

# ПРИМЕНЕНИЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ\*

## FADI GHAZI MIRZA

отделение акушерства и гинекологии Медицинского центра Американского университета Бейрута, Ливан

## AMEET PATKI

Fertility Associates, Мумбай, Индия

## CLAIRE PEXMAN-FIETH

фармацевтическая компания Abbott GmbH & Co. KG, Людвигсхафен, Германия

## ВВЕДЕНИЕ

Прогестерон играет важную роль в создании подходящей внутриматочной среды для имплантации эмбриона, а также для сохранения беременности. Считается, что с этой целью прогестерон участвует в опосредовании противовоспалительного иммунного ответа на аллогенный плод и индуцировании релаксации гладкой мускулатуры матки [1–3]. Прогестерон вырабатывается желтым телом после овуляции и в начале первого триместра, пока в период с 7-й по 11-ю неделю беременности не установится функция плаценты, после чего плацента становится основным источником выработки прогестерона [1].

Отсутствие надлежащего синтеза прогестерона желтым телом после овуляции ассоциируется с бесплодием [4]. В случае успешного зачатия уровень прогестерона растет более быстрыми темпами в течение ранней лютеиновой фазы и достигает более высоких уровней в середине лютеиновой фазы по сравнению с циклами, где не происходит зачатие [5]. Так же, как и после имплантации, дефицит выработки или недостаточная активность прогестерона может привести к срыву беременности. Это обосновано результатами исследований, которые подтверждают, что как отсутствие синтеза прогестерона из-за удаления желтого тела в сроке до 7 недель беременности [6], так и нарушение связывания с рецепторами прогестерона, вызываемое его агонистами, такими как мифепристон [7, 8], приводит к срыву беременности.

Поэтому прогестагены, которые имитируют активность прогестерона, широко используются в попытке восполнить дефицит этого гормона, ассоциирующийся с бесплодием и выкидышем [3]. Тем не менее, следует обязательно иметь в виду, что не все прогестагены одинаковы, поэтому при выборе наиболее подходящего лекарственного препарата для каждого состояния необходимо учитывать различия в их прогестагенной активности, рецептор-связывающую селективность, биодоступность и путь введения [3]. Несмотря на то, что микронизированный прогестерон используется с 80-х годов XX столетия [9], вследствие его низкой и изменчивой биодоступности,

вызывающей такие побочные эффекты, как сонливость, тошнота и головные боли, при пероральном приеме требуются высокие дозы [10]. По этим причинам микронизированный прогестерон теперь вводят вагинальным путем. Однако такой подход имеет недостатки: интравагинальный микронизированный прогестерон не может полностью абсорбироваться, может вымываться вагинальным кровотечением и вызывать местное раздражение [11].

Поэтому в акушерской практике стали применяться альтернативные прогестагены. Одним из них является **дидрогестерон** или 6-дегидро-ретропрогестерон, ретростероид, схожий с прогестероном [3]. Изогнутая форма его молекулы и ретроструктура обуславливают **биодоступность**, которая примерно **в 5,6 раз** превышает таковую по сравнению с прогестероном: это означает, что его можно принимать перорально [12]. В отличие от прогестерона и других гестагенов, **дидрогестерон обладает высокой селективностью** в отношении рецептора прогестерона, характерной также для его основных активных метаболитов [3]. В частности, **дидрогестерон не связывается с рецепторами андрогенов**, что снижает риск маскулинизации плода женского пола [13]. Кроме того, антианδροгенный потенциал дидрогестерона и его активного метаболита дигидродидрогестерона менее выражен по сравнению с прогестероном [14], что снижает вероятность неполноценной маскулинизации плода мужского пола (например, гипоспадии) [15]. **Высокая биологическая доступность и селективность рецептора дидрогестерона** выражаются в возможности использования значительно **более низкой терапевтической дозы**, при этом предполагается, что дидрогестерон требует применения **в 10–20 раз более низкой пероральной дозы по сравнению с микронизированным прогестероном** [3].

Дидрогестерон был выпущен на рынок в 60-х годах XX столетия и широко используется во всем мире для лечения угрозы выкидыша (УВ) и рецидива выкидыша (РВ), а также для поддержания лютеиновой фазы в случае бесплодия. В настоящее время дидрогестерон исследуется для поддержания лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Кроме того, дидрогестерон одобрен для заместительной

Контакты:

Claire Pexman-Fieth  
Abbott GmbH & Co. KG  
Knollstrasse 50  
67061 Ludwigshafen, Germany  
tel.: +49 (621) 681 44 217  
e-mail:  
Claire.Pexman-Fieth@abbott.com

\* Оригинал статьи опубликован в журнале Gynecol Endocrinol 32.2 (2016): 97–106.

DOI: 10.3109/09513590.2015.1121982

гормональной терапии, а также для лечения заболеваний, при которых наблюдается дефицит прогестерона, связанных с беременностью или нет.

Основной целью данного обзора является изучение эффективности применения дидрогестерона на ранних сроках беременности по утвержденным показаниям: УВ, РВ и бесплодия вследствие недостаточности лютеиновой фазы, а также данных по эффективности, которые обусловили проведение многоцентровых исследований (фаза III) по поддержанию лютеиновой фазы после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ВРТ. Кроме того, изучается безопасность и переносимость лечения дидрогестероном у беременных женщин.

