

УДК 616.12-053.1-08:615.22-32

**Махмуд Закут¹, Эмад Аслем², Мазен Абукамар³, Осам Абухазза⁴,
Джозеф Панзер¹, Дэниел Де Вольф¹****Влияние перорального приема дидрогестерона на развитие сердца плода на ранних сроках беременности***¹Отделение педиатрической кардиологии, Больница при Гентском университете, De Pintelaan 185, 9000 Гент, Бельгия²Отделение педиатрической кардиологии, Детская больница Абд аль Азиз Аль Рантиси, Газа, Палестина³Отделение общественного здравоохранения, Университет Аль-Кудс, Газа, Палестина⁴Королевский тракт здравоохранения, Лондон, Великая Британия

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

©Springer Science + Business Media New York 2015

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.2(74):116-124

Врожденный порок сердца является наиболее частой формой врожденной аномалии у новорожденных и составляет более четверти всех серьезных врожденных заболеваний во всем мире. Генетическая этиология определяется в <20% случаев врожденных пороков сердца, в большинстве случаев этиология остается неясной. В контексте бремени болезней, вызванных врожденными пороками сердца, важна роль ненаследственных факторов риска, особенно если риск вызван лекарственным средством, чего можно избежать во время беременности. В исследовании определяли связь лечения матери дидрогестероном в начале беременности с врожденными пороками сердца младенца. Провели ретроспективное исследование методом случай-контроль врожденных дефектов и связанных с ними факторов риска. Были получены и сравнены данные 202 детей с врожденным пороком сердца с данными 200 детей контрольной группы. Все дети родились в период 2010–2013 гг. Влияние дидрогестерона определялось в ходе его известного применения во время первого триместра беременности. Критерии исключения из исследования: мертворождения, хромосомные аномалии у ребенка, рождение от матерей с хроническими заболеваниями, например сахарным диабетом. Для анализа данных и с целью определить причинно-следственную связь между воздействием лекарственного средства и врожденными пороками сердца использовались бинарные логистические регрессионные анализы. Обнаружено, что матери детей, родившихся с врожденными пороками сердца, получали больше дидрогестерона в течение первого триместра беременности, чем матери детей контрольной группы (скорректированное отношение шансов 2,71; (доверительный интервал 95%, 1,54–4,24); P=0,001). Установлена положительная связь между использованием дидрогестерона на ранних сроках беременности и врожденными пороками сердца у ребенка. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, дидрогестерон, беременность.

Введение

Заболееваемость врожденным пороком сердца (ВПС) в секторе Газа составляет 10 случаев на 1000 рождений [27]. Генетическая этиология определена в <20% случаев ВПС [18]. По-прежнему важно определить устранимые причины ВПС, такие как прием лекарственных средств во время беременности [10]. Дидрогестерон представляет собой стероидный прогестин («Дюфастон» является продуктом и торговой маркой «Solvay Pharmaceuticals B.V.», Голландия). При беременности дидрогестерон используется для предотвращения раннего выкидыша и преждевременных родов. Было сделано предположение, что недостаточная секреция прогестерона во время лютеиновой фазы менструального цикла и в первые недели беременности может вызывать выкидыш. Выкидыш определяется как невынашивание беременности на любом этапе до жизнеспособности плода; существуют две известные формы выкидыша — спорадическая и привычная. По крайней мере, 25% и, вероятно, более 50% всех женщин испытывают один или более спорадических выкидышей [2,11,25]. Привычный выкидыш определяется как три или более последователь-

ных невынашиваний беременности, которые происходят приблизительно в 1% беременностей [21]. В секторе Газа дидрогестерон обычно назначают, как только беременность определена, и до 12-й недели беременности с целью предотвратить выкидыш. К сожалению, нет четких данных о проценте беременных женщин, получающих дидрогестерон в течение первого триместра беременности в Газе. Было обнаружено, что прогестагены являются тератогенными, и их больше не используют на регулярной основе в США и Европе. В медицинской литературе тератогенность дидрогестерона, однако, не является однозначной. Несколько исследований показали появление пороков сердца после приема прогестина во время беременности [3,6–9,13,17]. Тем не менее, имеются исследования, в ходе которых не была установлена связь с ВПС после приема прогестина [1,4,5,12,15,19,20,22–24,26]. В секторе Газа было проведено значительное исследование, чтобы установить причины младенческой смертности. Наше исследование предлагает важные выводы о потенциально предотвратимой причине ВПС. **Цель** настоящего исследования заключалась в оценке влияния дидрогестерона на возникновение ВПС.

* Перевод. Опубликовано на английском языке: *Pediatr Cardiol* (2015) 36:1483–1488. DOI 10.1007/s00246-015-1190-9. Статья публикуется на двух языках.

Получено: 13 февраля 2015 г. / Принято: 5 мая 2015 г. / Опубликовано онлайн: 15 мая 2015 г.

