

Применение дидрогестерона и вагинального прогестерона при угрозе выкидыша: систематический обзор и метаанализ

Угроза выкидыша отмечается в 20% случаев всех беременностей и диагностируется при возникновении в первой половине гестации влагалищного кровотечения в сочетании с болью в животе или без таковой. Необходимыми условиями для постановки диагноза «угрожающий выкидыш» являются закрытая шейка матки и жизнеспособный плод внутри ее полости [7, 8]. К сожалению, почти половина угрожающих выкидышей заканчиваются абортom [7, 8]. Для лечения пациенток с угрозой выкидыша используют прогестерон, однако его эффективность остается до конца не ясной [8–17].

В проведенных ранее метаанализах было показано, что терапия прогестероном может снизить риск выкидыша при угрозе прерывания беременности. Однако ограничением метаанализов было небольшое количество включенных в них исследований [8, 9]. Кроме того, в метаанализы базировались только на рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), в которых была доказана эффективность перорального прогестерона — дидрогестерона и неэффективность вагинального [8, 9]. Хотя во многих работах оценивали влияние прогестерона в качестве

лечения угрожающего выкидыша, было проведено только несколько РКИ для изучения этой проблемы. В недавно проведенных дополнительных РКИ отмечена эффективность терапии прогестероном у пациенток с угрозой прерывания беременности. В данном исследовании, используя обновленный систематический анализ, мы задались целью оценить эффективность терапии препаратами прогестерона (гестагенами) при различном пути их введения для предупреждения выкидышей у женщин с угрозой прерывания беременности.

Материалы и методы

В ноябре 2016 г. мы провели поиск в базах данных PubMed, Embase и Cochrane всех соответствующих исследований без ограничений по дате публикации. При поисковом запросе использовали сочетания следующих терминов: [(угроза прерывания беременности или выкидыш) и (прогестерон или прогестин) и рандомизированное исследование] и [(угроза прерывания беременности или выкидыш) и (дидрогестерон или дуфастон)]. Исследования, которые не были идентифицированы при проведении поиска в базах данных,

были определены путем изучения списка литературы отобранных клинических исследований и обзорных статей.

Критерии отбора

Для отбора исследований использовались следующие критерии включения: исследования с участием беременных женщин с диагностированной угрозой прерывания беременности до 20 нед гестации; исследования, в которых сравнивали любой тип терапии гестагенами с плацебо или с консервативным лечением; исследования, в которых сравнивались различные пути введения гестагенов; исследования в которых сообщалось о случаях выкидыша; рандомизированные или квазирандомизированные контролируемые исследования.

Таблица 1. Уровень доказательности данных: риск выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от пути введения гестагенов. Терапия гестагенами в сравнении с контролем														
Оценка качества							Количество пациентов (%)		Абсолютный эффект (95% ДИ)		Относительный эффект (95% ДИ)	Качество	Уровень значимости	
Количество исследований	Дизайн	Риск предвзятости	Несоответствие/противоречивость	Косвенность	Неточность	Предвзятость публикаций	Гестагены	Контроль	Гестагены	Контроль				
Исход: выкидыш														
Гестагены в сравнении с контролем														
7	РКИ	Значительный	Незначительный	Незначительный	Значительный**	Отсутствует	52/399 (13,0)	82/378 (21,7)	128 на 1000	217 на 1000	ОШ 0,53 (0,36-0,78)	Низкое	Критический	
									Меньше на 89 случаев на 1000 (меньше на 39-126)					
Дидрогестерон в сравнении с контролем														
3	РКИ	Значительный*	Незначительный	Незначительный	Значительный**	Отсутствует	30/256 (11,7)	53/235 (22,6)	112 на 1000	226 на 1000	ОШ 0,43 (0,26-0,71)	Низкое	Критический	
									Меньше на 114 случаев на 1000 (меньше на 54-155)					
Вагинальный прогестерон в сравнении с контролем														
4	РКИ	Незначительный	Незначительный	Незначительный	Незначительный	Отсутствует	22/143 (15,4)	29/143 (20,3)	155 на 1000	203 на 1000	ОШ 0,72 (0,39-1,34)	Высокое	Критический	
									Меньше на 48 случаев на 1000 (меньше на 51-113)					
* Ни участники, ни исследователи не были ослеплены в этих исследованиях (предвзятость проведения); ** 95% ДИ включает значительный вред или пользу.														

