

# Применение вагинального прогестерона в предупреждении преждевременных родов: есть ли преимущества?

И.А. Могилевкина<sup>1</sup>, В.Г. Гурьянов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

**Цель исследования:** анализ результатов и выводов исследования *OPPTIMUM* с точки зрения их соответствия этическим принципам и принципам биостатистики.

**Материалы и методы.** Были использованы и проанализированы материалы публикации Norman J. et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (*OPPTIMUM*): a multicenter, randomized, double-blind trial (*Lancet* 2016); on-line калькулятор: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority>, программа GPower, программа MedCalc v.16.4.1.

**Результаты.** Исследование *OPPTIMUM* имеет несколько проблем, позволяющих поставить под сомнение полученные результаты и сделанные выводы. С этической точки зрения вызывает вопрос использование плацебо у женщин с шейкой матки  $\leq 25$  мм на протяжении двух последних лет работы проекта после изменения национальных подходов к оказанию помощи в данной ситуации. С точки зрения биостатистики: низкая комплаентность (69%) привела к недостаточной мощности исследования для оценки акушерских эффектов; также оказалась недостаточной мощность ( $power=0,45$ ) исследования для оценки эффективности применения микронизированного вагинального прогестерона у женщин с короткой шейкой матки.

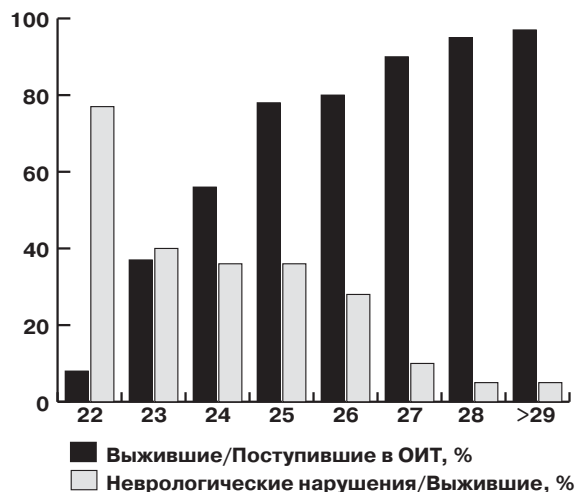
**Заключение.** Результаты исследования *OPPTIMUM* не дают основания сделать вывод об отсутствии эффективности применения вагинального микронизированного прогестерона в профилактике преждевременных родов у женщин с одноплодной беременностью в случае короткой шейки матки. Рекомендации FIGO 2015 по использованию микронизированного прогестерона у женщин с короткой шейкой матки остаются актуальными ввиду отсутствия доказательной базы для их изменения.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, микронизированный вагинальный прогестерон.

## Преждевременные роды в контексте медико-социальной проблемы

На протяжении нескольких десятилетий преждевременные роды являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, и их профилактика продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине [1]. Ежегодно 15 млн детей в мире рождаются недоношенными. Наблюдаемый в последние годы рост частоты преждевременных родов в развитых странах во многом объясняется тем, что акушеры все чаще прибегают к досрочному родоразрешению по медицинским показаниям [2], а также широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, связанных с повышенным риском невынашивания беременности, особенно многоплодной [3].

Последствия преждевременных родов включают респираторный дистресс-синдром, ретинопатию недоношенных,



**Рис. 1. Исходы ранних преждевременных родов**

Видоизменено из источника: Dr. N Kabra, McMaster Children's Hospital, Hamilton Health Sciences: Guidelines on survival rates and neurosensory impairment rates according to gestational age at birth (November, 2002)

некротический энтероколит, неонатальный сепсис, нарушения развития нервной системы, параличи и неонатальную смертность.

Около 60–70% глубоко недоношенных гибнут уже в первые дни жизни (рис. 1). Антенатальная гибель плода происходит в 8–13 раз чаще, чем при доношенных родах.

В настоящее время преждевременные роды принято рассматривать как синдром, в реализации которого участвуют такие механизмы, как инфекция или воспаление, снижение маточного и плацентарного кровотока, перерастяжение матки, стресс, а также различные процессы, опосредованные иммунной системой [4].

Механизмы заболеваний, задействованные в синдроме преждевременных родов, подробно обсуждались в отдельных публикациях [5]. Следует отметить, что у одной пациентки может реализоваться один и более механизмов заболевания. Зачастую точно установить механизм не удастся (рис. 2).

Почему же профилактика преждевременных родов представляется столь сложной проблемой?

С точки зрения акушерства существуют две основные причины, которые приводят к преждевременным родам: преждевременные роды, начавшиеся после самопроизвольного начала родовой деятельности (при интактных оболочках или преждевременном излитии околоплодных вод), и преждевременные роды «по показаниям» (в связи с осложнениями со стороны матери, такими, как преэклампсия, или плода) [7].

Концепция, предполагающая рассмотрение преждевременных родов как единого состояния, представляется в этой связи мало обоснованной, так как не позволяет спрогнозировать профилактические меры с использованием унифицированного подхода.

В последние годы было доказано, что укорочение шейки матки по данным эхографии (выявленное во II триместре) является важнейшим прогностическим маркером угрозы прерывания беременности: чем она короче, тем выше риск преждевременных родов [8–10].

В ряде работ было также отмечено, что укорочение и «созревание» шейки матки связаны со снижением уровня прогестерона [21–23].

В октябре 2015 года одно из наиболее авторитетных международных профессиональных сообществ – Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO) – опубликовала рекомендации по совершенствованию практических подходов в акушерстве и фетальной медицине, основные положения которых также касались профилактики преждевременных родов [11]. По сути, изложенные ниже положения представляют собой ориентиры для мирового врачебного сообщества по клинической проблеме, в отношении которой объем доказательной базы превысил все возможные лимиты и требует скорейшего внедрения в рутинную акушерскую практику.