Материал и методы

Дети, которые родились с ВПС (случай), и дети без ВПС (элемент контроля) были зачислены в исследование, проведенное в секторе Газа, методом случай-контроль. Этот дизайн был выбран потому, что он является относительно простым, требует меньше субъектов, материально-техническое обеспечение проще и доступно [14]. Индивидуальный подбор был проведен путем выбора одного элемента контроля к каждому случаю. Исследование было проведено в Детской больнице Аль Рантиси. Для критериев включения мы применили определение ВПС Митчелла [16]: полные структурные аномалии сердца или интраторакальные крупные сосуды, которые фактически или потенциально имеют функциональную значимость. Критерии исключения были следующие: изолированное открытое овальное окно; нарушения сердечного ритма без структурных дефектов; изолированный мягкий периферический стеноз легочной артерии; изолированный «невинный» открытый артериальный проток; открытый артериальный проток у недоношенных детей; наследственные заболевания без сердечных последствий; неправильное расположение сердца без структурных дефектов. Дети, включенные в контрольную группу, не имели ВПС, они были выбраны случайным образом из тех же географических популяций и из той же больницы во время приема по различным медицинским причинам. Во-первых, мы включили всех пациентов с указанным случаем болезни, посещающих нашу больницу в течение шести месяцев. До начала исследования было получено разрешение от всех родителей, комитета по вопросам этики больницы и Министерства здравоохранения в секторе Газа.

Сбор данных начался в июне 2013 года и закончился в декабре 2013 года. Данные были собраны двумя исследователями (детский кардиолог и общий педиатр). Была получена анкета, включающая вопросы о материнском возрасте, предыдущих беременностях, кровном родстве, наличии ВПС в семейном анамнезе и о последней беременности. Кроме того, была получена подробная история от матерей относительно приема лекарственных средств во время беременности, включая дидрогестерон. В Газе дидрогестерон является дорогим препаратом, который не покрывается медицинским страхованием, поэтому мы уверены, что осведомленность о приеме данного препарата в течение первого триместра должна быть надежной в этой группе населения. Тем не менее, матери,

которые принимали только несколько доз или не были уверены в том, что им вводили препарат, были исключены.

До начала основного исследования было проведено пилотное тестирование. Цель пилотного исследования заключалась в проверке надежности и достоверности анкеты и в дополнительной оценке возможных результатов. Мы также хотели выявить препятствия, с которыми мы столкнулись бы во время сбора данных, такие как наличие участников, для того, чтобы минимизировать процент лиц, не ответивших на вопросы в основном исследовании. Пилотное исследование было проведено на 40 участниках (20 случаев и 20 элементов контроля), что составляет 10% от основного исследования. В основное исследование были включены 202 ребенка с ВПС. В контрольную группу было включено такое же количество детей. Процент ответивших составил 97,7%.

Статистический анализ

Все анализы были выполнены с применением пакета статистических данных для социальных наук (SPSS) (IBM SPSS Statistics-v20.0, Inc., Чикаго, Иллинойс). Описательные статистики были использованы для описания основных особенностей данных и изучения отношения между переменными. Был проведен двумерный тест Chi-square для выявления существенных связей ($P=0,05$) между каждой изучаемой ковариатой и зависимой переменной, и для сравнения частоты возникновения сердечных дефектов у детей, матери которых принимали и не принимали дидрогестерон. Отношение шансов (ОШ) и доверительные интервалы (ДИ) 95% рассчитывались как оценки относительного риска. Были разработаны две логистические модели. Первая модель определила каждый фактор риска отдельно: возраст матери (<20 , >35 лет), ВПС в семейном анамнезе (первая, вторая степень), кровное родство (первая, вторая степень) и воздействие дидрогестерона на ВПС. Во второй модели был определен эффект этих факторов риска в сравнении с контрольной группой, в то время как элемент контроля регулировался по каждой группе. Значительный результат означает, что значение P для измерения порядкового уровня составляет $<0,05$, а доверительный интервал (ДИ) составляет 95%.

Результаты

В табл. 1 обобщено влияние факторов риска, связанных с возникновением ВПС в секторе Газа. Средний возраст детей, включенных в исследование, составил 13 меся-

Таблица 1

Факторы риска, связанные с возникновением ВПС в Газе, одномерный анализ, период времени

Факторы риска	Частота и процент (%)		Значение P
	Случай (n=202)	Элемент контроля (n=200)	
ВПС в семейном анамнезе			
Первая степень	5 (2,5%)	4 (2%)	0,069
Вторая степень	21 (10,4%)	9 (4,5%)	
ВПС в семейном анамнезе нет	176 (87,1%)	187 (93,5%)	
Кровное родство			
Первая степень	28 (13,9%)	16 (8%)	0,153
Вторая степень	54 (26,7%)	56 (28%)	
Кровного родства нет	120 (59,4%)	128 (64%)	
Возраст матери			
20–35 лет	182 (90,1%)	188 (94%)	0,094
>35 лет	8 (4%)	11 (5,5%)	
<20 лет	12 (6%)	1 (0,5%)	
Воздействие дидрогестерона			
Да	75 (37,1%)	36 (18%)	0,001*
Нет	127 (62,9%)	164 (82%)	

Примечания: 1. Значение, выделенное полужирным шрифтом, означает существенную связь. 2. ВПС — врожденный порок сердца. 3. $P<0,05$ указывает на существенную связь.

