

МЕТААНАЛІЗИ ТА РАНДОМІЗОВАНІ КОНТРОЛЬОВАНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ЩО ПОВИННІ ЗНАТИ КЛІНІЦИСТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗВИЧНИХ І СПОНТАННИХ ВИКИДНІВ НЕЗ'ЯСОВАНОГО ГЕНЕЗУ?

Подружні пари, які зазнали душевного болю через втрату вагітності, під час чергового консультування в лікаря знову і знову ставлять три запитання:

- 1) чому це сталося?;
- 2) чи станеться це знову?;
- 3) що можна зробити, аби цього не сталося в майбутньому?

ЧОМУ СТАЄТЬСЯ ВИКИДЕНЬ?

Загалом викиднем закінчується кожна четверта вагітність [16]. У медичному світі існує стійке переконання, що викидень – це природний спосіб позбутися вагітності, при якій плід має генетичні чи хромосомні порушення. Втім, насправді ця ідея є помилковою, бо лише близько половини викиднів відбуваються через проблеми з плодом, у решті випадків зародок здоровий, а вагітність переривається через інші причини. Зокрема, до них належать патологія ендометрію, гормональні порушення чи антифосфоліпідний синдром. Викидням, що стаються через згадані проблеми, потенційно можна запобігти.

Не варто забувати й про особливі чинники, які підвищують ризик викидня: старший вік жінки і чоловіка, маса тіла жінки (надто низька чи надто висока), куріння, вживання алкоголю, робота вночі, забруднене повітря, вплив пестицидів тощо.

ЧИ МОЖЕ ВИКИДЕНЬ СТАТИСЯ ПОВТОРНО?

На жаль, так. Доведено, що ризик викидня у жінки, яка ніколи не переживала переривання вагітності, становить близько 10%; у вагітної, яка мала в анамнезі один викидень, ризик повторного збільшується до 20%; у тих, хто мав 2 викидні, ризик зростає до 30%; якщо жінка мала 3 викидні, ризик наступного сягає 40%. Втім, наслідки викидня – це не лише ризик рецидиву в майбутньому.

Адже жінка, яка зазнала втрати вагітності на ранніх термінах, схильна до ризику передчасних пологів, затримки росту плода і мертвонародження. Крім того, кожна третя жінка серед тих, які звертаються по медичну допомогу щодо запобігання викидню, має клінічну депресію; а в кожній п'ятій

з викиднем в анамнезі рівень тривожності подібний до того, що спостерігається в пацієнтів психіатричних амбулаторних закладів [4]. Щоби зрозуміти, чому так стається, необхідно провести додаткові дослідження. Проте вже тепер варто усвідомлювати, наскільки важливими для жінки є прегравідарна підготовка й належний догляд під час вагітності та пологів.

ЧИ МОЖНА ЗАПОБІГТИ ВТРАТІ ВАГІТНОСТІ?

Запобігти викидню значно легше, коли відома причина його можливого виникнення. Наприклад, при антифосфоліпідному синдромі показано застосування аспірину. Доведено, що в жінки, яка в анамнезі пережила викидень і має кров'янисті виділення під час точної вагітності, збереженню гестації сприяє застосування препаратів прогестерону. Жінка також може вплинути на зниження ризиків викидня, змінивши спосіб життя та відмовившись від шкідливих звичок і нездорового харчування. Слід усвідомлювати, що викидень не минає без наслідків! Він впливає на перспективу майбутніх вагітностей і спричиняє глибокі психологічні проблеми. Хоча й не всім, проте багатьом викидням можна запобігти. Тож не варто втрачати жодних можливостей! Розгляньмо, про що йдеться у висновках останніх рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і свіжих публікацій.

ДАНІ РАНДОМІЗОВАНИХ КОНТРОЛЬОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Етіопатологія звичного невиношування є сукупністю різноманітних чинників, що включає переважно хромосомні дефекти, генетичні або структурні аномалії, а також ендокринні аномалії, інфекції, дисфункцію імунної системи, тромбофілічні розлади (фактор XIII



ПОЛ П'ЄТТ

д. фарм. н., старший науковий співробітник Clinique Antonie Derage, науковий керівник і керівник відділу медичної підтримки компанії Besins Healthcare Global, Бельгія
ORCID: 0000-0001-8186-7287

Контакти:
Paul Piette

Besins Healthcare Global
Meerweg, 119
B 1601 Ruisbroek, Belgium
Tel.: +324 75 43 69 49

DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-417.2021.61.39-44>

або дефіцит фібриногену), антифосфоліпідний синдром і, зрештою, нез'ясовані причини, частота яких, за різними оцінками, варіює від 17 до 79%. Це пояснює, чому однако-ве лікування не підходить для всіх жінок [16].

