

# Систематический обзор применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности

Говард Карп

Отделение акушерства и гинекологии, Медицинский центр Шеба, Тель-Хашомер, Израиль, Медицинская школа Саклера, Университет Тель-Авива, Израиль

Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecological Endocrinology*, 2012; Early Online: 1–8

Целью этого систематического обзора было определить, снижает ли пероральный прогестаген (дидрогестерон) частоту невынашивания беременности у женщин с угрозой прерывания беременности. По базам данных Medline, Embase и Ovid Medline был проведен компьютерный поиск оригинальных работ, в которых упоминался бы препарат Дуфастон или дидрогестерон; поиск ограничивался данными клинических исследований, проведенных с участием человека. Была найдена 21 публикация о терапии дидрогестероном 1380 пациенток в целом. Выявлено 5 рандомизированных исследований, соответствующих критериям мета-анализа, в которых участвовали 660 пациенток. Проведено сравнение частоты следующих невынашиваний или сохраненных беременностей на одну рандомизированную пациентку в группах приема дидрогестерона и стандартного постельного режима либо применения плацебо. Частота невынашиваний у принимавших дидрогестерон составила 13% (44/335) по сравнению с 24% в группе контроля [отношение шансов (ОШ) невынашивания 0,47 (ДИ = 0,31–0,7); отмечено снижение абсолютного риска невынашивания на 11%]. Обобщенные данные о нежелательных явлениях и побочных действиях представлены для 21 исследования и, по-видимому, их частота была минимальна. Хотя контролировать все прогностические и вмешивающиеся факторы невозможно, результаты систематического обзора свидетельствуют о значительном (47%) снижении вероятности невынашивания беременности при применении дидрогестерона по сравнению со стандартным уходом, что свидетельствует о реальном эффекте лечения.

**Ключевые слова:** аборт, Дуфастон, дидрогестерон, невынашивание беременности, прогестерон, угроза прерывания беременности.

Согласно определению в Медицинских предметных рубриках (2012 MeSH) Национальной медицинской библиотеки США угрозой прерывания беременности является кровотечение в первые 20 нед беременности, когда шейка матки закрыта. Это наиболее частое осложнение при беременности, отмечающееся в 20% всех случаев. Состояние может прогрессировать до спонтанного аборта приблизительно в половине случаев [1, 2] либо может разрешиться. С определением связаны некоторые проблемы, поскольку кровотечение может проявляться по-разному, от нескольких пятен крови до потенциально фатального шока. Лечащий врач сталкивается с вопросом, может ли какое-то лечение эффективно предотвратить выкидыш? Прогестагенные препараты для предотвращения прерывания беременности назначают с 50-х годов прошлого века; имеется множество теоретических данных, свидетельствующих в пользу их применения. Прогестагены способствуют имплантации, влияют на баланс цитокинов, угнетают активность природных клеток-киллеров на фетоплацентарном барьере, подавляют высвобождение

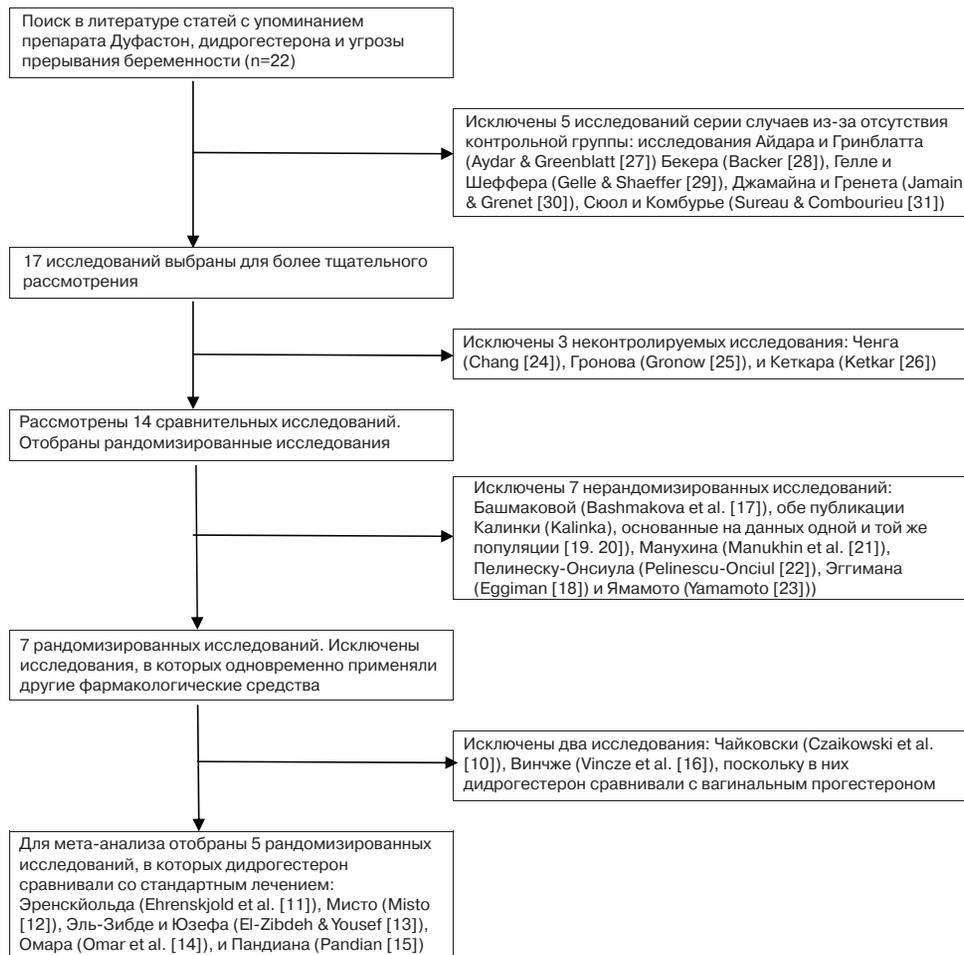
арахидоновой кислоты, препятствуют сокращению миометрия и раскрытию шейки матки. Активация рецепторов прогестерона на лимфоцитах приводит к синтезу протеина, известного как прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) [3]. ПИБФ способствует выработке асимметричных защищающих эмбрион антител.

