

Пути улучшения репродуктивных исходов при применении ВРТ – современная доказательная база и практическое значение

В мировой медицинской практике проблема невынашивания беременности остается одной из наиболее актуальных. Частота этой патологии в популяции колеблется от 10 до 20%, а в группе беременных после циклов ВРТ достигает 30%, причем половина всех случаев приходится на срок гестации до 12 нед. Из числа гестагенных препаратов, разрешенных к применению при беременности, широко известен дидрогестерон. В странах СНГ препарат зарегистрирован для применения при угрожающем выкидыше и привычном невынашивании (на фоне установленного дефицита прогестерона), а также для лечения бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы, в том числе с использованием методов ВРТ.

На сегодня ВРТ прочно заняли свое место в комплексе медицинского лечения бесплодия и пользуются все большей популярностью во врачебной практике. Поддержка лютеиновой фазы в циклах, независимо от применяемой методики, положительно влияет на эффективность программ ВРТ. Данный обзор посвящен международной исследовательской программе по изучению эффектов дидрогестерона – LOTUS, которая стала самым мощным из регистрационных исследований по применению гестагенов в поддержке лютеиновой фазы при применении ВРТ. Результаты исследований уровня доказательности А (Cochrane 2018) продемонстрировали лучшую эффективность дидрогестерона в отношении частоты наступления беременности и живорождения в сравнении с препаратами микронизированного вагинального прогестерона, что позволяет рекомендовать его в качестве нового стандарта, способного улучшить исходы беременностей при рациональном использовании в практической работе.

Ключевые слова: прогестерон, дидрогестерон, микронизированный прогестерон, невынашивание, вспомогательные репродуктивные технологии.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) сегодня – это уникальные методики лечения бесплодия, позволяющие обеспечить бесплодной паре долгожданную беременность и рождение здорового ребенка. Арсенал методов ВРТ велик и имеет тенденцию к постоянному совершенствованию, основанному на накоплении практического опыта и получении новых данных клинических исследований.

При применении ВРТ с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона поддержка лютеиновой фазы (ЛФ), как правило, проводится рутинно с целью компенсации в лютеиновую фазу недостаточности прогестерона, вызванной стимуляцией яичников [1, 2]. Поддерживающую терапию прогестероном или человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ) назначают часто, хотя по сравнению с терапией прогестероном применение ХГЧ ассоциировано с более высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников [3]. Выводы, сделанные в систематическом обзоре, демонстрируют, что применение прогестагенов при ВРТ доказано влияет на увеличение частоты живорождений [3]. Прогестерон может применяться перорально, интравагинально, ректально, подкожно или внутримышечно, хотя

в большинстве центров ВРТ по всему миру распространен интравагинальный способ применения [4–6]. Действительно, пероральный прием препаратов микронизированного прогестерона ассоциирован с низкой биодоступностью (из-за мощного эффекта первого прохождения через печень), вызывает побочные эффекты, в частности сонливость [7], а ежедневные внутримышечные инъекции болезненны и могут привести к формированию локального абсцесса [8]. В то же время интравагинальное применение прогестерона может сопровождаться раздражением во влагалище, выделениями и влагалищными кровотечениями [8]. Следовательно, для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ необходим эффективный препарат, с высоким профилем безопасности и переносимости, который будет удобен для применения и соответственно сопровождаться более высокой приверженностью пациенток к назначенной терапии (комплаентностью) и более высокой степенью их удовлетворенности лечением.

Дидрогестерон – широко известный пероральный ретропрогестерон, зарегистрированный по таким акушерским показаниям, как угрожающий выкидыш и привычное невынашивание беременности (на фоне установленного дефицита прогестерона), а также лечение бесплодия, обусловленного недостаточностью ЛФ [9]. С 1960 г. дидрогестерон широко применяется во всем мире по различным показаниям. Имеются данные, что дидрогестерон принимали в общей сложности более 113 млн женщин разных стран, причем 20 млн из них принимали дидрогестерон во время беременности. Дидрогестерон, в отличие от микронизированных прогестеронов, обладает большим сродством к прогестероновым рецепторам, более высокой биодоступностью и исключительно прогестагенной активностью, поэтому для стимуляции секреторной трансформации эндометрия он может применяться в более низких дозах [10]. Данные проспективных клинических исследований продемонстрировали, что для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ эффективность низких доз перорального дидрогестерона сопоставима с эффективностью микронизированного вагинального прогестерона (МВП) в стандартной дозе. Кроме того, дидрогестерон не обладает сродством к андрогеновым, эстрогеновым, а также глюкокортикоидным или минералокортикоидным рецепторам [11], что говорит о более благоприятном профиле его безопасности и переносимости в период беременности в отношении как матери, так и плода [12]. Это подтверждают данные проспективных клинических исследований – пероральный дидрогестерон обладает такой же хорошей переносимостью, но при этом – более высокой, чем при применении МВП, степенью удовлетворенности пациенток своим лечением [3, 5, 7, 13, 14].