Втім, давно відомо, що для збереження вагітності та її фізіологічного розвитку необхідний прогестерон [15]. Недостатня секреція і низький його рівень у сироватці крові на ранніх термінах вагітності асоціюється із загрозою викидня та втратою вагітності на більш пізніх строках – до 16 тижня гестації [10]. Доведеним способом запобігання викидням і профілактики спонтанних репродуктивних втрат вагітності є саплементация прогестероном [6, 17].

Ефективність застосування вагінального мікронізованого прогестерону (ВМП) у дозі 400 мг (препарату Утрожестан®) двічі на добу в I триместрі вагітності оцінювали у двох останніх великих високоякісних багаточисельних плацебо-контрольованих дослідженнях, одне з яких стосувалося вагітних із повторними викиднями нез'ясованого генезу (дослідження PROMISE (PROgesterone in recurrent MIScarriage)), а друге включало жінок із ранніми втратами вагітності (дослідження PRISM (PROgesterone In Spontaneous Miscarriage)) [1, 2]. Дослідження PROMISE вивчало 836 жінок зі звичними викиднями нез'ясованого генезу в 45 лікарнях Великої Британії та Нідерландів і виявило на 3% вищу тенденцію до живонародження при використанні ВМП у I триместрі [1]. У випробуванні PRISM були досліджені 4153 жінки з кровотечами на ранніх термінах вагітності в 48 лікарнях Великої Британії та виявлено збільшення рівня живонародження на 5% у матерів, які мали один або кілька викиднів в анамнезі і які в I триместрі застосовували ВМП, порівняно з тими, хто отримував плацебо [2]. Автори обрали для вивчення саме ВМП, оскільки він за своєю структурою ідентичний природному прогестерону і наявні докази та експертна думка свідчать, що він може завдати найменшої шкоди. Важливо зазначити, що існують дані про потенційну шкоду від застосування дидрогестерону під час вагітності, особливо щодо вроджених вад серця [9, 18, 19].

Ключовим висновком, уперше зробленим у дослідженні PROMISE, а потім підтвердженим у випробуванні PRISM, було те, що лікування ВМП асоціювалося з підвищенням рівня живонародження відповідно до кількості попередніх викиднів. Це досить вагомий результат, адже раніше було показано, що ризик викидня в майбутньому зростає зі збільшенням кількості попередніх викиднів [12]. Під час критичного оцінювання рандомізованих даних цього дослідження було дійдено висновку, що жінки з викиднями в анамнезі, які мали кровотечі на ранніх термінах вагітності, можуть отримати користь від застосування ВМП у дозі 400 мг двічі на добу. Отже, жінки та їхні лікарі повинні знати про ці результати й використовувати їх для спільного ухвалення рішень [3].

Зрештою, економічна оцінка, що ґрунтується на дослідженні PRISM, засвідчила, що використання прогестерону, ймовірно, буде економічно ефективнішим, особливо для жінок із викиднем(ями) в анамнезі [13].

ПРО ЯКІСТЬ МЕТААНАЛІЗІВ

Кілька невеликих досліджень показали, що прогестагени, включаючи саплементацию мікронізованим прогестероном, можуть зменшити ризик втрати вагітності в жінок зі звичним або загрозливим викиднем. Кокранівські огляди узагальнили докази та виявили, що дослідження були невеликими, із суттєвими методологічними недоліками, що й знизило рівень доказів щодо ефективності застосування прогестагенів при загрозі викидня до помірно низьких [17].

Заздалегідь запланований аналіз підгруп дослідження PRISM у жінок із подвійними чинниками ризику (попередніми викиднями та наявними кров'янистими виділеннями) відповідав 11 умовам для достовірного аналізу підгрупи. Тож для підгрупи жінок з одним або більше викиднями в анамнезі та кровотечами під час поточної вагітності показник живонародження становив 75% (689/914) при використанні прогестерону проти 70% (619/886) при використанні плацебо (різниця в частоті 5%; коефіцієнт ризику 1,09; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,03–1,15; $p = 0,003$). Користь від застосування прогестерону була більшою для підгрупи жінок із трьома або більше викиднями в анамнезі та кровотечею під час поточної вагітності; рівень живонародження становив 72% (98/137) із застосуванням прогестерону проти 57% (85/148) із застосуванням плацебо (різниця в частоті 15%; коефіцієнт ризику 1,28; 95% ДІ 1,08–1,51; $p = 0,004$). У процесі досліджень PROMISE та PRISM не було виявлено жодних короткострокових проблем безпеки.