Действительно, часто отмечалось, что прогестероновая недостаточность может приводить к прерыванию беременности [4, 5]. Удаление желтого тела на сроках до 7-й недели беременности приводит к спонтанному аборту [6]. Мифепристон блокирует рецептор прогестерона, вызывая гибель плода и отделение плаценты. Следовательно, возникает вопрос, следует ли применять прогестерон и, если да, то какой прогестаген нужно использовать? Существуют прогестагены для перорального, вагинального и внутримышечного применения. Пероральное применение является наиболее простым и приемлемым для пациента. При вагинальном применении достигаются более высокие внутриматочные концентрации препарата [7], но этот путь часто неудобен при вагинальных кровотечениях или, если кровотечение сильное, препарат может вымываться. Внутримышечное введение прогестерона обеспечивает оптимальные концентрации в крови, но может вызывать образование абсцессов и крайне болезненно. Среди пероральных прогестагенов прогестерон сам по себе характеризуется непостоянными изменчивыми концентрациями в плазме [8] и побочными действиями, такими, как тошнота, головная боль, сонливость. Помимо этого, в результате литературного поиска не было найдено никаких исследований, в которых изучалось бы влияние перорального прогестерона на угрозу прерывания беременности. Однако в ряде исследований было установлено, что применение дидрогестерона может снижать частоту гибели плода у женщин с угрозой прерывания беременности. Дидрогестерон обладает хорошим профилем переносимости и безопасности. Он структурно и фармакологически подобен естественному прогестерону, обладает хорошей пероральной биодоступностью и незначительным числом побочных эффектов. Дидрогестерон не оказывает андрогенного воздействия на плод и не угнетает образование прогестерона в плаценте [9]. Целью данного систематического обзора было установить, является ли применение дидрогестерона более эффективным, чем традиционное лечение, в сохранении беременности при угрозе невынашивания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сентябре 2010 года был проведен литературный поиск среди всех публикаций, имеющихся на то время в базах данных EMBASE and Ovid MEDLINE®, с целью нахождения работ, которые отвечали бы следующим критериям: оригинальные статьи, в которых упоминался бы препарат Дуфастон или дидрогестерон, содержащие только данные клинических исследований у человека.

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



**Рис. 1** Блок-схема отбора исследований для анализа

В результате литературного поиска были найдены 22 публикации о применении дидрогестерона при угрозе прерывания беременности. Их можно разделить на следующие категории: 13 контролируемых исследований, в том числе 3 двойных слепых исследования [10–12], четыре открытых рандомизированных исследований [13–16] и шесть открытых нерандомизированных исследований [17–23]. Исследования Калинки и Зекерес-Барто (Kalinka and Szekeres-Bartho [19]) и Калинки и Радвана (Kalinka and Radwan [20]) проводили в одной и той же популяции пациенток, а потому они рассматриваются как одно исследование. Были найдены три неконтролируемых исследования [24–26] и пять исследований серии случаев [27–31].

На рис. 1 показана блок-схема процесса отбора исследований для мета-анализа. Задачей данного мета-анализа было сравнение дидрогестерона с контрольным стандартным лечением. К стандартному лечению относили прием витаминов, плацебо и/или постельный режим – все эти режимы объединяли в одну группу. Далее исключали исследования, в которых дидрогестерон сравнивали с другими прогестагенами.

Основным показателем исхода, выбранным для данного мета-анализа, было соотношение шансов (ОШ) невынашивания беременности на одну рандомизированную пациентку.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было отобрано 5 рандомизированных и одно нерандомизированное исследование, в которых оценивали эф-

фективность дидрогестерона в лечении пациенток с угрозой прерывания беременности. В табл. 1 представлены критерии включения в каждое из анализируемых исследований, схема лечения и размеры выборки. В 5 рандомизированных исследованиях угрозы прерывания беременности, рассмотренных в данной работе, участвовали 700 беременных, 660 (94,28%) из которых соответствовали критериям для анализов сохранения беременности. В исследовании серии случаев Омара и соавторов [14] 40 пациенток из 194 отобранных были утрачены для дальнейшего наблюдения. Из 660 пациенток 335 принимали дидрогестерон, а 325 находились на стандартном лечении, то есть либо принимали плацебо, либо соблюдали постельный режим.