### Рекомендации FIGO (2015)

- Трансвагинальная цервикометрия (трасвагинальное УЗИ) необходима всем беременным в сроке 19–23 6/7 нед. Цервикометрию целесообразно сочетать с фетометрией.
- При укорочении длины шейки матки до 25 мм и менее (по результатам трансвагинальной цервикометрии) рекомендовано использовать *микронизированный прогестерон*, что позволяет достоверно снизить риск преждевременных родов и улучшить перинатальные исходы.
- Предпочтительно использовать *интравагинальный путь введения* микронизированного прогестерона в виде капсул 200 мг на ночь или геля 90 мг утром с момента диагностирования короткой шейки матки вплоть до завершения 36-й недели беременности, родов или разрыва плодных оболочек.
- Скрининг канала шейки матки в сочетании с назначением вагинального микронизированного прогестерона представляет собой клинически эффективную и экономически выгодную модель предупреждения преждевременных родов.
- При невозможности проведения вагинальной цервикометрии для объективной оценки длины шейки матки можно использовать другие скрининговые методы, позволяющие объективно и надежно оценить длину шейки матки (это может быть трансабдоминальное УЗИ или визуальная оценка при помощи двустворчатых зеркал, менее результативными являются пальпаторные данные).

Казалось бы, наконец найден и принят мировым сообществом путь снижения количества осложнений, приводящих к колоссальной физической, психологической и финансовой нагрузке как на систему здравоохранения, так и на родителей недоношенных детей.

Однако наука не стоит на месте. В феврале 2016 года в журнале *Lancet* были опубликованы результаты масштабного исследования *OPPTIMUM*, посвященного изучению эффектов применения вагинального микронизированного прогестерона в отношении исходов преждевременных родов в гетерогенной группе женщин с одноплодной беременностью [12].

Интерпретация авторами результатов исследования стала темой для серьезных размышлений и породила множество дискуссий. Главный вопрос: можно ли полагаться на выводы данного исследования? Целью данной публикации явился анализ представленных авторами *OPPTIMUM* дан-



Рис. 2. Патологические процессы, ассоциированные с синдромом преждевременных родов [6]

ных с точки зрения соответствия исследования этическим принципам и принципам биостатистики.

Поставив перед собой задачу определить, позволит ли профилактическое назначение вагинального прогестерона у женщин группы высокого риска по преждевременным родам улучшить акушерские, неонатальные и детские исходы по отношению к группе плацебо, авторы провели мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 65 госпиталях в Великобритании и одном госпитале в Швеции. Таким образом, для решения поставленных задач был выбран наиболее оптимальный дизайн исследования. Исследование проводилось в два этапа (рис. 3).

На первом этапе – скрининговом, в сроке беременности 18–24 нед, после получения информированного согласия, женщины в возрасте старше 16 лет с одноплодной беременностью, срок которой был подтвержден в 16 нед или ранее с помощью УЗИ при отсутствии критериев исключения (структурные или хромосомные аномалии плода, известная непереносимость прогестерона, разрыв плодных оболочек во время рекрутинга или прием препаратов, взаимодействующих с прогестероном, а также те, кому недавно назначили прогестерон или кто принимал его после 18 нед беременности) были отобраны в группу высокого риска по преждевременным родам.

*Критериями включения* в группу высокого риска было наличие в анамнезе:

- преждевременных родов,
- спонтанного прерывания беременности во II триместре,
- преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности,
- вмешательств на шейке матки в случае патологического цервикального мазка (конизация, лазерная конизация, диатермоэксцизия).

Всем женщинам проводили тест на фетальный фибронектин (fFN). В случае отрицательного результата беременные исключались из проекта. При положительном – включались в проект для рандомизации. Исследование началось в 2009 году. После включения в проект 84 беременных группы риска с положительным тестом на fFN в сентябре 2010 протокол был изменен. После публикации систематических обзоров по скринингу на преждевременные роды дополнительно к существующим критериям высокого риска было отнесено наличие короткой шейки матки ( $\leq 25$  мм) и предыдущей беременности, закончившейся преждевременными родами в сроке  $< 34$  нед вне зависимости от результатов теста на fFN.

fFN – высокомолекулярный гликопротеид экстрацеллюлярного матрикса, который находится в материнско-плодовом

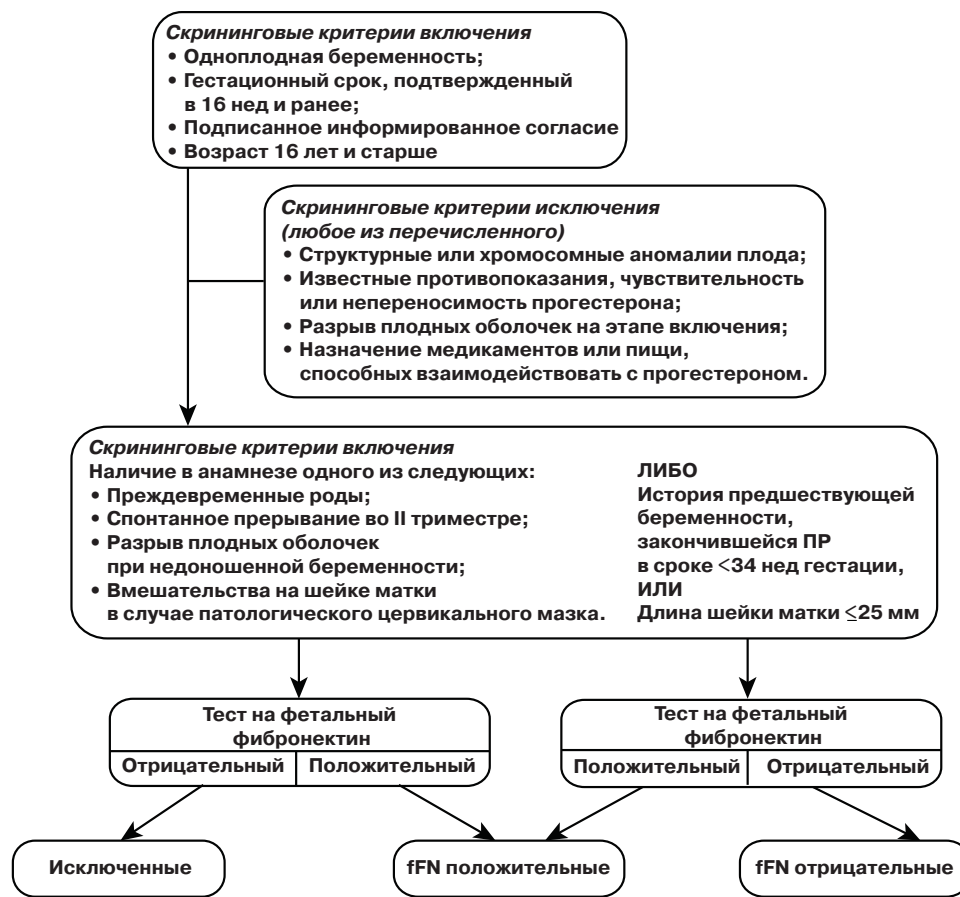


Рис. 3. Приемлемость и распределение фибронектин-положительных и фибронектин-отрицательных групп в терапевтической фазе