Отже, на підставі результатів дослідження PRISM, жінки з викиднями в анамнезі та кровотечею на ранніх термінах поточної вагітності можуть отримати користь від застосування ВМП у дозі 400 мг двічі на добу. Жінки й лікарі, які ведуть їхню вагітність, повинні послуговуватися цими результатами для спільного ухвалення рішень.

Черговий систематичний огляд і метааналіз ефективності прогестагенів у жінок із загрозою викидня, проведений Li et al., був опублікований торік у Британському міжнародному журналі з акушерства і гінекології (International Journal of Obstetrics and Gynaecology, BJOG) [11]. У цій роботі автори об'єднали 10 досліджень, що вивчали різні прогестагени, природний прогестерон та синтетичні прогестини з різними шляхами введення (наприклад, пероральний дидрогестерон і вагінальний прогестерон). Варто зазначити, що кілька важливих обмежень і слабких сторін цього дослідження були чітко визначені самими авторами, і про них краще було б повідомити заздалегідь у рефераті, як підкреслювали Жан Карло Ді Ренцо та Едуардо Фонсека [7]. Дійсно, у висновках, зазначених у рефераті, навіть не йдеться про оцінку ризику упередженості. Цей недогляд не узгоджується з керівництвом PRISMA щодо звітування, яке містить вимоги до про необхідність включення оцінки дослідження до реферату. Висновок містив аргументи на користь перорального дидрогестерону порівняно з вагінальним прогестероном як щодо викидня, так і рівня живонародження. Принаймні твердження про неефективність вагінального прогестерону у висновку мало би супроводжуватися попередженням про низьку якість доказів.

Через низьку методологічну якість одне дослідження із застосування перорального дидрогестерону, представлене

в цьому огляді, не було включене до Кокранівського систематичного огляду з тієї самої теми [17].

Дані щодо вагінального прогестерону, включені до метааналізу Li et al. [11], не мали статистичної значущості, адже базувалися на результатах невеликого дослідження (n = 160) низької якості, яке помилково було визнано вільним від упереджень. Ба більше, у ньому навіть не оцінювали живонародження як первинний результат. Попри ці слабкі сторони, результати систематичного огляду та метааналізу Li et al. були поширені серед українського акушерсько-гінекологічного товариства в межах декількох вебінарів і місцевих конференцій із прямолінійним повідомленням про доведену перевагу застосування дидрогестерону над вагінальним прогестероном при лікуванні пацієнок із загрозою викидня. Тим часом група міжнародних експертів, включаючи Аррі Кумарасамі з Національного центру досліджень невиношування вагітності Томмі (Tommy's National Centre for Miscarriage Research), Інституту метаболізму та системних досліджень Бірмінгемського університету (Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham) Великої Британії, Філа Беннета та Раджа Рая з Національного центру дослідження викиднів Томмі в Імперському коледжі (Imperial College, Лондон, Велика Британія), Мері Стефенсон з Університету Іллінойсу (University of Illinois, Чикаго, США) та ще 15 визнаних у всьому світі міжнародних лідерів думки з питань вивчення загрози викидня (Adam Devall, Ioannis D. Gallos, Yakoub Khalaf, Ben W.J. Mol, Jackie Ross, Andrew Shennan, Andrew W. Horne, Rachel Small, Mariette Goddijn, Madelon van Wely, Ole B. Christiansen, Jan J. Brosens, Lesley Regan, Siobhan Quenby) надіслали листа до редакції BJOG, у якому повідомили про недоліки та оманливу інформацію, виявлену в публікації Li et al., особливо в анотації [4]. Після цього ще двоє міжнародних експертів – професор Жан Карло Ді Ренцо (Перуджа, Італія), колишній почесний генеральний секретар Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), і професор Едуардо Фонсека (Бразилія) з відділення акушерства та гінекології Університету Параїби (Federal University of Paraíba, Жоао-Пессоа, Бразилія) – розкритикували публікацію Li et al., підкресливши, що цей метааналіз, як і його попередники, має низку важливих методологічних слабких місць, що можуть увести читача в оману [7]. Обидва листи до редактора BJOG також були опубліковані.