Таблица 2. Уровень доказательности данных: риск выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от пути введения гестагенов. Дидрогестерон в сравнении с вагинальным прогестероном													
Оценка качества							Количество пациентов (%)		Абсолютный эффект (95% ДИ)		Относительный эффект (95% ДИ)	Качество	Уровень значимости
Количество исследований	Дизайн	Риск предвзятости	Несо согласованность/противоречивость	Косвенность	Неточность	Предвзятость публикаций	Дидрогестерон	Вагинальный прогестерон	Дидрогестерон	Вагинальный прогестерон			
Исход: выкидыш													
2	РКИ	Значительный	Незначительный	Незначительный	Значительный	Отсутствует	12/70 (17,1)	11/66 (16,7)	175 на 1000	167 на 1000	ОШ 1,06 (0,42-2,66)	Низкое	Критический
									Больше на 8 случаев на 1000 (89-181)				
* Информация была доступна в ограниченном объеме, так как исследование было опубликовано в формате абстракта.													

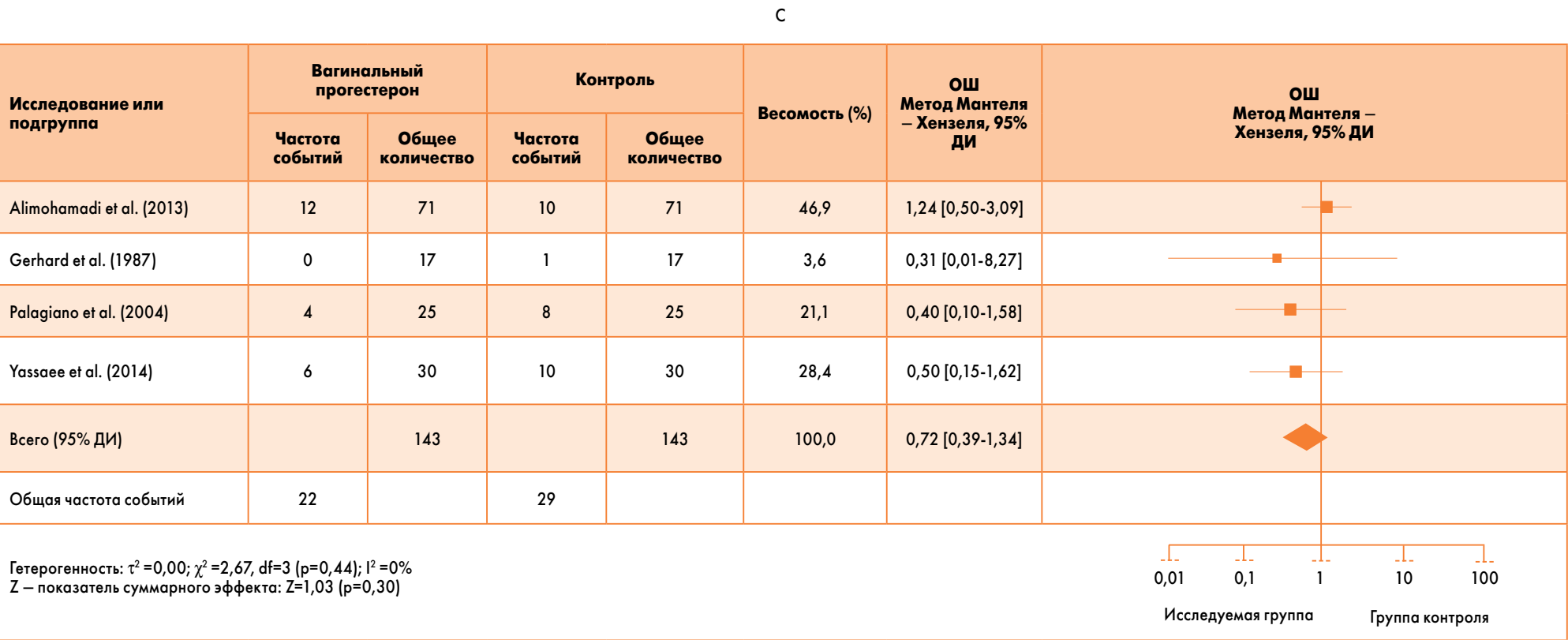
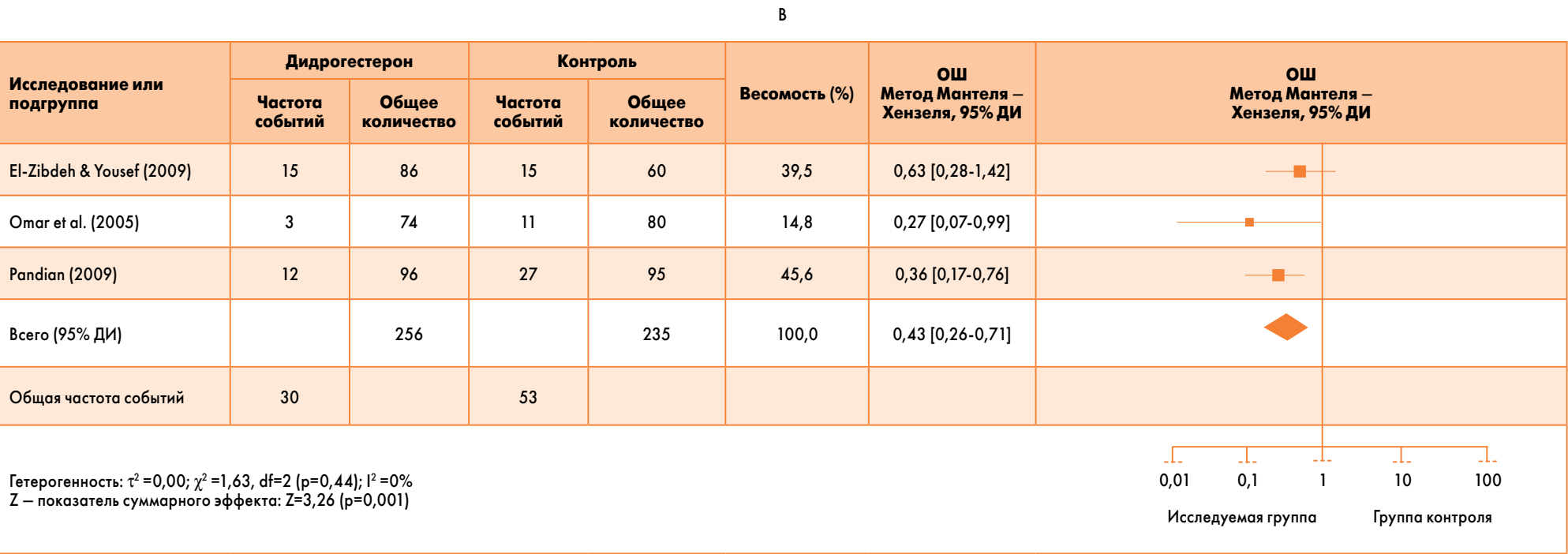
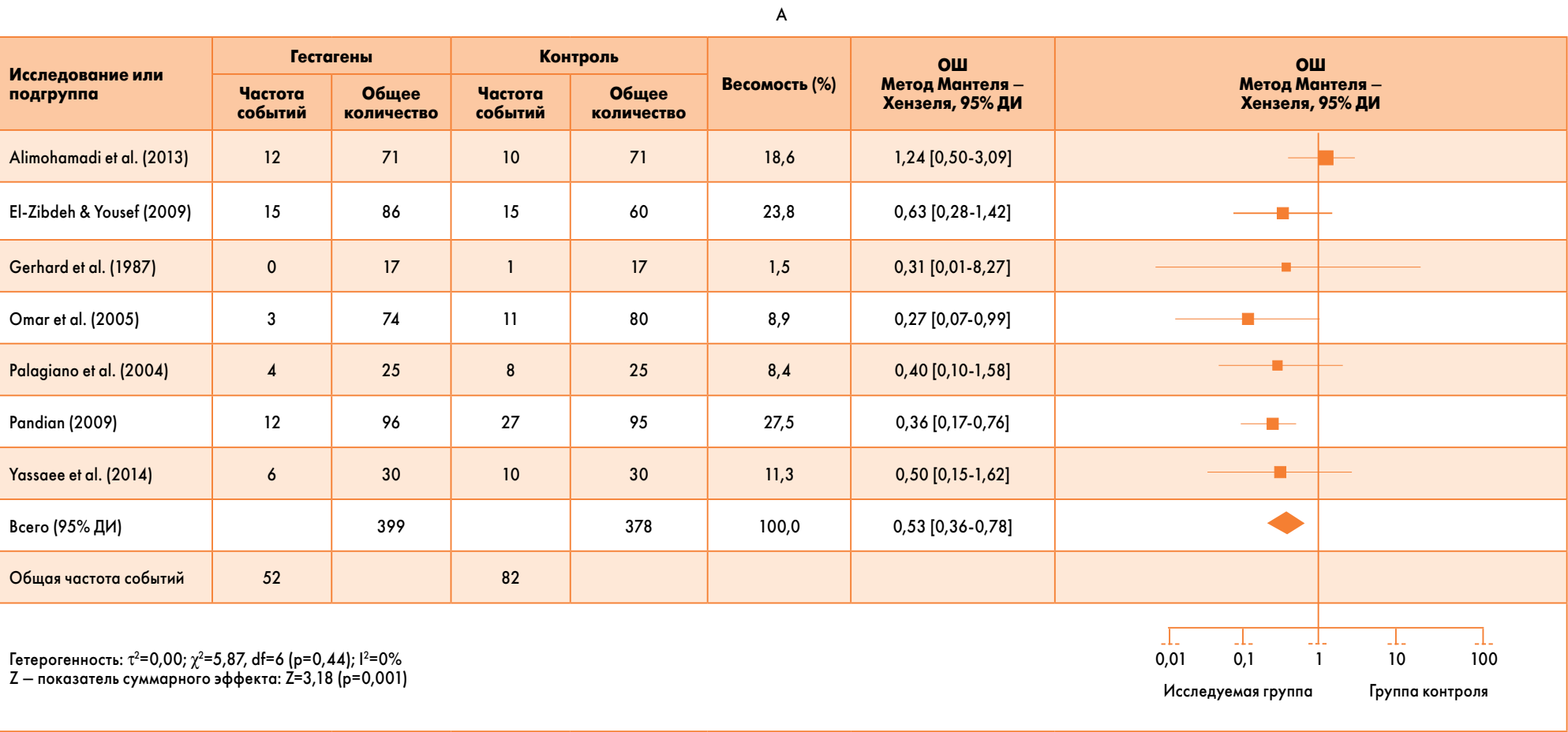