пространстве амниотических оболочек, между хорионом и децидуа, где он концентрируется в области между децидуа и трофобластом. В норме вырабатывается клетками хориона. Является «цементирующим» материалом, участвующим в процессе прикрепления плодных оболочек к децидуальной оболочке матки. Предполагается, что расщепление ферментами деградации внеклеточного матрикса его макромолекулярных компонентов, включая фибронектин, является одной из составляющих процесса родов. В нормальных условиях fFN определяется в цервико-вагинальном секрете в очень низких концентрациях. Уровень фибронектина 50 нг/мл и более в 22 нед беременности ассоциируется с повышением частоты спонтанных родов [13].

Согласно данным Goldenberg R.L. и соавторов [14], при положительном тесте на фибронектин у нерожавших женщин при отсутствии других симптомов риск преждевременных родов до 32 нед составляет 3,9%, а при изолированном укорочении шейки матки (25 мм и меньше) – 3,7%. При обнаружении обоих факторов риска вероятность преждевременных родов повышается до 35%.

Позитивный тест на фибронектин в 23 нед беременности позволяет прогнозировать преждевременные роды до 33 нед с относительным риском (ОР 8,1; 95% ДИ 3,8–17,5) в 2 раза выше по сравнению с курением (ОР 4,4%; 95% ДИ 2,2–9,1), но в 6 раз ниже по сравнению с длиной шейки матки  $\leq 15$  мм (ОР 46,2; 95% ДИ 18,8–113,6). При наличии позитивного теста на фибронектин и длине шейки матки  $\leq 15$  мм 75% беременностей прерываются до 33 нед [15]. Тактика ведения таких женщин в срок 16–23 нед предполагает наложение шва на шейку матки, а после 24 нед – назначение глюкокортико-

идов и токолиза [16].

Согласно протоколу RCOG (2011 г.) – при длине шейки матки при трансвагинальной сонографии  $\leq 25$  мм и наличии в анамнезе преждевременных родов или позднего выкидыша женщине должно быть предложено наложение шва на шейку матки [17].

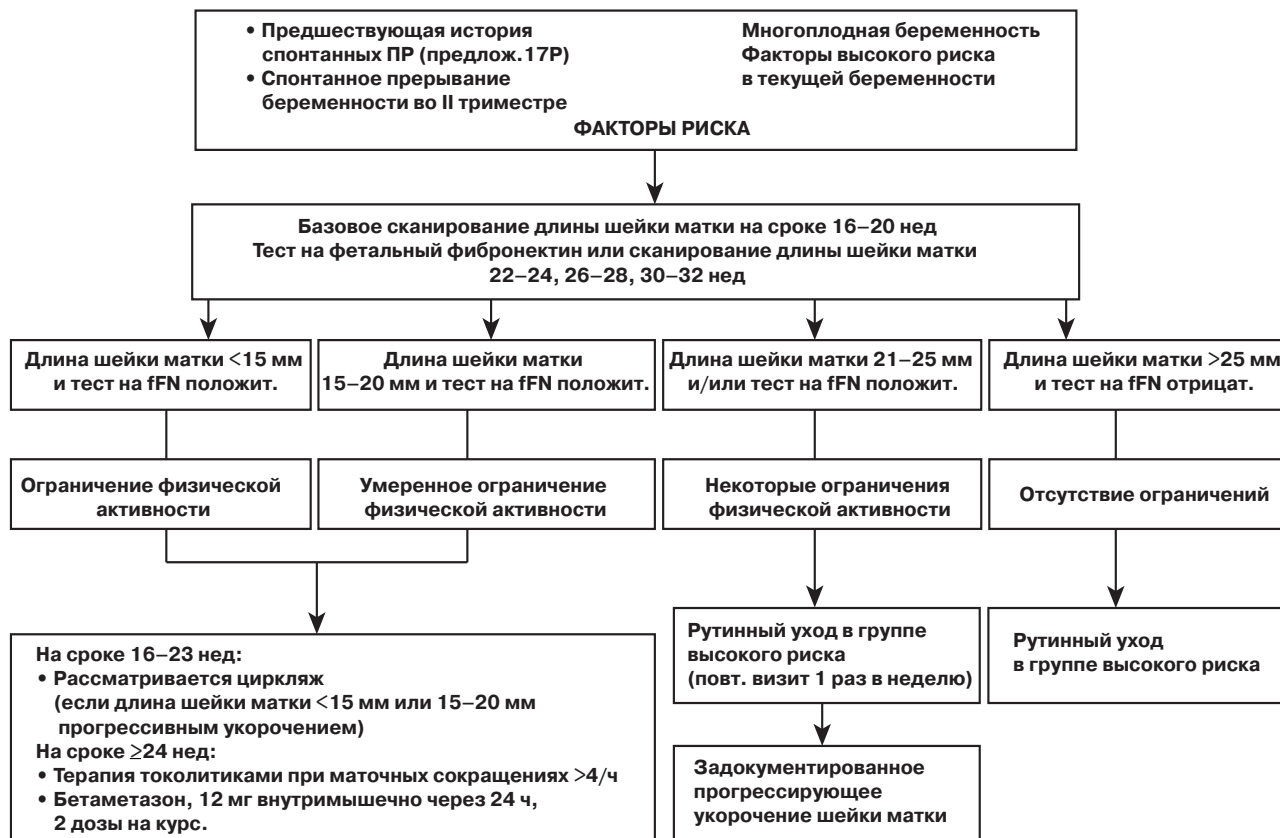
*Детальный анализ результатов OPPTIMUM показал, что исследование имеет несколько проблем, позволяющих поставить под сомнение представленные данные.*

### 1. Этические проблемы

Представленные авторами OPPTIMUM данные не позволяют оценить, в каком проценте случаев в изучаемой когорте имело место сочетание короткой шейки с преждевременными родами или поздним выкидышем в анамнезе, что, согласно принятому в Великобритании руководству (2011), предполагало наложение шва на шейку матки. Более того, длина шейки матки измерялась только в 57,5% случаев в группе плацебо и 58,7% случаев в группе лечения прогестероном. При этом частота короткой шейки матки среди обследованных женщин была достаточно высокой, достигая 47% в группе плацебо и 52% в основной группе.

