

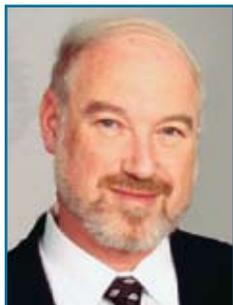
УДК 618.39–071:615.357

HOWARD CARP

Department of Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНА ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–9. Адаптировано – С.А. Шурпак.



Целью данного обзора была оценка исследований по изучению эффективности перорального приема дидрогестерона в снижении частоты выкидышей у женщин с привычным невынашиванием беременности. Анализировались оригинальные отчеты об исследованиях с названием продукта «дидрогестерон» или «Дуфастон» в базах данных Medline, Embase и Ovid Medline. В ходе анализа были найдены тринадцать исследований с применением дидрогестерона, среди них два рандомизированных и одно нерандомизированное сравнительное исследование. В общей сложности 509 пациенток соответствовали критериям включения в метаанализ. В ходе проведения исследований частоту последующих выкидышей или продолжающихся беременностей сравнивали у пациенток, получающих дидрогестерон, и пациенток, получавших лечение согласно стандартным методикам с постельным режимом или применением плацебо.

Установлено, что частота выкидышей после применения дидрогестерона составила 10,5% (29/275) по сравнению с 23,5% в контрольной группе (отношение шансов 0,29 для выкидыша [доверительный интервал 0,13–0,65] и 13% абсолютное снижение частоты выкидыша).

В ходе анализа также рассматривались неблагоприятные побочные эффекты препарата. Результаты обобщались по всем 13 исследованиям и были минимальными. И хотя все прогностические и искажающие факторы не могли быть проконтролированы, результаты данного обзора показывают снижение на 29% шансов частоты выкидышей при применении дидрогестерона по сравнению со стандартной терапией.

Ключевые слова: аборт, Дуфастон, дидрогестерон, невынашивание беременности, прогестерон, привычное невынашивание.

Примерно 1% супружеских пар во всем мире страдает от привычной потери беременности (ППБ) [1]. По определению Королевского колледжа акушеров и гинекологов и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, три или более последовательных потерь беременности считаются ППБ, по классификации американского общества репродуктивной медицины в виде двух или более потерь беременности. Поскольку клинические исследования редко позволяют выявить причину данной патологии, лечение, как правило, является эмпирическим. В то же время по данным статистики вероятность повторного выкидыша возрастает с каждым последующим выкидышем. Так же прослеживается корреляция между возрастом пациенток, количеством предыдущих репродуктивных потерь и вероятностью последующего выкидыша. Кроме того, приблизительно 40% привычных выкидышей происходят из-за хромосомных aberrаций плода, которые несовместимы с жизнью. Именно на этом фоне эффекты прогестагенов в целом и дидрогестерона в частности должны быть оценены. Хотя роль прогестерона в репродуктивном цикле неоспорима, вопрос, действительно ли

прогестагены повышают вероятность благоприятного исхода беременности, горячо обсуждается даже сегодня [2, 3]. Даже сегодня нет достаточной информации, взятой из исследований. В случае дидрогестерона большинство исследований были проведены в 1970 году, когда стандарты оценки доказательств эффективности были значительно менее строгими, чем сегодня.

Первый метаанализ по оценке применения прогестагенов при привычном невынашивании беременности (ПНБ) был выполнен Daya в 1989 г. [4]. Автор провел анализ контролируемых исследований, изучающих эффективность применения прогестерона при ПНБ. Отношение шансов (ОШ) для беременности после 20 нед составило 3,09 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,28–7,42].

Тем не менее, ни одно из трех исследований, вошедших в метаанализ Daya, не имело достаточной силы доказательств, чтобы показать статистическую значимость. В каждом исследовании использовались различные схемы применения прогестерона. В метаанализ были включены исследования с использованием имплантатов прогестерона [5], медроксипрогестерона ацетата [6] и внутримышечных

Контакты: Howard Carp, профессор, MBBS, FRCOG, Кафедра акушерства и гинекологии, Медицинский центр Шива Тель Ха-Шомер, Израиль и Школа медицины Саклера, Университет Тель-Авива, Тель-Авив, Израиль. Fax: +972 9 9574779. E-mail: carp@netvision.net.il

Contacts: Prof. Howard Carp, MBBS, FRCOG, Department of Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv c., Israel. Fax: +972 9 9574779. E-mail: carp@netvision.net.il

инъекции 17 гидроксипрогестерона [7]. Эти исследования проводились 50-х и 60-х годах XX ст., когда УЗИ не было доступно, следовательно, не было возможности четкого определения присутствия сердцебиения плода. Вследствие чего некоторые пациенты с замершей беременностью могли быть включены в исследование. Кроме того, не было совпадений по срокам старта лечения. Оутс–Уайтхед [8] провел переоценку результатов исследований по применению прогестерона в клинике ПНБ для Кохрановской базы данных. Автору удалось найти те же три исследования для метаанализа, что и Daya, а полученные результаты были аналогичными. По мнению Оутс–Уайтхеда: «Существуют доказательства, что применение гестагенов у пациенток с тремя или больше выкидышами в анамнезе может улучшить исход беременности, однако необходимо больше исследований по данной проблеме». После 1989 г. было проведено два исследования с использованием дидрогестерона [9, 10] и одно рандомизированное исследование по применению дидрогестерона у пациенток с подозрением на недостаточность прогестерона [11]. В настоящее время проходит большое многоцентровое исследование (PROMIS) по изучению эффективности применения микронизированного прогестерона у пациенток с идиопатическим ПНБ.

