

PROGESTERONUL ÎN SARCINILE MULTIPLE

Ludmila Tăutu

Catedra de Obstetrică și Ginecologie FECMF, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Progesterone in multiple pregnancy

There is no probably such an obstetrical situation like multiple pregnancy for which the premature treatment would be so vital, actual and contraversal.

In the speciality literature there are no dates referring to the justified administration of progesteron in multiple pregnancy due to corionisity.

To evaluate this problem we elaborated a prospective study in which we analysed 40 multiple monocorionic pregnancy and 40 dicorionic ones accompanied by imminence of preterm birth towards progesteron administration. In all cases we dosed the serum progesterone values at 20,25,30 weeks of gestation.

Conclusions:

1. Progesteron administration in multiple monocorionical pregnancy with preterm birth risc is justified. We established a statistical significant decrease of the premature births especially in 30-34 gestation period.
2. In dicorionical multiple pregnancy the progesteron use in management of the imminence of preterm birth is inneficient.
3. Seric progesteron values is not predicted for prematurity in multiple pregnancy.

Rezumat

Nu există probabil o altă situație obstetricală ca sarcina multiplă pentru care tratamentul prematurității să fie atât de vital, actual și contravers. În literatura de specialitate nu sunt date referitor la justificarea administrării preparatelor progesteronice în sarcinile multiple însoțite de iminență de naștere prematură în raport cu corionicitatea. Pentru elucidarea acestei probleme am elaborat un studiu prospectiv în care au fost analizate 40 de sarcini multiple monocorionice și 40 sarcini multiple dicorionice în raport cu administrarea sau nu a progesteronului. Tuturor pacientelor le-a fost dozat seric acest hormon la termenul de 20, 25, 30 săptămâni de gestație.

În concluzii:

1. Administrarea de progesteron în iminență de naștere prematură în cazul sarcinilor multiple monocorionice e justificată. Am constatat o reducere statistic semnificativă a prematurității în special în segmentul 30-34 săptămâni de gestație.
2. În sarcinile multiple dicorionice utilizarea preparatelor progesteronice în managementul iminenței de naștere prematură e ineficientă.
3. Valorile serice ale progesteronului nu sunt predictive în ce privește prematuritatea în sarcinile multiple.

Actualitatea

Multiplele cercetări nu au reușit până la urmă să elucideze mecanismele complexe ce alcatuiesc lanțul patogenic al prematurității în ce privește în special sarcina multiplă. Această incompletă cunoaștere a etiopatogeniei duce inevitabil la imposibilitatea elaborării și implimentării unei prevenții reale a nașterii premature precum și la o ineficiență relativă a metodelor terapeutice actuale. Prin urmare, marea majoritate a masurilor terapeutice ce vizează prelungirea gestației nu pot fi considerate net eficiente, iar cele ce vizează imbunatatirea prognosticului fetal nu rezolvă nici pe departe toate problemele prematurului. Conform ultimelor date (Forseca et al.,2010) administrarea de progesteron în sarcinile multiple pentru prevenirea nașterilor premature e neeficientă. Însă în nici un studiu ce a avut drept scop evidențierea eficacității progesteronului în cazul sarcinilor multiple nu s-a ținut cont de corionicitate. Sarcinile

multiple într-o proporție de 78% sunt dicorionice, diamniotice (în această categorie fiind incluse și sarcinile multiple după FIV), fiind prezente două placentă secreția progesteronică e asigurată suficient. Nu sunt însă studii în ce privește utilizarea progesteronului în sarcinile multiple monocorionice (cu o placenta).

Reeșind din cele expuse mai sus noi ne-am propus să realizăm un studiu caz-martor scopul căruia a fost de a aprecia justificarea administrării progesteronului în sarcinile multiple în raport cu corionicitatea.

Au fost selectate 80 paciente cu sarcini multiple ce fost internate la termenul de 20 săptămâni în cadrul ICȘDOMC sau a SCMNr1 Chișinău pe parcursul anului 2011. Pacientelor le-a fost dozat progesteronul seric la termenul de 20, 25 și 30 săptămâni de sarcină. Acestea au fost repartizate în patru loturi de studiu în raport cu corionicitatea și administrarea sau nu a tratamentului progesteronic:

Lotul 1 – a fost constituit din 20 paciente cu sarcini multiple monocorionice (monocorionice-monoamniotice și monocorionice-diamniotice) cărora li s-a administrat progesteron între 22 și 34 săptămâni de gestație.

