

# נפילתם ותחייתם של תכשירי הפרוגסטרון במניעת לידה מוקדמת

תקציר

מעין גליכוכב

רון מימון

יפעת וינר

חטיבת נשים ויולדות, מרכז רפואי שמיר  
(לשעבר אסף הרופא), צריפין, מסונף  
לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת  
תל אביב

לידה מוקדמת מערבת כ-7.4% מלידות החי בישראל ומהווה מעל 85% מהגורמים לתחלואה והתמותה בילודים. ללידה מוקדמת גורמי סיכון רבים, ביניהם לידה מוקדמת בעבר, התקצרות של צוואר הרחם במהלך ההיריון, טיפולים בצוואר הרחם, מומי רחם, ריבוי מי שפיר, הפרעה בגדילה התוך רחמית, רעלת היריון, היריון מרובה עוברים ועוד.

פרוגסטרון הוא הורמון חיוני בתהליך ההפריה ומעורב בהסדרה של המחזור החודשי, בהשרשה ובשימור ההיריון, ומיוחסים לו תפקידים רבים נוספים, ביניהם שימור "הרוגע של הרחם" (quiescence) ודיכוי תגובה דלקתית.

במסגרת תפקידיו השונים, נחקר הפרוגסטרון רבות כטיפול למניעת לידה מוקדמת עוד מהמחצית השנייה של המאה הקודמת ונבדק בצורות נטילה שונות, בעיקרן זריקה תוך שרירית ונטילה תוך לדנית (נרתיקית).

בעבר, הומלץ לנשים עם אנמנזה של לידה מוקדמת על נטילת פרוגסטרון לתוך השריר אחת לשבוע משבוע 16 ועד לשבוע 36 או עד הלידה לו תתרחש לפני כן. בשנים האחרונות, בנשים שלהן נמדד בעל שמע אורך צוואר הרחם מתחת ל-25 מ"מ בין השבועות 18-24, הומלץ על טיפול בפרוגסטרון לדני.

מחקרים הראו, כי הטיפול בזריקה לתוך השריר או בתכשיר הלדני מפחית היארעות לידה מוקדמת כאשר ניתן בהוריה ראויה. התכשיר לתוך השריר, שניתן אחת לשבוע, היווה חלופה נוחה בנשים שהעדיפו טיפול זה על פני שימוש יומיומי בתכשיר לדני.

מובאת סקירת ספרות עדכנית הבוחנת את הטיפול בפרוגסטרון למניעת לידה מוקדמת, יתרונות וחסרונות התכשירים השונים ואתגרי העתיד.

מילות מפתח: לידה מוקדמת; צוואר הרחם; פרוגסטרון; היריון.

Keywords: Progesterone; Preterm labor; Uterine cervix; Pregnancy.

## הקדמה

לידה מוקדמת מוגדרת כלידה לפני שבוע 37 ומהווה סיכון מייילדותי. שיעור של כ-7.4% מהלידות בישראל הן מוקדמות [1], 70%-80% מהן עצמוניות והשאר בהוריה רפואית (יזומה). למרות שהלידות המוקדמות מהוות פחות מ-10% מהלידות, שיעורי התמותה וסיבוכי הפגות מלידה מוקדמת הם מעל ל-85%. לפיכך, נושא זה נחקר שנים רבות ומציב אתגר עבור אנשי מקצוע רבים. בספרות מוכרים גורמי סיכון רבים ללידה מוקדמת, אשר את חלקם ניתן למנוע על ידי זיהוי מוקדם וטיפול מתאים. בין הגורמים השכיחים נזכרת: לידה מוקדמת בעבר [2, 3], עם סיכון הישנות של 15%-30% [4, 3].

לידה מוקדמת יזומה מהווה אף היא גורם סיכון

משמעותי ללידה מוקדמת, כיוון שחלק מההוריות עלולות להישנות, כגון: רעלת היריון, הפרעה בגדילה תוך רחמית, היפרדות שליה, שליית פתח וכדומה. סיבות נוספות תוארו במצבים של היריון מרובה עוברים, טיפולים בצוואר הרחם בעבר (כגון קוניזציה), מומים של הרחם, מחלות כרוניות של האם, טיפולי פוריות, זיהומים, גזע שחור, גורמים גנטיים, גיל צעיר/מבוגר, עישון, צריכת סמים, תת תזונה, מצב סוציאקונומי נמוך וסיבות שמקורן בעובר כגון ריבוי מי שפיר, מומים מולדים ועוד [3]. נשים עם קיצור צוואר הרחם בבדיקת על שמע נמצאות אף הן בסיכון מוגבר ללידה מוקדמת [3]. מקובל להתייחס לאורך של 25 מ"מ ומטה הנמדד באמצע ההיריון כצוואר רחם מקוצר. על כן, האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה ממליץ למדוד בעל שמע את אורך צוואר הרחם כבדיקת סקר במהלך