Цель данного систематического обзора – определение эффективности дидрогестерона в сравнении с консервативными методами лечения пациенток с ПНБ, и ответ на вопрос: следует ли рекомендовать дидрогестерон пациенткам для снижения вероятности последующего невынашивания?

На сегодняшний день накоплено много теоретических доказательств того, что прогестагены должны снижать риск последующего выкидыша при ПНБ. Как прогестерон, так и дидрогестерон, оба оказывают позитивный эффект на процесс имплантации и влияют на баланс между цитокинами Th-1 и Th-2. Прогестерон подавляет активность естественных клеток-киллеров (NK), тормозит высвобождение арахидоновой кислоты, способствует производству асимметричных защитных антител, снижает тонус миометрия и предотвращает раскрытие шейки матки. Прогестерон-активированные клетки способны синтезировать прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который является медиатором реакции NK и трофобласта [13]. ПИБФ также ингибирует активность Т-хелперов 1-го типа (Th-1) (индуцирующих цитотоксические и воспалительные реакции, такие как TNF), и способствует продукции Т-хелперов 2-го типа (Th-2) (например, IL10, который ингибирует тромбоз). Исследования цитокинового профиля в сыворотке крови демонстрируют сдвиг в сторону Th-2 при нормальной беременности, тогда как при ПНБ преобладает Th-1 [14]. По данным исследований высокий уровень ПИБФ ассоциирован с нормально развивающейся беременностью, в то время как низкий уровень характерен для беременности с неблагоприятным исходом [15]. Прогестерон и дидрогестерон также улучшают субэндотелиальный кровоток у женщин с ПНБ [16]. Следовательно, недостаточность желтого тела может привести к низким уровням прогестерона и, как следствие, к неготовности эндометрия к имплантации или плацентации. На основании данных многих исследований

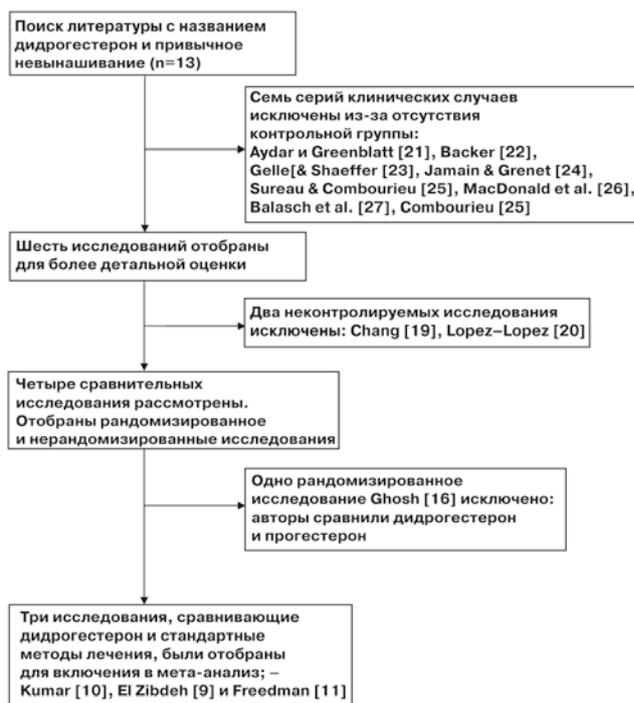


Рисунок 1 – Блок-схема для включения или исключения исследований

уровень прогестерона использовали для прогнозирования дальнейшего развития беременности [17, 18].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Источники

Поиск литературы проводили в 2014 году между всеми исследованиями, имеющимися в это время в EMBASE, Ovid MEDLINE®. Работы должны были отвечать следующим критериям: содержать оригинальное название продукта Дуфастон или дидрогестерон и быть опубликованными в научной литературе.

Выбор исследований

Для метаанализа были отобраны тринадцать публикаций, содержащих данные об использовании дидрогестерона при ПНБ. Они были классифицированы следующим образом: три контролируемых исследования, в том числе одно двойное слепое рандомизированное исследование [8], одно открытое квазирандомизированное исследование [9] и одно нерандомизированное контролируемое исследование [11]. Так же было найдено одно рандомизированное исследование по сравнению эффективности дидрогестерона и микронизированного прогестерона [16] и два неконтролируемых описательных исследования [19, 20], пять серий клинических наблюдений [21–25]. Кроме этого, две серии клинических наблюдений оценивали применение дидрогестерона при дефиците прогестерона [26, 27].