Рис. Результаты метаанализа

Продолжение на стр. 24.

Применение дидрогестерона и вагинального прогестерона при угрозе выкидыша: систематический обзор и метаанализ

Продолжение. Начало на стр. 22.

Критерии исключения были следующими: исследования, не поддающиеся контролю по случаю, не-сравнительные исследования, исследования не на английском языке, обзорные статьи, редакционные статьи, письма, клинические случаи, исследования in vitro и исследования с использованием других лечебных средств. Для исключения повторяющейся информации при анализе нескольких исследований с дублированием по группам пациентов в метаанализ включали исследование с наибольшим количеством событий. Результаты некоторых исследований были доступны не в полном объеме, а только в формате абстракта. При этом мы обнаружили, что полученные в этих исследованиях клинические данные могут быть использованы для метаанализа.

Извлечение данных и представляющие интерес исходы исследований

Два исследователя разработали контрольный список для учета информации и независимо друг от друга извлекали данные, представляющие интерес. Какие-либо возникшие разногласия между выводами исследователей были разрешены путем обсуждения. Отвечающая критериям приемлемости когорта исследуемых была разделена на три группы: 1-я — пациентки, получавшие перорально дидрогестерон, 2 — пациентки, получавшие интравагинально прогестерон, и 3-я (контрольная) группа, участницы которой получали плацебо или консервативное лечение. При анализе исследований учитывали следующие данные: имя первого автора, год публикации, дизайн исследования, критерии соответствия, размер выборки, проводимые вмешательства и частоту случаев выкидыша. Частота случаев потери беременности была основным результатом метаанализа и сравнивалась между группами лечения.

Общее качество доказательств

Качество доказательств для основных результатов метаанализа оценивалось с использованием рекомендаций GRADE [21] следующим образом: ограничение (например, риск предвзятости) включенных исследований, противоречивость наблюдаемых эффектов, косвенность, неточность и риск предвзятости публикаций. Качество доказательств было представлено следующим образом: высокое качество (дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке эффекта); умеренное качество (дальнейшие исследования могут оказать существенное влияние на достоверность оценки эффекта и, возможно, изменят ее); низкое качество (дальнейшие исследования с большой вероятностью окажут важное влияние на достоверность оценки эффекта и, возможно, изменят ее); очень низкое качество, что

указывает на то, что авторы весьма не уверены в оценке.

Риск предвзятости публикаций и статистический анализ

Для анализа результатов исследований была использована модель случайных эффектов с использованием метода Мантеля — Хензеля. Неоднородность отношений шансов (ОШ) оценивали с использованием статистики I^2 , а риск предвзятости публикаций определяли с использованием графиков-воронок. Был проведен анализ подгрупп риска выкидыша с учетом критериев соответствия, дозы влагалищного прогестерона и качества исследований. Анализ подгрупп участниц, получавших дидрогестерон, не проводился, поскольку в исследованиях использовали аналогичные дозы.

Результаты

Результаты поиска, характеристики и оценки риска предвзятости включенных исследований

При проведении поиска литературы первоначально было идентифицировано 51 соответствующее исследование. В конечном итоге было отобрано 8 РКИ и 1 квазирандомизированное исследование, которое соответствовало критериям отбора. Во включенных исследованиях приняли участие в общей сложности 913 беременных женщин (в том числе 322 получавшие дидрогестерон, 213 — получавших прогестерон интравагинально и 378 — участницы контрольных групп).

Риск выкидыша в зависимости от способа введения гестагенов у беременных с угрозой прерывания

Частота случаев выкидыша была значительно ниже у пациенток, получавших гестагены, в сравнении с контрольной группой (13,0% против 21,7%; ОШ 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,36–0,78; $p=0,001$; доказательства низкого качества; табл. 1, рис. А). Более того, частота потерь беременности была значительно ниже в группе приема дидрогестерона в сравнении с контрольной группой (11,7% против 22,6%; ОШ 0,43; 95% ДИ 0,26–0,71; $p=0,001$; доказательства низкого качества; табл. 1, рис. В). В группе вагинального прогестерона частота случаев выкидыша тоже была ниже, чем в контрольной группе; однако это различие не было значимым (15,4% против 20,3%; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,39–1,34; $p=0,30$; доказательства высокого качества; табл. 1, рис. С). Частота выкидышей не отличалась в группах приема дидрогестерона и прогестерона (17,1% против 16,7%; ОШ 1,06; 95% ДИ 0,42–2,66; $p=0,90$; доказательства низкого качества; табл. 2).