На сегодня в арсенале врача имеется большой выбор препаратов, обладающих прогестагенным действием, но все они различаются химической структурой и особенностями биологических эффектов. Критично важно, что в акушерской практике и репродуктологии разрешено применять лишь дидрогестерон и микронизированные прогестероны (их безопасность доказана при гестации и при применении репродуктивных технологий) [9].

Дискуссии ученых по поводу оптимального пути введения препаратов прогестерона для поддержки лютеиновой фазы ведутся более двух десятилетий. В литературных источниках имеются сведения об исследованиях, в которых сравнивали эффективность применения вагинальной и внутримышечной форм прогестерона. Тем не менее убедительных доказательств относительно преимуществ одной из них не получено. Так, в Кокрановском обзоре (Glujovsky D. et al., 2010) [16] были проанализированы результаты рандомизированных исследований эффективности вагинального или внутримышечного введения прогестерона при выполнении подготовки эндометрия к пересадке замороженных или донорских эмбрионов. В результате не было обнаружено статистически значимых различий в отношении частоты живорождения, частоты наступления беременности или частоты выкидыша. Следует отметить, что самое крупное из включенных в этот мета-анализ исследований насчитывало лишь 354 участницы; частота живорождений оценивалась только в одном испытании [16].

Противоречивые результаты были получены и в нескольких ретроспективных исследованиях, в которых сравнивали вагинальный и внутримышечный прогестерон при переносе криоконсервированных эмбрионов [7]. В ходе анализа исходов 194 циклов обнаружена более высокая частота живорождения при введении прогестерона внутримышечно один раз в 3 дня в дополнение к ежедневному вагинальному применению по сравнению с использованием только монотерапии препаратом прогестерона вагинально [17].

Несмотря на то что микронизированный прогестерон используется с 80-х годов XX столетия, вследствие его низкой и измеченной биодоступности, вызывающей такие побочные эффекты, как сонливость, тошнота и головная боль, при пероральном приеме требуется применение высоких доз [6]. По этим причинам микронизированный прогестерон используется вагинально. Однако такой подход имеет недостатки: интравагинальный микронизированный прогестерон не может полностью абсорбироваться, может вымываться вагинальным кровотоком и вызывать местное раздражение [3, 19].

Менее удобен и внутримышечный путь введения прогестерона, так как требует помощи медперсонала. Кроме того, этот способ применения препарата связан с более частым развитием побочных эффектов, как системных, так и местных (аллергические реакции, болезненность, уплотнение или воспаление в месте инъекции). Поэтому, с точки зрения комплаенса, внутримышечное введение прогестерона также менее предпочтительно [15].

При выборе наиболее подходящего лекарственного препарата необходимо учитывать его прогестагенную активность, селективность, биодоступность и путь введения [20].

Селективность во многом обусловлена характером физико-химического взаимодействия препарата с клеточными рецепторами [21]. Принципиальное значение имеет высокая селективность вводимого извне гестагена в акушерстве, так как для сохранения беременности необходимо взаимодействие только с рецепторами прогестерона, только прогестагенный эффект и активация только определенной группы генов (≈ 1800). Применение неселективных гестагенов или высоких доз прогестерона (селективность теряется с повышением дозы!), метаболиты которых активируют эстрогеновые рецепторы, приводит к активации 2400 генов! Связывающая способность дидрогестерона (препарат Дуфастон®) к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза выше, чем у микронизированного прогестерона, поэтому он может в минимальной терапевтической дозе обеспечить необходимые для сохранения беременности гестагенные и иммуномодулирующие эффекты [19].