В протоколе отсутствует какая-либо информация о наложении шва на шейку матки, что вызывает закономерный интерес, так как трудно представить, что в 65 госпиталях Великобритании на протяжении двух лет не принимается во внимание принятая в стране рекомендация с уровнем доказательности A1.

В материалах публикации отсутствует информация и о частоте сочетания короткой шейки матки с положительным



**Рис. 4.** Алгоритм ведения женщин группы высокого риска по преждевременным родам (2008). Адаптировано из источника [16].  
Примечание. 17P – терапия 17-гидроксипрогестероном; fFN – фетальный фибронектин; ПР – преждевременные роды

тестом на фибронектин. Учитывая высокий риск прерывания беременности при сочетании короткой шейки матки ( $\leq 15$  мм) и положительного теста на фибронектин, сложно представить этичность рандомизации пациенток для проведения плацебо-контролируемого исследования, когда существует доказанный путь улучшения исходов в этой группе – наложение шва на шейку матки в срок 16–23 нед беременности (рис. 4).

Таким образом, расширение исследования, первоначально фокусирующегося на женщинах группы риска по преждевременным родам с положительным тестом на фибронектин, после включения в него женщин с короткой шейкой матки требовало решения целого ряда этических вопросов, которые, к сожалению, в обновленном и опубликованном в 2012 году протоколе не обсуждаются. Не обсуждаются эти вопросы и в представленной по результатам исследования публикации. В этой связи возникает вопрос: насколько этичным было проведение исследования (рекрутинг) после изменения протокола исследования в 2010 году и опубликования национального руководства по наложению шва на шейку матки 19 мая 2011 года? По сути, два года помощь, оказываемая женщинам в рамках протокола, не соответствовала национальным стандартам, что не позволяло получить участникам группы плацебо лучшую, известную на тот момент, помощь. Данный вопрос не нашел отражения ни в обновленной версии протокола, опубликованного в 2012 году, ни в самой публикации.

На этом можно было бы и остановиться. Ведь, в принципе, исследования, не соответствующие этическим нормам, не должны проводиться, а тем более публиковаться. Тем не менее, результаты ОРPTIMUM опубликованы в очень престижном медицинском журнале, и это, в свою очередь, пред-

полагает дополнительные вопросы как к авторам публикации, так и к издательству.

Но давайте посмотрим на основной вывод исследования (интерпретацию, представленную авторами) более детально: «Вагинальный прогестерон не ассоциируется со снижением риска преждевременных родов или неблагоприятных неонатальных исходов и не имеет долгосрочных преимуществ или вреда для детей в возрасте 2 лет».

## 2. Низкая комплаентность как результат недостаточной мощности исследования для оценки акушерских эффектов

Первой особенностью ОРPTIMUM является тот факт, что изучение эффектов прогестерона проводилось в гетерогенной группе женщин с риском преждевременных родов. Положительный тест на фибронектин у женщин группы риска ассоциируется с увеличением частоты преждевременных родов от 32% [18] до 43% [19], тогда как при отрицательном тесте роды до 32 нед наблюдаются в 12,2% и 13% соответственно. При сочетании короткой шейки матки с положительным тестом на фибронектин риск может возрастать до 75% [20]. Не вдаваясь в этические проблемы, при первичном изучении результатов можно согласиться с мнением авторов, что в такой гетерогенной группе риска предложенный подход для проведения профилактики может быть неэффективным с точки зрения первичных исходов, то есть частоты преждевременных родов в сроке до 34 нед или антенатальной гибели плода. Уже отмечалось, что преждевременные роды – это проявление большого количества факторов, приводящих к запуску механизмов досрочного прерывания беременности. В этой связи трудно предположить, что будет достаточно «одной таблетки»

	Группа плацебо	Группа прогестерона	Нескорректированное отношение шансов (95% ДИ) или разность средних значений (95% ДИ)	Значение p (без коррекции)	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ) или разность средних значений (95% ДИ)	Значение p (с коррекцией)
Гибель плода или роды в срок <34 нед беременности	108/597 (18%)	96/600 (16%)	0.86 (0.64 to 1.17)	0.34	0.86 (0.61 to 1.22)	0.67
Осложнения или смерть новорожденных	60/587 (10%)	39/589 (7%)	0.62 (0.41 to 0.94)	0.02	0.62 (0.38 to 1.03)	0.072
Комбинированная оценка когнитивной функции в возрасте 2 лет	97.7 (17.5)	97.3 (17.9)	-0.48 (-2.77 to 1.81)	0.68	-0.48 (-2.77 to 1.81)	0.68
<i>Компоненты акушерской конечной точки</i>						
Гибель плода	7/597 (1%)	8/600 (1%)	1.14 (0.41 to 3.17)	0.8	**	**
Рождение живого ребенка в срок до 34 нед	101/590 (17%)	88/592 (15%)	0.85 (0.62 to 1.15)	0.29	**	**
<i>Компоненты конечной точки, касающейся новорожденных</i>						
Гибель новорожденного	6/597 (1%)	1/600 (<1%)	0.17 (0.06 to 0.49)	0.0009	**	**
Бронхолегочная дисплазия II	18/574 (3%)	17/580 (3%)	0.94 (0.49 to 1.78)	0.84	**	**
Поражение головного мозга по данным УЗИ	34/574 (6%)	18/584 (3%)	0.50 (0.31 to 0.84)	0.008	**	**

**Рис. 5. Первичные конечные точки (по основной публикации исследования OPPTIMUM)**

для всех пациенток группы риска без учета особенностей развязывания родовой деятельности при различных механизмах запуска синдрома преждевременных родов.

Но даже если согласиться с такой гипотезой, то действительно ли исследование дает неопровержимые доказательства неэффективности терапии вагинальным микронизированным прогестероном в представленной гетерогенной популяции? Итак, эффект прогестерона изучался в приложении к так называемым первичным и вторичным конечным точкам (акушерским, неонатальным и детским).