Lotul II- au fost incluse 20 pacientele cu sarcini monocorionice ce nu au urmat tratament pentru iminență de naștere prematură cu progesteron între 22 și 34 săptămâni de gestație.

Lotul III și Lotul IV au fost formate din a câte 20 de paciente cu sarcini dicorionice-diamniotice, în cadrul lotul III pacientelor li s-a administrat tratament cu progesteron, iar pentru pacientelor din ultimul lot acest tratament nu a fost efectuat.

Lotul III și IV au fost formate atât din sarcini concepute spontan cât și din cele asistate în proporții egale. Tuturor pacientelor li s-a efectuat examen ultrasonografic până la 15 săptămâni de gestație pentru stabilirea exactă a corionicității și ulterior în conformitate cu ghidurile naționale sau la necesitate. Nici o pacientă nu a avut indicații pentru cerclaj pe col. Ca criterii de excludere din studiu au servit nedorința pacientei de a participa, cazurile cu oricare contraindicație de continuare a sarcinii, pacientele ce au efectuat reducere fetală.

Vârsta medie a pacientelor cu sarcini monocoriale a fost de 27 ± 3 ani, iar a celor din ultimele două loturi de $30,1 \pm 1,3$ ani. După gradul de instruire nu au fost semnalate diferențe statistice semnificative între loturi, în mediu 25% dintre paciente au fost cu studii superioare, 40% cu medii speciale, iar în 35% din cazuri pacientele au avut studii secundar profesionale. Doar o singură pacientă din lotul I avea studii medii incomplete.

În cazul pacientelor din loturile II și IV au prevalat bolnavele din mediu rural, în celelalte loturi cele din mediu urban.

Toate sarcinile au decurs cu iminență de naștere prematură. Anemie feripriva a fost deagnosticată la 92% din pacientele cu sarcini monocoriale și la 71% din cele dicoriale fără diferențe semnificative între loturi. Hipertensiunea indusă de sarcină a complicat evoluția a 37,5% din sarcinile monocorionice fiind constatate la 7 paciente din lotul I (35%) și la 8 (40%) din lotul II. Această entitate nozologică a fost diagnosticată doar în 17,5% în cazul sarcinilor dicorionice, la 4 (20) paciente din lotul III și la 3 (15%) din ultimul lot.

Au fost semnalate trei cazuri de placenta previa două în primele două loturi de studiu și un caz în lotul IV. Rata producerii progesteronului a fost determinată prin intermediul testelor imunofermentative. Astfel la termenul sarcinii de 20 - 21 săptămâni valorile serice ale progesteronului în lotul I și lotul III au fost cuprinse între 1490 și 2000 nmol/l. La același termen de gestație în cazul pacientelor din lotul II și lotul IV valorile progesteronului au fost semnalate a fi cuprinse între 250-500 nmol/l.

La termenul de gestație de 25-26 săptămâni valoarea progesteronului seric a fost de 2000-2980 nmol/l în cazul pacientelor supuse tratametului cu preparate de progesteron și de 500-750 nmol/l în cazul pacientelor ce nu au urmat acest tratament.

La termenul de 30 săptămâni de gestație pacientele ce utilizau progesteron zilnic aveau valori serice ale acestuia de 3000-4200nmol/l. La același termen în loturile II și IV valorile serice ale acestui hormon erau cuprinse între intervalul de 570 - 1000 nmol/l.

Am constatat că în 4 cazuri, trei dintre care semnalate în lotul IV de studiu și unu în lotul trei contracțiile uterine au debutat în prezența a valori ridicate a progesteronului, în toate cazurile nașterea survenind până la 32 săptămâni de gestație. Prin urmare valorile acestui hormon nu pot fi predictive în cazul nașterilor premature. Acest lucru după părerea noastră se explică și prin implicarea ponderii receptorilor progesteronici în determinismul nașterii.

Cu toate acestea rolul progesteronului în prevenția nașterilor premature e incontestabil. Luând în considerație că jumătate din pacientele din loturile cu sarcini dicorionice au născut la termen, iar administrarea de progesteron nu a micșorat ponderea nașterilor premature considerăm că administrarea acestuia la acest contingent de paciente e nejustificată (vezi fig.1).