טבלה 1: תכשירי פרוגסטרון, צורת מתן והוריות שונות

תכשיר פרוגסטרון	לתוך השריר	לדני	פומי
שמות	Hydroxyprogesterone caproate, Progesterone retard	Crinone, Endometrin, Utrogestan, Gestone	Duphastone
צורות מתן	זריקה תוך שרירית	קפסולות, ג'ל	קפסולות
מינון	250 מ"ג אחת לשבוע	100-200 מ"ג פעם-פעמיים	10 מ"ג תלוי באינדיקציה
הוריות	מניעת לידה מוקדמת (בעיקר עם סיפור עבר של לידות מוקדמות) תמיכה לוטאלית	מניעת לידה מוקדמת (בעיקר עם תעלת צוואר הרחם קצרה). תמיכה לוטאלית	הפלה מאיימת תמיכה לוטאלית אמנוריאה דימום רחמי אבנורמלי
יתרונות	ניתן אחת לשבוע	השפעות לוואי מעטות	נטילה לתקופה קצובה
חסרונות	השפעות לוואי מערכתיות כאב מקומי	נטילה יומית	השפעה מערכתית

של המאה הקודמת, בעקבות מחקרים שנערכו בכבשים. במחקרים הללו, הודגמו עלייה של ACTH והופעת צירים שעות ספורות לפני הלידה, עם חסימת הקולטנים לפרוגסטרון ברחם וכיווץ של המיומטריום [25]. בנשים לא נצפו תהליכים דומים, ולכן אין כנראה מעורבות של נסיגה ברמות פרוגסטרון בתחילת תהליך הלידה. אצלן, בדומה למרבית הפרימטים, רמות הפרוגסטרון בדם נשארות יציבות והמנגנון המוביל לתחילת הלידה שונה [25]. קיימות צורות נטילה שונות לרבות נטילה פומית, תוך שרירית ולדנית (קפסולות, ג'ל) (טבלה 1).

סקירת המערכות המאוחרת [5].

קיימת ספרות ענפה בנושא מניעה של לידה מוקדמת על רקע לידה מוקדמת בעבר וקיצור של צוואר הרחם באמצעות נטילת פרוגסטרון [2,3,6-20], הנחת תפר צווארי או שימוש בהתקן פסארי. אולם, נושא זה עדיין שנוי במחלוקת לגבי חלק מהטיפולים וההתוויות. בסקירת ספרות זו מובאים המאמרים העיקריים והעמדות השונות בנוגע לטיפול בפרוגסטרון למניעת לידה מוקדמת בהריונות יחיד.

## פרוגסטרון

פרוגסטרון "הורמון ההיריון" הוא סטרואיד אנדוגני, המעורב בתהליך ההפריה, המחזור החודשי, ההשרשה ובשימור ההיריון. הפרוגסטרון מיוצר על ידי הגופיף הצהוב עד שבוע 10 לערך ולאחר שלב של ייצור משותף ע"י הגופיף הצהוב והשלייה בשבועות 7 עד 10, נעשית השליה המקור המרכזי לייצורו ורמתו עולה באופן משמעותי בדם האימהי תוך נסיגת הגופיף הצהוב סביב שבוע 9 [21]. בשלבי ההיריון המוקדמים, רמות  $\alpha$ -hydroxyprogesterone תוצר פירוק פרוגסטרון, עולות ועד שבוע 10 חוזרות לרמות הבסיס. סביב שבוע 32 מתרחשת עלייה שנייה והדרגתית יותר, ורמתו נותרת גבוהה [22,23]. הפרוגסטרון פועל במספר מנגנונים, לרבות תמיכה לוטאלית, ויסות מערכת החיסון האימהית ודיכוי התגובה לאנטיגנים העובריים וע"י כך מניעת דחייה אימהית של הטרופובלסט [23], דיכוי התגובה הדלקתית, הפחתת התכווצויות ברחם, שיפור זרימת הדם רחם-שליה [24], עידוד קולגנוליזיס בצוואר הרחם [22] ועוד. כהורמון סטרואיד, מצוי הפרוגסטרון בשיווי משקל דינאמי עם אסטרוגן על השליטה בפעילות הרחם. הפרוגסטרון שומר על הרוגע בשריר הרחם (quiescence) [22] ומפחית תגובה דלקתית ברחם ובצוואר הרחם, כך שיש פחות קיצור ופתיחה שלו [6,3]. פרוגסטרון ניתן מזה עשרות שנים במגוון הוריות, ביניהן, תמיכה לוטאלית בטיפולי פוריות, חשד להפלה ומניעת לידה מוקדמת (טבלה 1).

