

Вагинальный прогестерон снижает частоту преждевременных родов у женщин с ультразвуковыми признаками укорочения шейки матки: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование

Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Авторы: Sonia S. Hassan, MD^{1,2}; Roberto Romero, MD^{1,3}; Dommeti Vidyadhari, MD, DGO, MBBS⁴; Shalini Fusey, MD, DGO, MBBS⁵; Jason Baxter, MD, MSCP⁶; Meena Khandelwal, MD⁷; Jaya Vijayaraghavan, MD, DGO, MBBS⁸; Yamini Trivedi, MD, DGO, MBBS⁹; Priya Soma-Pillay, MChB, FCOG¹⁰; Pradip Sambarey, PhD, MD, MBBS¹¹; Ashlesha Dayal, MD¹²; Valentin Potapov, MD, PhD¹³; John O'Brien, MD¹⁴; Vladimir Astakhov, MD, PhD¹⁵; Oleksandr Yuzko, MD, PhD¹⁶; Wendy Kinzler, MD¹⁷; Bonnie Dattel, MD¹⁸; Harish Sehdev, MD¹⁹; Liudmila Mazheika, MD, PhD²⁰; Dmitriy Manchulenko, MD²¹; Maria Teresa Gervasi, MD²²; Lisa Sullivan, PhD²³; Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH¹; James A. Phillips, DrPH²⁴; and George W. Creasy, MD²⁵, for the PREGNANT Trial

Контакт: Dr. Roberto Romero, romeror@mail.nih.gov

Статья готовится к издательству в журнале *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*

ТЕЗИСЫ

Предыстория: Женщины с ультразвуковыми признаками укорочения шейки матки в среднем триместре подвергаются повышенному риску преждевременных родов. Данное исследование предпринималось для определения эффективности и безопасности вагинального геля микронизированного прогестерона для снижения риска преждевременных родов и ассоциированных неонатальных осложнений у женщин с ультразвуковыми признаками укорочения шейки матки.

Методы: Это было многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование с привлечением асимптоматичных женщин, беременных одним плодом, с ультразвуковыми признаками укорочения шейки матки (от 10 до 20 мм) на 19–23 6/7 неделе гестации. Женщины рандомизированно распределялись для ежедневного получения вагинального геля прогестерона или плацебо, начиная с 20–23 6/7 недель до 36 6/7 недель или отхождения околоплодных вод или родов – того из событий, что наступало первым. Рандомизационная последовательность стратифицировалась по центрам и анамнезу преждевременных родов в прошлом. Первичной конечной точкой были преждевременные роды до 33 недель гестации. Анализ проводился по намерению лечить.

Полученные данные: Из 465 рандомизированных женщин семь были потеряны для наблюдения, а 458 (вагинальный гель прогестерона, n=235; плацебо, n=223) включены в анализ. Среди женщин, отнесенных к группе получения вагинального прогестерона, отмечалась более низкая частота преждевременных родов до 33 недель, чем у тех, кого отнесли к группе плацебо (8,9% [n=21] против 16,1% [n=36]; относительный риск [RR] 0,55; 95% доверительный интервал [CI] 0,33-0,92; p=0,02). Эффект оставался значимым после введения поправки на сопутствующие переменные (RR с поправкой 0,52; 95% CI 0,31-0,91; p= 0,02). Вагинальный прогестерон ассоциировался также со значительным снижением частоты преждевременных родов до 28 (5,1% против 10,3%; RR 0,50, 95% CI

0,25-0,97; $p=0.04$) и 35 недель (14,5% против 23,3%; RR 0,62; 95% CI 0,42-0,92; $p=0.02$), респираторного дистресс-синдрома (РДС) (3,0% против 7,6%; RR 0,39; 95% CI 0,17-0,92; $p=0.03$) и случаев неонатальной морбидности и смертности (7,7% против 13,5%; RR 0,57; 95% CI 0,33-0,99; $p=0.04$) и веса при рождении <1500 г (6,4% [15/234] против 13,6% [30/220]; RR 0,47; 95% CI 0,26-0,85; $p=0.01$). Между двумя группами не отмечено различий в инцидентности связанных с лечением неблагоприятных событий.

Интерпретация: Назначение вагинального геля прогестерона женщинам с ультразвуковыми признаками укорочения шейки матки в среднем триместре ассоциируется с 45% снижением частоты преждевременных родов до 33 недель гестации и улучшением неонатальных исходов.