Проанализировав результаты исследований, авторы Кокрановского обзора (van der Linden M. et al., 2012) пришли к

выводу о преимуществе дидрогестерона по сравнению с микронизированным прогестероном для поддержки ЛФ при использовании ВРТ [23]. С целью подтверждения этого вывода и внесения в инструкции показания к применению дидрогестерона для поддержки ЛФ при использовании ВРТ инициировано проведение двух регистрационных исследований III фазы – LOTUS I (дидрогестерон в сравнении с МВП в капсулах) и LOTUS II (дидрогестерон в сравнении с вагинальным гелем, содержащим 8% прогестерона) [24].

Результаты исследования LOTUS I. Международное рандомизированное двойное слепое, дважды затемненное в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование LOTUS I было проведено в 38 медицинских центрах с августа 2013 по март 2016 г. [25]. В исследование LOTUS I были включены 1031 женщина репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет) с диагностированным бесплодием, планирующих проведение ЭКО/ИКСИ. Участницы были рандомизированы на две группы: первая группа пациенток получала дидрогестерон (10 мг 3 раза в сутки перорально) и капсулы плацебо вагинально; вторая группа – микронизированный вагинальный прогестерон (200 мг 3 раза в сутки в капсулах) и плацебо в таблетках перорально. Прием препаратов начинали в день пункции яичников и извлечения ооцитов и продолжали до 12 нед гестации при условии положительного результата теста на беременность через 2 нед после переноса эмбрионов и при отсутствии выкидыша в дальнейшем [24].

Первостепенная задача исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать, что дидрогестерон обладает не меньшей эффективностью (non-inferiority) по сравнению с МВП. Основным критерием достижения этой цели являлось наличие сердцебиений плода к 12-й неделе гестации (10-я неделя лечения) по данным трансвагинального УЗИ. Предел сопоставимой (не меньшей) эффективности, равный 10%, был выбран в соответствии с результатами регистрационных исследований препаратов, показанных для поддержки ЛФ при применении ВРТ.

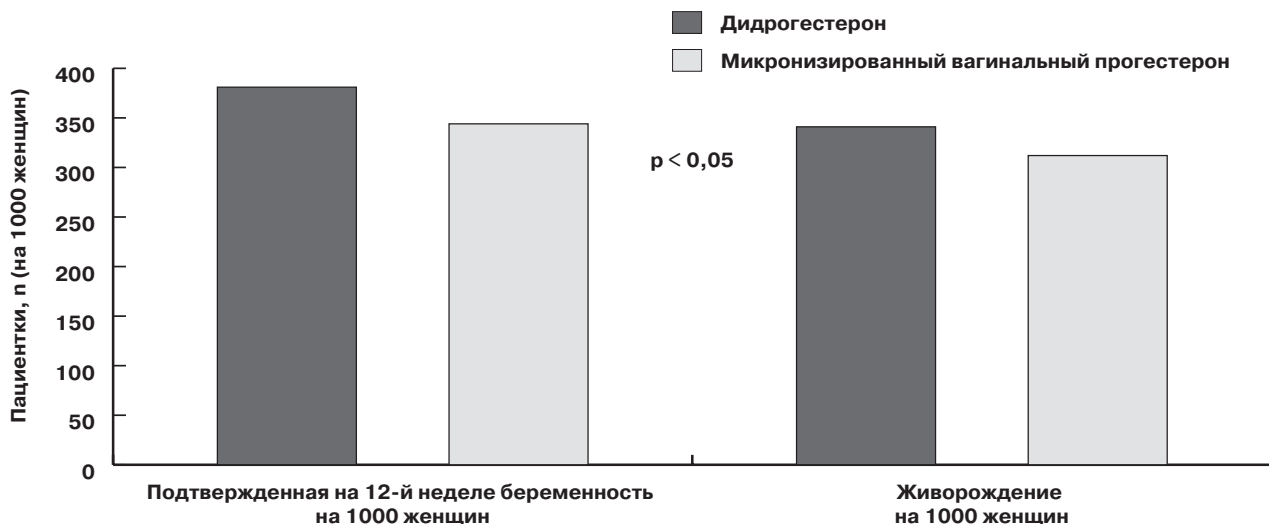
В соответствии с полученными результатами цель была достигнута – дидрогестерон по эффективности не только не уступал микронизированному прогестерону (частота наступления беременности составила 37,6 и 33,1% в группах дидрогестерона и МВП соответственно), но также в группе дидрогестерона отмечена более высокая (на 4,7%) частота развития беременности в сравнении с группой МВП [24].