Анализ по подгруппам

При сравнении подгрупп на основе критерия соответствия частота потерь

беременности среди пациенток с угрозой прерывания на сроке до 12 полных недель гестации была значительно ниже в группе приема гестагенов, чем в контрольной ($p=0,01$). У женщин с угрозой прерывания на сроке до 20 нед беременности частота выкидышей также была ниже у пациенток, получавших дидрогестерон или прогестерон, по сравнению с группой контроля, хотя эта разница не была значимой ($p=0,20$). Сравнение подгрупп в зависимости от дозы вагинального прогестерона (400 мг или <400 мг) показало, что при использовании его в высокой дозе не было выявлено связи с частотой выкидыша в сравнении с контролем ($p=0,72$). Однако среди групп, получавших более низкую дозу гормона, частота выкидышей была ниже в группе прогестерона по сравнению с контролем, хотя эта разница не была значимой ($p=0,14$).

Обсуждение

В этом метаанализе мы продемонстрировали, что терапия гестагенами может быть эффективной в предупреждении выкидышей у женщин с угрозой прерывания беременности. В частности, прием дидрогестерона предотвращал выкидыш у беременных более эффективно, чем в контрольной группе (плацебо или консервативное лечение).

Способ введения препарата может влиять на эффективность терапии во время беременности [22, 23]. Влагалищное введение прогестерона приводит к более высоким его концентрациям в эндометрии в сравнении с пероральным и внутримышечным введением [23]. Пероральный и интравагинальный пути введения, в отличие от внутримышечного, не инвазивны и ассоциируются с приемлемыми и минимальными побочными эффектами. При этом последние отмечались у каждой третьей беременной, получавшей еженедельно внутримышечные инъекции прогестерона для предупреждения повторных случаев преждевременных родов [22–24].

Многие исследования подтвердили эффективность вагинального прогестерона для предупреждения преждевременных родов и коррекции недостаточности лютеиновой фазы [25, 26, 28, 29]. Следовательно, возможно, что вагинальный прогестерон может предотвратить выкидыш у пациенток с угрозой прерывания беременности. Тем не менее предыдущий метаанализ, который включал небольшое количество РКИ, показал, что именно дидрогестерон, а не вагинальный прогестерон, снижает частоту выкидышей у женщин с угрозой прерывания беременности [9].

Хотя в наш метаанализ мы включили несколько дополнительных недавно опубликованных РКИ, общее количество проанализированных исследований остается небольшим. В нашем исследовании также не было показано, что

влагалищный прогестерон более эффективен в предотвращении выкидыша, чем плацебо или консервативная терапия. При этом было отмечено, что дидрогестерон был эффективен. Однако, на основании анализа подгрупп, наше исследование показало, что терапия гестагенами была эффективна в предупреждении потери беременности, особенно в первом триместре гестации.

Проведенный нами метаанализ четко продемонстрировал эффективность терапии гестагенами при угрозе прерывания беременности. В то же время полученные результаты показывают, что необходимы хорошо организованные широкомасштабные исследования, чтобы в дальнейшем говорить о влиянии терапии гестагенами.

Наш метаанализ имел несколько ограничений. Во-первых, в него были включены только исследования, которые были либо рандомизированными, либо квазирандомизированными и оценивали либо пероральное введение дидрогестерона, либо вагинальное прогестерона. К сожалению, не было ни рандомизированных, ни квазирандомизированных испытаний, в которых бы сравнивалась эффективность прогестерона при внутримышечном введении или других пероральных прогестингов, кроме дидрогестерона. Во-вторых, из-за недостатка исследований, в которых были представлены необходимые данные, мы включили в анализ небольшие исследования, а также исследования неудовлетворительного методологического качества. В-третьих, в анализ, сравнивающий эффективность дидрогестерона с контролем, вагинального прогестерона с контролем, а также дидрогестерона и вагинального прогестерона, были включены данные нескольких соответствующих критериям исследований, которые охватывали небольшую когорту беременных женщин.