В табл. 1 приведены режимы лечения, применяемые в шести исследованиях. Режимы незначительно различались. Доза дидрогестерона в разных исследованиях была различной. Стандартная доза составляла 10 мг дважды в день. В исследовании Эренскйольда (Ehrensjoeld) [11] сперва применяли одномоментно в дозе 40 мг, через 12 ч применяли по 20 мг трижды в день до уменьшения выраженности симптомов, затем стандартную дозу в 10 мг дважды в день в течение 5 дней и 5 мг дважды в день в течение  $\geq 7$  дней. В этом исследовании такая схема сочеталась со строгим постельным режимом. В других исследованиях постельный режим не упоминали как метод лечения в группе дидрогестерона. Подобным образом, некоторые различия были и в группе контроля. Оба двойных слепых исследования были плацебо-контролируемыми. В исследовании Эренскйольда [11] в дополнении к плацебо пациентки соблюдали строгий постельный

# ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1

## Исследования, включенные в мета-анализ

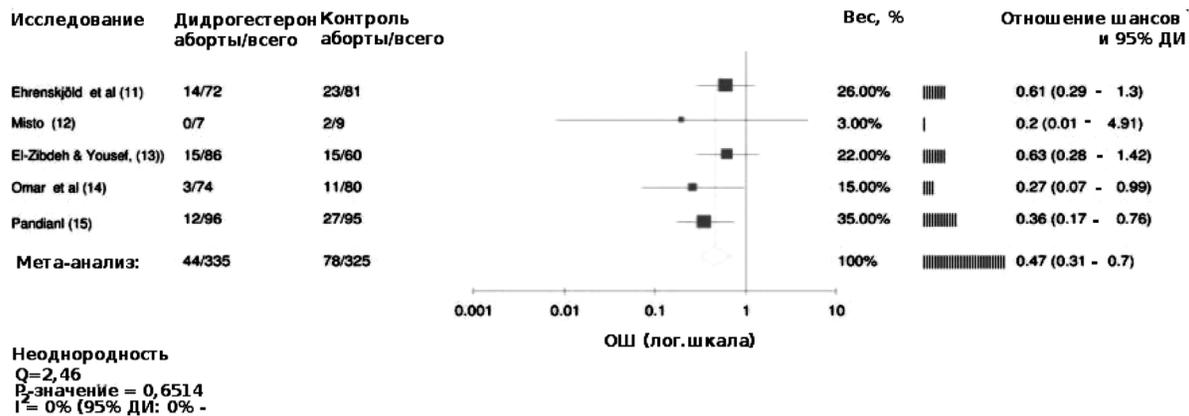
Источник	Критерии включения	Критерии исключения	Размер выборки <sup>a</sup>	Режим лечения
Двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования				
Ehrens kjold et al. [11]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Угроза прерывания беременности</li> <li>• Желание сохранить беременность</li> <li>• Положительный результат теста на беременность (биологического или иммунологического анализа) в день приема или на следующий день</li> <li>• Плод не абортирован до первого дня лечения<sup>1</sup></li> </ul>	Не указаны	72	Строгий постельный режим + ДИД по 40 мг, спустя 12 ч по 20 мг трижды в день до уменьшения выраженности симптомов, затем по 10 мг дважды в день в течение 5 дней и по 5 мг дважды в день в течение $\geq 7$ дней. Лечение начато на 2-м месяце (n=17); на 3-м месяце (n=27); на 4-м месяце (n=12); или $\geq 5$ -м месяце (n=16)
			81	Строгий постельный режим + плацебо. Лечение начато на 2-м месяце (n=13); на 3-м месяце (n=34); на 4-м месяце (n=14); или на $\geq 5$ -м месяце (n=20)
Misto [12]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Угроза прерывания беременности</li> </ul>	Не указаны	7	ДИД по 20-40 мг в день в течение 6-15 дней
			9	Плацебо
Открытые рандомизированные исследования				
El-Zibdeh and Yousef [13]	Легкое или умеренное вагинальное кровотечение в I триместре	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Системное заболевание или лихорадка</li> <li>• Подозрение на прохождение какого-либо плодного материала или продуктов оплодотворения</li> <li>• Отсутствие нормального плодного мешка на 5-й неделе беременности, желточного мешка на 5,5-6-й неделе, эмбриона на 6-6,5-й неделе или сердечной активности на 7-й неделях</li> </ul>	86	Стандартное поддерживающее лечение + ДИД 20 мг в день (по 10 мг дважды в день), начало лечения – при возникновении симптомов, продолжали в течение еще 1 нед после того, как симптомы прошли
			60	Только стандартное поддерживающее лечение
Omar et al. [14]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкое или умеренное вагинальное кровотечение на сроках до 20 нед;</li> <li>• Нормальный размер и форма плодового яйца на 5-й неделе</li> <li>• Наличие желточного мешка на 5-6-й неделях</li> <li>• Наличие сердца плода на 7-й неделях</li> <li>• Срок беременности &lt;13 нед</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Системное заболевание или лихорадка</li> <li>• Наличие в анамнезе утраты беременности</li> <li>• Пустое плодное яйцо &gt;26 мм</li> <li>• Наличие в анамнезе привычного невынашивания</li> </ul>	74	Постельный режим, фолиевая кислота и ДИД по 40 мг начальная доза, затем по 20 мг в день (по 10 мг дважды в день) до прекращения кровотечения или в течение 1 нед <sup>b</sup>
			80	Только постельный режим и фолиевая кислота
Pandian [15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вагинальное кровотечение до 16 нед беременности при наличии жизнеспособного плода</li> <li>• Морфология на 5-й неделе гестации</li> <li>• Наличие желточного мешка и сердечной активности плода на 6-й неделе гестации или позже</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Системное заболевание или лихорадка</li> <li>• Утрата беременности</li> <li>• Наличие привычного невынашивания в анамнезе (<math>\geq 2</math> выкидыша в анамнезе)</li> <li>• Тяжелое вагинальное кровотечение (&gt;2 прокладок)</li> <li>• Полипы шейки матки</li> <li>• Ультразвуковое обследование указывает на пустое плодное яйцо размером более 26 мм или множественные плодные оболочки</li> </ul>	96	ДИД по 40 мг начальная доза, затем по 20 мг в день (10 мг дважды в день) от начала симптомов до 16-й недели
			95	Постельный режим

Примечания: ДИД – дидрогестерон, в/м – внутримышечно

<sup>a</sup> – размер выборки = число пациентов, включенное в мета-анализ;

<sup>b</sup> – продолжительность лечения в этом исследовании неясна. В публикации упомянуты и «1 неделя», и «до прекращения кровотечения».

