннях та активності транскрипційного фактора NF-κB, також прогестерон інгібує здатність міометрія передавати електричну стимуляцію і відповідати координованим скороченням м'язів.

Проте наразі у світі не існує єдиної думки відносно термінів застосування, пріоритетної форми препарату (таблетована, вагінальна або ін'єкційна). Враховуючи надзвичайно швидкий розвиток акушерської фармакології та сучасні тенденції до поліпрагмації, особливо на ранніх термінах гестації, надзвичайно актуальною стає проблема більш адекватного, обережного

та безпечного призначення і використання препаратів як для фармакотерапії, так і для фармакопрофілактики під час вагітності. Згідно з клінічними настановами багатьох країн світу, дві лікарські форми прогестерону використовуються для зменшення частоти ПП – вагінальний прогестерон (з 22-24 тижнів вагітності) і 17-альфа гідроксипрогестерону капроат (17-ГОПК) – шляхом внутрішньом'язового введення (з 16-20 тиж). Враховуючи фактичний дефіцит клінічного досвіду використання 17-ГОПК при вагітності, ми провели систематизований огляд світової літератури для оцінки необхідності, користі і безпечності у разі використання ін'єкційного прогестерону 17-ГОПК для профілактики ПП у жінок і дітей, враховуючи результати, які ми отримали із джерел доказової медицини (Кокрановський реєстр контрольованих випробувань, DARE і EMBASE, клінічні настанови RCOG, ACOG та SOGC). Градації достовірності доказів, що використовувались у даному огляді, засновані на системі Центру доказової медицини Університету Оксфорда, Великобританія.

Були розглянуті всі опубліковані рандомізовані контрольовані випробування, у яких ін'єкційний прогестерон 17-ГОПК вводили для профілактики ПП. Дослідження були розділені за причинами ПП, у тому числі анамнестичні спонтанні ПП, плідність, довжина шийки матки, симптоми або ознаки загрозливих ПП. Дослідження були виключені, якщо 17-ГОПК вводили для лікування ПП, запобігання викидню, або якщо дослідження були доступні лише в абстрактній формі. Первинні результати оцінювалися за випадками перинатальної смертності, ПП до 34-35 тиж. Вторинні результати включали загрозливі ПП, кесарів розтин, призначення кортикостероїдів, використання допологового токолізу, ПП на терміні менше 37 тижнів вагітності, вагу дитини при народженні, меншу ніж 2500 г, респіраторний дистрес-синдром, потребу в штучній вентиляції легень, антенатальну загибель плода.

Більше 40 років тому 17-ГОПК під торговою маркою Delalutin (Bristol-Myers Squibb) використовувався для лікування порушень менструального циклу, загрозливого або звичного викидня, для лікування раку матки, але препарат був вилучений

у 2000 році, через появу нових препаратів для лікування вищезгаданих патологій. 2003 року National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) опублікував нові дослідження, і Комітет з акушерської практики при ACOG підтримав призначення 17-ГОПК вагітним жінкам для профілактики ПП (для місцевої та національної рецептури), хоча він не був схвалений FDA для запобігання ПП. Таким чином, 17-ГОПК був стандартом превентивного лікування ПП протягом останніх 10 років. 2006 року консультативний комітет FDA обговорив позитивний зв'язок між застосуванням 17-ГОПК при пізніх викиднях – в 16-18 тижнів вагітності. Клінічні порівняльні дослідження не доступні для 17-ГОПК, тому що це єдиний препарат у США, який використовується для зниження ризику ПП.

Тому, як виходило з результатів проведених досліджень, найбільш поширеними показаннями до призначення прогестерону були анамнестичні ПП або декілька спонтанних викиднів. Відповідно до узагальнених висновків дослідників, вагітні жінки, яким призначали 17-ГОПК, порівняно з тими, хто отримав плацебо, мали більш низьку частоту ПП (29,3 проти 40,9%; ВР 0,45, 95% ДІ 0,22-0,93) (табл.).