Таблица 2

Логистическая регрессия: детерминанты ВПС (многомерный анализ)

Факторы риска	Значение P	Скорректированное значение P	Скорректированное ОШ*
Беременная женщина (количество беременностей)	0,411	0,324	0,96 (0,87–1,05)
Возраст матери	0,149	0,156	
20–35 лет	0,149	0,156	0,56 (0,24–1,27)
<20→35 лет	1	1	1
ВПС в семейном анамнезе	0,073	0,118	
Первая степень	0,747	0,810	1,19 (0,29–4,80)
Вторая степень	0,024*	0,039*	2,24 (1,04–5,59)
ВПС в семейном анамнезе нет	1	1	1
Кровное родство	0,169	0,168	
Первая степень	0,060	0,059	1,95 (0,98–3,91)
Вторая степень	0,776	0,724	1,09 (0,68–1,74)
Кровного родства нет	1	1	1
Воздействие прогестерона	0,001	0,001	0,38 (0,24–0,61)
Да	0,001*	0,001*	2,71 (1,64–4,24)
Нет	1	1	1

Примечания: 1. Значение, выделенное полужирным шрифтом, означает существенную связь. 2. Скорректированное ОШ: каждая переменная была по отдельности скорректирована для семейного анамнеза, брака кровных родственников, возраста матери и лечения дидрогестероном. 3. Скорректированное ОШ*: все переменные были введены в одну модель с корректировкой для семейного анамнеза, брака кровных родственников, возраста матери и лечения дидрогестероном. 4. P<0,05 указывает на существенную связь. 5. ВПС – врожденный порок сердца.

Таблица 3

Распределение врожденных пороков сердца у детей, матери которых принимали и не принимали дидрогестерон во время первого триместра беременности

Поражения	Не принимали	Принимали	Всего
VSD	37	19	56
ASD	23	14	37
TOF	11	7	18
TGA	6	8	14
PDA	11	5	16
VPS	12	5	17
AVSD	4	2	6
DORV	4	2	6
TAPVD	3	1	4
CoA	5	5	10
AoS	4	2	6
PA	3	0	3
Комплекс Шона	1	4	5
TA	3	1	4
Всего	127	75	202
		Значение	Значение P
Хи-квадрат Пирсона		10,384	0,662
		df	
		13	

Примечания: 1. Хи-квадрат Пирсона сравнивает между дефектами, подвергнутыми и не подвергнутыми воздействию дидрогестерона. 2. AoS – аортальный стеноз, ASD – дефект межпредсердной перегородки, AVSD – дефект атриовентрикулярной перегородки, CoA – коарктация аорты, DORV – удвоение выходного отверстия правого желудочка, PA – легочная атрезия, PDA – открытый артериальный проток, VPS – стеноз клапана легочной артерии, TA – атрезия трехстворчатого клапана, TAPVD – полный аномальный дренаж легочных вен, TGA – транспозиция магистральных сосудов, TOF – тетрада Фалло, VSD – дефект межжелудочковой перегородки. 3. P<0,05 указывает на существенную связь.

цев. Средний возраст матери по всей исследуемой популяции составил 26 лет. Был получен положительный семейный анамнез относительно ВПС у 13% детей с ВПС, при этом он был положительным у 6,5% в контрольной группе. Более 37% матерей, имеющих детей с ВПС, принимали дидрогестерон во время первого триместра беременности, при этом только 18% из контрольной группы принимали дидрогестерон. Согласно двумерному анализу, только дидрогестерон являлся значимым фактором риска для ВПС (P=0,001). Имела место тенденция положительного семейного анамнеза относительно ВПС и возникновения ВПС, но она не достигла статистической значимости (P=0,069).

В табл. 2 в первой модели воздействие дидрогестерона и ВПС в семейном анамнезе второй степени имели корреляцию с ВПС (P=0,024 и P=0,001 соответственно). После учета других факторов риска (ВПС в семейном анамнезе, брак кровных родственников, количество беременных

женщин и возраст матери) во второй модели воздействие дидрогестерона было значительно связано с возникновением ВПС (ОШ 2,71, ДИ 1,64–4,24). Врожденный порок сердца в семейном анамнезе второй степени также остается значительным (ОШ 2,42, ДИ 1,04–5,59). Согласно отношению шансов, дидрогестерон имел сильнейшую корреляцию с возникновением ВПС с последующим ВПС в семейном анамнезе второй степени.

В табл. 3 не показаны никакие различия между пороками сердца у детей, матери которых принимали и не принимали дидрогестерон во время первого триместра беременности.

Обсуждение

Относительно большое количество случаев ВПС обнаружено среди матерей, принимавших дидрогестерон. Воздействие дидрогестерона происходило во время критического периода органогенеза. Данный препарат пред-

писывали в кратчайшие сроки после подтверждения беременности, длительность приема составляла до 12-ой недели беременности. В течение первых 12 недель беременности прописывали пероральный прием по 10 мг два раза в сутки. Показаниями для назначения дидрогестерона в исследуемой популяции являлись угроза выкидыша или наличие в анамнезе раннего или позднего выкидыша при предыдущих беременностях. Удивительно, но некоторые беременные женщины принимали дидрогестерон по собственному желанию, чтобы предотвратить выкидыш, даже без медицинских показаний. К сожалению, нет четких данных о проценте беременных женщин, получающих дидрогестерон в течение первого триместра беременности в Газе. Возможный эффект воздействия дидрогестерона на развитие ВПС имел большой интерес в 1980-х годах, но он в значительной степени исчез в западной литературе, потому что препарат больше не используется на ранних сроках беременности. Практическое медицинское обслуживание в секторе Газа таково, что есть возможность пересмотреть связь с высокой распространенностью применения дидрогестерона. Ливи и др. [13] впервые описали взаимосвязь между ВПС и половыми гормонами у детей с транспозицией магистральных сосудов и пришли к выводу, что гормональное лечение во время беременности может быть предрасполагающим фактором ВПС. Это подтвердилось в другом исследовании, проведенном Нора и др. [17], которое показало особую уязвимость сердечно-сосудистой системы к половым гормонам. В нашем исследовании в восьми случаях из четырнадцати с транспозицией магистральных сосудов использовался дидрогестерон. Джанерич и др. [9] на примере 104 детей с ВПС показали, что воздействие гормона во время беременности может стать причиной ВПС. Связь между прогестинами и общими показателями отклонений, включая пороки сердца, была также обнаружена в исследовании, проведенном Гринбергом и его коллегами [3]. В отчете Совместного перинатального проекта Соединенных Штатов обнаружена положительная связь между воздействием половых гормонов во время беременности и пороками сердца [6,7]. Уайзман и др. повторно оценили исходные данные из Совместного перинатального проекта Соединенных Штатов и выявили несколько недостатков [26]. Авторы пришли к выводу, что никакая значимая связь между использованием гормонов и пороками сердца не существовала в данных Совместного перинатального проекта Соединенных Штатов. Тем не менее, их вывод был подвергнут критике Хуком [8], который предложил интересную теорию: гормоны могут иметь антиабортное действие и, следовательно, увеличивать выживаемость плода с увеличением живорожденных детей, имеющих ВПС.