У результаті Li et al. у своїй відповіді на листи до редакції змушені були визнати та погодити таке:

- два дослідження з пероральними прогестагенами (дидрогестероном), включені до цього метааналізу, мають високий ризик упередженості. Це упередження може вплинути на якість доказів щодо результатів. Через це обмеження автори знизили якість доказів первинного результату щодо живонародження в підгрупі перорального прогестагену до низької;
- ретельніше розроблені обсерваційні дослідження з охопленням більшої кількості пацієнтів і тривалішим періодом спостереження будуть доцільними для оцінювання безпечності застосування перорального прогестагену. Згаданий

метааналіз «не мав достатньої потужності для оцінювання безпечності», що викликало занепокоєння, висловлене Міжнародною комісією експертів щодо потенційної шкоди пероральних прогестагенів, як-от дидрогестерон, що використовується для профілактики викиднів, адже існують відмінності в молекулярних структурах між прогестероном і прогестагенами;

- для оцінювання безпеки й ефективності пероральних прогестагенів необхідні високоякісні рандомізовані дослідження, а наявних даних бракує, щоб цей метааналіз дав переконливі докази про безпечність застосування дидрогестерону на ранніх термінах вагітності.

Описані події спонукають до висновків:

1. Результати та висновки метааналізу залежать від якості включених досліджень і випробувань, ретельний відбір включених досліджень гарантуватиме надійність, і нарешті, що слабша конструкція, то менш надійні висновки. Як наслідок, коли метааналізи виконуються неналежним чином (тобто суперечать рекомендаціям PRISMA щодо звітування), це може бути зручним інструментом для маніпулювання даними та висновками, сформованими на основі випробувань низької якості.

2. Лікарі повинні навчитися ретельно інтерпретувати результати, оскільки несуть відповідальність за вибір лікування та результат вагітності, збалансовуючи ефективність і безпечність, особливо в питаннях народження здорової дитини.

3. Лише рівень живонародження може розглядатися як кінцева основна мета для оцінювання ефективності підтримувальної терапії вагітності при застосуванні прогестагенів у пацієнок із загрозою викидня.

4. PRISM – це перше в історії незалежне рандомізоване клінічне дослідження ефективності застосування гестагену з належним дизайном, що оцінює рівень живонародження як основну кінцеву точку в пацієнок із вагінальними кровотечами в I триместрі.

5. На сьогодні в доказовій базі ефективності дидрогестерону немає жодного РКД з належним дизайном і потужністю та оцінкою живонародження як основної кінцевої точки. Тож необхідні РКД для вивчення впливу дидрогестерону на рівень живонародження.

6. Оцінюючи ефективність, важливо пам'ятати про безпечність. Вагінальний прогестерон має доведену безпеку з найвищим рівнем доказовості, отриманим у двох важливих найновіших найбільших РКД (PROMISE і PRISM). Не було виявлено підвищення ризику вад розвитку у групі прогестерону (Утрожестан®) порівняно з плацебо.

7. Як визнали автори метааналізу Li et al., необхідний консервативний підхід до висновків щодо ефективності застосування пероральних прогестагенів, а отримані результати, які стосуються перорального прогестагену, слід інтерпретувати з обережністю.

Провідний автор уже згадуваної статті, що була опублікована в The Lancet, і співавтор Кокранівського огляду й метааналізу 2021 р. [5], професор університету Бірмінгему (Велика Британія) та директор Національного центру досліджень невиношування вагітності Томмі Великої Британії Аррі Кумарасамі, стурбований поширенням

неналежних наукових даних і спотвореної інформації серед медичної спільноти, записав відеозвернення (<https://www.youtube.com/watch?v=nbRTUBQowCl>), у якому ще раз підкреслив, що застосування ВМП на ранніх термінах може зберегти багато вагітностей у жінок із кров'янистими виділеннями при поточній гестації та викиднями в анамнезі. Вчений зауважив, що наслідки викидня виходять далеко за межі фізичного впливу й ризику рецидиву. Наприклад, після викидня при майбутніх вагітностях підвищуються ризики передчасних пологів і мертвородження, також досить часто після викидня стаються тяжкі психологічні розлади. Тож професор А. Кумарасамі закликав до змін, висловлюючи переконання, що жінки й лікарі повинні знати про останні багатоцентрові рандомізовані дослідження з ретельно зваженим належним дизайном і використовувати їх доведені дані, щоб покращити результати медичної допомоги при викиднях. Нині група провідних міжнародних експертів Національного центру досліджень невиношування вагітності Томмі (Велика Британія) на чолі з професором А. Кумарасамі закликають до перегляду традиційних підходів тактики ведення жінок із ранніми втратами вагітності, відповідно до яких розпочинали діагностичний пошук і надавали медичну допомогу жінці лише після того, як у неї стався третій викидень! Вчені закликають змінювати цю тактику, не втрачати можливості й негайно реагувати на проблему першого викидня!