Другие важные выдержки статьи

[По препарату исследования]... И вагинальный гель прогестерона (Prochieve® 8%, также известный под названием Crinone® 8%), и плацебо поставлялись корпорацией «Колумбийские лаборатории» [Columbia Laboratories, Inc.] (Ливингстон, Нью-Джерси, США) в виде мягкого, белого или беловатого цвета геля одноразового использования в монолитном белом одноразовом полиэтиленовом влагалищном аппликаторе с закрученным наконечником....

Обсуждение

Основные полученные в исследовании данные: Назначение вагинального прогестерона женщинам с укороченной шейкой матки (10-20 мм) ассоциировалось с: 1) значительным снижением частоты преждевременных родов <33 (первичная конечная точка), <35 и <28 недель гестации; 2) значительным уменьшением частоты респираторного дистресс-синдрома; 3) аналогичной частотой связанных с лечением неблагоприятных явлений у пациентов, отнесенных к группе геля прогестерона или плацебо, и 4) отсутствием данных за “сигнал об опасности”.

Применение результатов исследования в клинике: Предотвращение преждевременных родов представляет собой основной приоритет охраны здоровья. Конечной целью вмешательств, направленных на снижение частоты преждевременных родов, является улучшение младенческого исхода. До настоящего времени ни одно вмешательство у бессимптомных пациентов с фактором риска не продемонстрировало и снижение частоты преждевременных рождений, и улучшение младенческого исхода без сигнала об опасности.⁴⁰ Результаты этого исследования указывают на то, что комбинированный подход, при котором проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование длины шейки матки для выявления пациентов с риском преждевременных родов и назначался влагалищный гель прогестерона со среднего триместра беременности до срока родов, уменьшал частоту преждевременных родов до 33 недель гестации и респираторного дистресс-синдрома, наиболее распространенного среди недоношенных новорожденных осложнения. Помимо первичной и вторичной конечных точек, связанных с гестационным возрастом, назначение вагинального геля прогестерона ассоциировалось со значительным снижением доли младенцев с каким-либо событием морбидности/смертности и продемонстрировало значительное улучшение неонатальных исходов по двум дополнительным композитным шкалам, а также значительно уменьшение случаев веса при рождении <1500 г. Следует отметить, что влагалищный гель прогестерона хорошо переносился при высокой комплаентности (>90%).

Результаты в контексте других исследований: Основным результатом данного исследования аналогичен отмеченному Fonseca с соавторами²³, выявившими, что вагинальный прогестерон (200 мг в виде влагалистных капсул), назначавшийся женщинам с длиной шейки матки <15 мм с медианным гестационным возрастом 23 недель, на 44% снижал частоту самопроизвольных преждевременных (<34 недель) родов....

Преимущества и ограничения исследования...

Различия между прогестогенами: Термин “прогестоген”, как и “прогестин” включает и “естественный прогестерон”, и синтетические соединения с прогестерон-подобным действием. Соединение, использовавшееся в данном исследовании, идентично натуральному прогестерону, так же как и в работе Fonseca с соавторами.²³ В настоящее время прогестерон одобрен для сохранения беременности в первом триместре у пациентов, получающих лечение вспомогательными репродуктивными технологиями в США⁸⁷, Европе и других странах. Профиль безопасности этого препарата хорошо изучен. В отличие от этого нет сведений в поддержку применения 17 альфа-гидроксипрогестерона капроата, синтетического прогестерона, для профилактики преждевременных родов у женщин с укороченной шейкой матки....

Важность полученных данных:

Предполагаемое потенциальное воздействие этого вмешательства на клиническую практику оценивается тем фактом, что для предотвращения одного преждевременного рождения до 33 недель гестации в лечении нуждаются 14 пациентов, а для предотвращения одного эпизода респираторного дистресс-синдрома нужно пролечить 22 пациента. Такие цифры хорошо согласуются с двумя вмешательствами, уже используемыми в акушерстве, при которых 100 пациентов с преэклампсией требуют лечения сульфатом магния для предотвращения одного случая эклампсии⁸⁹, а 13 женщин высокого риска преждевременных родов нуждаются в получении антенатальных кортикостероидов для профилактики одного случая РДС.⁹⁰

Применение результатов в клинической практике:

Основное следствие данного исследования для клинической практики – это возможность проводить в настоящее время универсальный скрининг женщин с помощью трансвагинальной ультрасонографии для измерения длины шейки матки в среднем триместре с целью выявления пациентов, подвергающихся риску, наряду с вмешательством – назначением вагинального геля прогестерона – для снижения частоты преждевременных рождений и улучшения исхода для новорожденного, чего можно достичь с безопасностью и удобством.