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



**Рис. 2. Общее ОШ в рандомизированных исследованиях (модель с фиксированными эффектами)**

режим, в то время как в исследовании Мисто (Mistò) [12] применяли только плацебо. Постельный режим назначали также пациенткам группы контроля в исследованиях Омара (Omar) [14] и Пандиана (Pandian) [15].

На рис. 2 показано дерево мета-анализа пяти рассматриваемых исследований. При применении дидрогестерона вероятность спонтанного аборта снижалась на 47% (ОШ=0,47; ДИ=0,31–0,7), исходя из модели с фиксированными эффектами; величина была статистически значимой. Были проанализированы Кокрановский Q-тест и  $I^2$ , и их значения свидетельствовали об однородности результатов исследования ( $p=0,6514$ ). В нерандомизированном исследовании Манухина [21] ОШ невынашивания беременности составляло 0,05 в группе дидрогестерона (ДИ=0,01–0,25) по сравнению с группой стандартного лечения. Включение исследования Манухина [21] в анализ на результаты не повлияло (общее ОШ=0,35, ДИ=0,19–0,65). Результаты пяти рандомизированных исследований показали, что применение дидрогестерона является адекватным методом лечения при угрозе прерывания беременности. Ни одна из пациенток, включенных в эти исследования, не прекратила прием дидрогестерона досрочно по какой-либо иной причине, кроме некомплаентности или если пациентка была утрачена для дальнейшего наблюдения. В каждом из 5 рандомизированных исследований было установлено, что на фоне приема дидрогестерона тенденция к невынашиванию была менее выражена, чем в группе стандартного лечения. Эта тенденция достигла достоверности в двух исследованиях [14, 15]. В исследовании Мисто [12] значения были слишком малы, чтобы достичь уровня статистической значимости.

В связи со значительным промежутком времени между проведением двойных слепых исследований (1967 г.) и открытых рандомизированных исследований (2005–2009 гг.), был проведен дополнительный анализ данных только открытых рандомизированных исследований. Результаты этого мета-анализа свидетельствовали о 42% значимом снижении частоты абортов в трех более поздних открытых рандомизированных исследованиях (ОР=0,42, ДИ=0,25–0,69).

В табл. 2 приведены данные длительного дальнейшего наблюдения за 660 пациентками, включенными в 5 проанализированных исследований. Однако, поскольку частота побочных действий может быть относительно мала, в табл. 2 включены данные всех публикаций, найденных при литературном поиске. Были рассмотрены данные 1380 пациенток; особых побочных эффектов не отмечалось. По всей видимости, препарат не оказывал побочного действия на организм матери; только в работе Пелинеску-Онсиула [22] была отмечена сонливость. Гелле и Шеффер [29] сообщали о тошноте и рвоте, но только у одной пациентки, а Ченг [24] отмечал

тошноту и рвоту у двух пациенток. Однако тошнота и рвота могут быть скорее обусловлены ранними периодами беременности, чем препаратом. В группе применения дидрогестерона отмечали большую массу тела новорожденных, баллы по шкале Апгар на 1-й минуте жизни были выше, а частота задержки роста – ниже. Эти различия, впрочем, были незначительными. Число врожденных дефектов было очень мало. В большинстве работ особенно отмечали отсутствие врожденных аномалий. Эль-Зибде и Юсеф [13] сообщали о случае дефекта нервной трубки у новорожденного, мать которого принимала дидрогестерон, и об одном случае врожденного порока сердца, но случай дефекта нервной трубки был отмечен также в группе контроля, пациентки которой не принимали препарат. Эггиманн и соавторы [18] отмечали случаи таких нарушений, как хейлогнатоураношизис, хейлогнатошизис, гипоспадия, атрезия двенадцатиперстной кишки, крипторхизм, невус, плоскостопие, вагусная стопа и трех случаях вывиха бедра у новорожденных. Однако в этом исследовании дидрогестерон был частью комплексной схемы лечения, включавшей постельный режим, прием прогестерона, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона капроата, а также гексоэстрола или буфенина. Следовательно, эффект дидрогестерона оценить нельзя. Помимо этого, в группе контроля, пациентки которой не получали лечения, отмечены такие явления как тетрада Фалло, гипоплазия левых отделов сердца, трисомия по 21-й хромосоме, двусторонний хейлогнатоураношизис, гипоплазия правой плечевой кости, лучевой кости и локтевой кости с тремя пальцами на правой руке, кривонозная стопа, и два случая гипоспадии.

Результаты этого мета-анализа данных 660 пациенток, по-видимому, подтверждают действие дидрогестерона на риск спонтанного аборта у женщин с угрозой невынашивания беременности. Отмечено статистически значимое 47% снижение ОШ невынашивания на фоне приема дидрогестерона по сравнению со стандартным лечением (ДИ – 0,31–0,7). Частота невынашивания в контрольной группе составляла 24% (78/325), после применения дидрогестерона этот показатель снизился до 13% (44/335) (абсолютное снижение частоты невынашивания на 11%). Результаты 5 исследований согласуются между собой, поскольку их ДИ перекрываются (рис. 2). Значительных побочных действий не отмечено.

Ранее был проведен только один систематический обзор [32].

