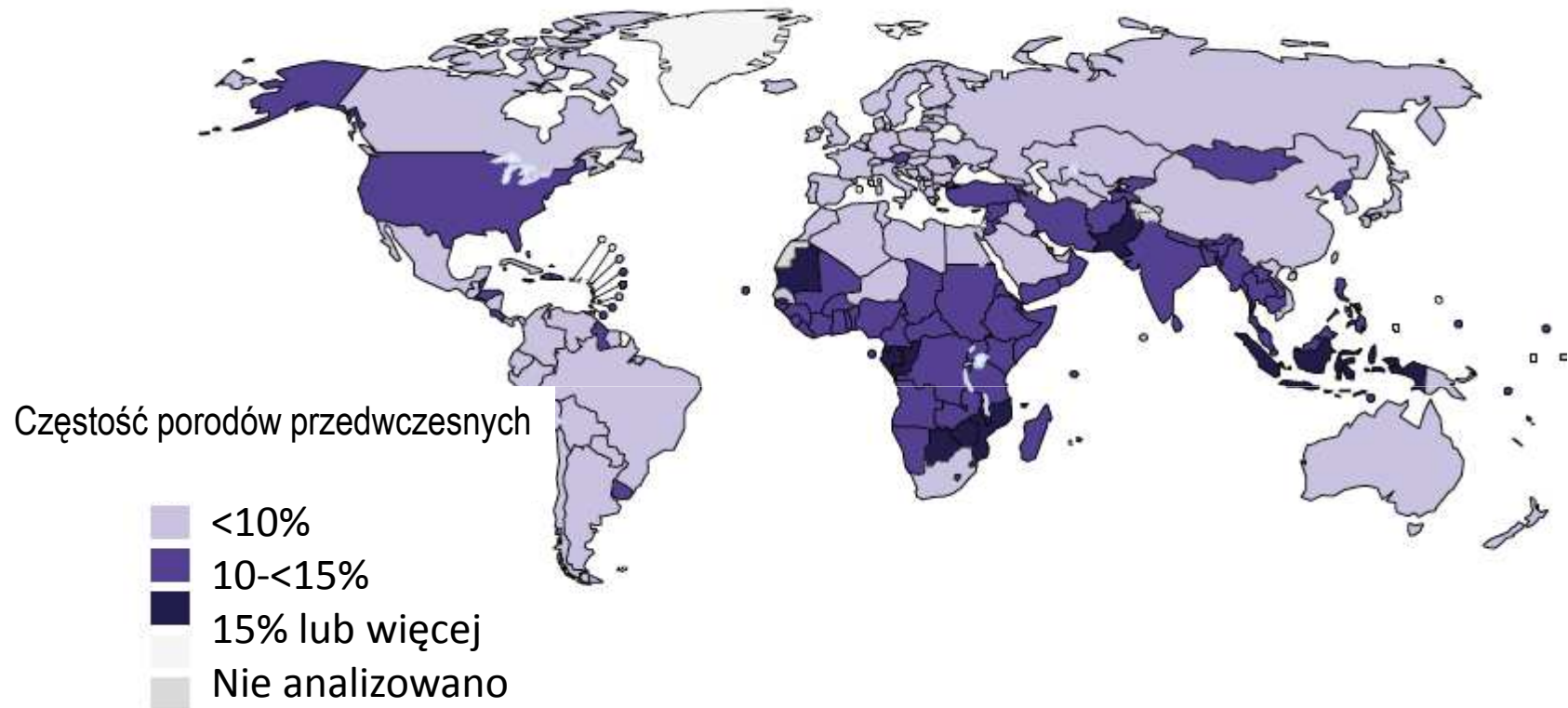


Profilaktyka porodu przedwczesnego

Tadeusz Laudański

Klinika Położnictwa i Perinatologii
UMB

**Więcej niż 1 na 10 dzieci urodzonych na świecie w 2010 jest wcześniakiem.
Oznacza to około 15 milionów porodów przedwczesnych.**



The Global Action Report on Preterm Birth WHO 2012

W większości przypadków profilaktyka porodu przedwczesnego jest poza możliwościami położnictwa.

Około 20% porodów przedwczesnych ma charakter jatrogenny i są one następstwem powikłań ciąży o charakterze medycznym lub położniczym.

- *Blencowe i wsp. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis. The Lancet, 2012.*
- *Liu i wsp. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2010: an updated systematic analysis. The Lancet, 2012.*

WHO 2012



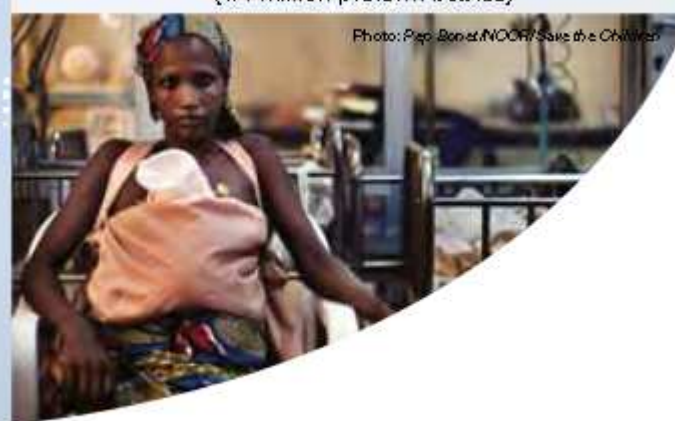
Kraje o wysokim PKB
Dostęp do intensywnej opieki neonatologicznej
1,2 miliona wcześniaków



Kraje o średnim PKB
Punkty opieki neonatalnej
3,8 miliona wcześniaków



Kraje o niskim PKB
Porody i opieka w połogu w domu
5,6 miliona wcześniaków



Kraje o niskim PKB
Porody w miejscu zamieszkania
Ograniczony dostęp do opieki położniczej
4,4 miliona wcześniaków

Mity i błędne koncepcje

Znane są sposoby zapobiegania porodom przedwczesnym, problemem jest jednak zastosowanie tych metod u wszystkich kobiet.