Места работ авторов:

1Perinatology Research Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development/National Institutes of Health/Department of Health and Human Services, Bethesda, MD and Detroit, MI, USA;

2Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University/Detroit Medical Center, Hutzel Women’s Hospital, Detroit, MI, USA;

3Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne State University, Detroit, MI, USA;

4Department of Obstetrics and Gynecology, MediCiti Institute of Medical Services, Andhra Pradesh, India;

5Department of Obstetrics and Gynecology, Government Medical College and Hospital, Maharashtra, India;

6Thomas Jefferson University, Department of Obstetrics and Gynecology / Maternal Fetal Medicine, Philadelphia, PA, USA;

7Cooper University Hospital, Camden, NJ, USA;

Материал размещен на www.healthquality.ru

8Department of Obstetrics and Gynecology, Shri Ramchandra Medical College and Hospital, Tamil Nadu, India;

9Department of Gynecology, Sheth L.G. Hospital, Gujarat, India;

10Department of Obstetrics and Gynaecology, Steve Biko Academic Hospital, Pretoria, South Africa;

11Department of Obstetrics and Gynecology, B.J. Medical College and Sassoon General Hospital, Maharashtra, India;

12Albert Einstein Hospital, Bronx, NY, USA;

13Department of Obstetrics and Gynecology of Dnepropetrovsk State Medical Academy, Municipal Establishment "City Maternity Hospital # 1", Dnepropetrovsk, Ukraine;

14 Perinatal Diagnostic Center, Central Baptist Hospital, Lexington, KY, USA;

15 Department of Obstetrics and Gynecology of M. Gorky Donetsk National Medical University, Municipal Hospital "6th Central City Clinical Hospital", Donetsk, Ukraine;

16 1st Department of Obstetrics and Gynecology of Ukrainian State Institute of Human Reproductology of P.L. Shupik National Academy of Postgraduate Education, Pechersk regional "1st Antenatal out-patients' clinic", Kiev, Ukraine

17Winthrop University Hospital, Clinical Trials Center, Mineola, NY, USA;

18Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA;

19University of Pennsylvania Health System, Pennsylvania Hospital, Philadelphia, PA, USA;

20Public Health Services Establishment Minsk "1st City Clinic", Minsk, Republic of Belarus;

21Department of Antenatal Day-Hospital of Municipal health care establishment "City Maternity Hospital # 1", Chernovtsy, Ukraine;

22U.O. Ostetricia / Ginecologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova, Italy;

23Boston University, School of Public Health, Boston, MA, USA;

24 Sage Statistical Solutions, Inc. Elford, NC, USA;

25 Columbia Laboratories, Inc., Livingston, NJ, USA.

Участвовавшие в работе исследователи

Авторы хотели бы поблагодарить исследователей, участвовавших в данном исследовании
Беларусь, Республика Л. Мажейка, С Занко **Израиль** А Bashiri, Y Hazan, I Hendler **Индия**
S Fusey, P Sambarey, Y Trivedi, D Vidyadhari, J Vijayaraghavan **Италия** MT Gervasi
Россия А Михайлов **Южная Африка** P Soma-Pillay **Соединенные Штаты** R Artal, J
Balducci, J Baxter, M Beall, L Bracero, B Dattel, GW Creasy, A Dayal, SS Hassan, B Howard, J
Hwang, G Kazzi, M Khandelwal, W Kinzler, J Kipikasa, J O'Brien, A Odibo, K Porter, R
Quintero, R Romero. H Sehdev, A Sheikh, C Weiner, D Wing, YC Yang **Украина** В Астахов,
Д Манчуленко, В Потапов, А Сенчук, О Южко **Чешская Республика** P Calda **Чили** J Ortiz
Castro, E Oyarzun. **Исследователи выражают благодарность следующим**
координаторам: J Bieda, S Krafft, JR Parella, K Zubovskiy.