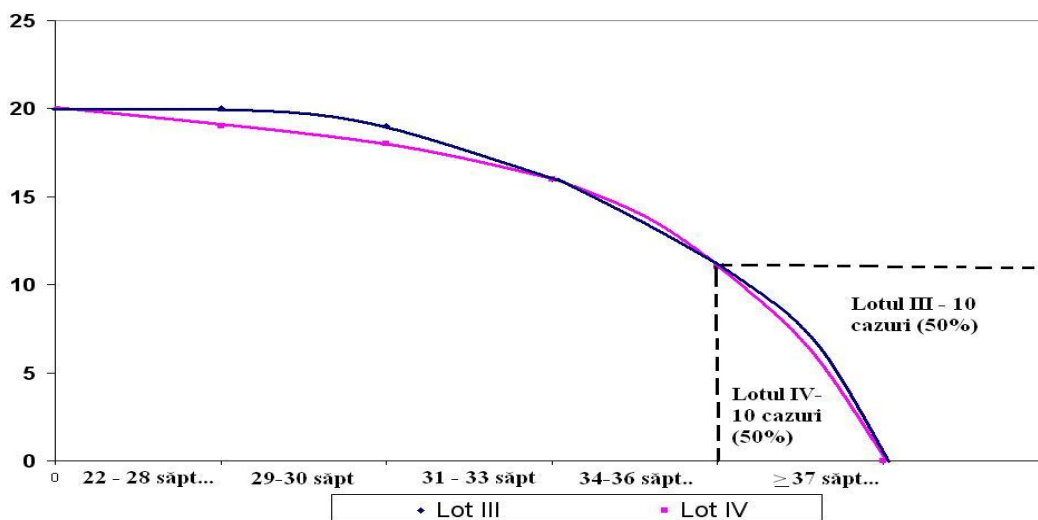


Fig. 1. Representarea grafică a termenului finisării sarcinilor multiple dicorionice în raport cu administrarea sau nu a progesteronului.

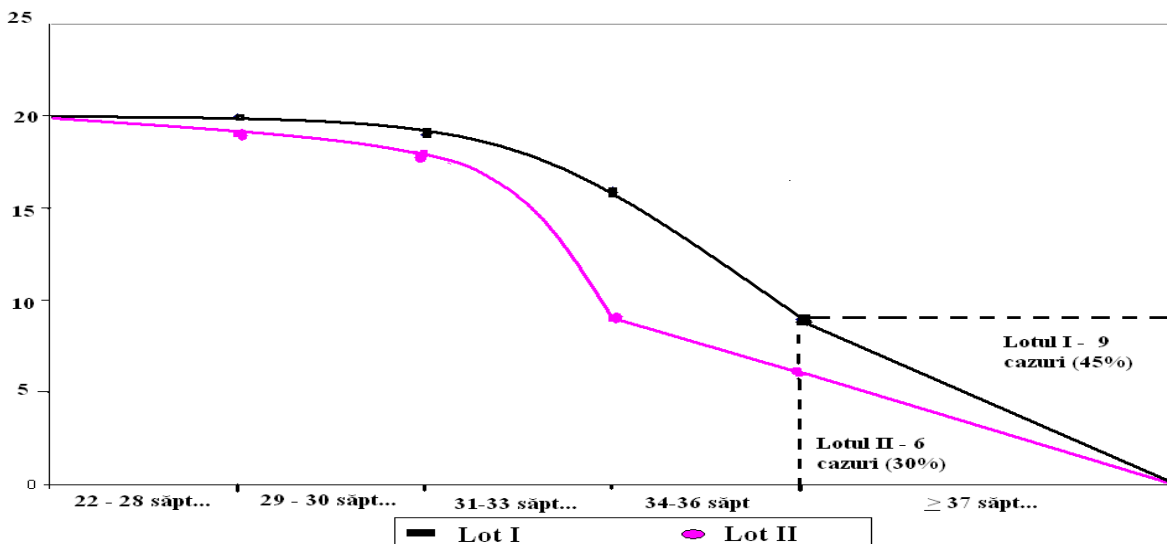


Fig.2. Fig. 1. Representarea grafică a termenului finisării sarcinilor multiple monocorionice în raport cu administrarea sau nu a progesteronului.

