

УДК 618.39-071:615.317

ГОВАРД КАРП (HOWARD CARP)^{1,2}¹Отделение акушерства и гинекологии, Медицинский центр Шеба (Sheba), Тель-Ха-Шомер (Tel Hashomer),²Медицинский факультет им. Саклера, Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНА ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ



Целью данного систематического обзора была оценка того, снижает ли перорально действующий прогестаген дидрогестерон частоту последующих выкидышей у женщин с привычным невынашиванием беременности. Был проведен компьютеризованный поиск в базах данных Medline, Embase (Excerpta Medica database – Европейская электронная библиографическая база данных фармакологической и биомедицинской литературы) и Ovid Medline оригинальных отчетов об исследованиях с названием препаратов «Дюфастон» ("Duphaston") или «дидрогестерон». Было выявлено тринадцать отчетов по применению дидрогестерона. Выявлены два рандомизированных и одно нерандомизированное клинические сравнительные исследования, с участием 509 женщин, которые соответствовали критериям мета-анализа. Количество последующих выкидышей или продолжающихся беременностей на одну женщину сравнивали у женщин, получавших дидрогестерон, и женщин, которые были госпитализированы обычным образом для сохранения беременности, или получали плацебо. После приема дидрогестерона частота выкидышей была 10,5% (29/275) в сравнении с 23,5% в контрольной группе (коэффициент риска выкидыша 0,29 [доверительный интервал 0,13-0,65] и 13% абсолютное снижение частоты выкидыша). Нежелательные и побочные эффекты были обобщены во всех 13 исследованиях и, по-видимому, были минимальными. Хотя все прогностические и искажающие факторы не могут контролироваться, результаты данного систематического обзора свидетельствуют о значительном снижении частоты выкидыша на 29%, при применении дидрогестерона по сравнению со стандартным лечением.

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

П риблизительно 1% супружеских пар сталкивается с привычным невынашиванием беременности (recurrent pregnancy loss – RPL) [1], определенным Королевским Колледжем акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG) и Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), как три и более последовательные потери беременности, а Американским обществом репродуктивной медицины как две и более потери беременности. Клиническое исследование редко выявляет причину, и лечение, как правило, эмпирическое. Вероятность последующего выкидыша увеличивается с каждым последующим выкидышем. Прогноз неблагоприятный для пациенток с большим количеством репродуктивных потерь и для пожилых пациенток. Кроме того, ~40% повторных выкидышей обусловлены хромосомными aberrациями плода, которые не совместимы с жизнью. Именно на этом фоне должен быть оценен эффект прогестеронов в целом и дидрогестерона в частности. Хотя роль прогестерона в репродуктивном цикле является бесспорной, невозможно было

подтвердить, увеличивают ли прогестины вероятность последующего рождения живого ребенка. На самом деле, даже сегодня этот вопрос остается темой горячих споров [2, 3]. До сих пор мало информации о таких клинических исследованиях. В случае дидрогестерона большинство исследований было выполнено в 1970-е гг., когда оценка доказательств эффективности была значительно менее строгой, чем сегодня.

Первый мета-анализ прогестинов при привычном невынашивании беременности был проведен Daya [4]. Daya сообщил о мета-анализе контролируемых клинических исследований, изучавших эффективность прогестерона при привычном невынашивании беременности. Коэффициент риска (KP) (the odds ratio – OR) для беременностей более 20 недель был 3,09 [доверительный интервал (ДИ) (confidence interval – CI) 95% 1,28-7,42]. Однако, ни у одного из трех исследований в мета-анализе Daya [4] не имело достаточной силы доказательств, чтобы показать статистическую значимость. В каждом исследовании использовался различный режим применения прогестерона. Мета-анализ включал в себя клинические исследования имплантатов

Адрес для переписки: проф. Говард Карп (Howard Carp), бакалавр медицины и бакалавр хирургии (MBBS – Bachelor of Medicine and Bachelor of Surgery), член Королевского колледжа акушеров и гинекологов (FRCOG – Fellow of the Royal College of Obstetricians), Отделение акушерства и гинекологии, Медицинский центр Шеба (Sheba), Тель-Ха-Шомер (Tel Hashomer), 52621, Израиль. Факс: +972 9 9574779. Электронная почта: carp@netvision.net.il

Address for correspondence: Prof. Howard Carp, MBBS, FRCOG, Department of Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel. Fax: +972 9 9574779. E-mail: carp@netvision.net.il

прогестерона [5], медроксипрогестерона ацетата [6] и внутримышечные инъекции 17-гидроксипрогестерона [7]. Эти исследования проводились в 1950-х или 1960-х, когда не было доступно раннее ультразвуковое исследование, следовательно, не было возможности четкого определения присутствия сердцебиения плода. Вследствие чего некоторых пациенток с замершей беременностью могли лечить после гибели плода. Не было никакого сопоставления с началом лечения. Тем не менее, некоторых пациенток могли лечить после того, как обеспечивалась жизнеспособность плода. Oates-Whitehead et al. [8] пересмотрели результаты применения прогестерона при привычном невынашивании беременности для Кокрановской базы данных. Автор смог найти только те же исследования для мета-анализа, что и в предыдущем мета-анализе Daya et al. [4], и полученные результаты были аналогичными. Oates-Whitehead [8] пришел к выводу: «Было доказано, что применение гестагенов у женщин с тремя и более выкидышами может улучшить исход беременности, но необходимы дальнейшие клинические исследования».