В ходе других исследований были сделаны иные выводы. Например, Брэкэн и его коллеги [1] изучали 1370 детей с врожденными пороками развития, которые подвергались воздействию орального контрацептива, принимаемого их матерями за год до зачатия и во время беременности, и пришли к выводу, что воздействие во время беременности удваивает риск некоторых специфических диагнозов, в том числе некоторых сердечно-сосудистых дефектов, но эти увеличения не были статистически значимыми.

Харлап [4,5] и его коллеги в двух последующих исследованиях, проведенных в 1979 и 1985 гг., поддержали гипотезу, что прогестин не был тератогенным для врож-

денных аномалий в целом, но они выявили относительный риск коарктации аорты и клапанного порока. В данном исследовании пять из десяти детей с коарктацией аорты и четверо из пяти детей с комплексами Шона подвергались действию дидрогестерона.

Когортные исследования в Финляндии [20], Германии [15], Швеции [12], Великобритании [19,23,24] и США [22] не выявили никакой связи между лечением половыми гормонами до и после зачатия и появлением пороков сердца; однако в предыдущих исследованиях показание, срок, продолжительность, дозировка, метод введения и назначение прогестерона в виде монопрепарата или в сочетании с эстрогеном не совпадали с нашим исследованием.

Сильными сторонами настоящего исследования является то, что оно основано на населении, в нем использовались согласованные определения случаев, в него включена полная информация о применении лекарственных средств и о многих потенциальных искажающих факторах. Однако небольшое количество продемонстрированных случаев по каждому отклонению является ограничением. Тем не менее, результаты данного исследования подняли вопрос о том, что лечение матерей дидрогестероном на ранних сроках беременности может быть связано с повышенным риском возникновения врожденных пороков сердца.

Несмотря на то, что эти выводы предлагают глубже рассмотреть факторы риска и их влияние на ВПС, они должны толковаться в свете ограничений исследования. Исследование является ретроспективным, поэтому ограничения применяются ко всем ретроспективным исследованиям. Требуется провести рандомизированное контролируемое исследование, изучающее влияние дидрогестерона. Результаты исследования, которое проводится на данный момент, могут прояснить некоторые из оставшихся вопросов. Это исследование является рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, многоцентровым исследованием (PROMISE), которое оценит роль дидрогестерона у женщин, имеющих в анамнезе привычное невынашивание беременности.

Закключение

Основным выводом данного исследования является рост заболеваемости вследствие применения дидрогестерона во время первого триместра беременности в группе с ВПС. Следует отметить, что в нашем исследовании заболеваемость ВПС была примерно в три раза выше у детей, матери которых принимали этот препарат. Расширенные знания о рисках дидрогестерона благоприятно влияют на запрет применения этого препарата в течение первого триместра на законодательном уровне, за исключением случаев, когда имеется четкое показание к применению. Результаты данного исследования имеют большое значение для медицинских работников и беременных женщин, и мы надеемся, что внесли свой небольшой вклад в снижение заболеваемости ВПС в секторе Газа. Эти данные также могут быть важными в других развивающихся странах, где это лекарственное средство до сих пор применяется во время беременности.

Благодарность. Мы благодарим за сотрудничество Главного врача детской больницы Аль-Насср д-ра Мостафа Аль Кахлут и педиатров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов для раскрытия.

Список литературы приводиться в оригинальной статье.

Вплив перорального прийому дидрогестерону на розвиток серця плода на ранніх термінах вагітностіМахмуд Закут¹, Емад Аслем², Мазен Абукамар³, Осама Абухазза⁴, Джозеф Панзер¹, Деніел Де Вольф¹¹ Відділення педіатричної кардіології, Лікарня при Гентському університеті, De Pintelaan 185, 9000 Гент, Бельгія² Відділення педіатричної кардіології, Дитяча лікарня Абд аль Азиз Аль Рантиси, Газа, Палестина³ Відділення громадського здоров'я, Університет Аль-Кудс, Газа, Палестина⁴ Королівський траст охорони здоров'я, Лондон, Велика Британія