ОСТАННІ ОПРИЛЮДНЕНІ ДАНІ

У 2021 р. в кількох престижних наукових медичних виданнях були оприлюднені дані щодо клінічної тактики в жінок, які мають високий ризик втрати вагітності. Звернімося до цих публікацій.

В одному з найпрестижніших рецензованих медичних видань – The Lancet актуальні дані, присвячені веденню пацієнток зі спорадичним (загрозливим) викиднем, були опубліковані у квітні 2021 р. Група авторів із Європи та США, представлена провідними експертами з питань невиношування вагітності, проаналізувала дані найбільш значущих клінічних досліджень і оглядів щодо ролі прогестагенів у запобіганні викидням і дійшла висновку про доцільність впровадження у клінічну практику призначення пацієнткам групи ризику ВМП. Автори зазначили: натепер опубліковано 4 систематичні огляди із застосуванням різних типів, доз і схем приймання прогестагенів у жінок із кровотечею на ранніх термінах вагітності, у яких оцінювали частоту викиднів і наслідки живонародження.

Чотири систематичні огляди, з використанням різних типів, доз та схем прогестогенів у жінок із кровотечами на ранніх термінах вагітності, показали зниження частоти викиднів (відносний ризик (ВР) 0,80; 95% ДІ 0,66–0,97) і збільшення показника живонародження (ВР 1,05; 95% ДІ 1,01–1,08) [20].

Застосування ВМП пов'язане з підвищенням показників живонародження і прогресуванням вагітності (ВР 1,04; 95% ДІ 1,0–1,08). Докази ефективності отримані насамперед із великого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження високої якості (PRISM), проведеного

у Великій Британії, яке представило дані щодо 4038 (93%) пацієнток із загальної кількості 4345 жінок, включених до метааналізу. Аналіз ефектів у підгрупах, який було передбачено в протоколі дослідження завчасно до початку випробування, дозволив оцінити наслідки застосування вагінального прогестерону в жінок із подвійними чинниками ризику ранньої вагітності, а саме з кровотечею зі статевих шляхів та анамнезом одного чи кількох попередніх викиднів. Виявлено істотне зростання рівня живонароджень у групі прогестерону (ВР 1,09; 95% ДІ 1,03–1,15; кількість пацієнток, які отримують лікування, необхідна для народження однієї живої дитини – 18,30).

Було показано, що не існує жодних доказів наявності проблем із безпекою застосування натурального мікронізованого прогестерону.

Отже, лікування із застосуванням вагінального прогестерону слід рекомендувати жінкам із кровотечею на ранніх термінах вагітності, які в анамнезі мають один чи більше викиднів. Рекомендований режим терапії – 400 мг 2 рази на день (800 мг/добу) інтравагінально, починаючи від моменту виявлення кровотечі строком до 16 тижнів вагітності.

Два дослідження із застосуванням дидрогестерону, у яких повідомлялося про результати народження живих дітей, були неякісними та мали малий розмір вибірки:

1) El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T. (2009) [8]; 2) Pandian R.U. (2009) [14]. Обидва ці дослідження були одноцентровими відкритими випробуваннями без плацебо-контролю, одне з них не мало рандомізації [8], пацієнтки в ньому розподілялися в такий спосіб, щоб отримувати терапію дидрогестероном у суботу, понеділок і середу й залишатися без лікування в інші дні.

Друге дослідження [14] було не лише випробуванням із залученням одного центру в Малайзії, але й від одного автора, проведене за участі 191 пацієнтки. Крім того, відсутній повний опис методів дослідження, внаслідок чого його якість неможливо належно оцінити.

Отже, докази ефективності цих досліджень із застосуванням дидрогестерону є такими, що не заслуговують на довіру.