После мета-анализа Daya et al. [4] были еще два клинических исследования, в каждом из которых был использован дидрогестерон [9, 10], и одно рандомизированное клиническое исследование дидрогестерона среди пациенток с подозрением на недостаточность прогестерона [11]. Последующее запланированное исследование Walch et al. [12] было прекращено из-за недостаточного набора новых испытуемых. В настоящее время в большом многоцентровом исследовании (PROMISE) изучается влияние микроинизированного прогестерона у женщин с идиопатическим привычным невынашиванием беременности.

Целью данного систематического обзора является определение эффективности дидрогестерона в сравнении с консервативными методами лечения женщин с привычным невынашиванием беременности, и, следовательно, следует ли рекомендовать дидрогестерон женщинам для снижения вероятности последующего невынашивания.

Теоретически есть много доказательств, что прогестагены должны снижать риск последующего выкидыша при привычном невынашивании беременности. И прогестерон, и дидрогестерон способствуют имплантации и оказывают воздействие на баланс между цитокинами ТН-1 и ТН-2. Прогестерон ингибирует активность природных клеток-киллеров (ПК) (natural killer-cell – NK) в фето-материнском пространстве, ингибирует высвобождение арахидоновой кислоты, способствует синтезу асимметричных защищающих беременность антител, предотвращает сократимость миометрия и раскрытие шейки матки. Сообщалось, что активированные прогестероном клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который способствует ответу ПК на трофобласт [13]. ПИБФ также ингибирует ТН-1 цитокины, такие как ФНО (фактор некроза опухолей – tumor necrosis factor – TNF, которые индуцируют цитотоксические и воспалительные реакции), а также способствует образованию цитокинов ТН-2 (напр., ИЛ-10 (интерлейкин-10 – interleukin-10 – IL-10), который ингибирует тромбоз). Сывороточные профили цитокинов смещаются в сторону ТН-2 при нормальной беременности, тогда как при привычном невынашивании

беременности преобладает ответ ТН-1 [14]. ПИБФ связан с нормально развивающейся беременностью женщины в отличие от низких уровней при беременности с неблагоприятным исходом [15].

Прогестерон и дидрогестерон также улучшают субэндотелиальный кровоток у женщин с привычным невынашиванием беременности [16]. Следовательно, неполноценное желтое тело может синтезировать низкие уровни прогестерона, недостаточные для созревания эндометрия, имплантации или прикрепления плаценты. Уровни прогестерона были использованы для прогнозирования дальнейшего развития беременности и диагностирования невынашивания беременности [17,18].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Источники

Поиск литературы был проведен в октябре 2014 г. по всем исследованиям, доступным в это время в EMBASE, Ovid MEDLINE®, которые соответствуют следующим критериям: значительные вклады с названием препарата «Дюфастон» (“Duphaston”) или «дидрогестерон» («dydrogesterone»), отчеты, ограниченные клиническими данными человека, кроме обзоров клинических случаев, и редакционные статьи на любом языке. Клинические случаи были определены как публикации, описывающие одну пациентку. Тем не менее, были включены серии случаев, описывающие воздействие и исход у многих пациенток. Все рассмотренные статьи были инициированными исследователями клиническими исследованиями и опубликованы в научной литературе.

Выбор исследований

Для мета-анализа были отобраны тринадцать публикаций, содержащих данные по применению дидрогестерона при привычном невынашивании беременности. Они были классифицированы следующим образом: три контролируемых исследования, в том числе одно двойное слепое исследование [8], одно открытое квазирандомизированное исследование [9] и одно нерандомизированное контролируемое исследование [11]. Было также одно рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность дидрогестерона с микроинизированным прогестероном [16], два неконтролируемых описательных исследования [19, 20] и пять серий клинических наблюдений [21-25]. Кроме того, в двух клинических наблюдениях оценивали применение дидрогестерона при дефиците прогестерона [26, 27].

На рисунке 1 представлена блок-схема, показывающая, как были выбраны различные исследования для включения в мета-анализ. Целью данного мета-анализа было сравнение эффекта приема дидрогестерона с контрольной группой, получавшей стандартное лечение. Стандартное лечение включало в себя госпитализацию для сохранения беременности, прием витаминов, плацебо и/или госпитализацию для сохранения беременности, все эти случаи были объединены в одну группу. Исследования, сравнивающие дидрогестерон с другими прогестагенами, не вошли в обзор [16]. Включено три сравнительных исследования, сравнивающих дидрогестерон с контрольными. Исследование Kumar et al. [10] было двойным слепым