В заключение, основываясь на нашем систематическом обзоре и метаанализе, мы предполагаем, что терапия гестагенами, в особенности дидрогестероном, может эффективно предупреждать выкидыши у женщин с угрозой прерывания беременности. Хотя количество, масштаб и методологическое качество включенных исследований ограничивают значимость результатов нашего метаанализа, эти результаты важны, поскольку были проанализированы все доступные в настоящее время РКИ. Для лучшей оценки эффективности терапии препаратами прогестерона у женщин с угрозой прерывания беременности необходимы крупномасштабные, многоцентровые РКИ.

Подготовила **Мария Арефьева**

По материалам H.J. Lee, T.Ch. Park, J.H. Kim, E. Norwitz, B. Lee. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hindawi. BioMed Research International, Volume 2017.

Печатается с сокращениями.



Дуфастон®

дидрогестерон

МАКСИМАЛЬНИЙ ШАНС ЗБЕРЕГТИ ВАГІТНІСТЬ *1, 2

№1
БРЕНД В СВІТІ

для терапії прогестеронової недостатності³



*у порівнянні з мікронізованим прогестероном



Коротка інформація про препарат Дуфастон®.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: UA/3074/01/01 від 16.08.2017, дійсне безстроково.

Склад: 1 таблетка містить дидрогестерону 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевої системи. Гестагени. Похідні прегнадієну. Код АТХ G03D B01. **Показання.** Нерегулярні менструальні цикли; ендометріоз; дисменорея; безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю підтримки лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); загрозовий і звичайний викидень, пов'язаний з прогестероновою недостатністю. Дуфастон® можна застосовувати як циклічне доповнення до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи; при дисфункційних маткових кровотечах; при вторинній аменореї. **Протипоказання.** Недіагностована вагінальна кровотеча; наявні серйозні захворювання печінки або наявність серйозних захворювань печінки у минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; слід враховувати протипоказання для естрогенів, якщо їх застосовувати у комбінації з прогестагенами, такими як дидрогестерон; встановлена гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; встановлені або підозрювані прогестагензалежні новоутворення (наприклад менінгіома). Лікування з метою підтримки лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) слід припинити, якщо діагностований аборт/викидень. **Спосіб застосування та дози.** Дози, схему та тривалість лікування можна коригувати залежно від тяжкості розладу та індивідуальної клінічної відповіді пацієнта. **Нерегулярні менструальні цикли.** Довжина циклу 28 днів може бути досягнута шляхом призначення 1 таблетки Дуфастон® на добу з 11-го по 25-й день циклу. **Ендометріоз.** Від 1 до 3 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу або протягом усього циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. **Дисменорея.** Від 1 до 2 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. **Безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю.** 1 таблетка Дуфастон® на добу з 14-го по 25-й день циклу. Це лікування слід продовжити протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендується продовжити лікування протягом перших місяців вагітності у тих же дозах, як і для звичного абортів. **Підтримка лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ)** 1 таблетка Дуфастон® 3 рази на день (30 мг на добу). Лікування починають з дня забору ооцитів і продовжують протягом 10 тижнів, якщо вагітність підтверджується. **Загроза абортів.** Початкова доза: 4 таблетки Дуфастон® одразу, потім по 1 таблетці Дуфастон® кожні 8 годин. Дози, кратні 10 мг на добу, слід рівномірно розподілити протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку Дуфастон® кожні 8 годин. Після того, як симптоми зникають, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлено з дозуванням, яке виявилось ефективним. **Звичайний аборт.** Лікування необхідно розпочати до зачаття. 1 таблетка Дуфастон® на добу до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово знижувати дозу. Якщо симптоми загрози переривання вагітності з'являються під час лікування, лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрози абортів. **Дисфункційна маткова кровотеча.** 2 таблетки Дуфастон® на добу протягом 5-7 днів у поєднанні з естрогеном. Через кілька днів після закінчення такого лікування з'явиться кровотеча відміни. Таке лікування слід продовжити протягом кількох циклів. **Вторинна аменорея.