Этот анализ включал в себя данные двух исследований сравнения дидрогестерона с плацебо [13, 15] и двух исследований вагинального прогестерона [33,34]. У женщин, которые получали вагинальный прогестерон, не отмечалось статистически значимого снижения частоты спонтанных абор-

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2

**Данные долгосрочного дальнейшего наблюдения**

Автор	Дизайн исследования/ показания к применению	Размер выборки	Режим	Исход	Побочные действия/ нежелательные явления
Рандомизированные исследования					
Ehrensjoeld et al. [11]	Двойное слепое плацебо-контролируемое / угроза прерывания беременности	72	ДИД	14 невынашиваний или мертворождений	Отсутствие врожденных пороков
			Строгий постельный режим,	58 живорождений (3 близнецов)	Отсутствие побочных действий
		81	Плацебо	23 невынашивания или мертворождения	1 вывих бедра
			Строгий постельный режим	58 живорождений (1 близнец)	1 коарктация аорты
Misto [12]	Двойное слепое плацебо-контролируемое / угроза прерывания беременности	7	ДИД	7 рождений	Отсутствие признаков маскулинизации
		9	Плацебо	7 рождений и 2 абортных прерывания беременности	
El-Zibdeh and Yousef [13]	Открытое рандомизированное / угроза прерывания беременности, жизнеспособный плод	86	ДИД + стандартная поддерживающая терапия	65 родов, 6 преждевременных, 15 невынашиваний	Отсутствие нежелательных явлений; 1 дефект нервной трубки, 1 случай болезни сердца
		60	Стандартное поддерживающее лечение	40 доношенных новорожденных, 5 преждевременных родов, 15 невынашиваний (25%)	1 случай дефекта нервной трубки, 1 неуточненный порок
Omar et al. [14]	Открытое рандомизированное / угроза прерывания беременности в I триместре, жизнеспособный эмбрион	74	ДИД, постельный режим, фолиевая кислота	71 беременность сохранена > 20 нед; 3 невынашивания	Информация о безопасности и переносимости отсутствует
		80	Постельный режим, фолиевая кислота	69 беременностей сохранены > 20 нед; 11 невынашиваний	
Pandian [15]	Открытое рандомизированное / угроза прерывания беременности, жизнеспособный плод, < 16 нед	96	ДИД	84 беременности сохранены > 20 нед, 12 невынашиваний	Случаи внутриматочной гибели или врожденных пороков отсутствуют. 3 случая (3,1%) низкой массы тела (<2500 г) новорожденных
		95	Постельный режим	68 беременностей сохранены > 20 нед, 27 невынашиваний	Случаи внутриматочной гибели или врожденных пороков отсутствуют. 2 случая (2,1%) низкой массы тела (<2500 г) новорожденных
Czajkowski et al. [10]	Двойное слепое рандомизированное / угроза прерывания беременности, < 12 нед, жизнеспособный эмбрион	24	ДИД	2 невынашивания; 8%	Информация о безопасности и переносимости отсутствует
		29	Вагинальный прогестерон	4 аборта; 14%	
Vincze et al. [16]	Открытое, рандомизированное / угроза прерывания беременности, 5-13-я неделя гестации	86	ДИД	7 абортов	Отсутствие побочных эффектов. Отклонений плодов от нормы не обнаружено в обеих группах
		63	Микроизмельченный прогестерон (вагинально)	5 невынашиваний	

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2  
(Продолжение)

Автор	Дизайн исследования/ показания к применению	Размер выборки	Режим	Исход	Побочные действия/ нежелательные явления
Открытые исследования, нерандомизированные					
Bashmakova et al. [17]	Открытое когортное / угроза прерывания беременности в I триместре	275	ДИД + стандартное лечение	10% преждевременных родов ( $p < 0,05$ ), 29% здоровых (не значимо)	ДИД: масса тела новорожденных выше ( $3350 \pm 62$ г и $3137 \pm 93$ г; высший балл по шкале Апгар на 1-й минуте ( $7,15 \pm 0,98$ и $6,8 \pm 0,18$ соответственно), меньшая частота гипоксически-ишемических поражений ЦНС (9% и 29%, соответственно), меньше потребности в реабилитации в педиатрической клинике (26% и 44%). Для всех сравнений $p < 0,05$
		45	Стандартная терапия	20% преждевременных родов, 18% здоровых	
Kalinka and Szekeres-Bartho [19]; Kalinka and Radwan [20]	Угроза прерывания беременности	27	ДИД	3 замерших беременности; 11,1% (2 случая преждевременных родов)	Значительной разницы в средних сроках гестации или массе тела новорожденных в группах не отмечалось
		16 женщин с физиологической беременностью	Отсутствие лечение	1 замершая беременность; 6,3% (преждевременных родов не было)	
Manukhin, et al. [21]	Открытое / угроза прерывания беременности	45	ДИД + стандартное лечение	Беременность развивалась у 43 пациентов; 95,5% (разница с контрольной группой статистически значима)	Информация о безопасности и переносимости препарата отсутствует
		41	Только «симптоматическое лечение»	Беременность развивалась у 22 пациентов; 53,7%	
Pelinescu-Onciul [22]	Открытое / угроза прерывания беременности, жизнеспособный плод	100	ДИД	Беременность развивалась у 93 пациентов. 7 невынашиваний ( $p = 0,002$ по сравнению с группой вагинального прогестерона)	Единственным отмеченным побочным действием ДИД была сонливость
		125 (из предыдущего исследования)	Вагинальный прогестерон	18,7% невынашиваний	
Eggimann [18]	Ретроспективное / угроза прерывания беременности (в том числе пациентки с привычным невынашиванием или деформациями матки без кровотечения)	238 пациенток с гексоэстролом + ДИД; 61 пациентка с буфенином + ДИД	17 $\beta$ -гидроксипрогестерона капроат, ДИД и гексоэстрол	Частота невынашиваний 21% при гексоэстроле, 16% при буфенине. 214 доношенных детей; 29 (11%) преждевременных родов ( $p < 0,0005$ )	Хейлогнатоураношизис, хейлогнатошизис, гипоспадия, атрезии двенадцатиперстной кишки, вывих бедра (3 детей), крипторхизм, некус, плоскостопие, вагусная стопа.
		243 женщины с физиологической беременностью	Без лечения	Невынашиваний не было 228 доношенных детей; 15 (5%) преждевременных родов	Тетрада Фалло, гипоплазия левых отделов сердца, трисомия 21, двусторонний хейлогнатоураношизис, гипоплазия правой плечевой кости, лучевой кости и локтевой кости с тремя пальцами на правой руке, гипоспадия (2 случая), крючкообразная стопа
Yamamoto [23]	Открытое / угроза прерывания беременности	24	ДИД	8 нормальных родов, 7 хороших (текущая беременность) 9 невынашиваний / расширение шейки матки + выскабливание	Побочных эффектов не обнаружено
		26	17 $\beta$ -гидроксипрогестерон капроат	18 родов, 1 текущая беременность 6 невынашиваний, 1 – не указан	Побочных эффектов не обнаружено