## МЕТОДОЛОГИЯ

Поиск литературы в базе данных PubMed (по состоянию на 1 августа 2015 г.) был проведен с использованием комбинаций «дуфастон» или «дидрогестерон» со следующими ключевыми словами: «беременность» (для общего рассмотрения роли дидрогестерона во время беременности); «угроза выкидыша или угроза прерывания беременности» (для оценки дидрогестерона при УВ); «рецидив выкидыша либо повторяющийся выкидыш или привычный выкидыш» (для оценки дидрогестерона при РВ); «лютеиновая» (для оценки дидрогестерона для поддержания лютеиновой фазы). В результате этого поиска были идентифицированы и включены в данный обзор проспективные контролируемые клинические исследования, а также другие соответствующие публикации. Также описаны соответствующие исследования, которые не индексируются в PubMed, но обсуждаются в опубликованных мета-анализах.

## ДИДРОГЕСТЕРОН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЫКИДЫША

### Угроза выкидыша

#### Определение и способы лечения

УВ характеризуется вагинальным кровотечением с болью в животе или без нее без раскрытия шейки матки в течение первых 20 недель беременности [16]. Проспективное исследование, целью которого был анализ когорты беременных женщин, показало, что кровотечение происходит примерно в 20% признанных беременностей до 20-й недели, и около половины из них заканчивается выкидышем [17]. Кровотечение в первом триместре также может быть связано с дисфункцией плаценты, при этом УВ ассоциируется с отслойкой плаценты, преждевременными родами, преэклампсией, гестационной гипертензией и задержкой роста плода [16, 18–20]. В то время как хромосомные аномалии плода являются причиной примерно половины всех выкидышей, следует учитывать и другие факторы риска: немолодой возраст матери, курение, сопутствующие заболевания матери, инфекции, отклоняющийся от нормы индекс массы тела, а также низкие уровни прогестерона и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови [16, 18, 21].

После получения подтверждения по уровням ХГЧ в сыворотке крови и результатам УЗИ того, что беременность является жизнеспособной и внутриматочной, широко используемые варианты лечения включают постельный режим и поддержание лютеиновой фазы с применением ХГЧ

или прогестагенов [18]. Тем не менее два Кокрановских обзора, оценивающие постельный режим [22] и применение ХГЧ [23], пришли к выводу, что имеющиеся данные не поддерживают целесообразность какого-либо лечебного вмешательства для предотвращения выкидыша. В свою очередь, самый последний Кокрановский обзор оценки роли прогестагенов в лечении УВ предположил, несмотря на ограниченность доказательств, что их применение было эффективным [24]. Оставшаяся часть этого раздела будет фокусироваться на использовании дидрогестерона для лечения УВ.

При поиске в базе данных PubMed были идентифицированы 6 соответствующих проспективных клинических исследований [25–30] и мета-анализ [31]. Также включено дополнительное рандомизированное клиническое исследование, которое обсуждается в мета-анализе, но не индексируется в базе данных PubMed [32]. Более подробную информацию о дизайне исследования, группах лечения и исходах беременности для этих клинических испытаний можно найти в таблице 1.

### *Дидрогестерон в сравнении со стандартной поддерживающей терапией или плацебо*

Дидрогестерон в виде монотерапии или в комбинации со стандартной поддерживающей терапией (например, постельным режимом, приемом фолиевой кислоты и/или поливитаминов) сравнивали со стандартной поддерживающей терапией отдельно в трех контролируемых исследованиях [25–27]. Исследователи Omag и соавторы [26] установили, что беременность после 20 недель сохранилась у значительно большего количества женщин, получающих дидрогестерон вместе со стандартной терапией (постельным режимом и фолиевой кислотой), по сравнению с женщинами, которым постельный режим и прием фолиевой кислоты были назначены отдельно. Частота выкидышей в этом исследовании составила 4,1% и 13,8% в группе дидрогестерона и контрольной группе соответственно ( $p = 0,037$ ) [26]. Аналогичные результаты наблюдались у авторов El-Zibdeh и Yousef [27], в исследовании которых женщины получали стандартную терапию, состоящую из постельного режима и приема железа, фолиевой кислоты и поливитаминов с дидрогестероном или без него. В этом исследовании **лечение дидрогестероном было связано со статистически значимым снижением частоты выкидыша по сравнению с контрольной группой** (17,5% против 25,0% соответственно,  $p \leq 0,05$ ) [27]. Частота преждевременных родов, преэклампсии, задержки внутриутробного развития, предродового кровотечения, а также врожденных аномалий между этими двумя группами не имели значительных отличий. Исследователь Pandian [25] провел крупное исследование, которое оценивало и сравнивало прием дидрогестерона с применением только постельного режима. Было установлено, что **беременность после 20 недель сохранилась у значительно большего количества женщин, получавших дидрогестерон**, по сравнению с женщинами, которым был назначен только постельный режим, при этом частота выкидыша в данном исследовании составила 12,5% и 28,4% соответственно ( $p \leq 0,05$ ) [25]. Не было отмечено различий между

группами в контексте преждевременных родов, гестационной гипертензии или частоты кесарева сечения, также не было зарегистрировано ни одного случая внутриутробных или врожденных пороков развития.

Дидрогестерон сравнивали с плацебо в двух ретроспективных исследованиях, которые включали ограниченное число пациенток. Оба этих исследования продемонстрировали **меньшее количество выкидышей у женщин, получавших дидрогестерон**, чем у тех, кто получал плацебо [28, 29]. В исследовании, проведенном Ehrenskjold и коллегами [28], у 19,4% и 28,4% женщин в группе дидрогестерона и плацебо соответственно произошел выкидыш или родились мертвые дети. В обеих группах лечение комбинировали со строгим постельным режимом. В исследовании Misto [29] в группе дидрогестерона выкидыши зарегистрированы не были, при этом они произошли у 22,2% женщин, получавших плацебо.