Не менш значущим видається факт, що дидрогестерон є синтетичним прогестином, структура якого суттєво відрізняється від природного прогестерону, через що **існує потреба однозначно довести коротко- і довгострокову безпечність цього препарату, перш ніж розглядати його застосування у клінічній практиці.**

Висновки, оприлюднені в журналі The Lancet, повністю узгоджуються з тими, які отримали автори нещодавно опублікованого Кокранівського огляду й метааналізу 2021 р.:

- застосування ВМП може сприяти зростанню частоти живонародження в жінок із кровотечами на ранніх термінах вагітності, які мають один і більше викиднів в анамнезі, без будь-яких побічних ефектів;
- надалі залишається невизначеність щодо ефективності й безпечності альтернативних прогестагенів (зокрема, дидрогестерону) для лікування жінок із високим ризиком загрози переривання вагітності та звичним невиношуванням.

Утрожестан®

оригінальний
ідентичний ендogenous
прогестерон

НОВА СТОРІНКА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ В ТЕРАПІЇ ВИКИДНІВ

- Достовірно підвищує ймовірність народження живої дитини у вагітних з вагінальними кровотечами на ранніх термінах, які мають 1 і більше попередніх викиднів^[1]
- Безпека для плода при застосуванні в I триместрі підтверджена результатами плацебо-контрольованих РКД (PROMISE і PRISM)^[2,3]
- Наступність зберігаючої терапії до 36 тижнів у пацієнок груп ризику^[4]



УТРОЖЕСТАН®. Форма випуску та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14. Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дисовуляція, підтримка лютеїнової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при недостатності лютеїнової фази. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дисовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при недостатності лютеїнової фази.; загроза перчасних пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотечу в середині циклу, головний біль.

УТРОЖЕСТАН®
Оригінальний мікронізований прогестерон
Один прогестерон
на всю вагітність

* Для жінок групи ризику

1. Coomarasamy et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am J Obstet Gynecol 2020
2. Coomarasamy A. et al. N Engl J Med 2015; 373: 2142-2148
3. Coomarasamy A. et al. N Engl J Med 2019; 380:1815-1824
4. Інструкція по медичному застосуванню препарату Утрожестан, РП UA/2651/01/01 та UA.2651/01/02 від 02.01.2019

ВАГІТНІСТЬ І ПОЛОГИ

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Coomarasamy, A., Williams, H., Truchanowicz, E., et al. "A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages." *N Engl J Med* 373.22 (2015): 2141–8.
2. Coomarasamy, A., Devall, A.J., Cheed, V., et al. "A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy." *N Engl J Med* 380.19 (2019): 1815–24.
3. Coomarasamy, A., Devall, A.J., Brosens, J.J., et al. "Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence." *Am J Obstet Gynecol* 223.2 (2020): 167–76. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006
4. Devall, A.J., Gallos, I.D., Khalaf, Y., et al. "Effect of progestogen for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis." *BJOG* 127 (2020): 1303–04.
5. Devall, A.J., Papadopolou, A., Podesek, M., et al. "Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis." *Cochrane Library* 4.4 (2021): CD013792. DOI: 10.1002/14651858.CD013792.pub2
6. Di Renzo, G.C., Giardina, I., Clerici, G., et al. "The role of progesterone in maternal and fetal medicine." *Gynecol Endocrinol* 28.11 (2012): 925–32.
7. Di Renzo, G.C., Fonseca, E. "Effect of progestogen for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis." *BJOG* 127 (2020): 1304–05.
8. El-Zibdeh, M.Y., Yousef, L.T. "Dydrogesterone support in threatened miscarriage." *Maturitas* 65 (2009): S43–6.
9. Koren, G., Barer, Y., Kaplan, Y.C. "Fetal safety of medications used in treating infertility." *Expert Rev Clin Pharmacol* 13.9 (2020): 991–1000.
10. Ku, C.W., Allen, J.C.Jr., Lek, S.M., et al. "Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study." *BMC Pregnancy Childbirth* 18.1 (2018): 360–6.
11. Li, L., Zhang, Y., Tan, H., et al. "Effect of progestogen for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis." *BJOG* 127 (2020): 1055–63.
12. Ogasawara, M., Aoki, K., Okada, S., Suzumori, K. "Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages." *Fertil Steril* 73.2 (2000): 300–4. DOI: 10.1016/S0015-0282(99)00495-1
13. Okeke Ogwulu, C.B., et al. "The cost-effectiveness of progesterone in preventing miscarriages in women with early pregnancy bleeding: an economic evaluation based on the PRISM trial." *BJOG* 127.6 (2020): 757–67.
14. Pandian, R.U. "Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience." *Maturitas* 65 (2009): S47–50.
15. Piette, P. "The pharmacodynamics and safety of progesterone." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 69 (2020): 13–29.
16. Rai, R., Regan, L. "Recurrent miscarriage." *Lancet* 368.9535 (2006): 601–11.
17. Wahabi, H.A., Fayed, A.A., Esmaeil, S.A., Bahkali, K.H. "Progesterone for treating threatened miscarriage." *Cochrane Database Syst Rev* 8 (2018): CD005943.
18. Zaqout, M., Aslem, E., Abuqamar, M., et al. "The impact of oral intake of dydrogesterone on fetal heart development during early pregnancy." *Pediatr Cardiol* 36.7 (2015): 1483–8.
19. Zaqout, M., Aslem, E., Abuqamar, M., et al. "Association between oral intake of dydrogesterone during early pregnancy and congenital heart disease: a case-control study." *Lancet* 390.2 (2017): S8.
20. Coomarasamy, A., et al. "Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care." *Lancet* 397.10285 (2021): 1668–74. □