Еще один важнейший показатель успешности ВРТ – частота живорождения – был также выше в группе дидрогестерона на 4,9% по сравнению с группой микронизированного прогестерона (соответственно 34,6 и 29,9%).

Оба исследуемые в этой программе препараты были сопоставимы по профилю безопасности. При определении общей частоты возникновения побочных эффектов в обеих группах также получены сопоставимые результаты: 56,0% в группе дидрогестерона и 54,0% – в группе микронизированного прогестерона [26].

Представляют интерес результаты данного исследования относительно состояния новорожденных. По результатам физикального обследования у большинства из них не наблюдалось отклонений от нормы. Частота развития, как минимум, одного серьезного нежелательного явления у новорожденных также была сопоставимой в обеих группах (4,2% в группе дидрогестерона и 5,7% в группе микронизированного прогестерона). Чаще всего наблюдалась недоношенность: семь случаев зафиксировано в группе дидрогестерона и девять – в группе МВП [26].

Основываясь на анализе аспектов безопасности, авторы данного исследования пришли к выводу, что на популяционном уровне профиль безопасности препаратов для матери и плода в двух группах сопоставим [24].



Сравнительная эффективность гестагенов в поддержке лютеиновой фазы при применении ВРТ
 Адаптировано из С. Blockeel H и соавт. Fertility and Sterility, 2018

Результаты исследования LOTUS II. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы с тестированием гипотезы сопоставимости препаратов LOTUS II проводилось в 37 центрах ВРТ в 10 странах мира в период с августа 2015 по май 2017 г. [27]. В общей сложности 1034 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет), которым проводилось лечение бесплодия с применением ВРТ, были рандомизированы в группы: дидрогестерона (n=520) – 30 мг и 8% геля микронизированного вагинального прогестерона (n=514) – 90 мг в сутки для поддержки ЛФ при применении ВРТ. Первичным показателем эффективности было наличие сердцебиения плода на 12-й неделе беременности, подтвержденное при трансвагинальном ультразвуковом исследовании [27].

Согласно полученным результатам, частота развития беременности была сопоставима в обеих группах (38,7% (191/494) и 35,0% (171/489) в группах перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно). Показатели живорождений в анализе полной выборки составили 34,4% (170/494) и 32,5% (159/489) в группе перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно. В большинстве случаев при проведении физикального обследования новорожденных сразу после родов патологических отклонений не обнаруживали в обеих терапевтических группах (92,2 и 93,5% новорожденных в группах перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно). Средняя масса тела новорожденных была схожей в двух терапевтических группах (2,9±0,7 кг и 3,0±0,7 кг в группах перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно). Рост, окружность головы и оценка по шкале Апгар также были сопоставимы в этих двух группах [27].

Таким образом, дидрогестерон хорошо переносился и имел схожий с гелем МВП профиль безопасности, однако применение дидрогестерона отличалось большей удовлет-

воренностью пациенток лечением. Терапия содержащим микронизированный прогестерон гелем в большей степени ассоциировалась с местным раздражением слизистой оболочки половых путей, вагинальными выделениями и кровотечением [28]. Кроме того, возраст матери, ВРТ-центр проведения исследования и день переноса эмбриона были независимыми значимыми предикторами для показателей эффективности. Не было выявлено значимого влияния лечения на частоту развития нежелательных явлений, относящихся к «врожденным, наследственным или генетическим нарушениям» [28].

Результаты программы LOTUS. Данные исследовательской программы LOTUS, включающие два рандомизированных исследования III фазы, указывают на достоверно более высокие показатели частоты продолжающейся беременности и частоты живорождения ($p < 0,05$) у женщин, получавших пероральный дидрогестерон для поддержки ЛФ в циклах ЭКО со свежими эмбрионами, по сравнению с женщинами из групп микронизированного вагинального прогестерона (рисунок).

При этом не выявлено значимых различий в частоте развития нежелательных явлений, относящихся к «врожденным, наследственным или генетическим нарушениям».

ВЫВОДЫ

На основании полученных сведений подходы к поддержке лютеиновой фазы при проведении программ ВРТ, в которых нуждаются примерно 1,6 млн женщин во всем мире, могут быть пересмотрены. Дидрогестерон может успешно заменить микронизированный прогестерон в качестве стандартной терапии для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ, в том числе принимая во внимание таблетированную форму выпуска как наиболее удобную.