Был опубликован мета-анализ этих пяти рандомизированных исследований, который показал, что применение **дидрогестерона** было связано со **статистически значимым снижением шансов выкидыша на 53%** (отношение шансов [ОШ] 0,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,31–0,70) [31]. Анализ подгрупп трех последних открытых рандомизированных исследований показал статистически значимое снижение шансов выкидыша на 58% (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,25–0,69).

### **Дидрогестерон в сравнении с вагинальным микронизированным прогестероном**

Дидрогестерон сравнивали с вагинальным микронизированным прогестероном в лечении УВ в двух исследованиях [30, 32]. Так, исследователь Czajkowski с коллегами [30] изучал влияние обоих препаратов на маточно-плацентарный кровоток, поскольку сосудистые изменения,

**Таблица 1.** Дидрогестерон в лечении угрозы выкидыша

Исследование	Дизайн	Количество пациенток, включенных в анализ эффективности	Группы лечения	Частота выкидышей	Данные по безопасности
<b>Дидрогестерон в сравнении со стандартной терапией</b>					
Omar и др., 2005 [26]	Открытое рандомизированное	n = 74	Дидрогестерон (начальная доза 40 мг, затем 10 мг трижды в сутки) до остановки кровотечения + постельный режим и фолиевая кислота	3/74 (4,1%) (p = 0,037 в сравнении с контрольной группой)	Не было отмечено в этом исследовании
		n = 80	Постельный режим и фолиевая кислота	11/80 (13,8%)	
El-Zibdeh and Yousef, 2009 [27]	Открытое рандомизированное	n = 86	Дидрогестерон (10 мг дважды в сутки) в течение 1 недели до остановки кровотечения + постельный режим, фолиевая кислота, железо, поливитамины	15/86 (17,5%) (p < 0,05 в сравнении с контрольной группой)	В группе дидрогестерона не наблюдалось нежелательных явлений Между группами не наблюдалось статистически значимых различий осложнений беременности или пороков развития
		n = 60	Постельный режим, фолиевая кислота, железо, поливитамины	15/60 (25,0%)	
Pandian, 2009 [25]	Открытое рандомизированное	n = 96	Дидрогестерон (начальная доза 40 мг, после чего 10 мг дважды в сутки) до 16-й недели беременности включительно	12/96 (12,5%) (p < 0,05 в сравнении с контрольной группой)	Между группами не наблюдалось статистически значимых различий осложнений беременности Ни в одной группе не наблюдалось внутриутробной смерти или врожденных аномалий
		n = 95	Постельный режим	27/95 (28,4%)	
<b>Дидрогестерон в сравнении с плацебо</b>					
Ehrenskjold и др., 1967 [28]	Двойное слепое плацебо-контролируемое	n = 72	Дидрогестерон (начальная доза 20 мг, затем 20 мг через 12 часов, затем 20 мг трижды в сутки до ослабления симптомов, после чего 10 мг дважды в сутки в течение 5 дней и 5 мг дважды в сутки в течение > 7 дней) + строгий постельный режим	14/72 (19,4%) (выкидыш или рождение мертвого ребенка)	Не было отмечено нежелательных побочных эффектов В группе дидрогестерона не наблюдалось пороков развития или вирилизации, в группе плацебо двое детей родились с пороками развития
		n = 81	Плацебо + строгий постельный режим	23/81 (28,4%) (выкидыш или рождение мертвого ребенка)	
Misto, 1967 [29]	Двойное слепое плацебо-контролируемое	n = 7	Дидрогестерон (20–40 мг в день в течение 6–15 дней в зависимости от клинического состояния и лабораторных данных)	0/7 (0%)	В группе дидрогестерона не наблюдалось маскулинизации младенцев женского пола
		n = 9	Плацебо	2/9 (22,2%)	
<b>Дидрогестерон в сравнении с вагинальным микронизированным прогестероном</b>					
Czajkowski и др., 2007 [30]	Двойное слепое рандомизированное с двойной маской в параллельных группах	n = 24	Дидрогестерон (30 мг в день) и вагинальное плацебо в течение 6 недель	2/24 (8,3%)	Не было отмечено в этом исследовании
		n = 29	Вагинальный микронизированный прогестерон (300 мг в день) и пероральное плацебо в течение 6 недель	4/29 (13,8%)	
Vincze и др., 2006 [32]	Рандомизированное	n = 86	Дидрогестерон (начальная доза 40 мг, затем 10 мг трижды в день) до 13-й недели беременности включительно	7/86 (8,1%)	Не наблюдалось отклонений развития плода
		n = 63	Вагинальный микрокристаллизованный прогестерон (300 мг трижды в день) до 13-й недели беременности включительно	5/63 (7,9%)	

происходящие в первом триместре, могут указывать на предрасположенность матери к неблагоприятным исходам третьего триместра беременности, включая задержку внутриутробного развития и гестационную гипертензию. Следует отметить, что в данном исследовании у 8,3% и 13,8% женщин, получавших пероральный дидрогестерон и вагинальный прогестерон соответственно, произошел выкидыш [30], однако эти различия не были статистически значимы.