На рис. 1 представлена технологическая схема, в которой продемонстрировано, как были выбраны различные исследования для включения в метаанализ. Целью данного метаанализа было оценить эффект приема дидрогестерона по сравнению с контрольной группой,

получавшей стандартное лечение. Стандартные методы лечения были объединены в одну группу и включали в себя постельный режим, комплекс витаминов, плацебо и/или постельный режим. Исследования, сравнивающие дидрогестерон с другими прогестагенами, не вошли в обзор [16]. Всего включено три сравнительных исследования. Исследование Kumar и соавторов [10] было двойным слепым рандомизированным. Исследование El Zibdeh [9] – квазирандомизированное, поскольку рандомизацию проводили согласно дню недели включения в исследование. Исследование Freedman [11] – открытое нерандомизированное исследование, вопрос о назначении терапии решали после проведения кольпоцитологии.

Количественный анализ данных

Результаты данных для каждого из исследований, включенных в метаанализ, были выражены в виде отношения риска (ОР) 95%. Вариации между исследованиями оценивали с помощью метода χ -квадрат. Результаты были объединены в метаанализ с использованием модели Der Simonian и Laird. Для работы с небольшими неоднородностями между исследованиями использовали модель случайных эффектов. Метаанализ проводили с помощью программного обеспечения Mix 2.0 (Excell; Biostat XL). Неоднородность в эффективности лечения (между исследованиями) оценивали с использованием Кохрановского теста неоднородности (уровень значимости 10%). Модель случайных эффектов использовали при неоднородности 0,18 и была не намного выше 10%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были выбраны два рандомизированных или квазирандомизированных исследования и одно нерандомизированное

исследование по оценке эффективности дидрогестерона в лечении привычного невынашивания. Ниже приведены критерии включения для каждого из исследований, а также данные, которые подвергались анализу: режим лечения и размер выборки (табл. 1).

В двух исследованиях – Kumar [10] и El Zibdeh [9] дидрогестерон назначали в дозе 10 мг два раза в сутки. В исследовании Freedman [11] доза препарата не была указана. И El Zibdeh [9], и Freedman [11] в своих исследованиях проводили поддерживающую терапию в виде витаминных добавок, а El Zibdeh [9] рекомендовал постельный режим. Kumar и соавторы [10] не дают никаких подробностей о сопутствующей поддерживающей терапии. В исследовании Kumar в ряде случаев терапию начинали после определения жизнеспособности плода, в двух других исследованиях не указано, на каком этапе начиналось лечение.

Сравнение результатов эффективности

Применение дидрогестерона было связано со статистически значимым снижением шансов прерывания беременности на 29% (ОР 1/4 0,29 ДИ 0,13–0,64 (рис. 2)).

Была использована модель случайных эффектов, поскольку результаты исследования Freedman [11] отличались от двух других исследований, а Кохрановский Q-тест со значением 3,41 и значение P – 0,1834 свидетельствовали о неоднородности между исследованиями. Если бы метаанализ был ограничен только рандомизированными и квазирандомизированными исследованиями, а данные Freedman [11] были исключены, частота снижения частоты невынашивания составляла бы 36% (ОР 0,35, ДИ 0,19–0,65). Результаты трех исследований свидетельствуют, что дидрогестерон обеспечивает достаточную эффективность при лечении пациентов с ПНБ. Каждое из исследований статистически

Таблица 1 – Сведения об исследованиях, включенных в метаанализ

Исследование	Критерии включения	Выборка пациентов*	Режим лечения
Двойные слепые рандомизированные исследования Kumar [10]	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование. ≥ 3 выкидыша, возраст 18-35 лет	175	Дидрогестерон 20 мг/день (10 мг два раза в день) до 20 нед
		173	Плацебо, содержащее лактозу, 10 мг до 20 нед
Открытое рандомизированное исследование El Zibdeh [9]	Открытое, квазирандомизированное исследование с 3 ветвями у пациентов с ≥ 3 выкидышей, возраст <35 лет	82	Дидрогестерон 20 мг/день (10 мг два раза в день) плюс стандартная поддерживающая терапия (витамины и постельный режим). Лечение проводили с момента диагностирования беременности и до 12-й недели (продолжительность лечения около 8 нед)
		50	ХГЧ 5000 МЕ каждые 4 дня плюс стандартная поддерживающая терапия (витамины и постельный режим). Лечение проводили с момента диагностирования беременности и до 12-й недели (продолжительность лечения около 8 нед)
		48	Стандартная поддерживающая терапия (витамины и постельный режим)
Открытое исследование Freedman [11]	Открытое исследование у пациентов, входящих в группу риска (дефицит прогестерона, диагностированный по данным кольпоцитологии)	18	Дидрогестерон плюс седация и витамины. Доза неизвестна
		13	Постельный режим и витамины
		5	Без лечения

Примечания: ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; * число пациенток, включенных в анализ эффективности исследования.