МЕТААНАЛІЗИ ТА РАНДОМІЗОВАНІ КОНТРОЛЬОВАНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ЩО ПОВИННІ ЗНАТИ КЛІНІЦИСТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗВичНИХ І СПОНТАННИХ ВИКИДНІВ НЕЗ'ЯСОВАНОГО ГЕНЕЗУ?

Пол П'єтт, д. фарм. н., старший науковий співробітник Clinique Antonie Depage, науковий керівник і керівник відділу медичної підтримки компанії Besins Healthcare Global, Бельгія

Етіопатологія звичного невиношування є сукупністю різноманітних чинників, що включає хромосомні дефекти, генетичні або структурні аномалії, ендокринні аномалії, інфекції, дисфункцію імунної системи, тромбофілічні розлади, антифосфоліпідний синдром і нез'ясовані причини.

Давно відомо, що для збереження вагітності та її фізіологічного розвитку необхідний прогестерон. Недостатня секреція і низький його рівень у сироватці крові на ранніх термінах вагітності асоціюються із загрозою викидня та втратою вагітності на більш пізніх строках – до 16 тижня гестації. Ефективність застосування вагінального мікронізованого прогестерону (ВМП) у дозі 400 мг двічі на добу в I триместрі вагітності оцінювали у двох останніх великих високоякісних багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях, одне з яких включало вагітних із повторними викиднями нез'ясованого генезу (дослідження PROMISE), а друге – жінок із ранніми втратами вагітності (дослідження PRISM). Ключовим висновком, уперше зробленим у дослідженні PROMISE, а потім підтвердженим у випробуванні PRISM, було те, що лікування ВМП асоціювалося зі зростанням рівня живонародження відповідно до кількості попередніх викиднів.

Було показано, що не існує жодних доказів щодо проблем із безпекою застосування натурального мікронізованого прогестерону. Лікування із застосуванням ВМП необхідно рекомендувати жінкам із кровотечею на ранніх термінах вагітності, які в анамнезі мають один чи більше викиднів. Рекомендований режим терапії – 400 мг 2 рази на день (800 мг/добу) інтравагінально, починаючи від моменту виявлення кровотечі строком до 16 тижнів вагітності.

Надалі залишається невизначеність щодо ефективності й безпечності альтернативних прогестагенів (зокрема, дидрогестерону) для лікування жінок із високим ризиком загрози переривання вагітності та звичним невиношуванням. Важливо, що дидрогестерон є синтетичним прогестиним, структура якого суттєво відрізняється від природного прогестерону, через що існує потреба однозначно довести коротко- і довгострокову безпечність цього препарату, перш ніж розглядати його застосування у клінічній практиці.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, вагінальний мікронізований прогестерон, дидрогестерон, дослідження.

META-ANALYSIS AND RANDOMIZED CONTROLLED STUDIES: WHAT CLINICISTS SHOULD KNOW TO PREVENT REGULAR AND SPONTANEOUS MISCARRIAGES OF UNEXPLAINED GENESIS?

Paul Piette, PharmD, Scientific & Medical Affairs Director, Senior Research Fellow, Clinique Antonie Depage, Senior Research Fellow and Consultant for Besins Healthcare Global, Belgium

The etiopathology of recurrent miscarriage is a combination of various factors, including chromosomal defects, genetic or structural abnormalities, endocrine abnormalities, infections, immune dysfunction, thrombophilia disorders, antiphospholipid syndrome, and unexplained causes.