Первичные конечные точки OPPTIMUM

*Акушерские:*

- гибель плода или роды до наступления срока беременности 34+0 нед.

*Связанные с новорожденными:*

- комбинированная конечная точка, включающая гибель плода, бронхолегочную дисплазию и поражение головного мозга по данным УЗИ.

*Связанные с детским возрастом:*

- комбинированная оценка когнитивной функции Bayley-III в биологическом возрасте 22–26 мес.

Первичные эффекты представлены на рис. 5.

Как отмечают сами авторы публикации, исследование установило очень низкую комплаентность (приверженность назначенному лечению). Только 82% женщин предоставили свои дневники для анализа. При этом 361 из 509 женщин в группе плацебо (71%) и 333 из 502 женщин в группе прогестерона указали на прием 80 и более процентов назначенных препаратов. Авторы отмечают низкую комплаентность как слабую сторону исследования, подчеркивая, что в целом она

составила 69%. Если принять во внимание тех женщин, которые вообще не предоставили информации, подтверждающей их приверженность терапии, то оказывается, что в группе плацебо адекватную комплаентность (80% и более) показали только 59,2% участниц, а в группе прогестерона – 54,1%. Другими словами, точно известно, что *чуть более 50% женщин в обеих группах адекватно следовали предписанной терапии*. И если в группе плацебо это, скорее всего, не повлияло на исходы (ни в Великобритании, ни в Швеции женщина не может купить рецептурный лекарственный препарат в аптеке, не имея предписания лечащего врача), то в основной группе неадекватная терапия, безусловно, могла отразиться на исходе. Вместе с тем, авторы анализируют группы в целом (не принимая во внимание тех женщин, которые не принимали адекватного лечения), а мощность исследования (то есть объем, необходимой для тестирования нулевой гипотезы выборки) рассчитывается исходя из высокой комплаентности. Это позволяет поставить под сомнение данные анализа для всей выборки (например, табл. 2, 3, 4 основной публикации) даже при условии того, что авторы утверждают, что по общим характеристикам на входе нет разницы между теми, кто продемонстрировал и не продемонстрировал комплаентности. Если 46% женщин в группе прогестерона не принимали препарат корректно, то, само собой разумеется, выборка оказывается недостаточной для тестирования нулевой гипотезы и ответа на вопрос, позволяет ли профилактическое назначение прогестерона предупредить преждевременные роды до 34 нед. Согласно данным авторов, планированный объем выборки составлял 1125 участниц и зависел от относительного количества женщин с положительным и

отрицательным результатом теста на фибронектин (предполагая, что в случае положительного теста на фибронектин 45% беременностей прервутся до 34 нед, а в случае отрицательного теста – 13% и при соотношении в исследуемой популяции женщин  $fFN+ / fFN- = 1:2$  частота прерывания беременности до 34 нед в популяции составит 23,6%), планируемого эффекта терапии 32,5%, то есть снижения частоты прерывания беременности до 15,93%, мощности исследования 90% и  $p < 0,05$ . В рандомизации приняли участие 1228 пациенток, что позволило предположить планируемую комплаентность в пределах 97,5%.

Давайте посчитаем, какой должна была быть выборка, чтобы в этой гетерогенной популяции протестировать нулевую гипотезу о том, что прогестерон не предупреждает преждевременных родов и не снижает частоты неблагоприятных неонатальных исходов. За основу возьмем уже имеющиеся данные о частоте этих осложнений, полученные авторами, – 18%, предположив, что в результате вмешательства эффект останется прежним, то есть 32,5%, с учетом мощности исследования 80% при  $p < 0,05$ .

Для этого используем доступный on-line калькулятор:

<https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/> [Accessed Mon May 02 2016].

Итак, ожидая снижение частоты преждевременных родов с 18% до 12,15% (эффект 32,5%) при мощности исследования 90% и  $p < 0,05$ , объем выборки должен быть 1564 (что больше, чем запланировано), при мощности 80% и  $p < 0,05$  объем выборки должен быть 1168 при условии 100% комплаентности. У авторов исследования рандомизировано 1228 пациенток, что вполне соответствует решению задачи с учетом 99% приверженности лечению. Но если учесть комплаентность, представленную в публикации (71% и 66%), объем выборки для тестирования нулевой гипотезы становится равным – 8532 (если предположить 100% комплаентность в группе плацебо, так как группа не получала лечение –  $n=2682$ ), а с учетом реальной комплаентности (59,2% и 54,1%) необходимый объем выборки приближается к 66 030 (если предположить 100% комплаентность в группе плацебо, ввиду отсутствия терапии –  $n=3992$ ).

Можно использовать другой подход. Итак, планировалось снижение частоты первичных акушерских осложнений на 32,5%. В группе плацебо авторы получили 18%, предполагаемый эффект – 12%. Используя программу GPower, просчитаем минимальный объем выборки для оценки этих данных. Требуемый объем выборки в этом случае должен составлять 1168. Однако на самом деле вывод об отсутствии эффекта был сделан на выборке в 687 человек, и в этом случае мощность при уровне значимости  $\alpha=0,05$  будет лишь 0,55 (то есть ошибка второго рода составляет 45%, и говорить о том, что доказана справедливость нулевой гипотезы, не представляется возможным) (рис. 6).

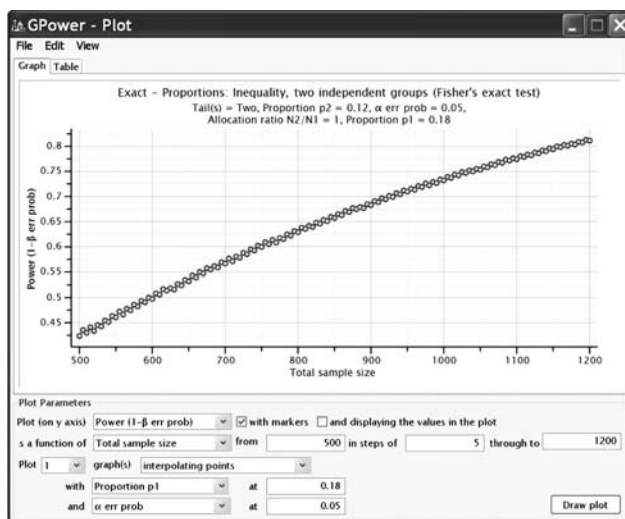
Таким образом, *представленные авторами данные не дают основания говорить об отсутствии положительного эффекта вагинального микронизированного прогестерона на акушерские исходы, и прежде всего на частоту прерывания беременности до 34 нед, в силу недостаточной мощности исследования и крайне низкой комплаентности.*

Но даже с учетом 54,1% комплаентности в группе вагинального прогестерона (другими словами, 46% женщин не принимали прогестерон адекватно, что, по-сути, сопоставимо с терапией, предусмотренной в группе плацебо) было показано достоверное улучшение неонатальных результатов, снижение неонатальной заболеваемости и смертности.