Во втором исследовании, проведенном Vincze и соавторами [32], выкидыш произошел у 8,1% и 7,9% женщин в группах дидрогестерона и вагинального микронизированного прогестерона соответственно, но эти различия также не были статистически значимы. Рассматриваемые здесь проспективные исследования указывают на то, что **дидрогестерон** был последовательно **более эффективен**, чем стандартная поддерживающая терапия или плацебо, и продемонстрировал положительную динамику в сторону большей эффективности по сравнению с вагинальным микронизированным прогестероном в ведении УВ. На основании доказательств, полученных в ходе клинических испытаний, дидрогестерон и в некоторых случаях прогестагены в настоящее время рекомендуются различными обществами во всем мире для ведения УВ [33–36].

### **Рецидив выкидыша**

#### **Определение и варианты лечения**

PВ определяют как потерю двух [37], трех [38] или большего количества последовательных беременностей в срок до 24-й недели. Два или три последовательных выкидыша соответственно отмечается приблизительно у 5% и 2–3% пар, пытающихся забеременеть [39]. Диагностический подход к ведению PВ остается чрезвычайно сложной задачей, особенно когда в половине случаев четкая причина не может быть идентифицирована. В остальных случаях этиологические факторы включают хромосомные аномалии, материнскую иммунную дисфункцию и эндокринные нарушения, материнские тромбофилические расстройства или структурные аномалии матки [39].

Помимо поддерживающих мер или так называемого «заботливого ухода», варианты медикаментозного лечения включают применение антикоагулянтов (например, аспирина и/или гепаринов для женщин с антифосфолипидным синдромом или врожденной тромбофилией) либо прогестагенов [38, 40]. Остальная часть этого раздела будет сфокусирована на оценке дидрогестерона для лечения PВ.

При поиске в базе данных PubMed были идентифицированы 4 соответствующих проспективных контролируемых исследования [41–44] и мета-анализ [45]. Также рассмотрено дополнительное нерандомизированное клиническое исследование, которое обсуждается в мета-анализе, но не индексировано в базе данных PubMed [46]. Более подробную информацию о дизайне исследования, группах лечения и исходах беременности для этих клинических испытаний можно найти в таблице 2.

### **Дидрогестерон в сравнении со стандартной поддерживающей терапией или плацебо**

Контролируемые исследования показали **более низкую частоту выкидыша при применении дидрогестерона** по сравнению со стандартной поддерживающей терапией отдельно [41, 46] или плацебо [42, 43]. В исследовании Freedman и Berry [46] беременные женщины с подтвержденным дефицитом прогестерона были распределены на две группы: в группу дидрогестерона и поддерживающей терапии, и отдельно – в группу поддерживающей терапии, при этом выкидыш произошел у 33,3% и 92,3% женщин соответственно ( $p = 0,001$ ). Исследователь El-Zibdeh [41] работал с тремя группами, сравнивая применение дидрогестерона с ХГЧ – как в комбинации со стандартной поддерживающей терапией, так и отдельно. Согласно его данным, **в группе дидрогестерона выкидыш** произошел у **значительно меньшего количества женщин** по сравнению с контрольной группой (13,4% против 29,2% соответственно,  $p = 0,028$ ) [41]. Между группами не было отмечено значимых различий в частоте преждевременного кровотечения, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития, преэклампсии и врожденных пороков развития. Дидрогестерон сравнивали с плацебо в исследовании, проведенном MacDonald и коллегами [42], в котором между группами не было отмечено различий. Kumar и коллеги [43] провели самое последнее и самое крупное исследование, в которое были включены женщины, получавшие дидрогестерон (10 мг дважды в день,  $n = 175$ ) или плацебо ( $n = 173$ ) в течение 20 недель. **В группе дидрогестерона частота выкидыша была значительно ниже**, чем в группе плацебо (6,9% против 16,8% соответственно,  $p = 0,004$ ). Также было отмечено значительное **повышение среднего гестационного возраста при родах в группе дидрогестерона** по сравнению с плацебо ( $38,0 \pm 2,0$  против  $37,2 \pm 2,4$  соответственно,  $p = 0,002$ ) и выявлена тенденция к снижению частоты преждевременных родов, кесарева сечения и низкой массы тела при рождении.

Кокрановский систематический обзор от 2013 г. проанализировал использование прогестагенов для профилактики выкидыша (до 20 недель беременности) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения в рандомизированных или квазирандомизированных испытаниях [47]. В целом между применением прогестагенов и плацебо/отсутствием лечения не было выявлено существенных различий в частоте преждевременных родов, смерти новорожденных или половых пороков плода либо вирилизации. Для матери не было отмечено никаких побочных эффектов.

В интересах настоящего обзора анализ подгрупп был проведен на четырех исследованиях с участием 225 женщин с PВ (определяется как 3 последовательных выкидыша). Применение прогестагенов показало статистически значимое снижение частоты выкидыша по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (ОШ по Peto: 0,39; 95% ДИ 0,21–0,72), хотя и было отмечено, что методологическое качество этих четырех испытаний было низким, и результаты следует интерпретировать с осторожностью [47].

Мета-анализ исследований дидрогестерона был опубликован в 2015 г. и включал два рандомизированных или

квазирандомизированных испытания [41, 43] и одно нерандомизированное [46]. Он показал, что в группе дидрогестерона частота выкидыша составила 10,5% по сравнению с 23,5% в контрольной группе, что приводит к статистически значимому снижению шансов выкидыша на 71% после применения дидрогестерона по сравнению со стандартной терапией (ОШ 0,29, 95% ДИ 0,13–0,65) [45].