Рисунок 1. Динамическая диаграмма участников

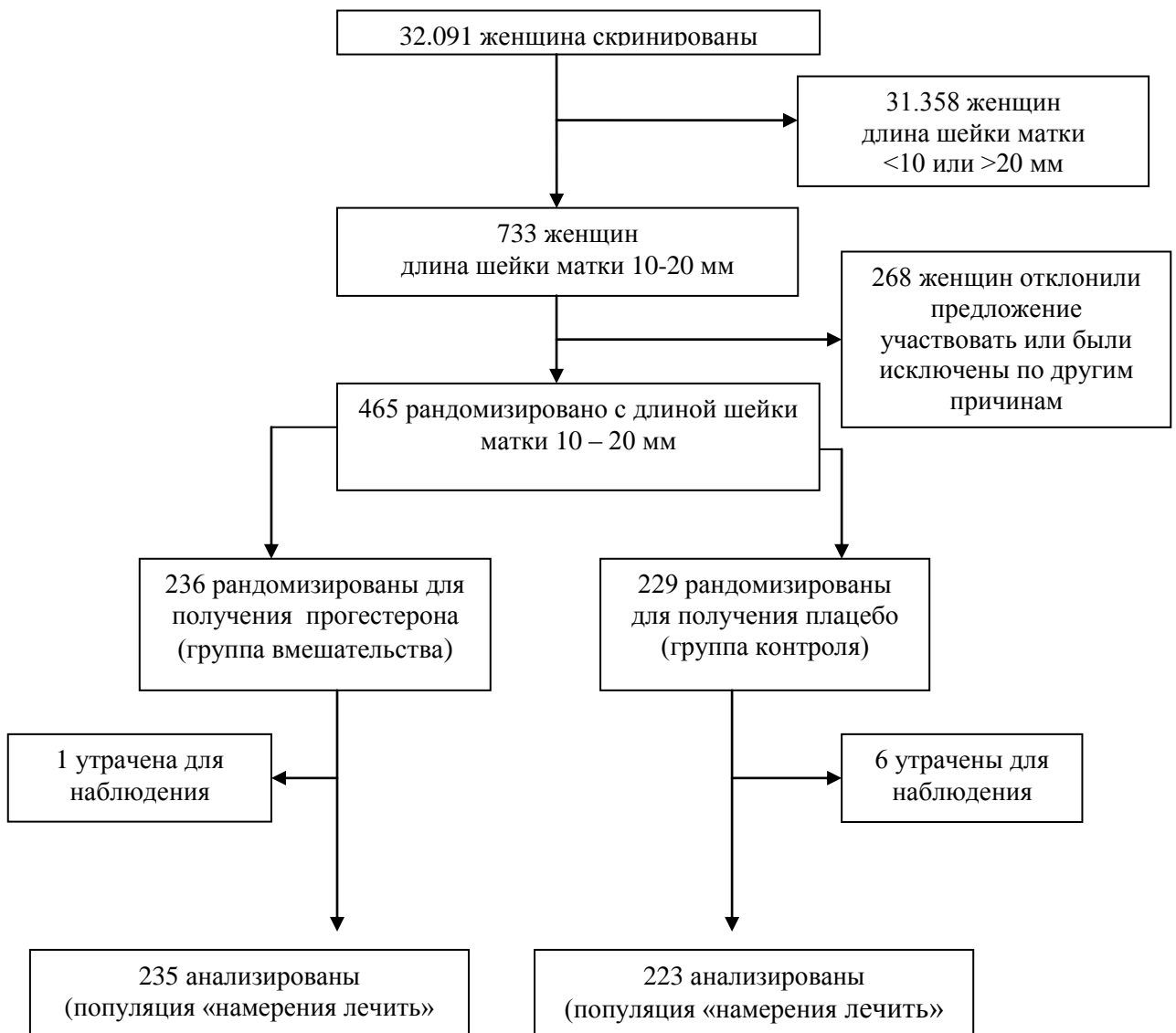


Таблица 1 Исходные характеристики и параметры лечения

	Прогестерон (n=235)	Плацебо (n = 223)
Возраст (лет)		
Медиана	25.3	25.6
Диапазон	(18-44)	(18-41)
Межквартильный диапазон	(21,8 – 30,3)	(21,9 – 29,4)
Среднее (стандартное отклонение)	26.5 (5,8)	26,2 (5,1)
Раса (n, %)		
Афро-американская	76 (32%)	67 (30%)
Азиатская	76 (32%)	74 (33%)
Белая	73 (31%)	70 (31%)
Прочие	10 (4%)	12 (5%)
Индекс массы тела (кг/м²)		
Медиана	24.5	23,6
Диапазон	(14-47)	(14-50)
Межквартильный диапазон	(20,4 – 30,0)	(20,5 – 29,2)
Среднее (стандартное отклонение)	25,6 (6,3)	25,3 (6,8)
Акушерский анамнез (n, %)		
Первородящая	125 (53%)	126 (57%)
Без преждевременных родов (>20 недель, <32 недель) в прошлом	204 (87%)	195 (87%)
≥ 1 преждевременных родов	31 (13%)	28 (13%)
Длина шейки матки (мм)		
Медиана	18	18
Диапазон	(10-21)	(10-20)
Межквартильный диапазон	(16 – 19)	(15 – 19)
Среднее (стандартное отклонение)	17 (2.5)	17 (2,8)
Гестационный возраст в момент назначения первой дозы прогестерона (неделя)		
Медиана	21.7	21.7
Диапазон	(19-25)	(17-25)
Межквартильный диапазон	(20,7 – 23,0)	(20,4 – 22,9)
Среднее (стандартное отклонение)	21,9 (1,4)	21,7 (1,4)
Продолжительность лечения		
Медиана	14.3	13.9
Диапазон	(0-18)	(0-18)
Межквартильный диапазон	(12,6 – 15,7)	(10,9 – 15,7)
Среднее (стандартное отклонение)	13,0 (4,2)	12,5 (4,7)

*Комплаентность (%)		
Медиана	99.2	100
Диапазон	6-100	0-100
Межквартильный диапазон	(92,7 – 100)	(93,0 – 100)
Среднее (стандартное отклонение)	93,3 (13,1)	94,0 (12,7)

Таблица 2 Гестационный возраст к моменту родов и неонатальный исход у женщин, отнесенных в группу прогестерона, в сравнении с отнесенными в группу получения плацебо

Исход	Влагалищный прогестерон (N=235)	Плацебо (N=223)	RR (95% CI)	Значение p