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2  
(Продолжение)

Автор	Дизайн исследования/ показания к применению	Размер выборки	Режим	Исход	Побочные действия/ нежелательные явления
Неконтролируемые исследования					
Chang [24]	Угроза невынашивания на <20-й неделях гестации	7	ДИД	1 доношенный ребенок, 2 текущие беременности, 2 невынашивания, 2 преждевременных родов – не жизнеспособны	Не отмечалось патологий или побочных действий. Маскулинизирующего эффекта не отмечено. У 2 пациенток – тошнота и рвота.
Gronow [25]	Угроза прерывания беременности	11 пациенток после экстракорпорального оплодотворения с кровотечением	ДИД	2 невынашивания	Информация о безопасности и переносимости отсутствует
Ketkar [26]	Угроза прерывания беременности в I триместре	42	ДИД + фолиевая кислота	38 беременностей были сохранены, 25 родов. 13 развивающихся беременностей 4 замерших беременности	Все новорожденные в норме; баллы по шкале Апгар 8-10
Исследования серии случаев					
Aydar and Greenblatt [27]	Угроза прерывания беременности	7	ДИД	2 невынашивания, 3 своевременных родов; 2 развивающиеся беременности без проблем на момент отчета	Хорошая переносимость. По существу, нежелательных эффектов не отмечено у 192 пациенток, лечившихся по различным показаниям
Backer [28]	Угроза прерывания беременности	36	ДИД	24 беременности сохранены (16 своевременных родов, 2 преждевременные, 6 развивающихся беременностей на момент отчета; 12 невынашиваний)	Нарушений со стороны половых органов не обнаружено; воздействие на гематопозитическую систему, функции печени или почек не отмечалось.
Gelle and Shaeffer [29]	Угроза прерывания беременности	20	ДИД	12 невынашиваний, 8 беременностей сохранены (7 своевременных родов, 1 на 8-м месяце, все 8 детей нормальны)	Сильная тошнота и рвота у 1 пациентки, которая выбыла
Jamain and Grenrt [30]	Угроза прерывания беременности	19	ДИД	9 полнорочных беременностей, 5 развивающихся беременностей 4 невынашивания 1 – при хромосомной aberrации	Отличная переносимость
Sureau and Combourieu [31]	Угроза прерывания беременности	23	ДИД	10 полнорочных беременностей, 10 развивающихся беременностей, 3 невынашивания	Хорошая переносимость; все новорожденные здоровы

тов по сравнению с группой плацебо (относительный риск (ОР) – 0,47, ДИ – 95% – 0,17–1,30), в то время как пероральный прогестерон был эффективен (ОР – 0,54, ДИ – 0,35–0,84). Однако в анализ были включены только два исследования, поэтому авторы заключили, что «возможности анализа были ограничены малым числом и низким методологическим качеством пригодных исследований, а также малым числом участниц, что ограничивает мощность мета-анализа и следовательно возможность делать выводы». В настоящий мета-анализ вошли 5 исследований, в которых участвовали 660 пациенток, что дает возможность сделать более надежные выводы об эффективности препарата.

Оценку безопасности проводили по данным всех 22 исследований. Данные дальнейшего наблюдения 1380 пациенток позволяют предположить, что частота побочных эффектов, в том числе врожденных пороков, минимальна. Также, недавний обзор информации о врожденных пороках, ассоциированных с применением дидрогестерона в период бере-

менности [35], показал, что данные клинического опыта применения дидрогестерона не дают возможности доказать наличие причинно-следственной связи между применением препарата у матерей в период беременности и пороками развития у детей.

Представленные в этом обзоре данные взяты из исследования, проведенного еще в 1967 году. В то время диагностических критериев было меньше, а методология была менее строгой, чем сейчас. Существует ряд вопросов касательно методологического качества некоторых исследований, включенных в этот мета-анализ, и некоторые моменты, такие, как методы рандомизации, не вполне ясны. Исследования Эренскюльда [11] и Мисто [12] были двойными слепыми; исследование Омара [14] было названо рандомизированным, но нет никакой информации о методе рандомизации или о том, было ли лечение слепым. В исследовании Эль-Зибде и Юсефа [13] пациенток рандомизировали в зависимости от дня недели, в который они обратились к врачу, а мас-

кировка лечения не описана. Поэтому возможна некоторая систематическая погрешность в отборе исследований. Исследование Пандиана [15] было рандомизированным, но отсутствие маскировки вызывает вопрос об эффекте плацебо в группе лечения.