Природжена вада серця є найчастішою формою природженої аномалії у новонароджених і становить понад чверть усіх серйозних природжених захворювань у всьому світі. Генетична етіологія визначається в <20% випадків природжених вад серця, у більшості випадків етіологія залишається не з'ясованою. У контексті ваги хвороб, викликаних природженими вадами серця, роль неспадкових чинників ризику важлива, особливо якщо ризик викликаний лікарськими засобами, чого можна уникнути під час вагітності. У дослідженні визначали зв'язок лікування матері дидрогестероном на початку вагітності з природженими вадами серця у малюка. Проведено ретроспективне дослідження методом випадок-контроль природжених дефектів і пов'язаних з ними факторів ризику. Були отримані і порівнювалися дані 202 дітей з природженими вадами серця з даними контрольної групи, яку стали 200 дітей. Усі діти народилися у період 2010–2013 років. Вплив дидрогестерону визначали у ході його застосування під час першого триместра вагітності. Критерії виключення із дослідження: мертвонародження, хромосомні аномалії у дитини, народження від матерів з хронічними захворюваннями, наприклад цукровим діабетом. Для аналізу даних та з метою визначити причинно-наслідковий зв'язок між впливом лікарського засобу і природженими вадами серця використовували бінарні логістичні регресійні аналізи. Виявлено, що матері дітей, які народилися з природженими вадами серця, отримували більше дидрогестерону протягом першого триместру вагітності, ніж матері дітей з контрольної групи (відкориговане відношення шансів 2,71; (довірчий інтервал 95%, 1,54–4,24); P=0,001). Установлено позитивний зв'язок між використанням дидрогестерону на ранніх термінах вагітності і природженими вадами серця у дитини. Для підтвердження цих результатів необхідні подальші дослідження.

Ключові слова: природжена вада серця, дидрогестерон, вагітність.

**Mahmoud Zaqout¹, Emad Aslem², Mazen Abuqamar³, Osama Abughazza⁴,
Joseph Panzer¹, Daniel De Wolf¹**

The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early Pregnancy*

¹Department of Pediatric Cardiology, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgium²Department of Pediatric Cardiology, Abd Al Aziz Al Rantisi Specialist Pediatric Hospital, Gaza, Palestine³Department of Public Health, Al Quds University, Gaza, Palestine⁴Imperial Health Care Trust, London, England

ORIGINAL ARTICLE

©Springer Science+Business Media New York 2015

Pediatr Cardiol (2015) 36:1483-1488. DOI 10.1007/s00246-015-1190-9.

Congenital heart disease is the most frequent form of congenital anomaly in newborn infants and accounts for more than a quarter of all serious congenital afflictions worldwide. A genetic etiology is identified in <20% of cases of congenital heart defects, and in most cases the etiology remains a mystery. In the context of the health burden caused by congenital heart disease, the contribution of non-inherited risk factors is important especially if it turns out to be caused by a drug which can be avoided during pregnancy. We sought to determine whether maternal dydrogesterone treatment in early pregnancy is associated with congenital heart disease in the infant. We conducted a retrospective case-control study of birth defects and associated risk factors. Data were obtained and compared between 202 children born with congenital heart disease and a control group consisting of 200 children. All children were born in the period of 2010–2013. Dydrogesterone exposure was defined as any reported use during the first trimester of pregnancy. Exclusion criteria included stillbirths, children with chromosomal abnormalities and infants of mothers with chronic medical illnesses, e.g., diabetes. Binary logistic regression analyses were used to analyze the data and attempt to identify a causal relationship between drug exposure and congenital heart disease. Mothers of children born with congenital heart disease received more dydrogesterone during first trimester of pregnancy than mothers of children in the control group [adjusted odds ratio 2.71; (95 % CI 1.54-4.24); P = 0.001]. We identified a positive association between dydrogesterone usage during early pregnancy and congenital heart disease in the offspring. Nevertheless, further studies are needed to confirm these results.

Keywords: Congenital heart disease, Dydrogesterone, Pregnancy

Introduction

The incidence of congenital heart disease (CHD) in the Gaza Strip is 10 per 1000 births [27]. A genetic etiology is identified in <20% of CHD cases [18]. It remains important to identify avoidable causes of CHD such as drugs taken during pregnancy [10]. Dydrogesterone is a steroidal progestin. (Duphaston is a product and trademark of Solvay Pharmaceuticals B.V, Holland.) In pregnancy, dydrogesterone is used to prevent early miscarriage and preterm labor.

It has been suggested that inadequate secretion of progesterone during the luteal phase of the menstrual cycle and in the early weeks of pregnancy can cause a miscarriage. Miscarriage is defined as pregnancy loss at any stage prior to fetal viability; the two known forms of miscarriages are sporadic and recurrent. At least 25% and probably as many as 50% of all women experience one or more sporadic miscarriages [2, 11, 25]. Recurrent miscarriage is defined as three or more consecutive pregnancy losses and occurs in approxi-

*Received: 13 February 2015 / Accepted: 5 May 2015 / Published online: 15 May 2015.
Mahmoud Zaqout: dr_mahmoud9@hotmail.com

mately 1% of pregnancies [21]. In the Gaza Strip, dydrogesterone is prescribed routinely as soon as pregnancy has been established and continued until the 12th gestational week in an attempt to prevent miscarriage. Unfortunately, there is no clear data about the percentage of pregnant women receiving dydrogesterone during the first trimester of pregnancy in Gaza. Progestogens have been found to be teratogenic and are not used routinely anymore in the USA and in Europe. The medical literature on the teratogenicity of dydrogesterone is, however, not unambiguous. Several studies have demonstrated cardiac anomalies after progestin usage during pregnancy [3, 6–9, 13, 17]. However, there are also studies that were unable to establish a link with CHD after taking progestin [1, 4, 5, 12, 15, 19, 20, 22–24, 26]. In the Gaza Strip, substantial research has been done to establish the causes of infant mortality. Our study offers important insights into a potentially avoidable cause of CHD. The purpose of the current study was to assess the impact of dydrogesterone on occurrence of CHD.