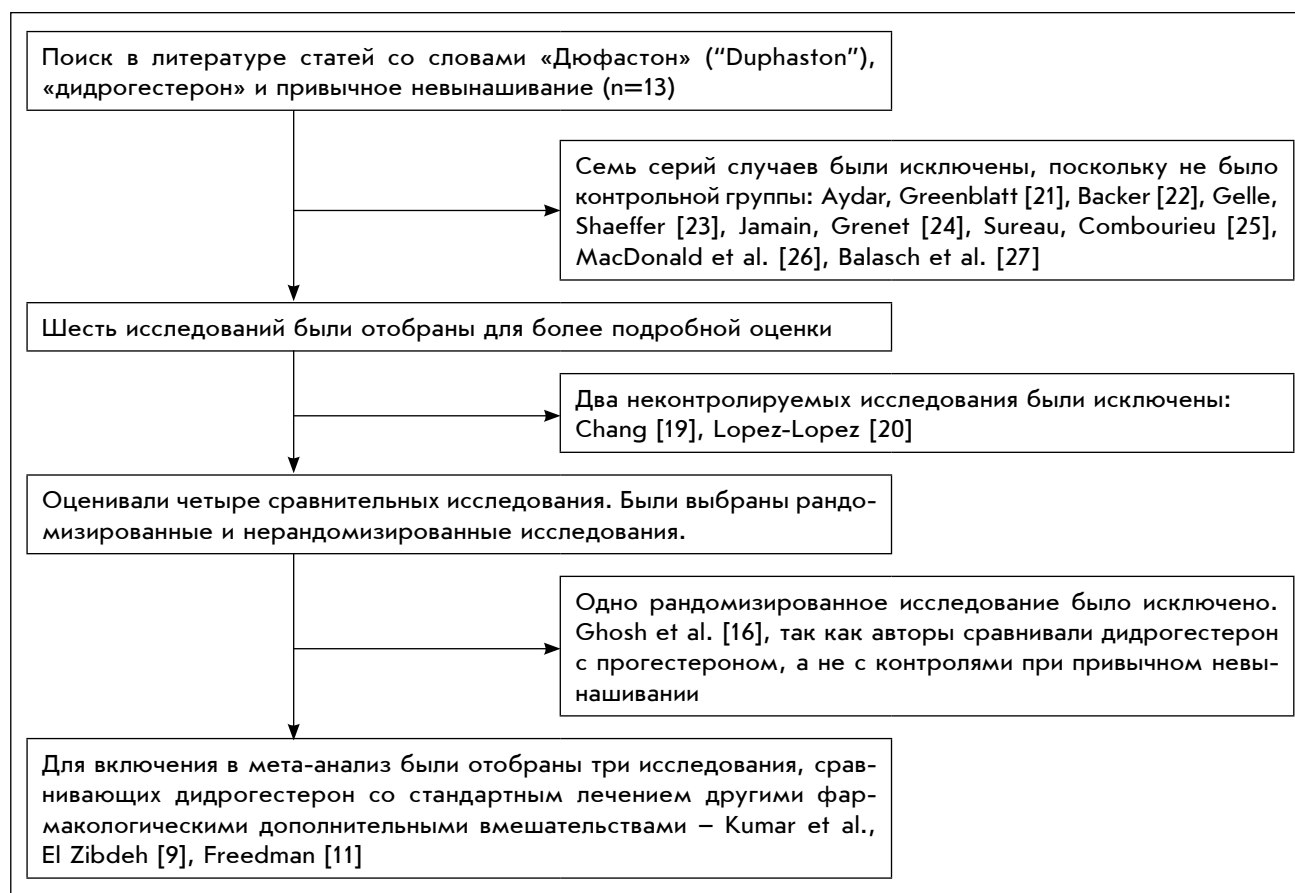


Рисунок 1 – Блок-схема включения и исключения исследований

рандомизированным. Исследование El Zibdeh [9] было квазирандомизированным, так как пациентки были выбраны в соответствии с днем недели включения в исследование. Исследование Freedman [11] – открытое нерандомизированное исследование, назначение терапии решалось после проведения кольпоцитологии.

Мета-анализ включает в себя эти три исследования.

Обобщенные меры

Главным критерием эффективности, выбранным для текущего мета-анализа, был КР (коэффициент риска) (OR – odds ratio) на одну пациентку, включенную в исследование.

Количественный анализ данных

Результаты данных для каждого из исследований, удовлетворяющих критериям для включения в мета-анализ, были выражены как КР с 95% ДИ (доверительными интервалами). Различия между исследованиями оценивали с помощью хи-квадрат статистики (проверяемая гипотеза заключалась в том, что исследования были взяты из одной и той же популяции, т.е. из популяции с одной и той же степенью воздействия). Результаты были объединены в мета-анализ с помощью модели Der Simonian и Laird. Была использована модель случайных эффектов, так как была небольшая гетерогенность между результатами клиниче-

ских исследований. Мета-анализ был проведен с помощью программного обеспечения Mix 2.0 (мета-анализ в Excell, Biostat XL) для Office 2007. Доступ к наборам исходных данных исследований из литературы получить не удалось. Таким образом, никаких дополнительных обобщенных анализов или мета-анализов проведено не было.

Гетерогенность эффективности лечения (различия между исследованиями) оценивали с помощью Кокрановского теста гетерогенности Cochran (уровень значимости 10%). Была использована модель рандомизированных воздействий при гетерогенности 0,18 и была не намного выше 10%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были выбраны два рандомизированных или квазирандомизированных клинических исследования и одно нерандомизированное исследование, оценивающие эффективность дидрогестерона при лечении привычного невынашивания. В таблице 1 приведены данные включения для каждого из проанализированных клинических исследований, режим лечения и размер выборки трех исследований. В этом документе были рассмотрены три исследования привычного невынашивания беременности, в которых участвовало в общей сложности 409 женщин, которые соответствовали критериям для включения в анализ сохранения беременности.