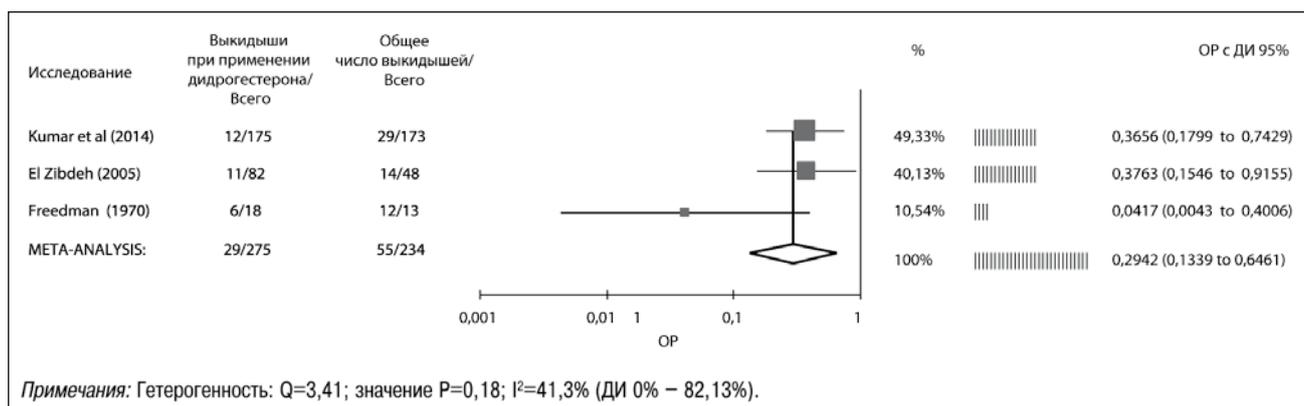


Рисунок 2 – OP для исследований (с использованием модели случайных эффектов)

достоверно показало эффективность дидрогестерона по сравнению со стандартными методами лечения.

Данные дальнейшего наблюдения

Были проанализированы данные дальнейшего наблюдения за пациентами в трех исследованиях (табл. 2). Несмотря на то что побочные эффекты имеют относительно низкую частоту, все 13 исследований, которые были найдены в литературных источниках, были включены в анализ данных последующего наблюдения. 424 пациентки получили дидрогестерон, 239 женщины с ПНБ получали стандартное лечение. По данным большинства исследователей, никаких особых побочных эффектов не наблюдалось. Только Gelle [23] и Chang [19] сообщили о трех случаях тошноты и рвоты, а Backer [22] сообщил о случаях тошноты, головокружения, запоров и повышения аппетита. Однако эти побочные эффекты, особенно тошнота и рвота, могут быть проявлениями самой беременности, а не применения препарата.

Прием дидрогестерона ассоциировался с большей массой тела при рождении, более высокими оценками по шкале Апгар на 1-й минуте и низкой частотой задержки роста плода [10]. Тем не менее, эти различия не были статистически значимыми. В общей сложности наблюдалось очень маловрожденных дефектов, однако нужно учитывать, что многие исследователи не сообщали о врожденных аномалиях. El Zibdeh [9] сообщил об одном дефекте нервной трубки у грудного ребенка и об одном случае неиммунной водянки, также было сообщение о случае синдрома Дауна в контрольной группе.

Результаты метаанализа свидетельствуют о статистически достоверном эффекте дидрогестерона в снижении риска выкидыша у женщин с ПНБ. Наблюдалось статистически значимое снижение частоты выкидышей после применения дидрогестерона по сравнению со стандартными методами лечения OP 0,29 (ДИ 0,13–0,65). В контрольной группе частота прерывания беременности составила 23% (55/234) и была снижена до 10,5% (29/275) после назначения дидрогестерона (12,5% снижения частоты выкидыша).

В ходе проведения метаанализа первоначально были сомнения в том, следует ли включать исследование Freedman [11] в анализ, поскольку исследование было

спланировано как сравнительное когортное без рандомизации пациентов и осуществлялось на выбранной группе пациентов с дефицитом прогестерона, диагностированным методом кольпоцитологии. Соответственно, будучи нерандомизированным, исследование было методологически слабее, чем другие. Однако поскольку основным вопросом была оценка эффективности дидрогестерона в предотвращении привычного невынашивания беременности, и только два исследования были доступны, было решено оставить исследование Freedman [11] в анализе. Тем не менее, даже при исключении данного исследования, OP составит 36% (OP 0,36, ДИ 0,21–0,64) в пользу использования дидрогестерона.

Также ранее было опубликовано два систематических обзора дидрогестерона, оба для угрожающего выкидыша. В метаанализе Wahabi [28] сравнивали два исследования по сравнению дидрогестерона против плацебо и два исследования вагинального прогестерона и плацебо. У женщин, которые получали вагинальный прогестерон, результаты лечения не были статистически достоверными по эффективности снижения частоты прерывания беременности по сравнению с плацебо (OP 0,47 95% ДИ, 0,17–1,30), тогда как дидрогестерон был эффективен (OP 0,54 ДИ 0,35–0,84). В другой работе [29] было проанализировано пять исследований с участием 660 пациентов, что позволяет сделать более достоверные выводы об эффективности. Частота выкидышей у пациенток, принимавших дидрогестерон, составила 13% (44/335) по сравнению с 24% в контрольной группе [OP 0,47 выкидыша (ДИ 0,31–0,7), 11% абсолютное снижение частоты выкидышей]. **По данным, найденным в литературе, ни один прогестаген так широко не исследовался, как дидрогестерон [9–11].**

В то же время на данный момент не проведены исследования, которые касаются микронизированного прогестерона. В большом многоцентровом исследовании (PROMISE) в настоящее время изучают применение прогестерона у женщин с необъяснимым ПНБ, результаты пока не доступны.