Діапазони ділянок досліджених показників були симетричні, що вказувало на відсутність доказів систематичної помилки. Аналіз чутливості не виявляв неправомірний вплив на узагальнені результати від будь-якого з окремих досліджень. При регресійному метааналізі ні рік, ні країна дослідження, ні доза 17-ГОПК не були значною мірою пов'язані з ризиком виникнення ПП. Порівняно з жінками, які отримували плацебо, ті, які отримали 17-ГОПК, визначили більш низький рівень новонароджених з масою тіла при народженні, меншою 2500 г (20,3 проти 28,4%, ВР 0,50, 95% ДІ 0,36-0,71). 12 дітей потребували лікування після народження (95% ДІ 7-43). Дані для цієї змінної в дослідженнях з використанням 17-ГОПК не були доступні.

Порівняно з вагітними, що отримували плацебо, у пацієнток, які отримали 17-ГОПК, були подібні темпи відносно госпіталізації з приводу загрозливих ПП. Для цього результату, цей показник був нижчим, для тих, хто отримував 17-ГОПК (3,8 проти 5,2%), але ця різниця не досягнула статистичної значущості. Щодо



Д.Г. Коцьков



С.Р. Галич

жінок, розподілених у групу плацебо, і тих, хто отримав 17-ГОПК, мали нижчі показники перинатальної смертності (3,8 проти 5,2%, ВР 0,69, 95% ДІ 0,38-1,26). Діапазон ділянок, отриманих результатів, був симетричним, що вказувало на відсутність доказів зміщення.

Тільки три дослідження оцінили вплив призначення 17-ГОПК на частоту респіраторного дистрес-синдрому. Для цього результату, частота виникнення даної патології була нижчою для тих, хто отримував 17-ГОПК, порівняно з плацебо (9,5 проти 11,6%), але вказана різниця не досягнула статистичної значущості (ВР 0,83, 95% ДІ 0,25-2,76), що було свідомством статистичної неоднорідності, і, таким чином, модель random-effects спрацювала.

Систематичні огляди з метааналізів забезпечують достовірний спосіб синтезу доказів і ранньої оцінки щодо ефективності лікування, проте вони можуть бути не такими цінними, як рандомізовані контрольовані дослідження (РКД). Meisetal (2003) у великому багатоцентровому РКД відзначив значне зниження ПП серед жінок, які отримували 17-ГОПК, порівняно з плацебо (рецинова олія), а саме до 37 тиж – 36,3% (17-ГОПК) проти 54,9% (плацебо), ВР 0,66, 95% ДІ 0,54-0,81; до 35 тиж – 20,6% (17-ГОПК) проти 30,7% (плацебо), ВР 0,67, ДІ 0,48-0,93; менше 32 тиж – 11,4% (17-ГОПК) проти 19,6% (плацебо), ВР 0,58, ДІ 0,37-0,91. До того ж, призначення 17-ГОПК знижувало ймовірність виникнення некротизуючого ентероколіту, внутрішньощлуночкового крововиливу й потребу в додатковому кисню. Подальші чотирирічні дослідження Northern (2007) не знайшли ніяких несприятливих наслідків для здоров'я з дітей, що вижили.

Окремої уваги заслуговують дослідження, включені до нашого огляду, де був

Таблиця. Порівняльна характеристика проведених досліджень

Автор дослідження	Рік	Кількість пацієнтів	Дозування 17-ГОПК	Початок лікування, тиж	Закінчення лікування, тиж	ВР (95% ДІ)	
						ПП	ПС
LeVine	1964	29	500 (мг/тиж)	<16	36	0,61 (0,09-4,34)	3,21 (0,12-85,2)
Papiernik	1970	97	250 (мг/3 доби)	28-32	<8 доз	0,18 (0,04-0,91)	Не було
Hartikainen-Sorrietal	1980	154	250 (мг/тиж)	28-33	37	2,01 (0,75-5,41)	2,00 (0,22-5,63)
Hauthetal.	1983	168	1,0 (г/тиж)	16-20	36	Відсутні результати	Відсутні результати
Yeminietal	1985	79	250 (мг/тиж)	При госпіталізації	37	0,27 (0,09-0,85)	Не було
Meisetal	2003	463	250 (мг/тиж)	16-20	36	0,47 (0,31-0,69)	0,62 (0,27-1,40)
Rozenbergetal	2012	188	250 (мг/тиж)	24-31	36	-	-

ВР – відношення ризиків щодо групи порівняння/контролю; ПП – передчасні пологи; ПС – перинатальна смертність.