## פרוגסטרון לתוך השריר

המחקר הגדול הראשון שפורסם בשנת 2003, מצוטט רבות ועסק ביעילות הפרוגסטרון לתוך השריר, נערך על ידי Meis וחב' [2]. מחקר אקראי זה כלל 19 מרכזים רפואיים בארה"ב. במחקר נכללו 463 נשים עם אנמנזה של לידה מוקדמת בעבר, אשר סווגו לשתי קבוצות: האחת טופלה בפרוגסטרון לתוך השריר מסוג 17  $\alpha$ -hydroxyprogesterone (בשמו המסחרי "MAKENA") והשנייה בזריקות אינבו (פלצבו). שתי הקבוצות טופלו אחת לשבוע משבוע 16-20 עד שבוע 36 או עד הלידה אם התרחשה קודם. במחקר הודגמה ירידה משמעותית בשכיחות לידה מוקדמת לפני שבוע 37 (36.3% לעומת 54.9%), לפני שבוע 35 (20.6% לעומת 30.7%) ולפני שבוע 32 (11.4% לעומת 19.6%). כמו כן, בקרב הילודים נצפו פחות אירועים של דם מוחי תוך חדרי (Interventricular hemorrhage), פחות דלקת נמקית של המעי (Necrotizing enterocolitis) ופחות צורך בסיוע בחמצן לאחר הלידה. מחקר זה חולל מהפך ובעקבותיו נשים רבות טופלו בפרוגסטרון קפסולות לתוך השריר במינון 250 מ"ג אחת לשבוע למניעת לידה מוקדמת חוזרת.

בקריאה ביקורתית של המאמר ניתן לראות, שקבוצת האינבו הכילה הרבה יותר נשים עם יותר מלידה מוקדמת אחת בעבר בהשוואה לקבוצת הטיפול. נתון זה הגדיל כפי הנראה את הסיכון ללידה מוקדמת בקבוצה זו. כמו כן, לא הוכחה ירידה בדימום המוחי התוך חדרי בדרגות 3,4 החמורות יותר בין הקבוצות. מחקרים אחרים לא הוכיחו שיפור בתוצאים המיילדותיים מבחינת RDS, IVH, NEC

## פרוגסטרון כטיפול למניעת לידה מוקדמת

הבנת מנגנון פעולת הפרוגסטרון החלה בשנות ה-60-70

בעקבות מחקר זה עלו שאלות לגבי ההבדלים בין מחקר ה-PROLONG לבין המחקר המקורי [2]. מהמסקנות עולה כי אוכלוסיות המחקרים היו שונות. במחקר המקורי נכללה אוכלוסייה בסיכון גבוה ללידה מוקדמת מבחינת גזע, מוצא אתני, מצב משפחתי, עישון, צריכת סמים, וכן אנמנזה של יותר מלידה מוקדמת אחת בעבר וכולה הייתה מארה"ב. לעומת זאת, במחקר הנוכחי האוכלוסייה הייתה בסיכון נמוך בכל מאפיינייה ורק כרבע מהמשתתפות היו מארה"ב. ביתר המדינות שיעור הנשים עם ריבוי לידות מוקדמות בעבר היה נמוך בהרבה.