Всего было проведено несколько исследований относительно применения различных прогестагенов: одно – по использованию прогестероновых имплантатов [5], одно исследование медроксипрогестеронаацетата [6] и

Таблица 2 – Данные последующего наблюдения

Автор	Дизайн	Данные пациен- ентов	Размер выборки	Режим	Доза	Длительность приема	Исход	Побочные эффекты
<i>Исследования, включенные в метаанализ</i>								
Kumar et al. [10]	Двойные сле- пые рандоми- зированные исследования, 3 ветви	≥3 необъясни- мых выкиды- шей. Возраст: 18–35 лет	175	Дидрогестерон	20 мг/день (10 мг два раза в день)	От момента диагностики беременности до 20 нед	163 (93%) прогрессирующие беременности; 12 выкиды- шей (p<0,004 по сравнению с группой плацебо)	Побочные эффекты не упоминаются. Гестационный возраст при родах (нед) 38,0±2,0. Масса тела при рождении 2421,4±321,6 (г)
El Zibdeh [9]	Открытое, рандомизи- рованное, 3 ветви	≥3 необъясни- мых выкиды- шей. Возраст: 20–34 лет	173	Плацебо	Плацебо два раза в день	От момента диагностики беременности до 20 нед	144 (83%) прогрессирующие беременности; 29 выкидышей	Побочные эффекты не упоминаются. Гестационный возраст при родах (нед) 37,2±2,4. Масса тела при рождении 2489,5±541,0 (г)
			174	Без выкидышей	Плацебо два раза в день	-	168 (99,7%) прогрессирую- щие беременности; 6 выкидышей	Побочные эффекты не упоминаются. Гестационный возраст при родах (нед) 38,2±2,4. Масса тела при рождении 2421,4±321,6 (г)
Freedman [11]	Открытое исследование у пациентов, входящих в группу риска	Возраст не сообщается. Дефицит про- гестерона по данным кольпо- цитологии	82	Дидрогестерон плюс стандартная поддер- живающая терапия	20 мг/день (10 мг два раза в день)	От момента диагностики беременности до 12 нед	71 (87%) прогрессирующая беременности; 11 выкиды- шей (p=0,028 по сравнению с группой, не получавшей лечения)	Побочные эффекты не упоминаются. (2,8) дефект нервной трубки, 1 неим- мунная водянка; оба младенца умер- ли. Не найдено связи между лечением и акушерскими осложнениями
			50	ХГЧ плюс стандартная поддерживающая терапия	ХГЧ 5000 МЕ каждые 4 дня	От момента диагностики беременности до 12 нед	41 (82%) прогрессирующая беременности; 9 выкидышей	Побочные действия не упоминаются. 1 (2,4%) ребенок с множественными врожденными аномалиями, младенец умер
			48	Стандартная поддер- живающая терапия	-	-	34 (71%) прогрессирующие беременности; 14 выкидышей	1 (2,9) случай синдрома Дауна
Aydar [21]	Серия клини- ческих наблю- дений	Возраст не сообщается	3	Дидрогестерон	20 мг/10 мг в день от момен- та диагностики беременности	-	3 доношенные беременности	Хорошо переносятся. Практически нет нежелательных побочных эффектов
			5	Дидрогестерон	10 мг в день от момента диагностики беременности	-	3 доношенные беременности, 2 замершие беременности	У 118 пациенток, принимавших пре- парат, по различным показаниям за 4755 дней лечения, тошнота (n=5), головокружение (n=4), запор (n=1), повышенный аппетит (n=2)
Balasch [27]	Открытое исследование 2–6 выкиды- шей в анамне- зе с лютеино- вой недоста- точностью	Возраст не сообщается. Диагноз лютеи- новой недоста- точности у 17 из 60 пациенток (эндометрий не соответствовал фазе цикла)	14	Кломифен-ХГЧ (n=8), Дидрогестерон / вагинальный проге- стерон (n=6)	-	-	6 успешных беременностей с Дидрогестероном или прогестероном; нет выкидышей	Данные по безопасности приема и переносимости не сообщаются
			5	Без лечения	-	-	3 успешных беременности, 2 выкидыша	

Таблица 2 – Данные последующего наблюдения (продолжение)