Таблица 1 – Сведения об исследованиях, включенных в мета-анализ

Ссылка	Критерии включения	Выборка пациенток*	Схема лечения
Двойные слепые рандомизированные исследования Kumar et al. [10]	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование. ≥ 3 необъяснимых выкидышей, возраст 18-35 лет	175	Дидрогестерон (DYD – dydrogesterone) 20 мг/день (10 мг два раза в день) до 20 недель. Препараты комплексной терапии отсутствуют. Дальнейшая информация о поддерживающей терапии отсутствует.
		173	Плацебо, содержащее 10 мг лактозы, до 20 недель. Дальнейшая информация о поддерживающей терапии отсутствует.
Открытые рандомизированные исследования El Zibdeh [9]	Открытое квазирандомизированное исследование в 3 группах с ≥ 3 необъяснимыми выкидышами, возраст <35 лет	82	Дидрогестерон 20 мг/день (10 мг два раза в день) плюс стандартное поддерживающее лечение (витамины и постельный режим). Лечение с момента диагностирования беременности до 12 недели (т.е. лечение продолжительностью до 8 недель).
		50	ХГЧ 5000 МЕ плюс стандартное поддерживающее лечение (витамины и постельный режим). Лечение с момента диагностирования беременности до 12 недели (т.е. лечение продолжительностью до 8 недель).
		48	Только стандартное поддерживающее лечение (витамины и постельный режим).
Открытое исследование Freedman [11]	Открытое исследование пациенток, подверженных риску (недостаточность прогестерона по данным кольпоцитологии)	18	ХГЧ (перорально или парентерально) плюс седация и витамины. Никакой дополнительной информации не сообщается. Доза не известна.
		13	Только седация и витамины. Никакой дополнительной информации не сообщается.
		5	Без лечения.

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

Сравнение клинических исследований

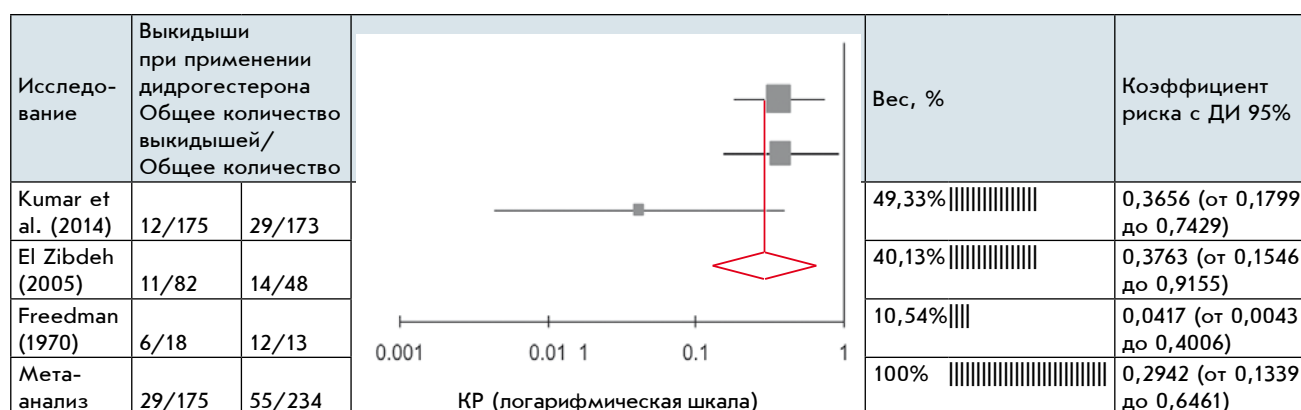
В таблице 1 приведены режимы лечения, использованные в трех клинических исследованиях. В двух исследованиях Kumar et al. [10] и El Zibdeh [9] дидрогестерон назначали в дозе 10 мг два раза в день (b.i.d. – bis in die).

Доза препарата, использованная в клиническом исследовании Freedman [11], не была указана. В клинических исследованиях и El Zibdeh [9], и Freedman [11] проводилась поддерживающая терапия в виде витаминных добавок, а в клиническом исследовании El Zibdeh [9] была госпитализация для сохранения беременности. Kumar et al. [10] не предоставляют никаких подробностей о сопутствующей поддерживающей терапии. Kumar et al. [10] в ряде случаев начинали терапию после установления жизнеспособности плода. В двух других клинических исследованиях не указывается, на какой стадии было начало лечения.

Сравнение результатов эффективности

На рисунке 2 показана диаграмма, представляющая результаты мета-анализа для трех клинических исследований в этом исследовании. Применение дидрогестерона было связано со снижением шансов прерывания беременности на 29% (КР (коэффициент риска – the odds

ratio – OR) выкидыша 0,29 [доверительный интервал 0,13-0,64] при использовании модели случайных эффектов. Эта цифра была статистически значимой. Была выбрана модель случайных эффектов, поскольку результаты исследования Freedman [11] отличались от результатов других двух клинических исследований, а критерий Кокрана (Cochran Q test) со значением 3,41 и превышение на 0,1834 свидетельствовало о гетерогенности между исследованиями. Если бы мета-анализ был ограничен рандомизированными и квазирандомизированными исследованиями, а исследование Freedman [11] не было включено, было бы снижение частоты невынашивания на 36% (общий КР (коэффициент риска) (the odds ratio – OR) 0,35, ДИ (доверительный интервал) (confidence interval – CI) 0,19-0,65), с использованием модели фиксированных эффектов, так как значение Кохрана было 0,025 с превышением 0,9603. Результаты трех исследований показывают, что дидрогестерон обеспечивает эффективное лечение пациенток с привычным прерыванием беременности. Ни одна из пациенток, включенных в эти исследования, досрочно не прекратила лечение прогестероном. Каждое из этих исследований показало эффективность дидрогестерона по сравнению со стандартной терапией.



Примечание: **Гетерогенность:** $Q = 3,41$; Значение $P = 0,18$; $I^2 = 41,3\%$ (ДИ 0%-82,13%)

Рисунок 2 – Общий КР для сравнительных исследований (случайные эффекты)

Данные наблюдений

Были проанализированы данные наблюдений за 509 пациентками в трех исследованиях (табл. 1). Однако, так как побочные эффекты могут иметь относительно низкую частоту, были включены все 13 исследований, которые были найдены в литературных источниках, были включены в анализ данных последующих наблюдений. Около 424 пациенток получали гидрогестерон, 239 женщин с привычным невынашиванием беременности получали стандартное лечение. Никаких особых побочных эффектов не было. Gelle и Shaeffer [23] сообщили о тошноте и рвоте, только у одной пациентки, и Chang [19] сообщил о тошноте и рвоте у двух пациенток. Backer [22] сообщил о случаях тошноты, головокружения, запоров и повышения аппетита. Однако, эти побочные эффекты, в частности тошнота и рвота, могут быть из-за самой беременности, а не из-за лекарственного препарата.