בעקבות מחקר ה-PROLONG [10], פורסמו בשנת 2019 תגובות של הגופים המרכזיים בתחום. האיגוד האמריקאי למזון ותרופות (FDA) המליץ להוציא משימוש את הפרוגסטרוון לתוך השריר [27]. החברה לרפואת האם והעובר (SMFM) [28] המשיכה להמליץ להציע לנשים עם לידה מוקדמת בעבר בהיריון יחיד טיפול בפרוגסטרוון קפואט לתוך השריר. האיגוד האמריקאי למיילדות וגינקולוגיה (ACOG) ממשיך להמליץ על הטיפול בפרוגסטרוון לתוך השריר למניעת לידה מוקדמת בנשים עם לידות מוקדמות ספונטניות בעבר [29]. על פי, יש להציע טיפול זה כטיפול מונע תוך שקלול העדפות האישה, המשאבים והדרך שבה הטיפול יינתן. האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה מאשר טיפול בפרוגסטרוון לתוך השריר [4]. על פי נייר העמדה הישראלי לטיפול בלידה מוקדמת ו/או מניעתה, ניתן לשקול זאת בנשים עם לידה מוקדמת בעבר. אולם יש לסייג זאת בהתייחס למחקר ה-PROLONG [10], אשר שלל את יעילותו של טיפול זה ומהז הנושא שנוי במחלוקת.

### פרוגסטרוון לדני

בשנת 2003 פורסם מחקרם של Fonseca וחב' [6] שבמסגרתו נבחן הטיפול בפרוגסטרוון לדני למניעת לידה מוקדמת בנשים בסיכון גבוה. בעבודה נכללו 142 נשים עם אחד מגורמי הסיכון: לידה מוקדמת ספונטנית בעבר, תפר צווארי מניעתי ועיוות (מלפורמציה) של הרחם. הן טופלו בפרוגסטרוון לדני 100 מ"ג אחת ליום משבוע 24 עד 34. בין יתר מסקנות העבודה נצפתה ירידה משמעותית בלידה המוקדמת לפני שבוע 37 (14% לעומת 29%) ולפני שבוע 34 (3% לעומת 19%). במחקר נוסף של Fonseca וחב' [11], נבדקה יעילות הפרוגסטרוון הלדני בקפסולות בתת קבוצה של נשים עם צוואר רחם מקוצר. קבוצת המחקר כללה כ-25,000 נשים עם מדידת אורך צוואר הרחם בשבוע 22 לערך. בקרב 1.7% (413 נשים) נצפה אורך של 15 מ"מ ומטה ו-250 מתוכן סווגו באקראי לשתי קבוצות: פרוגסטרוון לדני ואינבו (פלצבו) משבוע 24 עד 34. בקבוצת הטיפול בפרוגסטרוון נצפתה ירידה של 44% בשיעור הלידה המוקדמת לפני שבוע 34 (19.2% בהשוואה ל-34.4%). לא הייתה ירידה מובהקת בתחלואה של הילוד. במחקר של Hassan וחב' [12] נבחנה היעילות של פרוגסטרוון לדני בג'ל בנשים עם צוואר רחם מקוצר. מחקר בינלאומי זה כלל נשים בהיריון יחיד שתועדו עם צוואר רחם מקוצר של 10-20 מ"מ בשבועות 19+0 - 23+6.

וכדומה. Dodd וחב' [3] סקרו במחקרם משנת 2006 את כל המאמרים שבדקו טיפול בפרוגסטרוון לתוך השריר ולתוך הלדן למניעת לידה מוקדמת. הם סיכמו, כי חלה ירידה בשיעור הלידות המוקדמות ובשיעור הילודים במשקל נמוך מ-2,500 גרם, אך אין הפחתה בתמותת הילוד (נאוגטלית), בממצאים של האם בכלל או בממצאים בילוד, למעט המחקר של Meis וחב' [2].

במהלך השנים פורסמו מספר מחקרים על הטיפול בפרוגסטרוון לתוך השריר ומניעת לידה מוקדמת. הדעה הרווחת הייתה, כי בנשים עם לידה מוקדמת בעבר מומלץ לטפל בפרוגסטרוון זה (MAKENA) אחת לשבוע משבוע 16 עד 36. עם העלייה בהוריה זו, עלה המחיר בארה"ב מ-15 דולר ל-450 דולר למנה (בישראל טיפול זה נותר זול יחסית). למעט העלות, יש גם השפעות לוואי לטיפול הפרוגסטרוון השונים. בפרוגסטרוון לדני הן קלות יחסית וכוללות ריבוי הפרשות ורגישות יתר. אולם בפרוגסטרוון לתוך השריר ייתכנו כאב מקומי, אלרגיה, כאבי ראש,

■ בעבר ניתן טיפול מונע ללידה מוקדמת בפרוגסטרוון לתוך השריר בנשים עם לידה מוקדמת בעבר ובפרוגסטרוון לדני (נרתיקי) בנשים עם צוואר רחם מקוצר באמצע השליש השני.