Существует также вероятность влияния вмешивающихся факторов на результат. Ни в одном из исследований не контролировались такие прогностические факторы спонтанного аборта, как ультразвуковая диагностика сердцебиения плода, кариотипирование плода, возраст матери, индекс массы тела, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, высокое потребление алкоголя, низкий уровень ХГЧ в сыворотке крови, предыдущее привычное невынашивание и психологический стресс [36–38]. В некоторых исследованиях участвовали женщины различных возрастных групп (до и после 35 лет) на различных периодах беременности (до и после I триместра) или с различным анамнезом предыдущих невынашиваний, но ни в одном из исследований не было проведено дифференциации эффектов по подгруппам. Группа самых молодых пациенток участвовала в исследованиях Эренксийоляда [11], в котором 14 из 153 пациенток были моложе 19 лет, и Пандиана [15], в котором 36 из 191 пациентки были моложе 20 лет. Однако диапазон возраста участниц исследования ни в этих, ни в других работах, не указан. В некоторых случаях у эмбрионов отмечались пороки, несовместимые с жизнью, такие, как структурные деформации или кариотипические аберрации. Дидрогестерон не может устранить эти нарушения, а только повлиять на нормальный эмбрион. Поскольку эти вмешивающиеся факторы в мета-анализе не учитывали, некоторые пациентки в группах лечения и контроля при наличии патологии эмбриона могли получать лечение, что увеличивало число невынашиваний в обеих группах. Рандомизация теоретически должна свести на нет эффект этих вмешивающихся факторов.

Наличие сердцебиения плода – прогностический фактор вынашивания беременности. Частота невынашиваний после ультразвуковой диагностики сердцебиения плода, по сообщению, составляла 7% у женщин с физиологической беременностью [39]. В пяти публикациях рассматривали вероятность невынашивания беременности после диагностирования сердцебиения плода при угрозе прерывания [33,40–43]. Вероятность спонтанного аборта составляла 9% (интервал – 3,4–19,2%). Поскольку в рассмотренных исследованиях оценку сердцебиения плода не проводили, некоторые пациентки могли проходить лечение и после гибели плода. Поскольку подбор по сердечной деятельности плода на момент начала лечения не проводили, лечение некоторых пациенток могло начаться после того, как жизнеспособность плода стала несомненной. При рандомизации эти вмешивающиеся факторы также теоретически должны равномерно распределиться по группам лечения и контроля и их влияние будет устранено. Если вероятность невынашивания беременности после диагностики сердцебиения плода составляет только 9%, а хромосомные аберрации встречаются приблизительно в 50% случаев беременностей, завершающихся невынашиванием, ожидается, что лечение увеличит процент живорожденных только на 4,5%. Однако отмечено абсолютное снижение частоты спонтанных абортов на 11%.

Существует очень малое число других клинически пригодных тестов, позволяющих спрогнозировать исход беременности. Определение уровней прогестерона в крови ненадежно, поскольку его секреция носит импульсный характер. Кровь может быть взята на пике или минимуме секреции, и результаты будут 10-кратно различаться [44]. Низкие уровни прогестерона могут свидетельствовать о нарушении беременности в связи с хромосомными аберрациями и т.п., и могут быть скорее частью механизма, чем причиной невынаши-

вания беременности. Хотя рассматривали другие маркеры лютеиновой недостаточности, такие, как низкие уровни ХГЧ [45], низкие уровни ингибина А [46], постоянные или возрастающие уровни СА125 [47, 48], ни один из них не оказался клинически целесообразным. Поэтому диагностика и лечение дидрогестероном являются эмпирическими.

Поскольку ряд работ был выполнен еще в 1967 году, нельзя исключить вероятность систематической ошибки. Следовательно, необходимо проведение новых исследований с применением критериев, существующих в настоящее время.

## ВЫВОДЫ

Хотя лечение прогестагенами вообще и дидрогестероном в частности в некоторой степени носит эмпирический характер, результаты этого систематического обзора показывают, что применение дидрогестерона на 47% снижает вероятность прерывания беременности по сравнению со стандартным лечением и обеспечивает абсолютное снижение частоты спонтанных абортов на 11%. Во многих странах мира проведение раннего ультразвукового обследования, анализа уровней прогестерона и ХГЧ не является общедоступным. Но и при возможности их выполнения пациентам необходимо лечение, которое будет безопасным и позволит снизить вероятность угрозы прерывания беременности, приводящей к выкидышу. Представленные здесь данные свидетельствуют о том, что лечащие врачи должны исполнить это пожелание пациенток.