Дидрогестерон, по-видимому, связан с более высоким весом при рождении, более высокими оценками по шкале Апгар на 1-й минуте и низкой частотой задержки роста плода [10]. Однако, эти различия были незначительными. По-видимому, было очень мало врожденных дефектов, но нужно учитывать, что во многих исследованиях не сообщалось о врожденных аномалиях. El Zibdeh [9] сообщил об одном дефекте нервной трубки у младенца, подвергшегося воздействию прогестерона, и об одном младенце с неиммунной водянкой, также было сообщение о случае плода с синдромом Дауна в контрольной группе, не получавшей лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты мета-анализа 509 пациенток свидетельствуют о существенном воздействии дидрогестерона в снижении риска выкидыша у женщин с привычным невынашиванием беременности. Было статистически значимое снижение КР (коэффициента риска) (the odds ratio – OR) частоты выкидышей после применения прогестерона по сравнению со стандартным лечением на 0,29 (доверительный интервал (ДИ) (confidence interval – CI) 0,13-0,65). В контрольной группе частота прерывания беременности составила 23% (55/234) и была снижена до 10,5% (29/275) после приема

дидрогестерона (абсолютное снижение частоты выкидышей 12,5%). Сначала было некоторое сомнение, включать ли исследование Freedman [11] в анализ, так как исследование было спланировано как сравнительное когортное нерандомизированное и выполнялось на выбранной группе пациенток с недостатком прогестерона, диагностированного методом кольпоцитологии. Будучи нерандомизированным, клиническое исследование было методологически слабее, чем два других клинических исследования. Однако, поскольку основной вопрос заключался в оценке эффективности дидрогестерона в предотвращении привычного невынашивания беременности и только два других клинических исследования были доступны, было решено оставить клиническое исследование Freedman [11] в мета-анализе. Однако, даже если клиническое исследование Freedman [11] было исключено, все равно КР (коэффициент риска) (the odds ratio – OR) 36% (КР=0,36, ДИ (доверительный интервал) (confidence interval – CI) 0,21-0,64) был в пользу применения дидрогестерона.

Также есть два предыдущих систематических обзора по дидрогестерону, оба при угрозе выкидышей. Wahabi [28] опубликовал результаты мета-анализа в Кокрановской (Cochrane) базе данных, сравнивая два клинических исследования дидрогестерона с плацебо и два клинических исследования прогестерона с плацебо. У женщин, получавших лечение вагинальным прогестероном, лечение не было статистически эффективным в отношении снижения частоты прерывания беременности по сравнению с плацебо (отношение рисков (RR – relative risk) $RR=0,47$ 95% ДИ (доверительный интервал) (confidence interval – CI) 0,17-1,30), в то время как дидрогестерон был эффективен (отношение рисков (RR – relative risk) $RR=0,54$ ДИ (доверительный интервал) (confidence interval – CI) 0,35-0,84). В другой работе [29] был представлен мета-анализ пяти исследований с 660 пациентками, в котором был сделан более достоверный вывод об эффективности. После применения дидрогестерона частота выкидышей была 13% (44/335) по сравнению с 24% в контрольной группе [КР (коэффициент риска) (the odds ratio – OR) выкидыша 0,47 ДИ (доверительный интервал – confidence interval – CI) =0,31-0,7), 11% абсолютное снижение частоты выкидыша].

Таблица 2 – Данные последующих наблюдений

Автор	Дизайн	Информация о пациентах	Размер выборки	Режим	Дозировка	Длительность приема	Результат	Побочные эффекты/Нежелательные явления
Исследования, включенные в мета-анализ								
Kumar et al. [10]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое, в 3 группах	≥3 необъяснимых выкидышей (среднее: 3,5). Возраст: 18-35 лет	175	Дидрогестерон (DYG – dydrogesterone)	20 мг/день (10 мг два раза в день)	С момента установления диагноза беременности до 20 недель	163 (93%) жизнеспособные беременные; 12 выкидышей (p = 0,004 в сравнении с группой плацебо)	Ни о каких нежелательных явлениях не упоминалось. Гестационный возраст при родах (неделя) 38,0 ± 2,0. Вес при рождении (г) 2421,4 ± 321,6
			173	Плацебо	Плацебо (два раза в день)	С момента установления диагноза беременности до 20 недель	144 (83%) жизнеспособные беременные; 29 выкидышей	Ни о каких нежелательных явлениях не упоминалось. Гестационный возраст при родах (неделя) 37,2 ± 2,4. Вес при рождении (г) 2489,5 ± 541,0
			174	Ни одного выкидыша	Плацебо (два раза в день)	–	168 (97%) жизнеспособных беременностей; 6 выкидышей	Ни о каких нежелательных явлениях не упоминалось. Гестационный возраст при родах (неделя) 38,2 ± 2,4. Вес при рождении (г) 2421,4 ± 321,6
El Zibdeh [9]	Открытое, рандомизированное, в 3 группах	≥3 необъяснимых выкидышей (среднее неизвестно). Возраст: 20-34 лет	82	Дидрогестерон (DYG – dydrogesterone) плюс стандартное поддерживающее лечение (витамины и постельный режим)	20 мг/день (10 мг два раза в день)	С момента установления диагноза беременности до 12 недель	71 (87%) жизнеспособная беременная; 11 выкидышей (p = 0,0028 в сравнении с группой, не получавшей лечение)	Ни одного нежелательного явления, 1 (2,8%) дефект нервной трубки, 1 неиммунная водянка; оба младенца умерли. Не найдено связи между лечением и акушерскими осложнениями
			50	ХГЧ плюс стандартное поддерживающее лечение	5000 МЕ каждые 4 дня	С момента установления диагноза беременности до 12 недель (т.е. до 8 недель)	41 (82%) жизнеспособная беременная; 9 выкидышей	Ни одного нежелательного явления, 1 (2,4%) младенец с множественными врожденными дефектами; младенец умер
			48	Стандартное поддерживающее лечение	–	–	34 (71%) жизнеспособных беременностей; 14 выкидышей	1 (2,9%) младенец с синдромом Дауна