It has long been known that progesterone is needed to maintain pregnancy and its physiological development. Insufficient progesterone secretion and its low level in the blood serum in early pregnancy is associated with the threat of miscarriage and loss of pregnancy at a later stage – up to 16 weeks of gestation. The effectiveness of the vaginal micronized progesterone (VMP) at a dose of 400 mg twice a day in the first trimester of pregnancy was evaluated in two recent large high-quality multicenter placebo-controlled studies, one of which included pregnant women with recurrent miscarriages of unexplained origin (PROMISE Trial), and the other study included women with early pregnancy loss (PRISM Trial). A key finding, pioneered in the PROMISE study and later confirmed in the PRISM study, was that VMP treatment associated with an increase in live births in line with the number of previous miscarriages.

It has been shown that there is no evidence regarding safety concerns with natural micronized progesterone. Treatment with an VMP should be recommended for women with bleeding in early pregnancy and a history of one or more miscarriages. The recommended treatment regimen is 400 mg 2 times a day (800 mg/day) intravaginal, starting from the moment bleeding is detected up to 16 weeks of pregnancy.

In the future, there remains uncertainty effectiveness and safety of alternative progestogens (dydrogesterone) for the treatment of women at high risk of threatened abortion and recurrent miscarriage. It is important that dydrogesterone is a synthetic progestin, its structure is significantly different from natural progesterone, and therefore it is necessary to unequivocally prove the short- and long-term safety of this drug before considering its use in clinical practice.

Keywords: recurrent miscarriage, vaginal micronized progesterone, dydrogesterone, research.

МЕТААНАЛІЗИ І РАНДОМІЗОВАНІ КОНТРОЛЮВАНІ ІСЛЕДОВАНИЯ: ЧТО ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ КЛИНИЦИСТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБЫЧНЫХ И СПОНТАННЫХ ВЫКИДЫШЕЙ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА?

Пол Пьетт, д. фарм. н., старший научный сотрудник Clinique Antonie Depage, научный руководитель и руководитель отдела медицинской поддержки компании Besins Healthcare Global, Бельгия

Этиопатология привычного невынашивания представляет собой совокупность различных факторов, включая хромосомные дефекты, генетические или структурные аномалии, эндокринные аномалии, инфекции, дисфункцию иммунной системы, тромбофилические расстройства, антифосфолипидный синдром и невыясненные причины.

Давно известно, что для сохранения беременности и ее физиологического развития необходим прогестерон. Недостаточная секреция и низкий его уровень в сыворотке крови на ранних сроках беременности ассоциируется с угрозой выкидыша и потерей беременности на более поздних сроках – до 16 недели гестации. Эффективность применения вагинального микроинизированного прогестерона (ВМП) в дозе 400 мг дважды в сутки в I триместре беременности оценивали в двух последних крупных высококачественных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, одно из которых включало беременных с повторными выкидышами невыясненного генеза (исследование PROMISE), а другое – женщин с ранними потерями беременности (исследование PRISM). Ключевым выводом, впервые сделанным в исследовании PROMISE, а затем подтвержденным в исследовании PRISM, было то, что лечение ВМП ассоциировалось с повышением уровня живорождения в соответствии с количеством предыдущих выкидышей.

Было показано, что нет никаких доказательств относительно проблем с безопасностью применения натурального микроинизированного прогестерона. Лечение с использованием ВМП необходимо рекомендовать женщинам с кровотечением на ранних сроках беременности, имеющим в анамнезе один или более выкидышей. Рекомендуемый режим терапии – 400 мг 2 раза в день (800 мг/сут) интравагинально, начиная с момента обнаружения кровотечения в срок до 16 недель беременности.

В дальнейшем остается неопределенность относительно эффективности и безопасности альтернативных прогестагенов (в частности, дидрогестерона) для лечения женщин с высоким риском угрозы прерывания беременности и привычным невынашиванием. Важно, что дидрогестерон является синтетическим прогестиним, структура которого существенно отличается от естественного прогестерона, в связи с чем необходимо однозначно доказать кратко- и долгосрочную безопасность данного препарата, прежде чем рассматривать его применение в клинической практике.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, вагинальный микроинизированный прогестерон, дидрогестерон, исследования.