## Дидрогестерон в сравнении с вагинальным микронизированным прогестероном

При сравнении дидрогестерона с вагинальным прогестероном в лечении пациенток с РВ в анамнезе было подтверждено, что **дидрогестерон может быть более эффективен, чем вагинальный микронизированный прогестерон в предотвращении выкидыша** (выкидыш произошел у 8,0% и 15,7% женщин соответственно) [44], хотя эти различия не были названы статистически значимыми. С выкидышем ассоциировались увеличение сосудистого сопротивления в маточной артерии и уменьшение потока маточной крови [48]. Это наблюдение дополнительно подтвердилось результатами исследования, в котором показатели сосудистого сопротивления и индекса пульсативности у женщин с

РВ были значительно выше, чем у здоровых женщин контрольной группы [44]. После применения микронизированного прогестерона или дидрогестерона параметры внутриматочного кровотока в обеих группах улучшились, при этом дидрогестерон был значительно более эффективен, чем прогестерон, в повышении пиковой систолической скорости [44].

Следует отметить, что вагинальный микронизированный прогестерон, применяемый для лечения РВ, сравнивали с плацебо в недавнем многоцентровом двойном слепом рандомизированном испытании у женщин с тремя или более выкидышами в анамнезе, проведенном Соомарасаму и коллегами [49]. Женщины с положительным результатом теста мочи на беременность в срок до 6 недель получали либо вагинальный микронизированный прогестерон (400 мг дважды в день, n = 404) или плацебо (n = 432) до 12-й недели беременности. В популяции всех рандомизированных пациенток различие в частоте живорождения через 24 недели беременности между группами не было статистически значимым (65,8% и 63,3% в группах прогестерона и плацебо соответственно; относительный риск 1,04, 95% ДИ 0,94–1,15; абсолютная разница показателей: -2,5 процентных пункта; 95%

Таблица 2. Дидрогестерон в лечении рецидива выкидыша

Исследование	Дизайн	Количество пациенток, включенных в анализ эффективности	Группы лечения	Частота выкидыша	Данные по безопасности
<b>Дидрогестерон в сравнении со стандартным лечением или ХГЧ</b>					
Freedman и Berry, 1970 [46]	Открытое нерандомизированное	n = 18	Дидрогестерон* + седация и витамины	6/18 (33,3%) (p = 0,001 в сравнении с контрольной группой)	Не было отмечено в этом исследовании
		n = 13	Седация и витамины	12/13 (92,3%)	
El-Zibdeh, 2005 [41]	Открытое рандомизированное	n = 82	Дидрогестерон (10 мг дважды в сутки до 20-й недели беременности включительно) + постельный режим, витамины	11/82 (13,4%) (p = 0,028 в сравнении с отсутствием лечения)	Не наблюдалось статистически значимых различий осложнений беременности, родов или врожденных патологий Не было отмечено нежелательных явлений
		n = 50	ХГЧ (5000 МЕ каждые 4 дня) + постельный режим, витамины	9/50 (18,0%)	
		n = 48	Постельный режим, витамины	14/48 (29,2%)	
<b>Дидрогестерон в сравнении с плацебо</b>					
MacDonald и др., 1972 [42]**	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	n = 20	Дидрогестерон 10 мг дважды в сутки (или 20 мг дважды в сутки в случае персистенции симптомов)	3/20 (15,0%)	Не было отмечено в этом исследовании
		n = 20	Плацебо	3/20 (15,0%)	
Kumar и др., 2014 [43]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое в параллельных группах	n = 175	Дидрогестерон (20 мг в день до 20-й недели беременности включительно)	12/175 (6,9%) (p = 0,004 в сравнении с плацебо)	Тенденция к снижению частоты осложнений беременности или родов при применении дидрогестерона
		n = 173	Плацебо	29/173 (16,8%)	
		n = 174	Здоровые беременные женщины с отсутствием выкидыша в анамнезе	6/174 (3,5%)	
<b>Дидрогестерон в сравнении с вагинальным микронизированным прогестероном</b>					
Ghosh и др., 2014 [44]	Простое слепое рандомизированное контролируемое	n = 50	Дидрогестерон (10 мг дважды в сутки в период до 12 недель)	4/50 (8,0%)	Не было отмечено в этом исследовании
		n = 51	Микронизированный вагинальный прогестерон (100 мг трижды в сутки в течение 12 недель)	8/51 (15,7%)	
		n = 32	Здоровые беременные женщины с отсутствием выкидыша в анамнезе	Ни у одной женщины не произошел выкидыш	

\* Применяется перорально и парентерально.

\*\* Для данного исследования не были указаны продолжительность лечения и количество пациенток в каждой группе.

ДИ 4,0–9,0). Анализ вторичных исходов не выявил значимых различий между группами в клинических показателях беременности (6–8 недель), текущей беременности (12 недель), выкидыша, рождения мертвого ребенка и исходов для новорожденных или медианы гестационного возраста при выкидыше. Частота возникновения нежелательных явлений между группами существенно не различалась.

Различия, наблюдаемые между полученными Соомарасату и коллегами [49] результатами (вагинальный микронизированный прогестерон в сравнении с плацебо) и положительными результатами исследования Kumar и соавторов [43] (дидрогестерон в сравнении с плацебо), можно объяснить рядом важных факторов.