**Неонатальные исходы:**

**Смертность новорожденных**

- в группе прогестерона – 0,2%,
- в группе плацебо – 1% ( $p=0,0009$ )

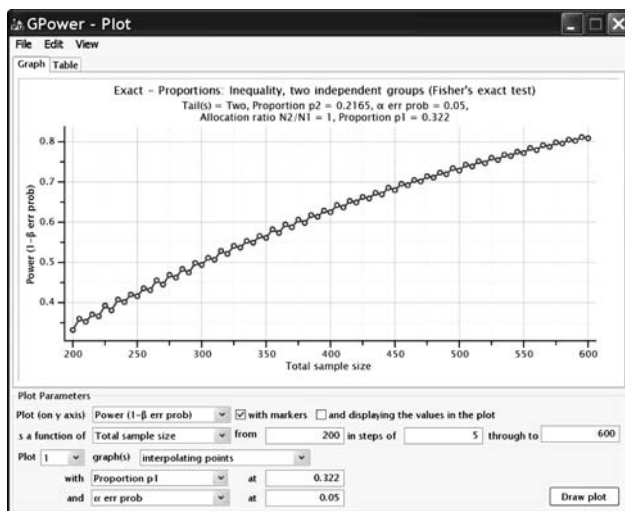


**Рис. 6. Расчет мощности исследования OPTIMUM для оценки эффективности микронизированного вагинального прогестерона на первичные акушерские исходы на основе представленных авторами данных в основной публикации и приложении**

**Частота поражения головного мозга**

- в группе прогестерона – 3%,
- в группе плацебо – 6% ( $p=0,008$ ).

А вот тут возникает еще одна проблема. Если пересчитать представленные авторами данные таблицы оригинального исследования, то оказывается, что некоторые показатели рассчитаны некорректно. И если суммарный риск неонатальной смертности и заболеваемости незначительно отличался от представленных данных (СШ 0,62 (95% ДИ 0,41–0,95;  $p=0,03$ ), то, например, неонатальная смертность снижалась достоверно (СШ 0,16 (95% ДИ 0,02–1,37;  $p=0,095$ ), тогда как авторы показывают достоверное различие показателей. Несколько меняется и риск развития поражения мозга, выявленного с помощью УЗИ (СШ 0,51 (95% ДИ 0,28–0,91;  $p=0,022$ ), хотя эффект остается достоверным (расчеты выполнены в MedCalc v.16.4.1.)



**Рис. 7. Расчет мощности исследования OPTIMUM для оценки эффективности микронизированного вагинального прогестерона при короткой шейке матки (<25 мм) на основе представленных авторами данных в основной публикации и приложении**

Можно предположить, что в случае адекватной комплаентности и достижения необходимой мощности исследования, эффект терапии на неонатальные исходы был бы еще более выраженным. В любом случае, врачи-практики получили еще одно убедительное доказательство безопасности вагинального прогестерона (Утрожестана®), что дает основания для продолжения поиска наиболее оптимальных дозировок и режимов его применения в акушерской практике.

### 3. Недостаточная мощность исследования для оценки эффекта использования микронизированного вагинального прогестерона в подгруппах

Для оценки эффекта проводимой терапии в подгруппах нужно прежде всего понимать, было ли исследование достаточным по мощности, чтобы отвергнуть нулевую гипотезу («вагинальное назначение прогестерона не приводит к улучшению изучаемых исходов в изолированных подгруппах пациентов»).

Несмотря на то что, возможно, имело место сочетание факторов риска преждевременных родов, прежде всего нужно отметить, что оценка длины шейки матки проведена у 57,5% женщин в группе плацебо и 58,7% в основной группе (получавших прогестерон). При этом шейка матки длиной < 25 мм выявлена у 256 женщин (119 – плацебо, 137 – прогестерон), из них только 142 продемонстрировали высокую (80% и более) комплаентность, длиной ≤15 мм – у 98 женщин (47 – плацебо, 51 – прогестерон), из которых адекватная комплаентность была у 55.

Согласно данным авторов, короткая шейка матки – ≤25 мм ассоциировалась с частотой прерывания беременности в группе плацебо – 32,2%. Для тестирования нулевой гипотезы при ожидаемом эффекте терапии в 32,5% (протокол исследования), то есть при снижении частоты преждевременных родов до 21,74% с учетом мощности исследования 80% при  $p < 0,05$ , объем выборки должен быть 558 (то есть 279 наблюдений в каждой группе), что было в 2 раза больше, чем количество женщин с данной патологией, участвующих в исследовании, и это при 100% комплаентности.

Используя тот же подход, что и для расчета мощности исследования по оценке первичных акушерских эффектов, можно проанализировать мощность представленного авторами исследования по оценке влияния прогестерона в терапии женщин с короткой шейкой матки, учитывая планируемое снижение частоты преждевременных родов на 32%, то есть с реально полученным авторами 32,2% до 21,7%. Оказывается, что с учетом женщин, включенных в протокол, при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  она будет лишь  $power = 0,45$ . Ошибка второго рода составляет 55%, и говорить о том, что доказана справедливость нулевой гипотезы, не представляется возможным (рис. 7).

Таким образом, объем выборки женщин с шейкой матки длиной ≤25 мм не обеспечивает достаточной мощности исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть нулевую гипотезу.

