

lek. Katarzyna Milanowska

**Skuteczność leczenia niewydolności cieśniowo-szyjkowej za
pomocą pessarium**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr I. Roszkowski

II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

Streszczenie

Tytuł. Skuteczność leczenia niewydolności cieśniowo-szyjkowej za pomocą pessarium.

Wstęp. W chwili obecnej, chociaż jest to dyskusyjne, założenie pessarium jest nadal stosowanym postępowaniem u kobiet ciężarnych, gdy zostanie rozpoznana niewydolność cieśniowo-szyjkowa (NCS). Zasadność takiego postępowania jest ciągle przedmiotem pojawiających się prac badawczych, w których skuteczność pessarium w zapobieganiu porodom przedwczesnym (PP) jest porównywana z innymi formami leczenia lub z postawą wyczekującą. Wnioski z tych prac są zróżnicowane. W niniejszej pracy postanowiono zbadać jedynie kobiety, u których zgodnie z definicją stwierdzono bezbolesne rozwieranie i skracanie się szyjki macicy, a pessarium zostało założone jako konsekwencja rozpoznania niewydolności cieśniowo-szyjkowej. Więcej, ograniczono się jedynie do tych kobiet, które miały długość szyjki nie przekraczającą 25 mm w badaniu ultrasonograficznym przezpochwowym w dowolnym momencie trwania ciąży, ale nie później niż do 33+6 tygodnia ciąży (TC). Postulowano, że jeżeli u takich kobiet zasadnym jest zakładanie pessarium to korzyści z jego zastosowania powinny ujawnić się w sposób niezależny od czynników, które różnicowały tę grupę ciężarnych: wiek, moment rozpoznania NCS i założenia pessarium, warunki anatomiczne (stan ujścia wewnętrznego szyjki macicy, długość szyjki macicy), sposoby leczenia farmakologicznego oraz czynniki pochodzące z wywiadu ginekologiczno-położniczego. Spodziewano się, że pomimo założenia pessarium jego skuteczność nie u wszystkich kobiet będzie jednakowo wystarczająca i czas trwania ciąży będzie zróżnicowany.

Cele pracy

- Określenie, w jaki sposób charakterystyki pacjentek rozkładają się w zależności od czasu trwania ciąży w przypadkach zastosowania pessarium.
- Identyfikacja sytuacji i czynników, w których założenie pessarium przyniosło spodziewane efekty - donoszenie ciąży.

Materiał i metody

Do badania włączano kobiety ciężarne w kolejności w jakiej zostały hospitalizowane (ang. *consecutive sampling*) z powodu rozpoznanej NCS, u których zdecydowano o założeniu pessarium w Szpitalu Klinicznym im. ks. Anny Mazowieckiej w II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przy ul Karowej 2 w Warszawie pomiędzy październikiem 2010 roku, a grudniem 2014 roku. Utworzono w ten sposób kohortę 237 pacjentek do badania prospektywnego, w którym pierwotnym punktem końcowym był czas do wystąpienia porodu przed 37 tygodniem

cięży. Kryterium włączenia było rozpoznanie niewydolności cieśniowo-szyjkowej, a kryteriami wyłączenia: dodatni posiew z kanału szyjki macicy, nieprawidłowy wynik badania cytologicznego, aktywna czynność skurczowa macicy, odpływanie płynu owodniowego, aktywne krwawienie z dróg rodnych w chwili przyjęcia do Szpitala, ciąża mnoga, szyjka o długości ponad 25 mm, całkowite zgładzenie szyjki macicy i przebyte operacje szyjki macicy. W chwili rozpoznania NCS (ang. *index time*) zebrano następujące informacje: tydzień ciąży w chwili rozpoznania NCS, wiek pacjentki, wywiad położniczo-ginekologiczny, w szczególności informację o uprzednio występującej NCS czy PP oraz informację o stosowanych dotychczas lekach. Włączone do badania kobiety były w wieku od 17 do 43 lat (30.4 ± 4.5), czas trwania ciąży w chwili rozpoznania NCS mieścił się w granicach od 12 do 33 TC (25.7 ± 4.6 tyg.), a średnia długość szyjki macicy wynosiła 20.8 ± 3.9 mm (zakres: 10-25 mm). Rozpoznanie NCS zostało oparte na badaniu klinicznym i ultrasonograficznym szyjki macicy. W analizie statystycznej posłużono się procedurą LIFETEST Systemu SAS, estymatorem Kaplana-Meiera, logistyczną analizą regresji i analizą Cox'a. Spośród wszystkich czynników charakteryzujących kobietę w chwili założenia pessarium (*index time*) wybrano, te które w niezależny względem siebie oraz niezależnie od pozostałych czynników związane były w sposób istotny w sensie statystycznym z ryzykiem skrócenia czasu trwania ciąży (opcja *forward selection* procedury PHREG). Utworzono w ten sposób modele wieloczynnikowe przy pomocy wieloczynnikowej analiza Cox'a (procedura PHREG). Ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży wyrażano przy pomocy ilorazu zagrożeń HR (ang. *hazard ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności.