Во-первых, эти два исследуемых вещества отличаются по своей структуре, фармакокинетическим свойствам и характеристикам связывания. В частности, изогнутая структура дидрогестерона улучшает его биодоступность, специфичность и сродство к рецептору прогестерона, увеличивая его прогестагенный эффект по сравнению с прогестероном [3, 12]. Польза применения дидрогестерона состоит в его длительном действии со средним периодом полувыведения 5–7 часов [50], а вагинальный микронизированный прогестерон диффундирует через всю матку в течение 4–5 часов [51]. Кроме того, **дидрогестерон оказывает повышенное воздействие на некоторые аспекты маточно-плацентарного кровотока при РВ** по сравнению с микронизированным прогестероном [44].

Во-вторых, исследования использовали различные критерии включения, в частности возраст и стадию беременности. Kumar и коллеги [43] включали женщин до 35 лет через 4–8 недель беременности, после обнаружения сердца плода. В исследовании Соомарасату и коллег [49] женщины в возрасте до 39 лет были включены после получения положительного результата теста мочи на беременность в срок до 6 недель гестации. Возраст матери может повлиять на частоту хромосомных аномалий у женщин с 3-мя выкидышами в анамнезе (60,0% для женщин в возрасте моложе 35 лет; 78,3% для женщин в возрасте 35 лет и старше) [52]. В исследовании Kumar и соавторов [43] отличающиеся критерии включения означают, что беременность, скорее всего, сохранится, поскольку выкидыши в анамнезе произошли на очень ранних сроках.

И, наконец, исследования также различались по продолжительности лечения, при этом женщины получали терапию в период до 12 и 20 недель в двух упомянутых исследованиях соответственно [49, 43].

В целом применение **дидрогестерона** у беременных женщин с РВ в анамнезе улучшило несколько исходов беременности (например, **уменьшение количества выкидышей и увеличение гестационного возраста и массы тела ребенка при родах**) по сравнению с использованием плацебо, активным компаратором (препаратом сравнения, со стандартной терапией или без нее) или стандартной терапией отдельно. **Дидрогестерон рекомендован к применению руководствами по профилактике РВ** [35, 36].

### **Дидрогестерон для лечения недостаточности лютеиновой фазы у бесплодных женщин**

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) является состоянием, при котором количества эндогенного прогестерона недостаточно для поддержания функционального секреторного эндометрия и обеспечения нормальной имплантации и роста эмбриона [53]. В регуляции образования прогестерона задействован ряд факторов, таких как адренергические сигналы, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) и эстрогены [3]. Таким образом, любые отклонения в этих факторах, а также такие состояния, как нарушения функции щитовидной железы и уровня пролактина, трансплантация почки, повышенные уровни β-эндорфина, лактация, ожирение и старение яичников могут привести к НЛФ и бесплодию [53].

**Дидрогестерон предназначен для лечения бесплодия, вызванного НЛФ.** При поиске в базе данных PubMed было идентифицировано одно исследование, оценивающее роль дидрогестерона в лечении НЛФ (табл. 3) [54]. Это исследование в трех группах сравнивало дидрогестерон с содержащими прогестерон вагинальными суппозиториями и с отсутствием лечения, показав, что как дидрогестерон, так и вагинальный прогестерон приводят к повышению частоты ответа (определяется как коррекция дефекта эндометрия или успешная беременность) в отличие от отсутствия лечения (68,7%, 62,5% и 16,6% соответственно,  $p < 0,001$  в сравнении с отсутствием лечения).

### **ДИДРОГЕСТЕРОН ПРИ ВРТ**

НЛФ может наблюдаться в циклах ЭКО из-за применения таких способов лечения бесплодия, как аспирация зернистых клеток во время извлечения ооцита или использование аналогов ГнРГ, что может нарушить соотношение эстроген/прогестерон [55]. Последний Кокрановский обзор изучал современные методы лечения НЛФ (например, прогестерон, ХГЧ, агонисты ГнРГ) в циклах ВРТ [56]. Был сделан вывод, что добавление прогестерона является наиболее подходящим методом лечения НЛФ, и что применение ХГЧ приводит к повышению частоты развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Дидрогестерон также оценивали для применения с целью поддержания лютеиновой фазы при прохождении процедуры ВРТ/ЭКО. При поиске в базе данных PubMed [41–44] были идентифицированы 6 соответствующих проспективных клинических исследований [11, 57–61]. Более подробную информацию о дизайне исследований, группах лечения и исходах беременностей для них можно найти в таблице 3.

Исследователи Kirferminc и коллеги впервые сравнили дидрогестерон с ХГЧ и плацебо [57]. Между группами не было отмечено существенных различий с точки зрения показателей беременности (29,6%, 23,5% и 27,4% соответственно) [57].

Затем дидрогестерон сравнивали с вагинальным микронизированным прогестероном, который обычно используется в ряде исследований в ВРТ-центрах. В целом между женщинами, получавшими дидрогестерон или микронизированный прогестерон в этих исследованиях, наблюдалась сходная частота успешных беременностей [11, 58–61]. Следует отметить, что исследователи Patki и Pawar [58] сообщили о том, что при при-