Material and Method

Children who were born with CHD (cases) and children without CHD (controls) were enrolled into a case-control study conducted in the Gaza Strip. This design was selected because it is relatively simple, requires less subjects and is logistically easier and affordable [14]. Individual matching was applied by selecting one control for each case. The study was conducted in AL Rantisi Specialist Pediatric Hospital. For inclusion criteria, we applied Mitchell's definition [16] of CHD: gross structural abnormalities of the heart or intrathoracic great vessels that are actually or potentially of functional significance. Exclusion criteria were as follows: isolated patent foramen ovale; rhythm disturbances without structural defects; isolated mild peripheral pulmonary stenosis; isolated innocent patent ductus arteriosus; patent ductus arteriosus in preterm infants; hereditary disorders without cardiac consequences; and malpositioning of the heart without structural defects. The children recruited in the control group did not have CHD and were randomly selected from the same geographical populations and the same hospital during their admission due to different medical reasons. First, we recruited all cases attending our hospital during 6 months. Approval was obtained from all parents and the ethical committee of the hospital and the Ministry of Health in the Gaza Strip prior to the start of the study. Data collection started

in June 2013 and ended in December 2013. Data were collected by two researchers (a pediatric cardiologist and a general pediatrician). A questionnaire including questions about maternal age, previous pregnancies, consanguinity, family history of CHD and latest pregnancy was obtained. Furthermore, a detailed history was obtained from the mothers regarding usage of medications during pregnancy including dydrogesterone. In Gaza, dydrogesterone is an expensive drug and not reimbursed by medical insurance; therefore, we are confident that the recollection of taking this drug during the first trimester should be reliable in this population. Nevertheless, mothers who were only exposed to a few doses or were unsure about exposure were excluded. Pilot testing was done prior to the start of the main study. The aim of the pilot study was to check the reliability and validity of the questionnaire and additionally evaluate possible outcomes. We also wanted to identify obstacles we were likely to encounter data collection, such as the availability of the participants, in order to minimize the non-response rate in the main study. The pilot study was completed in 40 participants (20 cases and 20 controls), representing 10% of the main study. For the main study, 202 children with congenital heart disease were included. In the control group, a similar number was recruited. The response rate was 97.7 %.

Statistical Analysis

All analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM-SPSS Statistics v20.0, Inc Chicago, IL). Descriptive statistics were used to describe the main features of the data and to study the firsthand relationship between the variables. A bivariate Chisquare test was used to identify significant associations ($P=0.05$) between each of the covariates of interests and dependent variable and to compare the incidence of cardiac defects in children of mothers exposed and those not exposed to dydrogesterone. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated as estimates of relative risk. Two logistic models were developed. The first model established each risk factor separately: maternal age (<20, >35 years), family history of CHD (first, second degree), consanguinity (first, second degree) and dydrogesterone exposure with CHD. In the second model, the effect of these risk factors were established in comparison with the control group, while control adjust from each group. A significant result means that the P value for the ordinal level measure is <0.05 and the confidence interval (CI) is 95%.

Table 1

Risk factors associated with occurrence of CHD in Gaza, univariate analysis, time period

Risk factors	Frequency and percentage (%)		P value
	Case (n=202)	Control (n=200)	
Family history of CHD			0.069
First degree	5 (2.5%)	4 (2%)	
Second degree	21 (10.4%)	9 (4.5%)	
No family history of CHD	176 (87.1%)	187 (93.5%)	
Consanguinity			0.153
First degree	28 (13.9%)	16 (8%)	
Second degree	54 (26.7%)	56 (28%)	
No family history of CHD	120 (59.4%)	128 (64%)	
Maternal age			0.094
20–35 years	182 (90.1%)	188 (94%)	
>35 years	8 (4%)	11 (5.5%)	
<20 years	12 (6%)	1 (0.5%)	
Dydrogesterone exposure			0.001*
Yes	75 (37.1%)	36 (18%)	
No	127 (62.9%)	164 (82%)	

Bold value indicates significant association
 CHD congenital heart disease
 P<0.05 indicates a significant association

Table 2

Logistic regression: determinants of CHD (multivariate analysis)

Risk factors	P value	Adjusted P value	Adjusted OR*
Gravida (number of pregnancies)	0.411	0.324	0.96 (0.87–1.05)
Maternal age	0.149	0.156	
20–35 years	0.149	0.156	0.56 (0.24–1.27)
<20–[35 years	1	1	1
Family history of CHD	0.073	0.118	
First degree	0.747	0.810	1.19 (0.29–4.80)
Second degree	0.024*	0.039*	2.24 (1.04–5.59)
No family history of CHD	1	1	1
Consanguinity	0.169	0.168	
First degree	0.060	0.059	1.95 (0.98–3.91)
Second degree	0.776	0.724	1.09 (0.68–1.74)
No consanguinity	1	1	1
Progesterone exposure	0.001	0.001	0.38 (0.24–0.61)
Yes	0.001*	0.001*	2.71 (1.64–4.24)
No	1	1	1