Автор	Дизайн	Данные пациентов	Размер выборки	Режим	Доза	Длительность приема	Исход	Побочные эффекты
Gellé [23]	Серия клинических наблюдений	Возраст 19–27 лет. Предыдущие выкидыши: 1–1 пациент 2–2 пациента 3–3 пациента 5–1 пациент	7	Дидрогестерон плюс стипле-строл (СЕ) (SE) или дистиплен (ДИСТ)	Все пациенты принимали лечение в комбинации с эстрогенами. Дидрогестерон 30 мг + СЕ 20 мг (n=3); дидрогестерон 40 мг + СЕ 20 мг (n=1); дидрогестерон 40 мг + СЕ 30 мг (n=1); дидрогестерон 15 мг + СЕ 20 мг (n=1); дидрогестерон 10 мг 1 цикл перед беременностью, потом дидрогестерон 30 мг, в 6,5 мес + ДИСТ 25 мг (n=1)	Никаких подробностей не дано. В 1 случае по крайней мере 2 мес	5 доношенных беременностей, 1 преждевременная, продолжающаяся во время доклада	Все 6 детей здоровы
Ghosh et al. [16]	Одinarное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое, 3 ветви	Возраст: ≥ 3 необъяснимых выкидышей. Возраст: 23–40 лет	50	Дидрогестерон	10 мг два раза в день	От момента диагностики беременности до 12 нед	20 родов, 26 продолжающихся беременностей, 4 выкидыша. Уровень эффективности: дидрогестерон 92%, вагинальный прогестерон 84,3%	Данные по безопасности приема и переносимости не сообщаются
Jamain [24]	Серия клинических наблюдений	Возраст не сообщается. Предыдущие выкидыши: 1–5 пациентов 2–4 пациента 3–2 пациента	51	Вагинальный прогестерон	200 мг два раза в день	От момента диагностики беременности до 12 нед	19 родов, 24 продолжающиеся беременности, 8 выкидышей	Данные по безопасности приема и переносимости не сообщаются
Lopez-Lopez [20]	Большее двух выкидышей у пациентов с лютеиновой недостаточностью (биопсия эндометрия)	Средний возраст: 26,8 года Лютеиновая недостаточность с нормальным или низким уровнем прогестерона и эстрогенов	32	Без выкидышей	Наблюдение	5 нед	9 успешных беременностей (6 родов, 2 продолжающиеся беременности, 1 преждевременные роды) 2 выкидыша (1 хромосомные аномалии, 1 гелатит у матери)	Отличная переносимость препарата
Mas Donald [26]	Большее двух выкидышей у пациентов с лютеиновой недостаточностью	56 пациенток, результат доступен по 40	2	Дидрогестерон	20 мг в день с 16-го по 25-й день менструального цикла	-	2 наступившие беременности из 9 пациенток, из них 1 выкидыш	Данные по безопасности приема и переносимости не сообщаются
Sureau and Comboutrieu [25]	Серия клинических наблюдений	Возраст не сообщается. 11 случаев лютеиновой недостаточности	16	Дидрогестерон или плацебо при диагностике лютеиновой недостаточности	2 ампулы чМГ каждый день со 2-й по 8-й день цикла, потом 10 000 ЕД ХГЧ	Никаких подробностей о длительности лечения	10 беременностей, из них 1 выкидыш	Данные по безопасности приема и переносимости не сообщаются
				Дидрогестерон	15–20 мг в день с постепенным уменьшением дозы	От момента диагностики беременности до 7 мес	34 живорожденных, 6 выкидышей	Хорошо переносится, все дети здоровы

одно с применением внутримышечных инъекций 17-гидроксипрогестерона [7].

При определении безопасности препарата оценивали все 13 исследований. Последующие наблюдения за 1424 пациентками показали, что побочные эффекты, включая врожденные дефекты плода, являются минимальными. Кроме того, недавний обзор врожденных дефектов, связанных с использованием дидрогестерона во время беременности [30], показал отсутствие доказательств причинно-следственной связи между применением дидрогестерона во время беременности и врожденными пороками развития.

Однако доказательства, представленные в этом обзоре, основаны на исследовании, проведенном еще в 1967 году. Необходимо учитывать, что в то время было меньше диагностических возможностей, чем сегодня, а методологии исследований были менее строгими. Остаются некоторые вопросы о методологическом качестве исследований, включенных в обзор, особенно это касается методов рандомизации, поскольку только исследование Kumar [10] было двойным слепым и рандомизированным.

Существует также ряд искажающих факторов, влияющих на результаты. Ни в одном из исследований не учитывали такие прогностические факторы, как ультразвуковое обнаружение сердцебиения плода, кариотипирование эмбриона, возраст матери, индекс массы тела, бесплодие в анамнезе, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), потребление алкоголя, низкий уровень ХГЧ в сыворотке крови, предыдущие повторяющиеся выкидыши и психологический стресс [15, 31, 32]. Несколько исследований включали женщин разных возрастных групп (моложе и старше 35 лет) или с разной историей предыдущих выкидышей, но ни в одном из исследований не проводили дифференцировку эффективности между подгруппами. Некоторые эмбрионы имели аномалии развития, несовместимые с жизнью, такие, как структурные пороки развития или кариотипические аберрации. Поскольку эти искажающие факторы не были учтены в метаанализе, некоторые пациенты с аномалиями развития эмбрионов были как в основных, так и в контрольных группах. Метод рандомизации может теоретически нивелировать действие данного искажающего фактора, но только одно исследование было действительно рандомизированным. Наличие сердцебиения плода является предиктором продолжения беременности. Как сообщается, после ультразвукового обнаружения сердцебиения плода частота выкидышей составляет 7% при нормальной беременности [33]. При ПНБ вероятность потери беременности после обнаружения сердцебиения плода по данным Li [34] составляет 14,2% (69/359), а в исследовании Lafer [35] – 22,7% из 185 пациентов с ПНБ в анамнезе. Есть несколько других клинически полезных тестов для прогнозирования исхода беременности, однако все они имеют свои ограничения. **Определение уровня прогестерона в сыворотке крови не может рассматриваться как достоверный метод, поскольку секреция прогестерона происходит в пульсирующем ритме.** Анализ может быть проведен на пике секреции или наоборот, соответственно результаты могут отличаться