Skuteczna opieka nad kobietą w ciąży zagrożonej oraz opieka nad wcześniakiem związane są z wysokimi kosztami.

Wprowadzenie programów profilaktycznych porodu przedwczesnego spowoduje zmniejszenie dotowania innych, ważnych społecznie, programów leczniczych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie ma dowodów świadczących o skuteczności większości stosowanych obecnie metod profilaktycznych PP.

Wieloczynnikowa etiopatogeneza PP jest powodem, że pojedyncze działania leczniczo-profilaktyczne nie dają pożądaných rezultatów w skali zdrowia publicznego.

Rozwiązań należy poszukiwać poprzez wdrożenie kompleksowych przedsięwzięć obejmujących badania podstawowe, kliniczne oraz analizę czynników społeczno – środowiskowych.

Programy badawcze

Ponad 30 organizacji międzynarodowych współuczestniczy w realizacji programu zapobiegania porodom przedwczesnym

- **The Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses' Late Preterm Infant (LPI) Research, Johnson & Johnson,**
- **The Bill & Melinda Gates Foundation**
- **Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth(GAPPS}**
- **The University of Texas Medical Branch** and the Department of Obstetrics & Gynecology, Maternal-Fetal Medicine Division.
- **The Preterm Birth Genome Project**
- **The Preterm Birth Biomarker Project**
- **Internetowa sieć globalna the March of Dimes (www.prebic.net),** wielodyscyplinarna współpraca klinicystów i naukowców koncentrująca się wokół zagadnień patofizjologii ciąży i problematyki porodu przedwczesnego.

WHO The Global Action Report on Preterm Birth 2012

Działania profilaktyczne przed zajściem w ciążę

Edukacja kobiet oraz ich partnerów w wieku rozrodczym

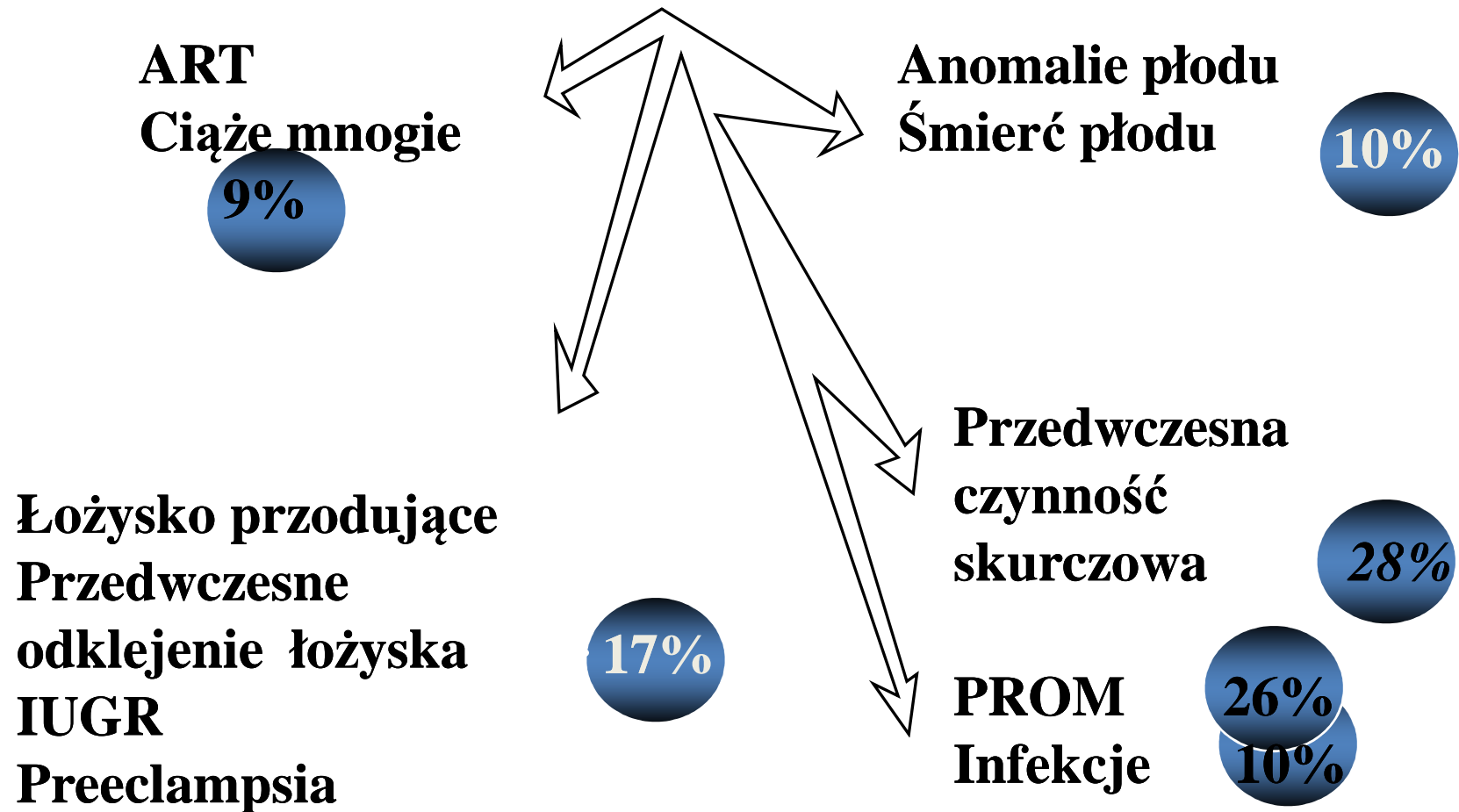
- optymalny wiek pierwszej ciąży,
- bezpieczne metody antykoncepcji,
- planowanie liczby dzieci.