Bold values indicate significant association

Adjusted OR: Separately, each variable was adjusted for family history, consanguineous marriage, mother's age and dydrogesterone treatment. Adjusted OR*: All variables were entered in one model with adjustment for family history, consanguineous marriage, mother's age and dydrogesterone treatment

P<0.05 indicates a significant association

CHD congenital heart disease

Table 3

Distribution of congenital heart defects in children of mothers exposed and not exposed to dydrogesterone during first trimester

Lesions	Not exposed	Exposed	Total
VSD	37	19	56
ASD	23	14	37
TOF	11	7	18
TGA	6	8	14
PDA	11	5	16
VPS	12	5	17
AVSD	4	2	6
DORV	4	2	6
TAPVD	3	1	4
CoA	5	5	10
AoS	4	2	6
PA	3	0	3
Shone complex	1	4	5
TA	3	1	4
Total	127	75	202
	Value	df	P value
Pearson Chi-square	10.384	13	0.662

Pearson Chi-square comparing between defects exposed and not exposed to dydrogesterone AoS Aortic stenosis, ASD atrial septal defect, AVSD atrioventricular septal defect, COA coarctation of aorta, DORV double outlet right ventricle, PA pulmonary atresia, PDA patent ductus arteriosus, VPS valvular pulmonary stenosis, TA tricuspid atresia, TAPVD total anomalous pulmonary venous drainage, TGA transposition of the great arteries, TOF tetralogy of Fallot, VSD ventricular septal defect P<0.05 indicates a significant association.

Results

Table 1 summarizes the influence of risk factors found to be related to the occurrence of CHD in the Gaza Strip. The mean age of children included in the study was 13 month. The mean maternal age for the whole population studied was 26 years. A positive family history for CHD was obtained in 13% of children with CHD, while it was positive in 6.5% among control. Over 37% of the mothers having children with CHD were exposed to dydrogesterone during the first trimester of pregnancy, whereas only 18% of the control group had exposure to dydrogesterone. By bivariate analysis, only dydrogesterone had been found to be a significant risk factor for congenital heart disease (P value=0.001). There was a trend of a positive family history of CHD and the occurrence CHD, but it did not reach statistical significance (P=0.069).

In Table 2, in the first model, dydrogesterone exposure and second-degree family history of CHD had a correlation

with CHD (P=0.024, P=0.001), respectively. After controlling for other risk factors (family history of CHD, consanguinity marriage, numbers of gravida and maternal age) in the second model, dydrogesterone exposure was significantly linked to the occurrence of CHD (OR 2.71, CI 1.64–4.24). Second-degree family history of CHD also remained significant (OR 2.42, CI 1.04–5.59). According to the odds ratio, dydrogesterone had the strongest correlation to the occurrence CHD followed by second-degree family history of CHD.

Table 3 shows no differences between cardiac defects in children of mothers exposed and not exposed to dydrogesterone during first trimester of pregnancy.

Discussion

A relatively large number of cases of CHD were identified among mothers exposed to dydrogesterone. Timing of exposure to dydrogesterone was during the critical period

of organogenesis. It was prescribed as soon as possible after confirmation of pregnancy and continued until the 12th gestational week. Dosage of 10 mg oral twice daily was prescribed for the first 12 gestational weeks. The indications for prescribing dydrogesterone in the study population were threatening miscarriage or a history of an early or late miscarriage in previous pregnancies. Surprisingly, some pregnant women took dydrogesterone on their own accord wishing to prevent miscarriage even without a medical indication. Unfortunately, there are no clear data about the percentage of pregnant women receiving dydrogesterone during first trimester of pregnancy in Gaza. The possible effect of exposure to dydrogesterone on the development of CHD was of great interest in the 1980s and has largely faded from the Western literature because the product is no longer used during early pregnancy. The medical care in practices in the Gaza Strip is such that there is an opportunity to re-examine the association in a setting with a high prevalence of dydrogesterone usage. Leavy et al. [13] first described the correlation between CHD and sex hormones in children with transposition of great arteries and concluded that hormonal treatment during pregnancy may be a predisposing factor to CHD. This conclusion was supported by another study by Nora et al. [17] confirming the particular vulnerability of the cardiovascular system to sex hormones. In our study, eight cases from fourteen with transposition of great arteries were exposed to dydrogesterone. Janerich et al. [9] investigated one hundred and four infants with CHD and highlighted that hormone exposure during pregnancy may cause CHD. A relationship between progestins and overall anomaly rates was also discovered in a study by Greenberg and coworkers [3] including cardiac anomalies. A report from the United States Collaborative Perinatal Project found a positive association between sex hormone exposure during gestation and cardiac anomalies [6, 7]. Wiseman et al. [26] re-evaluated original data from the United States Collaborative Perinatal Project and found several shortcomings. Wiseman et al. [26] concluded that no significant association between hormone usage and cardiac anomalies existed in the United States Collaborative Perinatal Project data. Their conclusion was, however, criticized by Hook [8] who offered an interesting theory: Hormones may be antiabortifacients and therefore increase fetal survival with an increase in live births in fetuses with CHD.

Other studies reached different conclusions; for instance, Bracken and colleagues [1] studied 1370 children with congenital malformations who were exposed to maternal oral contraceptive in the year before conception and during pregnancy and concluded that exposure during pregnancy doubled the risk of some specific diagnoses, including certain cardiovascular defects, but these increases were not statistically significant.