Freedman [11]	Открытое исследование / беременность с повышенной активностью прогестерона по данным кольцевидной полиграфии	18	Дидрогестерон (перорально или парентерально) плюс седация и витамины	–	–	6 выкидышей	Данных по безопасности и переносимости не общалось.
		13	Только седация и витамины	–	–	12 выкидышей	Данных по безопасности и переносимости не общалось.
Исследования, исключенные из мета-анализа (в алфавитном порядке)							
Aydar [21]	Серия клинических наблюдений	3 пациентки	Дидрогестерон	10-20 мг/день, начиная с момента определения наступления беременности	–	3 доношенных младенца, ни одного выкидыша	Хорошо переносит. Практически нет нежелательных побочных эффектов у группы с общей численностью 192 пациентки, получавших лечение по различным показаниям.
Backer [22]	Серия клинических наблюдений	5	Дидрогестерон	10 мг в день с начала беременности	–	3 доношенных младенца, 2 замершие беременности	У 118 пациенток, получавших лечение по различным показаниям за 4755 дней лечения, тошнота (n = 5), головокружение (n = 4), запор (n = 1), повышенный аппетит (n = 2).
Balasch [27]	Открытое исследование / выкидышей с недостаточностью лютеиновой фазы	14	Кломифен-ХГЧ (n = 8), дидрогестерон/вагинальный прогестерон (n = 6)	–	–	6 успешных беременностей с дидрогестероном или прогестероном; ни одного выкидыша	Данных по безопасности и переносимости не общалось
		5	Без лечения	–	–	3 успешных беременностей, 2 выкидыша	Данных по безопасности и переносимости не общалось
Chang [19]	Неконтролируемое / ≥ 2 последующих выкидышей	1	Дидрогестерон	30-40 мг/день, начиная с 7-й недели	5,5 месяца	Беременность продолжалась (после 7 недель и 5,5 месяца)	Без особенностей, тошнота и рвота у 2 пациенток. Никаких других побочных эффектов

Продолжение таблицы 2 на следующих страницах

Автор	Дизайн	Информация о пациентах	Размер выборки	Режим	Дозировка	Длительность приема	Результат	Побочные эффекты/Нежелательные явления
Gellé [23]	Серии клинических исследований	Возраст 19-27 лет. Предыдущие выкидыши: 1 → 1 пациентка; 2 → 2 пациентки; 3 → 3 пациентки; 5 → 1 пациентка	7	Дидрогестерон плюс стип-бэстрол (SE) или дистилбен (DIST)	Всем пациенткам проводили комбинированное лечение эстрогенами. Дидрогестерон 30 мг + SE 20 мг (n = 3); дидрогестерон 40 мг + SE 30 мг (n = 1); дидрогестерон 15 мг + SE 20 мг (n = 1); дидрогестерон 10 мг цикл перед беременностью, затем дидрогестерон 30 мг, в сроке 6,5 месяца + DIST 25 мг (n = 1)	Никакой дополнительной ин-формации не представ-ляется. В 1 случае по крайней мере 2 ме-сяца	5 доношенных младен-цев, 1 преждевременные роды, 1 продолжающаяся беременность в момент отчета	Все 6 младенцев жизнеспособны и здоровы
Ghosh et al. [16]	Односто-роннее слепое рандо-мизиро-ванное плацебо-контроли-руемое, в 3 группах	≥3 необъясни-мых выкиды-шей (среднее не известно). Возраст: 23-40 лет	50	Дидрогесте-рон	10 мг два раза в день	С момента постановки диагноза беременности до 12 недель	20 родов, 26 продолжаю-щихся беременностей, 4 выкидыша. Частоты со-хранения беременности были выше после дидроге-стерона (92,0%) по сравне-нию с микронизированным прогестероном (84,3%).	Нет никакой ин-формации о не-желательных яв-лениях или побоч-ных эффектах
			51	Микронизиро-ванный проге-стерон	200 мг два раза в день	С момента постановки диагноза беременности до 12 недель	19 родов, 24 продолжаю-щихся беременности, 8 выкидышей	Нет никакой ин-формации о не-желательных яв-лениях или побоч-ных эффектах
			32	Ни одного вы-кидыша	Наблюдение		32 продолжающиеся бе-ременности, ни одного выкидыша	Нет никакой ин-формации о не-желательных яв-лениях или побоч-ных эффектах
Jamain [24]	Серии клини-ческих наблюде-ний	Возраст не сообщается. Предыдущие выкидыши: 1 → 5 пациенток; 2 → 4 пациентки; 3 → 2 пациентки	11	Дидрогесте-рон, 5 мг та-блетки	Лечения с начала бере-менности 60 мг/день (12 таблеток) в течение 8 дней, затем уменьшение дозы	5 недель	9 успешных беременно-стей (2 продолжающиеся, 6 родов в срок, 1 прежде-временные роды в сроке 8,5 месяца). Около 2 не-благоприятных исходов (1 случай с хромосомным де-фектом, 1 случай с вирус-ным гепатитом матери)	Прекарсно пере-носится