в десятки раз [36]. Хотя исследовали и другие маркеры лютеиновой недостаточности, такие как низкие значения ХГЧ [37], низкий уровень ингибина А [38], постоянные или возрастающие уровни СА125 [39, 40], ни один из них не был признан клинически полезным. Таким образом, **лечение дидрогестероном является эмпирическим, однако данные анализа убедительно доказывают эффективность применения дидрогестерона при привычном невынашивании беременности.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salat-Baroux J. Recurrent spontaneous abortions. *Reprod Nutr Dev* 1988;28:1555–68.
2. Hameed A, Malik S, Regan L. Should progestogen supplementation be used? No. In: Carp HJA, ed. *Recurrent pregnancy loss, causes, controversies and treatment*. 2nd ed. London: CRC Press; 2014:131–5.
3. Check J. Should progestogen supplementation be used? Yes. In: Carp HJA, ed. *Recurrent pregnancy loss, causes, controversies and treatment*. 2nd ed. London: CRC Press; 2014:123–9.
4. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:275–80.
5. Le Vine L. Habitual abortion. A controlled study of progestational therapy. *West J Surg Obstet Gynecol* 1964;72:30–6.
6. Swyer GIM, Daley D. Progesterone implantation in habitual abortion. *Brit Med J* 1953;1:1073–7.
7. Goldzieher JW. Double-blind trial of a progestin in habitual abortion. *JAMA* 1964;188:651–4.
8. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD003511.
9. El Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97: 431–4.
10. Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102:1357–63.
11. Freedman RS. Progesterone deficiency in Pregnancy. *S Afr Med J* 1970;44:72–6.
12. Walch K, Hefler L, Nagele F. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebocontrolled, parallel group trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18:265–9.
13. Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Polgar B, et al. The role of gamma/ delta T cells in progesterone-mediated immunomodulation during pregnancy: a review. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:44–8.
14. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000;15: 713–18.
15. Arck PC, Rucke M, Rose M, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online* 2008;17:101–13.
16. Ghosh S, Chattopadhyay R, Goswami S, et al. Assess-

ment of subendometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1871–6.

17. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1992;57:456–7.

18. Al-Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, et al. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:364–9.

19. Chang IW. Clinical trial of isopregnenone, a new progestational agent. *Med Ann Dist Colomb* 1962;31:402–6.

20. Lopez Lopez E, Gonzales E, Noguera MC, et al. Luteal phase defect and habitual abortion: therapy and results (article in Spanish). *Acta Ginecol* 1988;14:72–5.

21. Aydar CK, Greenblatt RB. 6-dehydro-retroprogesterone (duphaston) an interesting progesterone-like compound. *Int J Fertil* 1964;9: 585–95.

22. Backer MH. Isopregnenone (Duphaston): a new progestational agent. *Obstet Gynecol* 1962;19:724–9.

23. Gellé P, Schaeffer P. Apropos of the use of dydrogesterone in gynecology and obstetrics; clinical experience. *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Lang Fr* 1965;17:369–70 [Article in French].

24. Jamain M, Grenet C. Utilisation de la 6-déhydro-rétroprogesterone en obstétrique. Indications, résultats. *J Soc Nat De Gyn Obstet De: France* 1969;21:26–31 [Article in French].

25. Sureau C, Combourieu P. Clinical study of 6-dehydro-retroprogesterone (dydrogesterone). *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Lang Fr* 1964;16:263–9 [Article in French].

26. MacDonald RR, Goulden R, Oakey RE. Cervical mucus, vaginal cytology and steroid excretion in recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1972;40:394–402.

27. Balasch J, Creus M, Marquez M, et al. The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach. *Hum Reprod* 1986;1:145–7.

28. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12:CD005943.

29. Carp HJA. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol* 2012;28: 983–90.

30. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev* 1997; 85:375–7.

31. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage: results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 2007;114:170–86.

32. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, et al. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005;106:993–9.

33. Achiron R, Tadmor O, Mashiach S. Heart rate as a predictor of first trimester spontaneous abortion after ultrasound-proven viability. *Obstet Gynecol* 1991;78:330–4.

34. Li TC, Makris M, Tomsu M, et al. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002;8:463–81.

35. Laufer MR, Ecker JL, Hill JA. Pregnancy outcome following ultrasound-detected fetal cardiac activity in women with a history of multiple spontaneous abortions. *J Soc Gynecol Investig* 1994;1: 138–42.