** Для лікування одночасно необхідно призначити естроген. Естроген призначити з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у поєднанні з 1 таблеткою Дуфастон® на добу. Для створення передумов для наступних циклів терапію починати на 5-й день після початку кровотечі шляхом призначення естрогенів (з 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг призначати з 11-го по 25-й день. **Для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи.** Протягом кожного 28-денного циклу терапії естрогенами приймати лише естроген протягом перших 14 днів, і протягом наступних 14 днів приймати 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. У разі дозування 10 мг дидрогестерону 2 рази на добу прийом таблеток слід розподілити протягом доби. Кровотеча відміни зазвичай виникає під час застосування дидрогестерону. **Побічні реакції.** При застосуванні дидрогестерону у клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомлялося про наступні побічні реакції: мігрень/головний біль, нудота, менструальні розлади та біль/чутливість молочних залоз*. *Повний перелік побічних реакцій представлений в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 20.09.2017. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Дотепер не виявлено доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні у період вагітності. У доклінічних дослідженнях ембріофетального та постнатального розвитку ефекти відповідали фармакологічному профілю. Неприятливі ефекти виникали лише тоді, коли вплив препарату значно перевищував максимальну експозицію для людини. Дидрогестерон можна застосовувати протягом вагітності за чіткими показаннями. Не слід застосовувати Дуфастон® у період годування груддю. **Діти.** Через недостатність даних про безпеку та ефективність застосування Дуфастон® дітям не рекомендується призначати препарат цій категорії пацієнтів. **Особливості застосування.** У разі звичного або загрозового абортів необхідно визначити і перевірити під час лікування життєздатність плода, щоб переконатися, що вагітність триває і ембріон живий. Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічної кровотечі слід виключити органічну причину кровотечі. У перші місяці лікування можуть виникати проривні кровотечі або кров'яністі виділення. Якщо будь-яке з нижченаведених порушень відбувається вперше або погіршується під час застосування препарату, має бути розглянуто питання про припинення лікування: надзвичайно сильний головний біль; мігрень або симптоми, які можуть вказувати на ішемію головного мозку; значне підвищення артеріального тиску; поява венозної тромбоемболії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дані досліджень *in vitro* свідчать, що основний шлях метаболізму, завдяки якому утворюється головний фармакологічно активний метаболіт 20α-дигідродидрогестерон (ДГД), каталізується альдокеторедуктазою 1C (AKR 1C) в цитозолі людини. Нарівні із цитозольним метаболізмом метаболічні перетворення здійснюються ізоферментами цитохрому P450 (CYP). Метаболізм дидрогестерону і ДГД може прискорюватися при одночасному прийомі речовин, що індукують ферменти цитохрому P450, таких як антиконвульсанти (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), протимікробні препарати (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц) та фітопрепарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), шавлію або гіпкого білоба. Ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментоіндукуючі властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами. Клінічно підвищений метаболізм дидрогестерону може призвести до зниження ефекту. Дослідження *in vitro* показали, що дидрогестерон та ДГД у клінічно значущих концентраціях не пригнічують та не індукують ферменти цитохрому P450, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів. **Упаковка.** По 14 або 20, або 28 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди.

Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 20.09.2017.

1. Pelinescu-Onciul D. Gynecological Endocrinology. 2007; 23(S1): 77–81. 2. Carp H. Gynecol Endocrinol. 2012; 28 (12): 983–990. 3. Internal calculations by Abbott based on IQVIA Database, Analytics Link MAT12 2017.



Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ. За додатковою інформацією Ви можете звернутися до «ТОВ Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2.
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