■ לנוכח מחקרים סותרים בנושא, כיום הנושא שנוי במחלוקת ולא הוכחה בספרות יעילות ברורה לאף אחד מהטיפולים הללו. כמו כן, הטיפול ניתן לזמן ממושך בהיריון וכרוך בהשפעות לוואי ובהוצאה כספית.

■ יש להעלות אפשרויות טיפול נוספות למניעת לידה מוקדמת, ונושא זה ככל הנראה יעסיק את החוקרים בתחום עוד שנים רבות.

הפרעות עיכול, שיעול, רגישות בשדיים ואף מצב של מורסה מקומית ודלקת ריאות אאוזינופילית חדה (אקוטית) [3]. תופעה אפשרית נוספת של הטיפול בפרוגסטרוון משני הסוגים היא השפעה על מטבוליזם הגלוקוזה וחלק מהעבודות שהתפרסמו הראו עלייה בערכים הפתולוגיים בהעמסת סוכר ואף סיכון מוגבר לסוכרת היריון [26].

לנוכח מגבלות המחקר של Meis וחב' [2], התייקרות התכשיר והשפעות הלוואי שדווחו, הוחלט לבצע מחקר דומה למחקר המקורי [2] עם מדגם גדול יותר, ללא הבדלים במאפייני הקבוצות וכך לבחון שנית את יעילות הפרוגסטרוון לתוך השריר.

בשנת 2019 פורסם מחקר ה-PROLONG בראשות Blackwell [10]. מחקר בינלאומי, רב מרכזי, אקראי שכלל 1700 נשים בהיריון יחיד עם היסטוריה של לידה מוקדמת. המחקר השווה בין זריקות פרוגסטרוון תוך שריריות לפלצבו אחת לשבוע משבוע 16-20 ועד שבוע 36. תוצאותיו היו משמעותיות ומובהקות סטטיסטית והראו כי לא נצפו ירידה בלידה מוקדמת לפני שבוע 35, תחלואה בילוד או מוות של עובר או ילוד בקבוצת הפרוגסטרוון.

## פרוגסטרון לתוך השריר בהשוואה לפרוגסטרון לדני?

הספרות עד כה מצביעה על כך שיש פחות לידות מוקדמות בנשים עם צוואר רחם מקוצר ללא אנמנזה של לידה מוקדמת, אשר טופלו בפרוגסטרון לדני. בנשים עם אנמנזה של לידה מוקדמת, עוד לא ברורה עדיפות הטיפול בתכשיר מסוים. עד שנת 2019, מקובל היה לטפל בנשים עם צוואר רחם מקוצר, ללא לידה מוקדמת בעבר בפרוגסטרון לדני. בשנים האחרונות מספר עבודות השוואתיות בין צורות הנטילה [16-20]. שתיים הראו יתרון לפרוגסטרון הלדני מבחינת הלידות המוקדמות ומיעוט השפעות הלוואי [17, 18], ואילו שלוש הראו יעילות דומה [16, 19, 20].

בשנת 2017 פורסמה מטא-אנליזה של Saccone וחב' [7], שכללה שלושה מחקרים אקראיים שהשוו בין פרוגסטרון לדני לפרוגסטרון לתוך השריר בנשים עם היריון יחיד ולידה מוקדמת בעבר. נצפה שיעור נמוך יותר של לידה מוקדמת לפני שבוע 34 ו-32 ונצפו פחות אשפוזי טיפול נמרץ לילודים בקבוצת הפרוגסטרון הלדני. לא היו הבדלים משמעותיים בלידה המוקדמת לפני שבועות 24, 28 ו-37. כמו כן, היו משמעותית פחות השפעות לוואי בפרוגסטרון הלדני. לפיכך, נראה היה שלפרוגסטרון הלדני יעילות עדיפה בנשים הרות עם אנמנזה של לידה מוקדמת. אולם בהמשך פורסם מחקר נוסף ששוב העמיד בספק את היתרון של הפרוגסטרון הלדני.