Promocja zdrowych nawyków żywieniowych oraz aktywności fizycznej - wskazanie sposobów walki z niedożywieniem i nadwagą.

Skryning w kierunku przewlekłych schorzeń, zwłaszcza cukrzycy.

Profilaktyka w okresie ciąży

Poród przedwczesny



Procesy patologiczne związane z inicjacją spontanicznego porodu przedwczesnego

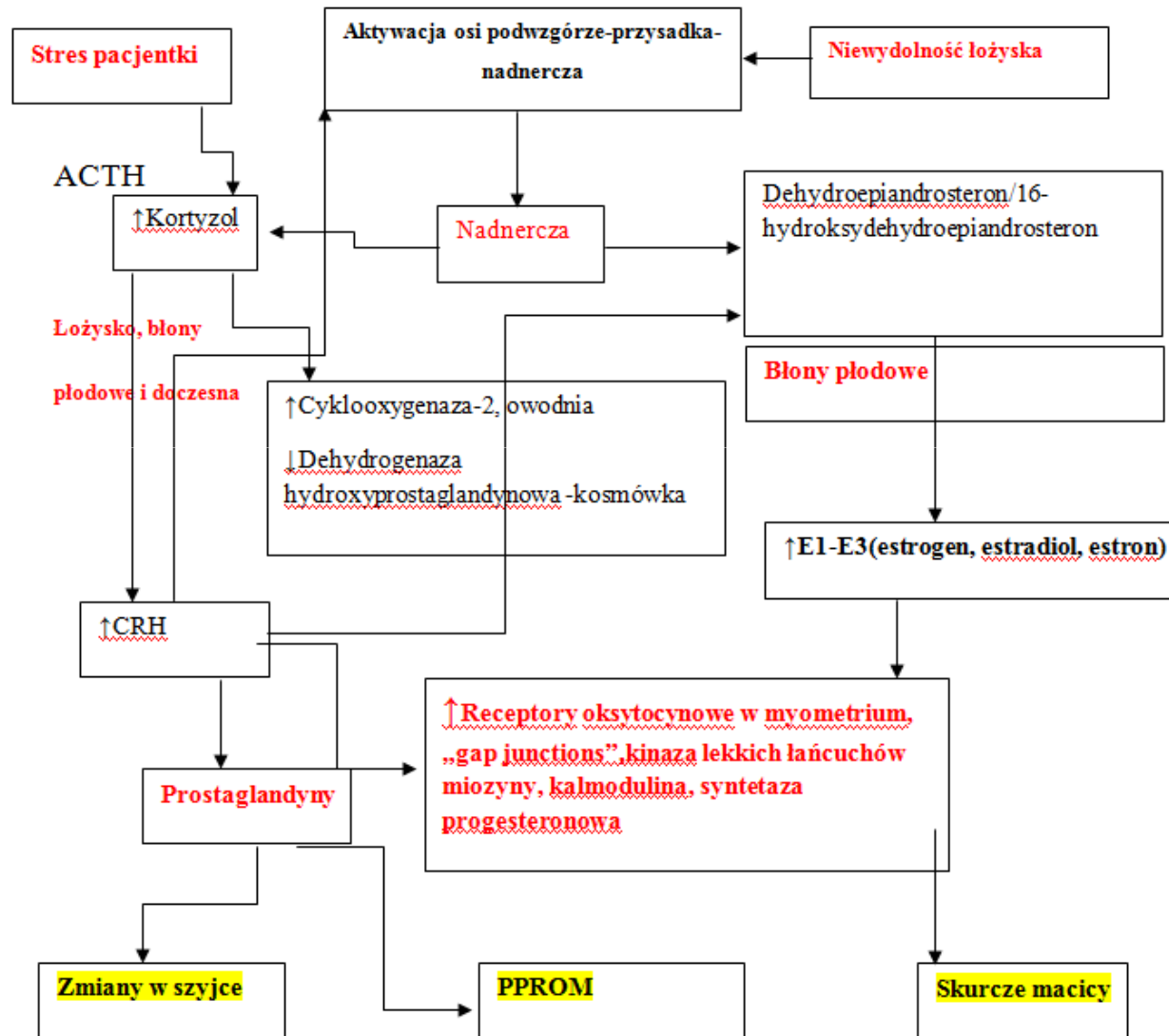
przedwczesna aktywacja matczynej lub płodowej osi podwzgórze-przysadka-nadnercza

infekcja

krwawienie doczesnowe

patologiczne rozciągnięcie macicy

Patomechanizm porodu przedwczesnego związany z przedwczesną aktywacją macznej lub płodowej osi podwzgórze-przysadka-nadnercza