36. Abraham GE, Maroulis GB, Marshall JR. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol* 1974;44:522–5.

37. la Marca A, Morgante G, De Leo V. Human chorionic gonadotropin, thyroid function, and immunological indices in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1998;92:206–11.

38. Florio P, Luisi S, D'Antona D, et al. Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. *Fertil Steril* 2004;81:468–70.

39. Fiegler P, Katz M, Kaminski K, Rudol G. Clinical value of a single serum CA-125 level in women with symptoms of imminent abortion during the first trimester of pregnancy. *J Reprod Med* 2003;48:982–8.

40. Schmidt T, Rein DT, Foth D, et al. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:168–73.

ТҰЖЫРЫМ

HOWARD CARP

*Акушерлік және гинекология кафедрасы,
Шифа Тель Ха-Шомер медицина орталығы,
Израиль және Саклер медицина мектебі,
Тель-Авив университеті, Тель-Авив қ., Израиль*

ЖҮКТІЛІКТІ АЯҒЫНА ДЕЙІН ДАҒДЫЛЫ КӨТЕРМЕУ КЕЗІНДЕ ДИДРОГЕСТЕРОНДЫ ПАЙДАЛАНУ ЖӨНІНДЕГІ КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРГЕ ШОЛУ

Бұл шолудың мақсаты, жүктілікті аяғына дейін дағдылы көтермейтін әйелдердің түсік тастау жиілігін төмендетуде дидрогестеронды пероральды қабылдау тиімділігін зерделеу жөніндегі зерттеулерді бағалау болатын. Medline, Embase және Ovid Medline деректер базаларындағы «дидрогестерон» немесе «Дуфастон» деп аталатын өнім туралы зерттеулер жөніндегі төлтума есептер талданды. Талдау барысында дидрогестерон қолданылған он үш зерттеу табылды, оның ішінде екеуі рандомизирленген және бірі рандомизирленбеген салыстырмалы зерттеу болатын. Жалпы алғанда 509 пациент әйел метаанализге енгізу көрсеткіштеріне сай

болды. Зерттеу жүргізу кезінде артынша түсік тастау немесе жүктілікті жалғастыру жиілігі дидрогестерон ішіп келген пациент әйелдер мен стандарт әдістемеге орай, яғни төсектен тұрмай немесе плацебо пайдалану ретінде ем қабылдаған пациент әйелдермен салыстырылды.

Белгілі болғандай, дидрогестерон пайдаланған соң түсік тастау жиілігі 10,5% құрады (29/275), бақылаушы топтағысы 23,5% (түсік тастау ықтималдылығы 0,29 [сенімді интервал 0,13–0,65] және 13% түсік тастау жиілігінің абсолютті төмендеуі).

Талдау барысында сондай-ақ препараттың қолайсыз жаңа әсері де қаралды. Нәтижелер бүкіл 13 зерттеу бойынша жинақталды және минималды болды. Сонымен қатар, бүкіл болжамдық және бұрмалаушы факторлар толық бақылана алма да, бұл шолудың нәтижелері көрсетіп отырғандай, стандарт терапияға қарағанда, дидрогестерон қолдану кезінде түсік тастау жиілігінің ықтималдылығы 29% төмендеген.

Негізгі сөздер: аборт, Дуфастон, дидрогестерон, жүктілікті аяғына дейін көтермеу, прогестерон, жүктілікті дағдылы көтермеу.

SUMMARY

HOWARD CARP

Department of Obstetrics and Gynecology,
Sheba Medical Center, Tel Hashomer,
Israel and Sackler School of Medicine,
Tel Aviv University, Tel Aviv c., Israel

A SYSTEMATIC REVIEW OF DYDROGESTERONE FOR THE TREATMENT OF RECURRENT MISCARRIAGE

(doi:10.3109/09513590.2015.1006618)

The objective of this systematic review was to assess whether the orally acting progestagen, dydrogesterone lowers the incidence of subsequent miscarriage in women with recurrent miscarriage. A computerized search was performed in Medline, Embase and Ovid Medline for original reports with the product name "Duphaston" or "dydrogesterone" and limited to clinical human data. Thirteen reports of dydrogesterone treatment were identified. Two randomized trials

and one non-randomized comparative trial were identified, including 509 women who fulfilled the criteria for meta-analysis. The number of subsequent miscarriages or continuing pregnancies per woman was compared in women receiving dydrogesterone compared to standard bed rest or placebo intervention. There was a 10.5% (29/275) miscarriage rate after dydrogesterone administration compared to 23.5% in control women (odds ratio for miscarriage 0.29 [confidence interval 0.13–0.65] and 13% absolute reduction in the miscarriage rate). The adverse and side effects were summarised in all 13 reports, and seemed to be minimal. Although all the predictive and confounding factors could not be controlled for, the results of this systematic review show a significant reduction of 29% in the odds for miscarriage when dydrogesterone is compared to standard care indicating a real treatment effect.

Key words: *abortion, Duphaston, dydrogesterone, miscarriage, progesterone, recurrent miscarriage.*