בשנת 2020 פרסמו Choi וחב' [16] עבודה שכללה מחקר אקראי ומטא-אנליזה. המחקר הקליני כלל נשים עם לידה מוקדמת בעבר ונשים עם צוואר רחם מקוצר, והן סווגו לקבוצת טיפול בפרוגסטרון לדני וקבוצת טיפול בפרוגסטרון תוך שרירי. לא היה הבדל בשיעורי הלידות המוקדמות, וכן נצפתה היענות נמוכה יותר בקבוצת הפרוגסטרון הלדני (91.4% לעומת 95.3%). במטא-אנליזה לא נצפה הבדל בשיעור הלידה המוקדמת. אם כן, אין הכרעה בנושא יעילות שני הטיפולים. ככל הנראה הטיפול יעיל, אך לא ברור למי עליונות. לפרוגסטרון התוך שרירי יתרון בתדירות המתן וייתכן שהיענות מוגברת לטיפול, ואילו ללדני מיעוט השפעות לוואי.

## פרוגסטרון והיריון תאומים

הריונות תאומים מאופיינים בסיכון יתר ללידה מוקדמת עד פי עשרה מהיריון יחיד [30]. מחקרים שבחנו מתן פרוגסטרון לדני למניעת לידה מוקדמת בתאומים, ביניהם המחקר של Rehal וחב' [30], לא הראו יעילות טיפולית. אולם תיתכן השפעה חיובית בתת קבוצה עם אורך צוואר רחם קצר מ-30 מ"מ. מחקר זה לא הראה תועלת ואף נצפתה השפעה שלילית של הטיפול על משך ההיריון ביתר הקבוצות [30]. ייתכן שהמנגנונים לתחילתה של לידה מוקדמת בהריונות יחיד כמו גם המינגונים הניתנים למניעתה אינם תואמים הריונות תאומים [30].

הן סווגו לשתי קבוצות שבהן ניתן פרוגסטרון לדני בג'ל לעומת אינבו אחת ליום בשבועות 23+6 עד 36+6 או עד פקיעת קרומים או עד הלידה אם חלו קודם. בקבוצת הטיפול נצפתה ירידה של 45% בלידות לפני שבוע 33 (8.9% מול 16.1%). בקבוצה זו הודגמה בנוסף גם ירידה בלידות לפני שבועות 28 ו-35, RDS, תמותה או תחלואה של הילוד ומשקלי ילודים מתחת ל-1,500 גרם.

מטא-אנליזה שפורסמה על ידי Romero בשנת 2012 [13], הראתה ירידה משמעותית בשיעור הלידות המוקדמות לפני שבוע 35, 33 ו-28 בקבוצת הטיפול בפרוגסטרון לדני. כמו כן, נצפתה ירידה בשיעור ה-RDS, תחלואה ותמותת ילודים, משקל לידה מתחת ל-1,500 גרם, אשפוז בטיפול נמרץ ילודים וצורך בהנשמה מלאכותית. אם כן, הספרות עד כאן מראה שפרוגסטרון לדני יעיל למניעת לידה מוקדמת בהוריה של קיצור צוואר הרחם. בשנת 2016 פורסם מחקר ה-OPTIMUM אשר הטיל ספק בהנחה זו. הוא נערך על ידי Norman וחב' [8] וכלל 1,228 נשים ממספר מרכזים רפואיים באנגליה ושוודיה. נשים עם לידה מוקדמת בעבר בשבוע 34 ומטה, צוואר רחם מקוצר ומבחן פיברונקטין חיובי עם אנמנזה של לידה מוקדמת / הפלה מאוחרת / ירידת מים מוקדמת או פעולות בצוואר הרחם. הן סווגו לקבוצת טיפול בפרוגסטרון לדני ולקבוצת אינבו משבוע 22-24 עד 34. לא חלה ירידה מובהקת בלידות לפני שבוע 34 ובמרבית תוצאי הילודים, לרבות רמה קוגניטיבית של התינוקות. כן נצפתה ירידה בתמותת ילודים ובנזק מוחי בסוגר בקבוצת הפרוגסטרון הלדני. מסקנת המחקר הייתה שפרוגסטרון לדני אינו מפחית סיכון ללידה מוקדמת או לתוצאים מילודתיים שליליים, וכן ללא תועלת או נזק בתוצאי הילודים בגיל שנתיים.

במחקר נוסף של Norman [9], ה-PROGRESS, אשר פורסם בשנת 2017. השווה גם הוא בין פרוגסטרון לדני לפלצבו וכלל נשים עם אנמנזה של לידה מוקדמת לאחר ירידת מים מוקדמת או בשל אי ספיקה של צוואר הרחם. לא נצפתה ירידה בשיעור הלידות המוקדמות או בתוצאי הילודים לרבות RDS או תוצאים משניים.