În ce privește loturile cu sarcini monocoriale am constatat o reducere a prematurității în cazul pacientelor supuse tratamentului cu progesteron începând cu 30 săptămâni de sarcină, astfel în cât au născut la termen cu 15% mai multe femei din lotul 1 față de cele din lotul II.

Concluzii

1. Administrarea de progesteron în iminență de naștere prematură în cazul sarcinilor multiple monocorionice e justificată. Am constatat o reducere statistic semnificativă a prematurității în special în segmentul 30-34 săptămâni de gestație.
2. În sarcinile multiple dicorionice utilizarea preparatelor progesteronice în managementul iminenței de naștere prematură e inefficientă.
3. Valorile serice ale progesteronului nu sunt predictive în ce privește prematuritatea în sarcinile multiple.

Bibliografie

1. Ruben J. Kuon., Shao-Qing Shi., Holger Maul et alt., Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, to route of administration, and the vehicle., *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*, 2010. *www.AJOG.org*.
2. Dan Farine, MD, Toronto ON., William Robert Mundle et alt, *The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth.*, No. 202., 2008.
3. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
4. Tamas Zakar, M.D., Ph.D., and Sam Mesiano, Ph.D. How Does Progesterone Relax the Uterus in Pregnancy?., *The New England Journal of Medicine.*, march 10, 2011.
5. Renthall NE, Chen CC, Williams KC, Gerard RD, Prange-Kiel J., Mendelson CR. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:20828-33.
6. Brabletz S, Brabletz T. The ZEB/miR-200 feedback loop — a motor for cellular plasticity in development and cancer?., *EMBO (European Molecular Biology Organization) Rep* 2010;11:670-7.
7. Madsen G, Zakar T, Ku CY, Sanborn BM, Smith R, Mesiano S. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1010-3.
8. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9.
9. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357(5):454-61.
10. Hui D, Liu G, Kavuma E, Hewson SA, McKay D, Hannah ME. Preterm labour and birth: a survey of clinical practice regarding use of tocolytics, antenatal corticosteroids, and progesterone. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(2):117-30.
11. Mackenzie R, Walker M, Armson, A, Hannah, ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1234-42.
12. American College of Obstetricians and Gynecologist. Use of progesterone to reduce preterm birth: ACOG committee opinion No. 2919. *Obstet Gynecol* 2003;
13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.

14. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-96.
15. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994;62:485-90.
16. Серов В.Н., Стражаков А.Н., Маркин С.А., Практическое Акушерство - Руководство для Врачей., Москва., 1989.
17. Northen AT, Norman GS, Anderson K, et al National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network: follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007;110:865-72.
18. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman A, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-61.
19. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2007;56:1-103.
20. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Современные методы лечения при преждевременных родах., *Российский Вестник Акушера-Гинеколога* 2., ст. 29-34., 2009.
21. Farine D, Mundle WR, Dodd J. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:67-71.
22. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:58-63.
23. Alan Thevenet N. Tita, MD, PhD; Dwight J. Rouse, MD, MSPH Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.,2009.

ROLUL CERCLAJULUI COLULUI UTERIN ÎN MANAGEMENTUL SARCINILOR MULTIPLE

Veaceslav Moșin, Ludmila Tăutu, Aliona Bogdan

Catedra de Obstetrică și Ginecologie FECMF, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The role of cervical cerclage in the management of multiple pregnancy

Our purpose was to determine the justification of the cervical cerclage for patients with multiple pregnancy and sonographic short cervix. To achieve this goal we analyzed all multiple pregnancies with cervical cerclage that took place in the Municipal Clinical Hospital No. 1 during 2008-2010. In this study a group with singleton pregnancies was formed. We established the incidence of cervico-isthmic insufficiency in multiple pregnancy and the evolutions of these pregnancies and perinatal outcomes.

We established that:

1. The cervical cerclage is justified in multiple asymptomatic pregnancies in which ultrasonographically a shortening of the uterine cervix equal or less than 25mm is determined. In case of singleton pregnancy this procedure is applied only in 15mm or less length of the cervix in an association with miscarriage and preterm birth anamnesis.