López-López [20]	≥2 предыдущих выкидышей с недостаточностью лютеиновой фазы по эндометриальной биопсии (никакой другой причины невозможно определить)	Средний возраст: 26,8 года (диапазон: 20-39). Недостаточность лютеиновой фазы или низкий уровень прогестерона и эстрогена	2	Дидрогестерон	20 мг/день с 18-25 дня каждого цикла		2 беременности из 9 (7 не беременны): 1 жизнеспособная беременность, 1 аборт	Данных о безопасности и переносимости не сообщается
			11 пациенток. Группа А: низкий уровень прогестерона (n = 10). Группа В: нормальный уровень прогестерона (n = 1).	«Стимуляция» МГЧ и ХГЧ	2 ампулы МГЧ каждый день в 2-8 дни цикла, затем ХГЧ 10 000 МЕ		10 беременностей из 11 (1 не беременна): 9 жизнеспособных беременностей, 1 аборт	Данных о безопасности и переносимости не сообщается
Mas-Donald [26]	≥2 предыдущих выкидышей с недостаточностью лютеиновой фазы		56, доступные результаты по 40	Дидрогестерон или плацебо на двойной слепой основе, если обнаружена недостаточность лютеиновой фазы	10 мг три раза в день	Никакой дополнительной информации	34 живорожденных, 6 выкидышей	Никаких данных о безопасности не сообщается
Sureau and Combourieu [25]	Серии клинических наблюдений	Возраст не сообщается, 11 случаев с недостаточностью лютеиновой фазы (на основе высвобождения гормонов)	16	Дидрогестерон	15-20 мг/день, уменьшающиеся дозы	Начиная с момента постановки диагноза беременности у пациентки с недостаточностью лютеиновой фазы (в 1 случае 7-го месяца)	10 родов в срок (7 мальчиков, 3 девочки; все нормальные), 3 продолжающиеся беременности, 3 выкидыша у пациентки с недостаточностью лютеиновой фазы (в 1 случае сообщалось как «овуляторное удержание»)	Хорошо переносится, все младенцы здоровые
AEs, adverse events (нежелательные явления), DIST, distilbene (дистилбен), DYD, dydrogesterone (дидрогестерон); hCG, human chorionic gonadotropin (хорионический гонадотропин человека); hMG, human menopausal gonadotropin (менопаузальный гонадотропин человека); pt(s), patient(s) (пациентка(и)); SE, stilbestrol (стилбэстрол); yrs, years (лет)								

Оценивали дидрогестерон, так как ни один другой прогестаген не был так широко описан в литературе. Было три клинических исследования дидрогестерона [9-11]. На данный момент нет никаких клинических исследований микронизированного прогестерона. В настоящее время в большом многоцентровом исследовании (PROMISE) изучается применение прогестерона у женщин с необъяснимым привычным невынашиванием беременности (recurrent pregnancy loss – RPL). Однако, результаты пока не доступны. Было только одно клиническое исследование имплантатов прогестерона [5], одно клиническое исследование медроксипрогестерона ацетата [6] и одно с применением внутримышечных инъекций 17-гидроксипрогестерона [7].

Для определения безопасности оценивали все 13 исследований. Данные наблюдений 1424 пациенток позволяют предположить, что побочные эффекты, включая врожденные дефекты плода, минимальны. Кроме того, в недавнем обзоре врожденных дефектов, связанных с применением дидрогестерона во время беременности [30], был сделан вывод, что отсутствуют доказательства причинно-следственной связи между применением дидрогестерона матерью во время беременности и врожденными пороками развития.

Доказательства, представленные в этом обзоре, основаны на исследовании, выполненном еще в 1967 г. В то время было меньше диагностических критериев, чем сегодня, и методология была менее строгой. Есть некоторые вопросы о методологическом качестве некоторых исследований, включенных в этот мета-анализ, особенно это касается методов рандомизации, поскольку только исследование Kumar [10] было двойным слепым и рандомизированным. Исследование El Zibdeh [9] было квазирандомизированным, так как пациентки были рандомизированы в соответствии с днем недели включения в исследование. Исследование Freedman [11] было нерандомизированным исследованием. Таким образом, возможна некоторая систематическая ошибка отбора.

Существует также ряд искажающих факторов, оказывающих влияние на результаты. Ни в одном из исследований не учитывали такие прогностические факторы для выкидыша, как ультразвуковое обнаружение сердцебиения плода, внутриутробное кариотипирование, возраст матери, индекс массы тела, бесплодие, искусственное оплодотворение, высокий уровень потребления алкоголя, низкий уровень ХГЧ в сыворотке крови, предыдущие повторные выкидыши и психологический стресс [15, 31, 32]. В несколько исследований были включены женщины различных возрастных групп (младше и старше 35 лет) или с различной историей предыдущих выкидышей, но ни одно из исследований не дифференцировало эффективность по подгруппам. У некоторых эмбрионов были аномалии, несовместимые с жизнью, такие как структурные пороки развития или кариотипические аберрации. Применение дидрогестерона не может исправить эти аномалии, а только оказывает влияние на нормальный эмбрион. Поскольку эти факторы, искажающие результаты, не были приняты во внимание в мета-анализе, лечение некоторых пациенток в основных

и контрольных группах с аномальными эмбрионами могло увеличить число выкидышей в обеих группах. Рандомизация теоретически может препятствовать воздействию этих факторов, искажающих результаты, но только одно исследование было действительно рандомизированным.