Najważniejsze czynniki biorące udział w czynności skurczowej macicy

Oksytocyna + kanały wapniowe

Estrogeny

Prostaglandyny

Bierny przepływ Ca^{2+}

Kanały wapniowe

Depolaryzacja

Skurcz

$\uparrow \text{Ca}^{2+}$

MLC

MLC

Ca-Cam

MICK

ATP

SR Ca^{2+}

PGs

AA

cGMP

NO

NOS

Relaksacja

Hamowanie

$\uparrow \text{cAMP}$

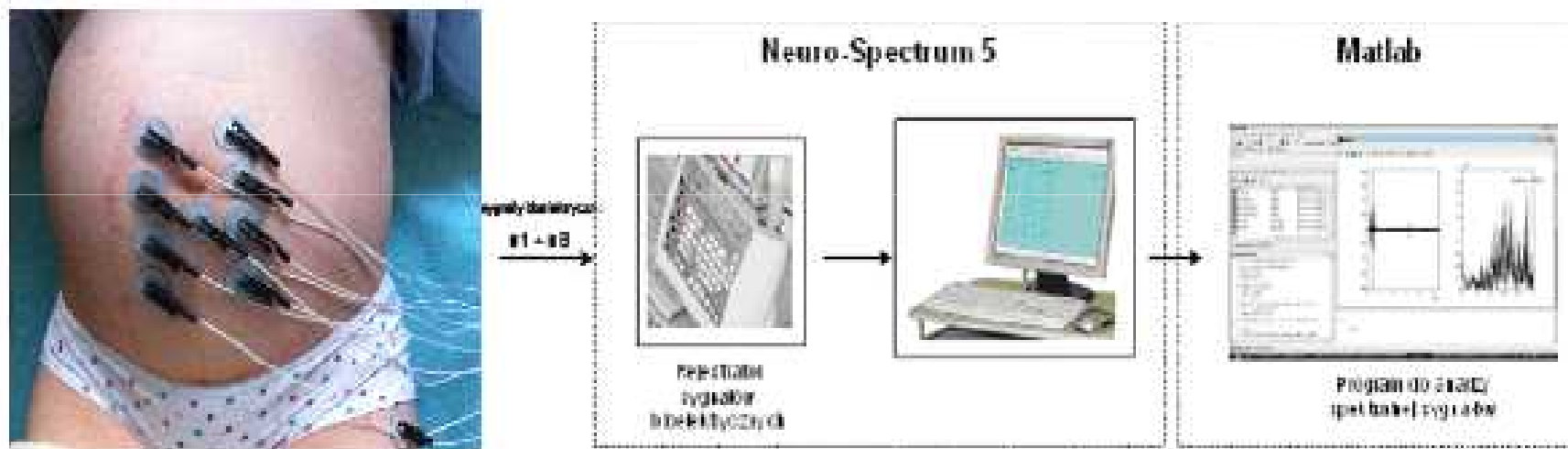
Ocena markerów porodu przedwczesnego wraz z oceną czynności skurczowej może zwiększyć skuteczność wykrywania i leczenia porodu przedwczesnego. Chemokiny odgrywają tu kluczową rolę.

Analiza biofizyczna i molekularna zagrażającego porodu przedwczesnego w fazie przedklinicznej

Ocena przydatności EHG w rozpoznawaniu zagrażającego porodu przedwczesnego.