## סוגיית יעילות הפרוגסטרון הלדני

בשנים 2016 ו-2018 פורסמו שתי מטא-אנליזות של Romero וחב' [14, 15], שכללו חמישה מחקרים שעסקו במניעת לידה מוקדמת בנשים עם צוואר רחם מקוצר, לרבות מחקר ה-OPTIMUM. נצפתה ירידה מובהקת בלידה מוקדמת לפני שבועות 28-36. כמו כן, פחות סיבוכי ילודים לרבות RDS, תחלואה ותמותה בילוד, פחות משקלי לידה מתחת ל-1,500 גרם ופחות אשפוזים בטיפול נמרץ ילודים. לא היה הבדל בתחלואה של האם, במומים מולדים, בהפרעות נוירולוגיות ובתחלואות הפעוטות בגיל שנתיים. לפיכך, המחברים המליצו לבצע סקירת על שמע (US) בשבוע 18-24, במטרה לבדוק את אורך תעלת צוואר הרחם ולטפל בפרוגסטרון לדני כאשר נמדד אורך של 25 מ"מ ומטה [15].

## לסיכום

על מידת היעילות. מומלץ גם לאפיין את הנשים על פי ההוריות ומאפיינים דמוגרפיים כדי להחליט במי לטפל. טיפולים מניעתיים כמו תפר צווארי ופסארי מתאימים להוריות ממוקדות וגם הם שנויים במחלוקת. בנוסף, ראוי לחשוב על אפשרויות טיפול נוספות ללידה מוקדמת כגון בהריונות תאומים, וכנראה שנושא זה ימשיך לאתגר את העוסקים בתחום לשנים רבות.

מחברת מכותבת: מעין גל-כוכב  
דוא"ל: maayan.gal@mail.huji.ac.il

פרוגסטרון כטיפול למניעה שניונית ושלישונית של לידה מוקדמת נחקר מזה שנים רבות. הטיפול דורש נטילה לזמן ממושך של כ-20 שבועות לערך על בסיס יומי או שבועי, והוא כרוך בהשפעות לוואי ובהוצאה כספית. לכן יש מקום לשאלת יעילות הטיפול. בימינו, טרם הוכרעה מידת יעילות הטיפול על צורותיו השונות, וכן התאמת הטיפול להוריה. בשל העלות הנמוכה לעומת התועלת, והעובדה שלא ידוע על טיפולים יעילים יותר, מקובל להמשיך בטיפול בפרוגסטרון, אך כנראה שטרם התקבלה המסקנה המתבקשת. דרושים מחקרים נוספים להשוואה בין הטיפולים וצורך בקבוצת בקרה להכרעה

## ביבליוגרפיה

- [Internet]. [cited 2017 Aug]. Available from: [http://www.health.gov.il/publicationsfiles/birth\\_2000\\_2015.pdf](http://www.health.gov.il/publicationsfiles/birth_2000_2015.pdf)
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E & al, Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, 2003;348:2379-2385.
- Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA, Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1):CD004947.
- הטיפול בלידה מוקדמת ומניעתה. [Internet] 2021. Available from: <https://cdn.mednet.co.il/2022/01/14-%D7%9C%D7%99%D7%93%D7%94-%D7%9E%D7%95%D7%A7%D7%93%D7%9E%D7%AA.pdf>
- הנחיות לביצוע אולטרה-סאונד בהריון. [Internet]. 2021. Available from: <https://cdn.mednet.co.il/2022/01/08-%D7%94%D7%A0%D7%97%D7%99%D7%95%D7%AA-%D7%9C%D7%91%D7%99%D7%A6%D7%95%D7%A2-%D7%90%D7%95%D7%9C%D7%98%D7%A8%D7%94-%D7%A1%D7%90%D7%95%D7%A0%D7%93-%D7%91%D7%94%D7%A8%D7%99%D7%95%D7%9F-%D7%9E%D7%94%D7%93%D7%95%D7%A8%D7%94-%D7%A9%D7%A0%D7%99%D7%94.pdf>
- Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, 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;188:419-424.
- Saccone G, Khalifeh A, Elimian A & al, Vaginal progesterone vs intramuscular 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017;49:315-321.
- Norman JE, Marlow N, Messow CM & al, Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2016;387(10033):2106-2116.
- Norman JE, Bennett P, Preterm birth prevention-Time to PROGRESS beyond progesterone. *PLoS Med*, 2017;14(9):e1002391.
- Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR Jr & al, 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol*, 2020;37:127-136.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M & al, Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Eng J Med*, 2007; 357:462-469.
- Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D & al, Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011;38:18-31.
- Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A & al, Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;206:124. e1-19.
- Romero R, Nicolaidis KH, Conde-Agudelo A & al, Vaginal progesterone decreases preterm birth  $\leq$  34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016;48:308-317.
- Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E &