При длине шейки ≤15 мм беременность, по данным авторов исследования, в группе плацебо прерывалась в 44,7% случаев. То есть, если предположить планируемый в исследовании эффект 32,5%, а значит, снижение частоты преждевременных родов в этой подгруппе до 30,2% с учетом мощности исследования 80% при  $p < 0,05$ , объем выборки должен быть 344 (по 173 наблюдения в каждой группе), что практически в 3,5 раза превышает количество женщин, участвующих в исследовании, и это без учета низкой комплаентности. Таким образом, объем выборки женщин с шейкой матки длиной ≤15 мм в представленном исследовании не обеспечивает достаточной мощности, чтобы подтвердить или опровергнуть нулевую гипотезу.

В конечном итоге низкая мощность исследований отно-

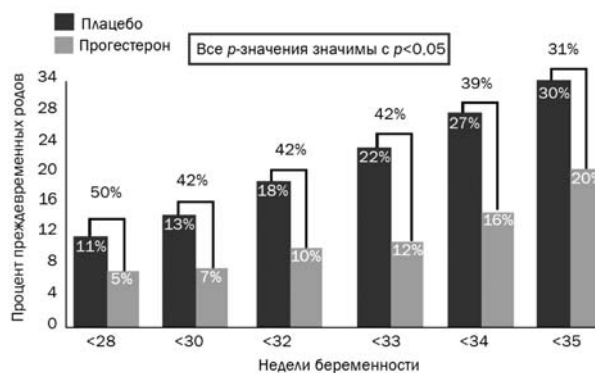


Рис. 8. У пациенток с короткой шейкой матки, распределенных для получения вагинального прогестерона (по сравнению с плацебо), отмечалась существенно более низкая частота преждевременных родов в сроки <28, <33 и <35 нед беременности

сительно эффективности использования прогестерона в подгруппах (короткая шейка матки) не позволяет оценить эффект прогестерона и тем более не позволяет делать выводы об отсутствии такого эффекта.

Понимая слабые места своего исследования, авторы отмечают, что, учитывая гетерогенность синдрома преждевременных родов, нельзя исключить положительного эффекта в определенных фенотипических или генотипических подгруппах женщин из группы риска.

Более того, учитывая слабые стороны исследования, можно сказать, что утверждение авторов о том, что исследование ОРPTIMUM доказало отсутствие или очень слабый эффект использования микронизированного прогестерона для улучшения акушерских исходов в случае риска преждевременных родов, неубедительно в силу низкой мощности исследования (как во всей гетерогенной популяции, так и среди женщин с короткой шейкой матки).

Для понимания значимости общей совокупности данных, в особенности в представляющих интерес подгруппах, скорее всего, имеет смысл провести мета-анализ данных по отдельным пациенткам, включающий результаты исследования ОРPTIMUM.

Эффективность вагинального прогестерона для предотвращения преждевременных родов при укороченной шейке матки продемонстрирована во многих исследованиях [25–29], однако окончательный вердикт в пользу его применения во II триместре был вынесен после публикации мета-анализа Роберто Ромеро (уровень доказательности 1А).

Основные итоги этого исследования были опубликованы в American Journal of Obstetrics and Gynecology [24], где было показано, что терапия интравагинальным прогестероном:

- существенно (на 42%) снижает частоту преждевременных родов на сроке до 33 нед (отношение рисков 0,58; 95% ДИ 0,42–0,8) (рис. 8);
- значительно уменьшает риск преждевременных родов до 35 нед – на 31% (отношение рисков 0,69; 95% ДИ 0,55–0,88), а также до 28 нед беременности – на 50% (отношение рисков 0,5; 95% ДИ 0,30–0,81) (см. рис. 8);
- на 43% снижает суммарный показатель неонатальной заболеваемости и смертности (отношение рисков 0,57; 95% ДИ 0,40–0,81);
- значительно сокращает частоту рождения детей с массой тела менее 1500 г (8,8% по сравнению с 16,5%; отношение рисков 0,55; 95% ДИ 0,38–0,80).

Дополнительно мета-анализ показал, что рутинная скрининговая оценка длины шейки матки и, при необходимости, лечение вагинальным микронизированным прогестероном представляют собой эффективную экономическую страте-

гию предотвращения преждевременных родов и, как следствие, перинатальной заболеваемости и смертности.

Таким образом, настоящим мета-анализом была сформирована необходимая доказательная база для назначения препаратов прогестерона (интравагинально) во второй половине беременности.

### ВЫВОДЫ

Принимая во внимание результаты проведенных нами исследований и результаты мета-анализа Роберто Ромеро [24], объединившего данные 5 рандомизированных исследований и данные более 770 беременных с бессимптомным укорочением шейки матки (уровень доказательности 1А), на сегодня не существует каких-либо оснований отказываться

от профилактического применения вагинального микронизированного прогестерона у женщин с короткой шейки матки с целью снижения частоты преждевременных родов в реальной клинической практике.

Таким образом, результаты исследования OPPTIMUM не дают основания сделать вывод об отсутствии эффективности применения вагинального микронизированного прогестерона в профилактике преждевременных родов у женщин с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки. Поэтому рекомендации FIGO 2015 по использованию микронизированного прогестерона у женщин с короткой шейкой матки на сегодня остаются актуальными ввиду отсутствия какой-либо доказательной базы в пользу их изменения.

### Застосування вагінального прогестерону у попередженні передчасних пологів: чи є переваги? I.A. Могилевкіна, В.Г. Гур'янов

**Мета дослідження:** аналіз результатів та висновків дослідження OPPTIMUM з точки зору відповідності дослідження етичним принципам та принципам біостатистики.

**Матеріали та методи.** Були використані та проаналізовані матеріали публікації Norman J. et al., Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (OPPTIMUM): a multicenter, randomized, double-blind trial (Lancet 2016); on-line калькулятор: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority>, програма GPower, програма MedCalc v.16.4.1.

**Результати.** Дослідження OPPTIMUM має декілька проблем, що дозволяють піддати сумніву отримані результати та зроблені висновки. З етичної точки зору виникає питання щодо застосування плацебо у жінок з короткою шийкою матки –  $\leq 25$  мм протягом двох останніх років роботи проекту після зміни національних підходів щодо надання допомоги в даній ситуації. З точки зору біостатистики: низька комплаєнтність (69%) призвела до недостатньої потужності дослідження для оцінювання акушерських ефектів; також недостатньо виявилася потужність ( $power=0,45$ ) дослідження для оцінювання ефективності застосування микронізованого вагінального прогестерону у жінок з короткою шийкою матки.