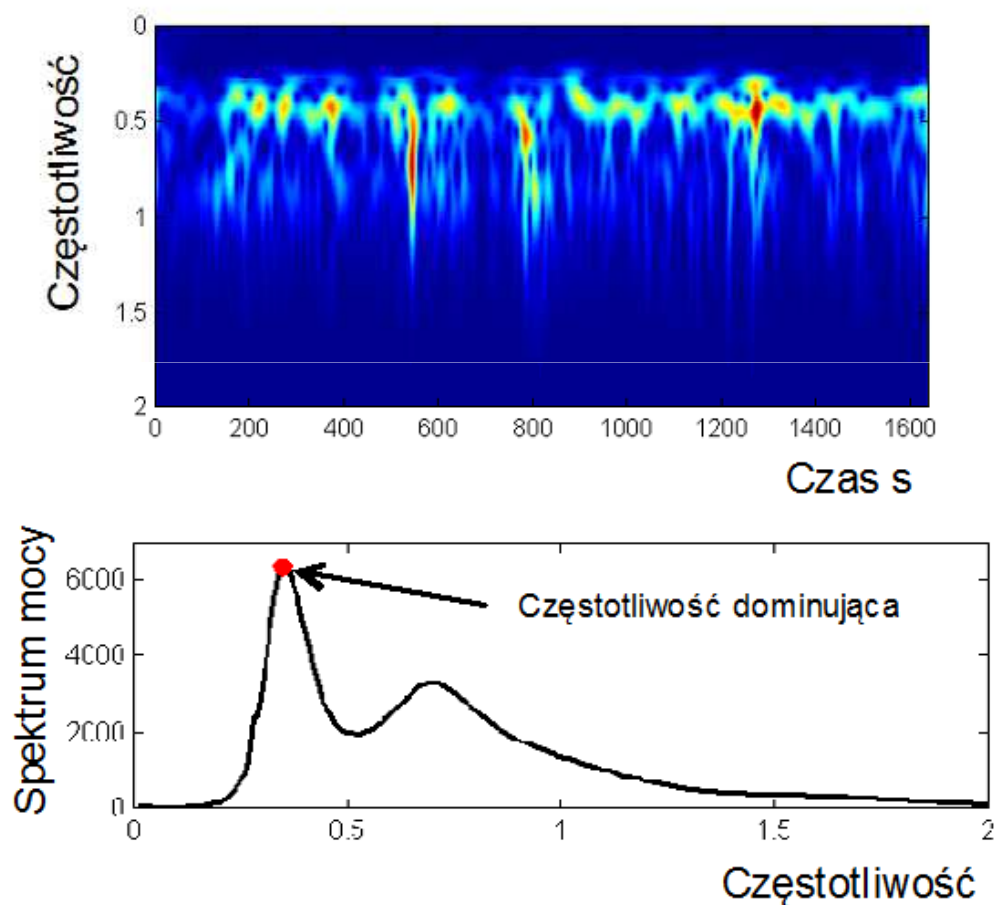
Określenie stężeń wybranych chemokin w surowicy pacjentek z porodem przedwczesnym i porównanie ich z grupą kobiet z objawami porodu przedwczesnego, które donosiły ciążę do terminu porodu.

Rejestracja i analiza sygnałów reprezentujących aktywność skurczową macicy.



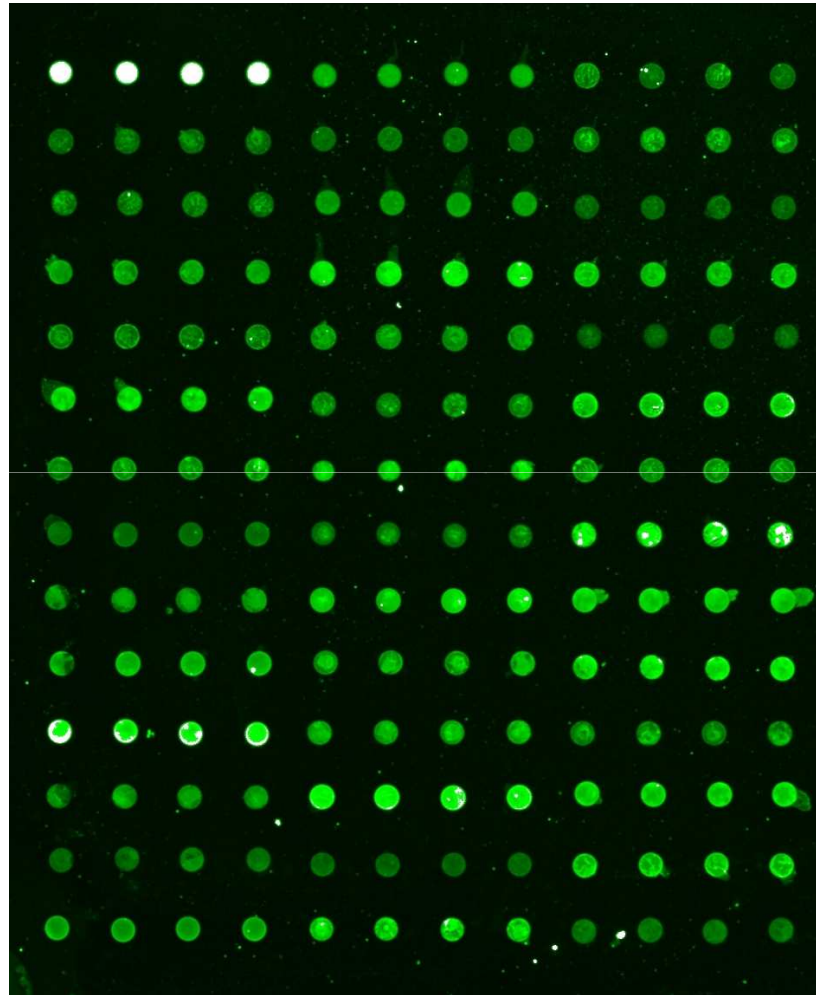
A. Lemancewicz i wsp. 2013 nieopublikowana

Reprezentacja czas-częstotliwość oraz spektrum mocy typowego sygnału EHG.