- al*, Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*, 2018;218:161-180.
- 16 *Choi SJ, Kwak DW, Kil K & al*, Vaginal compared with intramuscular progestogen for preventing preterm birth in high-risk pregnant women (VICTORIA study): a multicentre, open-label randomised trial and meta-analysis. *BJOG*, 2020;127:1646-1654.
  - 17 *Maher MA, Abdelaziz A, Ellaithy M, Bazeed MF*, Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013;92:215-222.
  - 18 *Shambhavi S, Bagga R, Bansal P & al*, A randomised trial to compare 200 mg micronised progesterone effervescent vaginal tablet daily with 250 mg intramuscular 17 alpha hydroxy progesterone caproate weekly for prevention of recurrent preterm birth. *J Obstet Gynaecol*, 2018;38:800-806.
  - 19 *El-Gharib MN, El-Hawary TM*, Matched sample comparison of intramuscular versus vaginal micronized progesterone for prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013;26:716-719.
  - 20 *Elimian A, Smith K, Williams M & al*, A randomized controlled trial of intramuscular versus vaginal progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016;134:169-172.
  - 21 *Gabbe S, Niebyl J, Simpson J & al*, *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 7th ed. Elsevier, 2016.
  - 22 *Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM & al*, Endocrinology of human parturition. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016;77:105-113.
  - 23 *Taylor HS, Pal L, Seli E*, *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Kluwer, 2019.
  - 24 *Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G & al*, Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2016;27:35-48.
  - 25 *Liggings GC*, Initiation of parturition. *Br Med Bull*, 1979;35:145-150.
  - 26 *Waters TP, Schultz BAH, Mercer BM, Catalano PM*, Effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2009; 114(1):45-49.
  - 27 *Makena (hydroxyprogesterone caproate injection) Information*, CDER proposes withdrawal of approval for Makena [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 5]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/makena-hydroxyprogesterone-caproate-injection-information>
  - 28 *SMFM Statement: The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth* [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar]. Available from: <https://www.smfm.org/publications/235-smfm-statement-the-choice-of-progestogen-for-the-prevention-of-preterm-birth-in-women-with-singleton-pregnancy-and-prior-preterm-birth>
  - 29 *ACOG, Clinical Guidance for Integration of the Findings of the PROLONG Study: Progestin's Role in Optimizing Neonatal Gestation* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct]. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2019/10/clinical-guidance-for-integration-of-the-findings-of-the-prolong-study>
  - 30 *Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, Akolekar R, Singh M, Chaveeva P, Burgos J, Molina FS, Savvidou M, De La Calle M, Persico N, Soledad Quezada Rojas M, Sau A, Greco E, O'Gorman N, Plasencia W, Pereira S, Jani JC, Valino N, Del Mar Gil M, Maclagan K, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH*, Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2021;224(1):86.e1-86.e19.

## כרוניקה

## חנקן חמצני מגן בפני לישמניה



הוכיחו המחברים כי NO מעכב שגשוג הטפיל על ידי מניעת גישה למונוציטים, שהם האתר המועדף על הטפיל. הריגה ישירה של הטפיל חשובה רק בזמן שיא הזיהום. המחברים מציעים לבדוק האם NO פועל בצורה דומה על טפילים אחרים דוגמת טריפנוזומה, שמדביקים פגוציטים בצורה מועדפת (Immunity 2021; 10.1016/j.immuni.2021.09.021).

איתן ישראלי

חנקן חמצני (NO) מגביל את הנזק הנגרם לרקמות על ידי זיהומים. מנגנון אחד לתופעה זו הוא פעילות ישירה על חיידקים, ומנגנון עקיף, על ידי עיכוב גיוס תאי דלקת דוגמת מונוציטים וניטרופילים. **פורמאליו** וחב' מצאו כי עיכוב דלקת הוא חיוני בבקרת התרבות הטפיל לישמניה. על ידי שילוב מודלים מתמטיים ושיטות דימות בדגם עכבר מודבק בטפיל,