Первичный исход				
Преждевременные роды <33+0 недель	21/235 (8,9)	36/223 (16,1)	0,55 (0,33-0,92)	0,020
Вторичный исход				
Преждевременные роды <28+0 недель	12/235 (5,1)	23/223 (10,3)	0,50 (0,25-0,97)	0,036
Преждевременные роды <35+0 недель	34/235 (14,5)	52/223 (23,3)	0,62 (0,42-0,92)	0,016
Преждевременные роды <37+0 недель	71/235 (30,2)	76/223 (34,1)	0,89 (0,68-1,16)	0,376
Респираторный дистресс синдром	7/235 (3,0)	17/223 (7,6)	0,39 (0,17-0,92)	0,026
Бронхолегочная дисплазия	4/235 (1,7)	5/223 (2,2)	0,76 (0,21-2,79)	0,678
Доказанный сепсис	7/235 (3,0)	6/223 (2,7)	1,11 (0,38-3,24)	0,853
Некротизирующий энтероколит	5/235 (2,1)	4/223 (1,8)	1,19 (0,32-4,36)	0,797
Внутрижелудочковое кровоизлияние III/IV степени	0/235 (0,0)	1/223 (0,5)	0,32 (0,01-7,73)*	0,305
Перивентрикулярная лейкомаляция	0/235 (0,0)	0/223 (0,0)	Non estimable	NA
Перинатальная смерть	8/235 (3,4)	11/223 (4,9)	0,69 (0,28-1,68)	0,413
Гибель плода	5/235 (2,1)	6/223 (2,7)	0,79 (0,25-2,57)	0,700
Неонатальная смерть	3/235 (1,3)	5/223 (2,2)	0,57 (0,14-2,35)	0,431
Любой случай инвалидизации/смертности	18/235 (7,7)	30/223 (13,5)	0,57 (0,33-0,99)	0,043
0-4 без ОРИТН†				0,048
0-4 с ОРИТН†				0,068
0-6 без ОРИТН†				0,048
Вес при рождении < 2500 г	60/234 (25,6)	68/220 (30,9)	0,83 (0,62-1,11)	0,213
Вес при рождении < 1500 г	15/234 (6,4)	30/220 (13,6)	0,47 (0,26-0,85)	0,010

Материал размещен на www.healthquality.ru

*на основе логит-анализа с коррекцией на непрерывность

Данные представлены в виде числа (%), если не указано иное

NA=не применимо

RR без поправки и CI рассчитаны с применением теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (Cochran-Mantel-Haenszel [CMH])

† Частота композитных баллов смертности/морбидности представлены в дополнительном материале, S4