A. Lemancewicz i wsp. 2013 nieopublikowana

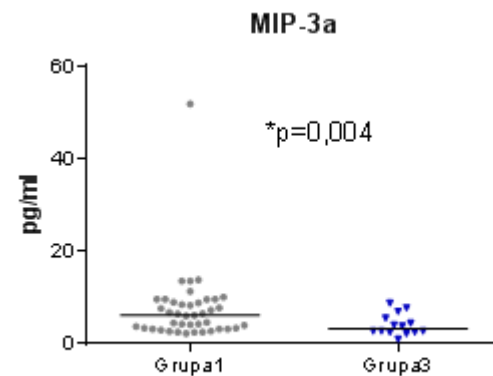
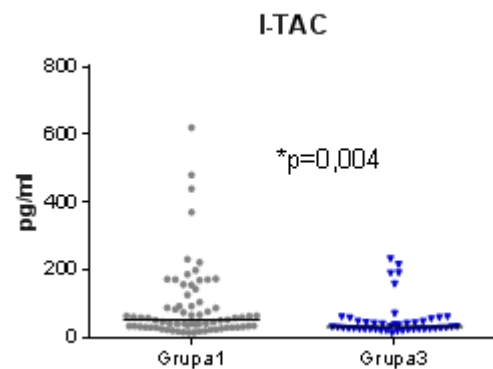
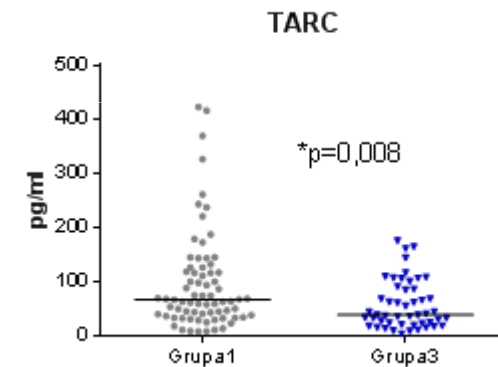
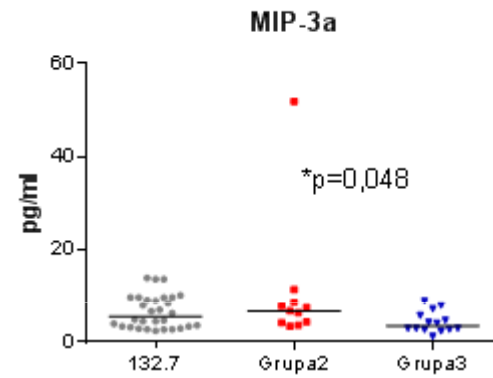
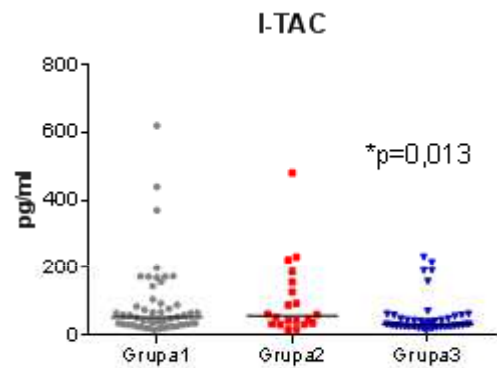
**Protein macroarray- mikromacierze białkowe.
Jednoczesna ocena 40 chemokin w zagrażającym porodzie
przedwczesnym**



[P. Laudanski i wsp Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006](#)

P. Laudanski i wsp. 2013 nieopublikowana

Stwierdzono znamienne statystycznie wyższe wartości w surowicy krwi pacjentek w porodzie przedwczesnym w porównaniu do grupy kontrolnej następujących chemokin: MIP3a, TARC, I-TAC oraz niższe HCC-4.



WNIOSKI

1. MIP3a, TARC, I-TAC, HCC-4 stanowią potencjalne markery porodu przedwczesnego.

Do tej pory nie odkryto zaangażowania wymienionych chemokin w rozpoczęcie porodu przedwczesnego.

2. Istnieje różnica w bioelektrycznej aktywności macicy pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym ze skróconą szyjką macicy, które urodziły w ciągu 7 dni od rejestracji EHG i po 7 dniach .

Leczenie farmakologiczne w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym

- Kortykosteroidy podawane antenatalnie 56.4%
- Beta mimetyki 15.8%
- Blokery kanałów wapniowych 9.9%
- Siarczan magnezu 7.8%
- Antagoniści oksytocyny 1.2%

Badania randomizowane z profilaktycznym stosowaniem leków tokolitycznych nie wykazały korzyści tej formy farmakoterapii.

- Groom i wsp. BJOG 2005
- Whitworth i wsp. Cochrane Database Syst Rev. 2008

Kortykosteroidy

kontrolowane badania kliniczne

34% zmniejszenie zespołu niewydolności oddechowej (RR 0.66, 95% CI 0.59-0.73).

46% zmniejszenia krwotoków wewnątrzkomorowych (RR 0.54, 95% CI 0.43–0.69).

31% zmniejszenie umieralności noworodków.

(RR 0.69, 95%CI 0.58–0.81).

- *The effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes-statement,* 1994; Roberts and Dalziel, 2006; Amorim et al., 1999; Fekih et al., 2002; Pattinson et al., 1999; Qublan et al., 2001

Kortykosteroidy- wg. WHO

Powszechne stosowanie kortykosteroidów do roku 2015 może spowodować obniżenie śmiertelności noworodków w skali globalnej o 40%, co oznacza 373 000 uratowanych noworodków.

Progesteron

Skuteczną metodą profilaktyczną jest podawanie progesteronu w celu przedłużenia ciąży u kobiet z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego.

Optymalna receptura podawania progesteronu oraz dawka nie zostały rozstrzygnięte.

Współczesne wytyczne oraz opinie ekspertów zalecają podawanie progesteronu dopochwowo u kobiet z ciążą pojedynczą oraz skróconą szyjką macicy.