**Заключення.** Результати дослідження OPPTIMUM не дають підґрунтя для висновку про відсутність ефективності застосування вагінального микронізованого прогестерону у профілактиці передчасних пологів у жінок з одноплодною вагітністю у разі короткої шийки матки. Рекомендації FIGO 2015 щодо застосування микронізованого вагінального прогестерону у жінок з короткою шийкою матки залишаються актуальними у зв'язку з відсутністю доказової бази для їхньої зміни.

**Ключові слова:** передчасні пологи, микронізований вагінальний прогестерон.

### Using the vaginal progesterone in prophylaxis of preterm birth: if there are benefits? I. Mogilevkina, V. Gurianov

**The objective:** to conduct data and conclusions analysis provided by the investigators of OPPTIMUM Study in terms of compliance to ethical principles and principles of biostatistics.

**Patients and methods.** Published data by Norman J. et al., Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (OPPTIMUM): a multicenter, randomized, double-blind trial // Lancet. 2016; on-line calculator: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority>; Gpower and MedCalc v.16.4.1. software.

**Results.** OPPTIMUM study has several problems which make the research outcomes and conclusions questionable. Usage of placebo during recent 2 years of the study in women with a cervix length  $\leq 25$  mm (since the National protocols for medical care in this particular case has been changed) provokes an ethical question. From biostatistics point of view the study is associated with a low compliance (69%), which led to insufficient statistical power for evaluating obstetrics outcomes and effects of vaginal micronized progesterone in women with a short cervix.

**Conclusion.** The results of OPPTIMUM Study do not allow to make a conclusion that the efficacy of vaginal progesterone in improving outcomes in prevention of preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix is either non-existent or weak. FIGO recommendations from 2015 for usage of vaginal micronized progesterone for prophylaxis of preterm birth in women with a short cervix remain to be relevant because of no evidence to change them.

**Key words:** preterm birth, vaginal micronized progesterone.

### Сведения об авторах

Могилевкіна Ірина Александрівна – Національна медична академія послесередньої освіти імені П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожицька, 7; тел.: (0500 473-90-59. E-mail: imogilevkina@gmail.com

Гур'янов Віталій Григорьевич – Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, 01601, г. Київ, бул. Т.Г. Шевченка, 13

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Behrman R.E., Butler A.S., editors // Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Institute of Medicine of the National Academies. The National Academies Press; Washington D.C. – 2007. – P. 772.
- Ananth C.V., Joseph K.S., Oyelese Y. et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000 // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105. – P. 1084–1091.
- Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2004. – Vol. 103. – P. 551–563.
- Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births // Am. J. Public Health. – 1998. – Vol. 88. – P. 233–238.
- Romero R., Espinosa J., Kusanovic J.P. et al. The preterm parturition syndrome // Br. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 113. – P. 17–42.
- Romero R., Espinoza J., Mazor M., Chaiwarapongsa T. The preterm parturition syndrome // Preterm Birth / Eds. H. Critchely, P. Bennett, S. Thornton S. London: RCOG Press, 2004. – P. 28–60.
- Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 75–84.
- Campbell S. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm birth, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 38. – P. 1–9.
- Celik E., To M., Gajewska K. et al. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 31. – P. 549–554.



10. Fronseca E., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix //New Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 462–469.
11. Best practice in maternal-fetal medicine. FIGO Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine// Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Vol. 128. – P. 80–82.
12. Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomized, double-blind trial// Lancet. Published online February, 23 2016.
13. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. The WHO Reproductive Health Library summary, April, 2015.
14. Goldenberg R. et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births //American Journal of Public Health, 1998; Vol. 88. – P. 233–238.
15. Heath V. et al. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery//British Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2000. – Vol. 107. – P. 1276–1281.
16. Kiefer D., Vintzileos A. The Utility of Fetal Fibronectin in the Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth// Reviews in Obstetrics & Gynecology. – 2008. – Vol. 1 (3). – P. 106–112.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Cervical cerclage. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2011 May. 21 p. (Green-top guideline; no. 60).
18. Kurtzman J, Chandiramani M, Briley A, Poston L, Das A, Shennan A. Quantitative fetal fibronectin screening in asymptomatic high-risk patients and the spectrum of risk for recurrent preterm delivery//American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2009. – Vol. 200 (3). – P. 263. e1-6.
19. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial.//Am J Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 177. – P. 13–18. [PubMed]
20. Heath V. et al. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery// An International Journal of Obstet. And Gynecology. – Vol. 107 (10). – P. 1276–1281.
21. Fernandes M.S., Pierron V., Michailovich D. et al. Regulated expression of putative membrane progesterin receptor homologues in human endometrium and gestational tissues//J. Endocr. – 2005. – Vol. 187. – P. 89–101.
22. Karteris E., Zervou S., Pang Y. et al. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term //Molec. Endocr. – 2006. – Vol. 20. – P. 1519–1534.
23. Marx S.G., Wentz M.J., Mackay L.B. et al. Effects of progesterone on iNOS, COX-2 and collagen expression in the cervix //J. Histochem. Cytochem. – 2006. – Vol. 54. – P. 623–639.
24. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et 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 //Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206. – P. 124. e-19.
25. Fronseca E., Celik E., Parra M et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix// New Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 462–469.
26. Hassan S.S. , Romero R., Vidyadhari D. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial //Ultrasound Obstet. Gynec. – 2011. – Vol. 38. – P. 18–31.
27. Cetingoz E., Cam C., Sakali M. et al. Progesterone effect on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – V. 283. – P. 423–429.
28. DeFranco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial //Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 30. – P. 697–705.
29. Rode L., Kein K., Nicolaides K. et al. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone //Ultrasound Obstet. Gynec. – 2011. – Vol. 38. – P. 272–280.

Статья поступила в редакцию 10.05.2016

**УТРОЖЕСТАН.** Форма випуску та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14.

1 капсула містить прогестерону натурального мікронізованого.

**Показання:** зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютеїнової фази під час приготування до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при лютеїновій недостатності. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при лютеїновій недостатності; загроза передчасних пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі.

**Протипоказання:** тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату.

**Побічна дія:** зміна менструального циклу, аменорея, кровотечі в середині циклу, головний біль.