Wyniki. Ustalono, że odsetek porodów przedwczesnych do 24, 28, 36 i 37 tygodnia ciąży wynosił odpowiednio: 1.3, 5.5, 21.5 i 22.8%. Wśród danych pochodzących z wywiadu zidentyfikowano następujące czynniki istotnie zwiększające ryzyko skrócenia czasu trwania ciąży w stosunku do grupy pierwiastek: co najmniej cztery ciążę (HR=2.49, $P < .024$), obecność poronień w wywiadzie (HR=1.90, $P < .046$), NCS w wywiadzie (HR=2.46, $P < .012$) i obecność porodu przedwczesnego w wywiadzie (HR=3.74, $P < .001$). Wśród czynników dotyczących chwili rozpoznania NCS zidentyfikowano następujące istotnie powiązane ze zmniejszeniem ryzyka skrócenia czasu trwania ciąży: tydzień ciąży (HR=1.36 na 1 tydzień ciąży) i długość szyjki macicy (HR=1.96 na 1 mm). Dodatkowo zauważono, że u kobiet z długością szyjki macicy w przedziale od 18 do 25 mm odsetek porodów przedwczesnych był podobny i wynosił około 20%, natomiast poniżej 18 mm, dla najkrótszych szyjek (10 mm) odsetek

PP zwiększał się do około 55%. Podobnie graniczne wartości obserwowano dla tygodnia ciąży, w którym rozpoznano NCS - poniżej 25 TC odsetek porodów przedwczesnych wzrastał od 20% do 60% (dla najwcześniej rozpoznawanej NCS). Powyżej 25 TC obserwowano *plateau* ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego (około 20%). Dodatkowa farmakoterapia, w której konieczne było zastosowanie fenoterolu jako jedynego leku lub w kombinacji z innymi lekami związana była ze zwiększonym ryzykiem skrócenia czasu trwania ciąży ponad 3-krotnie (HR=3.68 w stosunku do terapii nie wykorzystujących tego leku). Analiza wieloczynnikowa pozwoliła zidentyfikować niezależne predyktory istotnie powiązane ze zwiększonym ryzykiem skrócenia czasu trwania ciąży. W grupie kobiet nie leczonych fenoterolem były nimi: wieloródki z PP w wywiadzie (HR=2.94), wczesne rozpoznanie NCS (HR=3.82 dla 11-17 vs ≥ 18 . tygodnia ciąży), oraz krótka szyjka macicy (HR=3.62, długość 10-15 vs ≥ 16 mm). Natomiast w grupie kobiet leczonych fenoterolem niezależnymi predyktorami zwiększonego ryzyka skrócenia czasu trwania ciąży były: duża liczba ciąż (HR=13.18 dla co najmniej 4 ciąż), wczesne rozpoznanie NCS (HR=12.57, 11-17 vs ≥ 18 TC) i długość szyjki macicy poniżej 20 mm (HR=6.67).

Wnioski. Wśród ciężarnych z szyjką macicy o długości ≤ 25 mm, u których wystąpiła konieczność założenia pessarium wyróżnić można grupy ciężarnych, które będą wymagały szczególnej uwagi ze względu na to, że występuje u nich jeszcze większe ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego niż wśród pozostałych ciężarnych z założonym pessarium. Należą do nich:

1. Ciężarne, które w momencie rozpoznania miały długość szyjki poniżej 18 mm.
2. Ciężarne, które w momencie rozpoznania miały stwierdzone rozwieranie ujścia wewnętrznego szyjki macicy o szerokości mierzonej przy podstawie co najmniej 9 mm.
3. Kobiety w kolejnej ciąży, które w wywiadzie podają wystąpienie niewydolności cieśniowo-szyjkowej lub porodu przedwczesnego.
4. Kobiety, u których wystąpienie innych stanów towarzyszących już rozpoznanej niewydolności cieśniowo-szyjkowej wymagających zastosowania fenotorelu, nawet z dobrym rezultatem jego stosowania, znacząco skracają czas trwania ciąży.