- *Barros i wsp. BMC Pregnancy and Childbirth, 2010*
- *O' Brien i wsp. Ultrasound Obstet Gynecol 2007.*
- *Berghella V i wsp. Am Soc Ob. Gynecol.2012*

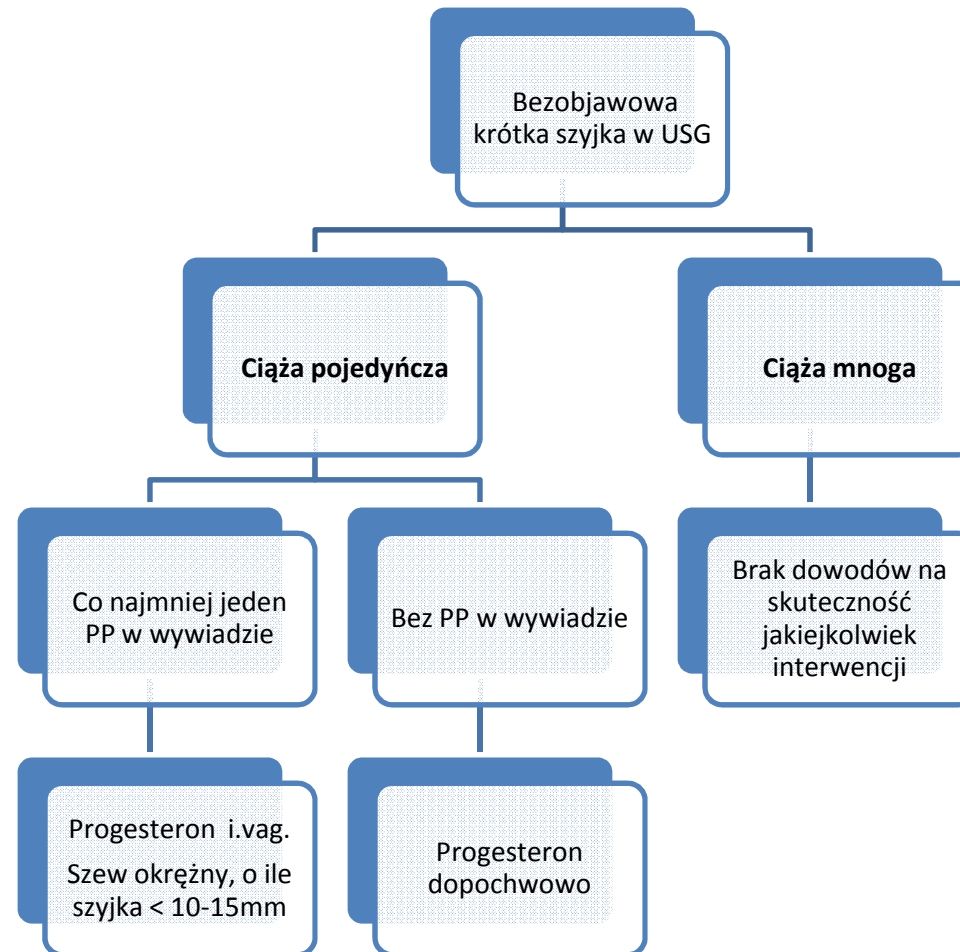
Progesteron

Metaanaliza z dostępnych badań klinicznych wskazuje, że progesteron nie zapobiega porodowi przedwczesnemu w przypadku ciąży bliźniaczej. (pooled OR 1.16, 95% CI 0.89-1.51).

Podawania progesteronu nie należy traktować jako panaceum. Analiza urodzeń przeprowadzona w 2002 roku w USA wykazała zmniejszenie ilości urodzeń wcześniaków jedynie o około 2%.

- Pertini i wsp. Obstet Gynecol 2005

Krótką szyjką macicy w II trymestrze ciąży- algorytm postępowania



ACOG Committee Opinion No.522 Obstet Gynecol 2012;

Szew okrężny

Metaanaliza 5 kontrolowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w grupie kobiet z pojedynczą ciążą, z porodem przedwczesnym w wywiadzie, przemawia za stosowaniem szwu okrężnego.

Ryzyko porodu przed 32 hbd- RR 0,66 (0,48-0.91).

- *Alfirevic i wsp. Lancet.2004*
- *Condfе-Agudello i wsp. OJOG 2013*

Pessarrium

Kontrolowane badania kliniczne sugerują korzystne efekty stosowania szyjkowego pessarium u kobiet ze skróconą szyjką macicy.

Umieszczenie okrężnych klamerek, na strukturalnie osłabionej szyjce, jest techniką wymagającą weryfikacji w dalszych badaniach klinicznych.

- Goya M i wsp. *Lancet*. 2012
- Barros i wsp. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010

Diagnostyka i leczenie bezobjawowej bakteriiurii

Kobiety ciężarne z bakterią bezobjawową powinny być leczone antybiotykami w celu zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego.

Metaanaliza 14 randomizowanych badań klinicznych porównujących leczenie antybiotykami ze stosowaniem placebo:

- - antybiotyki powodują zanik bakterii bezobjawowej (OR 0.07, CI 0.05-0.10).
- - zmniejsza się częstość występowania odmiednic. zapalenia nerek (OR 0.24, CI 0.19-0.32).
- - obniża się częstość porodów przedwczesnych (OR 0.60, CI 0.45-0.80).