**Таблиця 3.** Дидрогестерон в ліченні недостаточности лютеиновой фазы

Исследование	Дизайн	Количество пациенток, включенных в анализ эффективности	Группы лечения	Критерии эффективности (конечная точка исследования)	Данные по безопасности
<b>Бесплодные женщины с НЛФ</b>					
Balasch и др., 1982 [54]	Рандомизированное	n = 16	Дидрогестерон* (10 мг дважды в сутки в течение 10 дней)	11/16 (68,7%) женщин ответили на терапию (коррекция дефекта эндометрия или успешная беременность) (p < 0,001 по сравнению с отсутствием лечения)	У четверых детей, рожденных от женщин, получавших дидрогестерон, не наблюдалось доказательств врожденных пороков развития
		n = 16	Вагинальные суппозитории, содержащие прогестерон* (25 мг дважды в сутки в течение 10 дней)	10/16 (62,5%) женщин ответили на терапию (p < 0,001 по сравнению с отсутствием лечения)	
		n = 12	Отсутствие лечения	2/12 (16,6%) женщин ответили на терапию	
<b>Женщины, которые проходят процедуру ЭКО</b>					
Kupferminc и др., 1990 [57]	Рандомизированное слепое плацебо-контролируемое	n = 51	Дидрогестерон** (10 мг трижды в сутки)	16/54 (29,6%) женщин забеременели	Не было отмечено в этом исследовании
		n = 51	УГЧ** (2500 МЕ внутримышечно на 3, 6 и 10 день)	12/51 (23,5%) женщин забеременели	
		n = 51	Плацебо**	14/51 (27,4%) женщин забеременели	
Chakravarty и др., 2005 [11]	Рандомизированное сравнительное	n = 79	Дидрогестерон** (10 мг дважды в сутки)	У 19/79 (24,1%) женщин родился живой ребенок и у 6/79 (7,6%) произошел выкидыш	В группе дидрогестерона не наблюдались вагинальные выделения или раздражение, а в группе вагинального микронизированного прогестерона – наблюдались у 10,5% пациенток. Значимо большее количество пациенток (p < 0,05) в группе дидрогестерона было удовлетворено переносимостью лечения по сравнению с пациентками группы микронизированного прогестерона. Между группами не было отмечено статистически значимых различий в нарушении функции печени.
		n = 351	Интравагинальный микронизированный прогестерон** (200 мг трижды в сутки)	У 80/351 (22,8%) женщин родился живой ребенок и у 29/351 (8,3%) произошел выкидыш	
Patki and Pawar, 2007 [58]	Рандомизированное	Фаза I	Микронизированный прогестерон (600 мг) после извлечения ооцита +		Не было отмечено в этом исследовании
		n = 218	Дидрогестерон (20 мг в день) после переноса эмбриона	79/218 (36,2%) женщин забеременели	
		n = 280	Плацебо после переноса эмбриона	64/280 (22,9%) женщин забеременели	
		Фаза II			
		n = 366	Дидрогестерон (30 мг в день) со дня извлечения ооцита	150/366 (41,0%) женщин забеременели	
		n = 309	Микронизированный прогестерон (600 мг в день) после извлечения ооцита	91/309 (29,4%) женщин забеременели	
Ganesh и др., 2011 [59]	Рандомизированное простое слепое	n = 422	Дидрогестерон*** (10 мг дважды в сутки)	121/422 (28,7%) женщин забеременели и у 14/121 (11,6%) произошел выкидыш	Не было отмечено в этом исследовании
		n = 482	Вагинальный гель, содержащий микронизированный прогестерон** (90 мг в день)	138/482 (28,6%) женщин забеременели и у 18/138 (13,0%) произошел выкидыш	
		n = 459	Вагинальные капсулы, содержащие микронизированный прогестерон** (200 мг трижды в сутки)	104/459 (22,7%) женщин забеременели и у 19/104 (18,3%) произошел выкидыш	
Salehpour и др., 2013 [60]	Рандомизированное простое слепое	n = 40	Дидрогестерон*** (10 мг 4 раза в сутки)	10/40 (25,0%) женщин забеременели	У значительно большего количества женщин, получавших дидрогестерон, наблюдались кровотечения (p = 0,03), тошнота (p = 0,009) и эпигастральная боль (p = 0,008) по сравнению с группой вагинального прогестерона
Tomis и др., 2015 [61]	Рандомизированное двойное слепое	n = 40	Вагинальный прогестерон*** (400 мг дважды в сутки)	13/40 (32,5%) женщин забеременели	У значительно большего количества женщин, получавших содержащий прогестерон гель, наблюдались перинальное раздражение (p = 0,001), вагинальные выделения (p = 0,001), вагинальное кровотечение (p = 0,04) и вмешательство с коитусом (p = 0,001), а также общее количество оцененных побочных эффектов (p = 0,001) по сравнению с женщинами, получавшими дидрогестерон
		n = 415	Дидрогестерон*** (10 мг дважды в сутки)	28,1% женщин сохранили текущую беременность	
		n = 416	Вагинальный гель, содержащий прогестерон (90 мг)	30,3% женщин сохранили текущую беременность	

\* Лечение началось через 3 дня после повышения базальной температуры тела.

\*\* Лечение началось в день переноса эмбриона.

\*\*\* Лечение началось в день извлечения ооцита.

менении дидрогестерона в дозе 30 мг в день частота наступления беременности была значительно выше, чем при применении вагинального микронизированного прогестерона в дозе 600 мг в день (41,0% против 29,4% соответственно,  $p < 0,01$ ).