REFERENCES

1. Bracken MD, Holford TR, White C et al (1978) Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol* 7:309
2. Chard T (1991) Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 5:179–189
3. Greenberg G, Inman WHW, Weatherall JAC et al (1977) Maternal drug histories and congenital abnormalities. *BMJ* 2:853
4. Harlap S, Prywes R, Davies AM (1975) Birth defects and estrogens and progesterones in pregnancy. *Lancet* 1:682
5. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S (1985) Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. *Int J Fertil* 30:39

Harlap [4, 5] and his colleagues in two subsequent studies in 1979 and 1985 had supported the hypothesis that progestin was not teratogenic for congenital anomalies in general, but they found a relative risk of coarctation of the aorta and of valvular disease. In this study, five cases of ten with coarctation of the aorta were exposed to dydrogesterone, while four cases of five with Shone complex were exposed.

Cohort studies in Finland [20], Germany [15], Sweden [12], Great Britain [19, 23, 24] and the USA [22] revealed no association between sex hormone treatment before and after conception and occurrence of cardiac anomalies; however, in the previous studies, the indication, timing, duration, dosage, route of administration and single progesterone compound or combination with estrogen are not consistent with our study.

The strengths of the present study are that it is population based, used consistent case definitions, included full information about drug usage and incorporates information on many potential confounders. However, the small number of exposed cases for each defect remains a limitation. Nevertheless, the results of the current study raised concern that maternal dydrogesterone treatment early in pregnancy might be associated with an increased risk of occurrence of congenital heart disease.

Although these findings offer insights into contributing factors and their effect on CHD, they must be interpreted in light of the limitations of the study. The study is retrospective, and therefore, limitations apply as for all retrospective studies. A randomized controlled trial studying the effect of dydrogesterone is required. The outcomes of a trial which is currently ongoing might elucidate some of the remaining questions. This trial is a randomized doubleblind placebo-controlled multi-center trial called (PROMISE) and will evaluate the role of dydrogesterone in women with a history of recurrent miscarriage.

Conclusion

The main finding of this study is the increased incidence of dydrogesterone usage during first trimester of pregnancy in the group affected by CHD. Of note is that in our study, the incidence of CHD was approximately three times higher in infants of mothers exposed to this drug. Improved knowledge of the risks of dydrogesterone has favorably influence legislation banning usage during first trimester except where a clear indication existed. The findings of this study are important to healthcare providers and pregnant women, and we hope to have contributed a little to decreasing the incidence of CHD in Gaza. These findings might also be important in other developing countries where this medication is still commonly used during pregnancy.

Acknowledgments We thank the medical director of Al Nassr Pediatric Hospital Dr Mostafa Al Kahlout and the pediatricians for their cooperation.

Conflict of interest. The authors declare they have no conflict of interest to disclose.

6. Heinonen OP, Slone D, Monson RR et al (1976) Cardiovascular birth defects in antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med* 296:67
7. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S (1979) Birth defects and drugs in pregnancy. *Littleton Teratol* 20(3):487—488
8. Hook EB (1994) Cardiovascular birth defects and prenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of data from a large prospective study. *Teratology* 49:162
9. Janerich DT, Dugan JM, Standfast SJ et al (1977) Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones. *BMJ* 1:1058
10. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL (2007) Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 115(23):2995—3014
11. Kline J (1989) Conception to birth-epidemiology of prenatal development. *Monographs in epidemiology and biostatistics*, vol 14. Oxford University Press, Oxford
12. Kullander S, Kallen B (1976) A prospective study of drugs and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 55:221
13. Levy EP, Cohen A, Fraser FC (1973) Hormone treatment during pregnancy and congenital heart disease. *Lancet* 1:611
14. Lewallen S (1998) *Epidemiology in practice: case-control studies*. *Community Eye Health* 11(28):57—58
15. Michaelis J, Michaelis H, Gluck E et al (1983) Prospective study of suspected associations between certain drugs administered during early pregnancy and congenital malformations. *Teratology* 27:57
16. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW (1971) Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 43:323—332
17. Nora JJ, Nora AH, Blum J et al (1978) Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects. *JAMA* 240:837
18. Richards AA, Santos LJ, Nichols HA, Crider BP, Elder FF, Hauser NS, Zinn AR, Garg V (2008) Cryptic chromosomal abnormalities identified in children with congenital heart disease. *Pediatr Res* 64(4):358—363
19. Royal College of General Practitioners (1976) The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. *Br J Obstet Gynaecol* 83:608
20. Savolainen E, Saksela E, Saxen L (1981) Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 140:521
21. Stirrat GM (1990) Recurrent miscarriage. *Lancet* 336:673—675
22. Torfs C, Milkovich L, Van Den Berg BJ (1981) The relationship between hormonal pregnancy tests and congenital abnormalities: a prospective study. *Am J Epidemiol* 113:563
23. Varma TR, Morsman J (1982) Evaluation of the early use of proluton-depot (hydroxyprogesterone hexanoate) in early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 20:13
24. VesseyMP(1979) Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 86:548
25. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF et al (1988) Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319:189—194
26. Wiseman RA, Dodds-Smith IC (1984) Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. *Teratology* 30:359
27. Zaqout M, Aslem ES, Oweida FS, De Wolf D (2014) Prevalence of congenital heart disease among Palestinian children born in the Gaza Strip. *Cardiol Young* 24(5):905—909