Smaill i wsp. Cochrane Database Sys Rev. 2001

Odżywianie, dieta

Badania kliniczno-kontrolne oraz badania przedkliniczne wskazują, że niedożywienie zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego.

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały jednak związku pomiędzy modyfikacją diety dodatkami dietetycznymi (cynk, wapno, magnez, olej rybi), suplementacją białkami, uzupełnianiem kalorycznym diety a przedłużeniem czasu trwania ciąży lub spadkiem częstości porodów przedwczesnych.

- Bloomfield i wsp. Science 2003; Oliver i wsp. 2003
- Kramer i wsp. Cochrane Database Syst Rev 2003; Rumbold i wsp. 2005; Makrides i wsp. 2006
- Favzi i wsp. N Engl J Med. 2007

Ograniczenie wysiłku

W dużych badaniach kliniczno - kontrolnych wykazano, że praca przekraczająca 42 godz./tydz, oraz praca w pozycji stojącej powyżej 6 godz./dz, zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego.

Wpływ zmęczenia wywołanego pracą nie był dotychczas analizowany w badaniach randomizowanych.

- Saurel- Cubizolles i wsp. J Epidemiol Community Health 2004
- Berkowitz i wsp. Semin Perinatol 1995

Palenie papierosów

Palenie papierosów ma niekorzystny, zależny od dawki, wpływ na częstość porodów przedwczesnych.

Przyczyną jest wzrost częstotliwości pojawiania się takich powikłań ciąży, jak przedwczesne odklejenie łożyska, łożysko przodujące, przedwczesne pęknięcie błon płodowych oraz IUGR.

- *Shiono i wsp. JAMA 1986*
- *Laudański i wsp. Intern J Gynaecol Obstet 1991.*
- *Cnattingius i wsp. Am J Obstet Gynecol 1993*
- *Kvrklund-Blomberg i wsp. Am J Obstet Gynecol 1998*

Działania medyczne nieudowodnione

Diagnostyka i leczenie infekcji narządów płciowych

- Chlamydia i gonorrhoea
- Vaginoza bakteryjna, Ureaplasma, streptokoki grupy B (GBS)
- Trichomonaza

Leczenie chorób przyzębia

Pomiar aktywności macicy w domu

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały związku pomiędzy monitorowaniem aktywności skurczowej macicy w warunkach domowych a zmniejszeniem częstości porodów przedwczesnych.

Co więcej, monitorowanie cz. skurczowej macicy w domu zwiększa ilość wizyt ambulatoryjnych, prawdopodobieństwo interwencji położniczych oraz koszty opieki przedporodowej.

- Iams i wsp. Am J Obstet Gynecol. 1988
- Reichmann i wsp. Obstet Gynecol. 2008
- ACOG practice bulletin#31 2001

Leżenie w łóżku oraz hospitalizacja

Leżenie w łóżku często jest zalecane kobietom ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego.

Chociaż odpoczynek usprawnia przepływ matczyno-łożyskowy oraz może prowadzić do wzrostu wagi urodzeniowej płodu, nie ma dowodów, że leżenie w łóżku obniża częstość porodów przedwczesnych.

- Fox i wsp. Am J Obstet Gynecol 2009
- Sosa i wsp. Cochrane Database Syst Rev. 2004
- Scisione i wsp. Am J Obstet Gynecol 2010

Antybiotyki

W badaniach randomizowanych wykazano, że antybiotyki szerokowachlarzowe podawane kobietom bez objawów infekcji nie zapobiegają porodom przedwczesnym, mogą jednak zwiększać ryzyko dodatkowych powikłań.

- Andrews i wsp. Obstet Gynecol 2003
- Goldenberg i wsp. Am J Obstet Gynecol 2006
- Shennan i wsp. BJOG 2006
- King i wsp. Cochrane Database Syst Rev. 2009

Zwiększona opieka prenatalna

Brak opieki prenatalnej uważany jest za czynnik ryzyka porodu przedwczesnego. Nie jest jasne, czy związek ten ma charakter przyczynowy, czy też jest wypadkową innych czynników powodujących poród przedwczesny.

Wykonanie badań randomizowanych jest niemożliwe ze względów etycznych.

- Villar i wsp. N Engl J Med. 1992
- Rogers i wsp. J Adolesc Health. 1996
- Orr i wsp. Clin Obstet Gynecol. 2004
- Hobel i wsp. Clin Obstet Gynecol. 2008

Techniki wspomaganego rozrodu

Prawdopodobieństwo ciąży mnogich po ART jest 6-krotnie większe.

Strategie postępowania zmierzające do redukcji ciąży mnogich polegają na:

- - dokładnej diagnostyce niepłodności przed rozpoczęciem ART.
- - zmniejszeniu liczby zarodków przewidzianych do implantacji lub embrioredukcja.

Iams i wsp. The Lancet 2008

Romero i wsp. The Lancet 2008

Min i wsp. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2008

Rekomendacje

W zdecydowanej większości przypadków zapobieganie porodom przedwczesnym przekracza możliwości opieki położniczej.

Należy podjąć wszystkie możliwe wysiłki organizacyjne, aby wdrożyć podawanie antenatalne kortykosteroidów oraz zapewnić kobietom z zagrożonym porodem przedwczesnym transport do ośrodków perinatologicznych wyższego rzędu.



Dziękuję