*Заявление о конфликте интересов. Данная работа выполнена при поддержке компании Абботт Продактс Оперэйшнс АГ, Швейцария. Профессор Карп является членом консультативного комитета компании Абботт Продактс.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, et al.; FASTER Consortium. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:745–750.
- Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ* 1997;315:32–34.
- Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szereday L. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1037–1048.
- Stovall TG, Ling FW, Andersen RN, Buster JE. Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1992; 7: 723–725.
- al-Sebai MA, Kingsland CR, Diver M, Hipkin L, McFadyen IR. 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;102:364–369.
- Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv* 1978;33:69–81.
- Gibbons WE, Toner JP, Hamacher P, Kolm P. Experience with a novel vaginal progesterone preparation in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1998;69:96–101.
- Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. Progesterone and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:598–600.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003;46 Suppl 1:S7–S16.
- Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril* 2007;87:613–618.
- Ehrenskjold ML, Bondo B, Weile F. [Treatment of threatened abortion with dydrogesterone]. *Ugeskr Laeg* 1967;129:1678–1679. [Article in Danish].
- Mistr A. [Experiences with 6-dehydro-retroprogesterone int the treatment

- of placental insufficiency]. *Ann Ostet Gynecol Med Perinat* 1967;89:102–112. [Article in Italian].
13. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas* 2009;65 Suppl 1:S43–S46.
  14. Omar MH, Mashita MK, Lim PS, Jamil MA. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:421–425.
  15. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas* 2009;65 Suppl 1:S47–S50.
  16. Vincze E, Molnar BG, Fűldesi I, Pal A. Treatment possibilities for threatened abortion using progesterone and progesterone-type drugs. *J Hungarian Gynaecol* 2006; 69:281–284.
  17. Bashmakova NV, Melkoze-rova OA, Vinokurova EA, Pepekoyeva NA. Health condition of infants and born children to mothers with threatened miscarriages. *Reproduction problems* 2004;2:1–3. [Article in Russian].
  18. Eggimann UH, Thurig E, Moser H, Bossi E. [Threatened abortion: patient characteristics, treatment results and consequences for the child]. *Schweiz Med Wochenschr* 1979;109:288–292. [Article in German].
  19. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2005;53:166–171.
  20. Kalinka J, Radwan M. The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2006;55:115–121.
  21. Manukhin IB, Gevorkyan MA, Minkina GN, Manukhina EI. Efficacy of Duphaston in treating threatened miscarriage in early stages of pregnancy. *Reprod Issues*. 2004; 6:63–64. [Article in Russian].
  22. Pelinescu-Onciul D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007;23 Suppl 1:77–81. *Gynecol Endocrinol* Downloaded from informahealthcare.com by Tel Aviv University on 07/16/12 For personal.
  23. Yamamoto K. [Study of 6-dehydro-retro-progesterone; especially in comparison with the effect of 17-alpha-ethynyl-19-nortestosterone]. *Zasshi Tokyo Ika Daigaku* 1968;26:385–403. [Article in Japanese].
  24. Chang IW. Clinical trial of isopregnenone, a new progestational agent. Preliminary study. *Med Ann Dist Columbia* 1962;31:402–405.
  25. Gronow MJ. Ovarian hyperstimulation for successful in vitro fertilization and embryo transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1985;131:1–80.
  26. Ketkar S. Role of dydrogesterone in threatened abortion. *Obs Gynae Today*, 2008; 12:197–199.
  27. Aydar CK, Greenblatt RB. 6-Dehydro-retroprogesterone (duphaston) an interesting progesterone-like compound. *Int J Fertil* 1964;9:585–595.
  28. Backer MH Jr. Isopregnenone (Duphaston): a new progestational agent. *Obstet Gynecol* 1962;19:724–729.
  29. Gelle P, Schaeffer P. [Apropos of the use of dydrogesterone in gynecology and obstetrics; clinical experience]. *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Lang Fr* 1965;17:369–370. [Article in French].
  30. Jamain M, Grenet C. [Utilization of 6-dehydro-retroprogesterone in obstetrics: indications; results]. *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Lang Fr* 1969;21:26–31. [Article in French].
  31. Sureau C, Combourieu P. [Clinical Study Of 6-dehydroretroprogesterone (dydrogesterone)]. *Bull Fed Soc Gynecol Obstet Lang Fr* 1964;16:263–269. [Article in French].
  32. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 12:CD005943.
  33. Gerhard I, Gwinner B, Eggert-Kruse W, Runnebaum B. Double-blind controlled trial of progesterone substitution in threatened abortion. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1987;8:26–34.
  34. Palagianio A, Bulletti C, Pace MC, DE Ziegler D, Cicinelli E, Izzo A. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:200–210.
  35. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev* 2009;85:375–377.
  36. Arck PC, Riicke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, Blois SM, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online* 2008;17:101–113.
  37. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based casecontrol study. *BJOG* 2007;114:170–186.
  38. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic firsttrimester pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005;106:993–999.
  39. Achiron R, Tadmor O, Mashiach S. Heart rate as a predictor of first-trimester spontaneous abortion after ultrasound-proven viability. *Obstet Gynecol* 1991;78:330–334.
  40. Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Pongsatha S, Polsrisuthikul T. Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: a cohort study. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)* 1995;21:331–335.
  41. Tannirandom Y, Sangsawang S, Manotaya S, Uerpairakit B, Samritpradit P, Charoenvidhya D. Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;81:263–266.
  42. Falco P, Milano V, Pilu G, David C, Grisolia G, Rizzo N, Bovicelli L. Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:165–169.
  43. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology* 1996;200:803–806.
  44. Abraham GE, Maroulis GB, Marshall JR. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol* 1974;44: 522–525.
  45. la Marca A, Morgante G, De Leo V. Human chorionic gonadotropin, thyroid function, and immunological indices in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1998;92:206–211.
  46. Florio P, Luisi S, D'Antona D, Severi FM, Rago G, Petraglia F. Maternal serum inhibin A levels may predict pregnancy outcome in women with threatened abortion. *Fertil Steril* 2004;81:468–470.
  47. Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P, Romer T. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:168–173.
  48. 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;48:982–988.

Статья поступила в редакцию 25.01.2013