Наличие сердцебиения плода является показателем для продолжения беременности. После ультразвукового обнаружения сердцебиения плода сообщалось, что частота выкидышей была 7% при нормальной беременности [33]. При привычном невынашивании беременности вероятность потери беременности после обнаружения сердцебиения плода по данным Li et al. [34] была 69/359 (14,2%), а в исследовании Laufer [35] – 22,7% из 185 пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Поскольку не было никакого соответствия с сердечной деятельностью плода в начале лечения, возможно, что некоторые пациентки получали лечение после того, как была обеспечена жизнеспособность плода.

Есть несколько других клинически полезных тестов, чтобы прогнозировать исход беременности. Уровни прогестерона в плазме крови являются проблематичными, так как секреция прогестерона пульсирующая. Кровь может быть описана в момент пика пульса или в низшей точке; это может варьировать в 10-кратном диапазоне [36]. Низкие уровни прогестерона могут свидетельствовать о неудачной беременности в результате хромосомных аберраций и т.д. и, следовательно, могут быть частью механизма, а не причиной выкидышей. Хотя есть другие маркеры лютеиновой недостаточности, по-видимому, такие как низкие значения уровней ХГЧ [37], низкие уровни ингибина А [38], постоянные или возрастающие уровни СА125 [39, 40], было показано, что ни один из них не является клинически полезным. Таким образом, диагностика и лечение дидрогестероном являются эмпирическими.

Поскольку некоторые из исследований были завершены еще в 1967 г., нельзя провести оценку влияния субъективных факторов. Следовательно, необходимы новые исследования, в которых используются критерии, имеющиеся на сегодняшний день.

Декларация интересов

Автор выступает в качестве специального консультанта Abbott Pharmaceuticals.

REFERENCES

- 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. Progesterone 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, Ru'cke 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. Assessment 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. Gelle' 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-de'hydro-re'troprogeste'rone en obste'trique. Indications, re'sultats. *J Soc Nat De Gyn Obstet De: France* 1969;21:26–31 [Article in French]. DOI: 10.3109/09513590.2015.1006618 Dydrogesterone and recurrent miscarriage 429 Downloaded by [Dana Ataniyazova] at 09:59 23 June 2016
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, Esmaeil 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;45:375–7.
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 firsttrimester 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

ГОВАРД КАРП (HOWARD CARP)^{1,2}¹Акушерлік және гинекология бөлімі Шеба (Sheba) медицина орталығы, Тель-Ха-Шомер (Tel Hashomer) және²Саклер атындағы медицина факультеті, Тель-Авив университеті, Тель-Авив, Израиль

ҚАЙТАЛАП ТҮСІК ТАСТАУДЫ ЕМДЕУ ҮШІН ДИДРОГЕСТЕРОНДЫ ПАЙДАЛАНУҒА ҚАТЫСТЫ ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ

Бұл жүйелі шолудың мақсаты пероральды ықпал етуші прогестаген, дидрогестеронның қайталама түсік тастаған әйелдерде келесі түсік тастау жиілігін бағалау болып табылады. Medline, Embase (Excerpta Medica database – Фармакологиялық және биомедициналық әдебиет деректерінің еуропалық электронды библиографиялық базасы) және Ovid Medline оригинальды есептерінің «Дюфастон» («Duphaston») немесе «дидрогестерон» препараттарының атауы бар деректері назарға алынып, адамға қатысты клиникалық деректермен шектелген компьютер арқылы іздеу жұмыстары жүргізілді. Дидрогестеронмен емдеудің он үш есебі анықталды. Екі рандомизирленген клиникалық зерттеу мен бір рандомизирленбеген клиникалық салыстырмалы зерттеу қарастырылды, зерттеуге қатысқан 509 әйел мета-анализ көрсеткіштеріне сай болған.

Бір әйелдің түсік тастау немесе келесі жүкті болу саны дидрогестерон алған әйелдер мен жүктілікті сақтау үшін ауруханаға жатқызылған, болмаса плацебо алған әйелдермен салыстырылды. Дидрогестерон қабылдаған соң түсік тастау жиілігі 10,5% (29/275) болды, салыстырар болсақ, бақылауға алынған әйелдерде 23,5% (түсік тастау тәуекелділігінің коэффициенті 0,29 [сенім интервалы 0,13–0,65] және 13% түсік тастау жиілігі абсолютті түрде төмендеген. Жағымсыз және жанама әсерлер барлық 13 есепте де қорытылған, минималды болған болу керек. Бүкіл болжамдық және бұрмалаушы факторлар түгелдей бақылана алмаса да, бұл жүйелі шолудың нәтижелері стандарт емге қарағанда дидрогестеронмен емдеуде түсік тастау жиілігінің 29 пайызға төмендегендігін көрсетіп отыр, бұл оның реалды емдік әсері бар екендігін дәлелдеуде.

Негізгі сөздер: аборт, дуфастон, дидрогестерон, түсік тастау, прогестерон, қайталама түсік тастау.

SUMMARY

HOWARD CARP^{1,2}¹Department of Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel,²Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, 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.

Статья опубликована с разрешения Издательства Taylor & Francis Ltd, www.tandfonline.com.
Перевод с английского языка на русский произведен Центром языковых переводов GMC Translation Service.

Впервые опубликовано в журнале *Gynecol Endocrinol*, 2015; 31(6): 422–430