В двух исследованиях также была изучена степень удовлетворенности пациенток результатами лечения. Оба препарата (дидрогестерон и прогестерон) применяли различными путями из-за их различающейся биодоступности (дидрогестерон – перорально, а микронизированный прогестерон – вагинально). Как сообщили Chakravarty и коллеги [11], значимо большее количество пациенток ( $p < 0,05$ ), которые получали дидрогестерон, были удовлетворены переносимостью лечения по сравнению с женщинами, получавшими вагинальный прогестерон, у 10,5% из которых наблюдались вагинальные выделения или раздражение. В исследовании, проведенном Tomić и коллегами [61], пациентки, получавшие пероральный дидрогестерон, были чаще удовлетворены лечением по сравнению с пациентками, получавшими вагинальный гель с прогестероном ( $p = 0,01$ ). В частности, лечение содержащим прогестерон гелем в значительной степени ассоциировалось с вагинальными выделениями ( $p = 0,001$ ) и вагинальным кровотечением ( $p = 0,04$ ).

В целом рассмотренные здесь исследования демонстрируют, что пероральный дидрогестерон настолько же эффективен, как и вагинальный прогестерон в лечении НЛФ у женщин, которые проходят процедуру ВРТ/ЭКО. Эти результаты подтверждают выводы, сделанные в 2011 году Кокрановским обзором, который показал, что при применении дидрогестерона наблюдается значимо лучший исход клинической беременности по сравнению с микронизированным прогестероном (ОШ по Peto: 0,79; 95% ДИ 0,65–0,96) [62]. Дидрогестерон был сопоставим с микронизированным прогестероном в контексте частоты живорождения, выкидыша и частоты случаев развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Основываясь на этих результатах, дидрогестерон в настоящее время проходит оценивание в двух рандомизированных регистрационных испытаниях в фазе III для лечения НЛФ в циклах ВРТ (Lotus I [Дидрогестерон в сравнении с интравагинальным микронизированным прогестероном; двойное слепое исследование с двойной имитацией NCT01850030] и Lotus II [Дидрогестерон в сравнении с интравагинальным гелем, содержащим 8% прогестерона; открытое исследование NCT02491437]). Эффективность и безопасность дидрогестерона (30 мг в день) для лечения НЛФ у женщин, которые проходят процедуру ЭКО, будут сравнивать с эффективностью и безопасностью капсул микронизированного прогестерона (600 мг в день вагинально) в исследовании LOTUS I и с эффективностью и безопасностью интравагинального геля, содержащего 8% прогестерона (90 мг в день), в исследовании LOTUS II.

### БЕЗОПАСНОСТЬ

Дидрогестерон был выпущен на рынок в 60-х годах XX столетия и широко используется во всем мире для ведения ряда состояний, связанных с недостаточностью прогестерона. На основании количества продаж дидрогестерона ожидается, что суммарное применение для всех показаний (заместительная гормональная терапия, связанные или не связанные с беременностью показания) в период с апреля 1960 г. по апрель 2014 г. составит 494 млн пациенток, из которых при **420 млн беременностей дидрогестерон оказывал влияние *in utero*** [63].

Были проанализированы данные о врожденных пороках развития после использования матерью дидрогестерона во время беременности, полученные в виде спонтанных сообщений с **1977 по 2005 г.** [64]. В этот период дидрогестерон использовался при 10 млн беременностей, и был сделан вывод об **отсутствии доказательств повышенного риска врожденных пороков развития после применения дидрогестерона матерью** [64]. Среди этих сообщений была информация о небольшом (28) количестве случаев возможной связи между применением дидрогестерона во время беременности и возникновением врожденных пороков развития, однако не было обнаружено никакой закономерности в развитии данных пороков [64]. В 2008 году британское Агентство по контролю качества лекарственных средств и медицинской продукции (British Medicines Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) заявило о том, что существенных проблем, связанных с безопасностью дидрогестерона для матери или плода, выявлено не было [65].

Безопасность дидрогестерона во время беременности с точки зрения осложнений беременности или врожденных пороков развития, а также переносимости препарата во время лечения была кратко рассмотрена с применением данных, полученных в ранее упоминаемых клинических исследованиях (табл. 1–3).

В целом опыт клинического и пострегистрационного применения дидрогестерона подтверждает установленный благоприятный профиль «риск-польза» при использовании по утвержденным показаниям.

### ВЫВОД

**Дидрогестерон является эффективным методом лечения в процессе ведения УВ и РВ, при которых его применение позволяет значительно улучшать исходы беременности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения.** Кроме того, дидрогестерон был настолько же эффективен, как и вагинальный микронизированный прогестерон в лечении НЛФ у женщин, которые проходят процедуру ВРТ. Однако, согласно данным последних систематических обзоров и мета-анализов, **дидрогестерон превосходит вагинальный микронизированный прогестерон в лечении УВ и РВ.** Дидрогестерон был выпущен на рынок в 60-х годах 20-го столетия и, учитывая его эффективность, а также установленный благоприятный профиль «риск-польза», следует ожидать более значительных потенциальных преимуществ терапии дидрогестероном, изучающихся в настоящее время в III фазе исследования для ведения НЛФ при ВРТ.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы благодарят д-ра Camille Bonomelli из агентства AlphaPBaxim Healthcare Communications за помощь в написании медицинских текстов, профинансированное компанией Abbott Healthcare Products.

Fadi Mirza выполнил обязательства по выступлению в качестве докладчика перед компанией Abbott. Он не получил какой-либо компенсации за свое участие в написании статьи.

Ameet Patki является участником Глобального консультативного совета по дуфастону (дидрогестерону) (Global Advisory Board for Duphaston) с 2010 года. Он также не получил какой-либо компенсации за свое участие в написании статьи.

Claire Pexman-Fieth является сотрудником компании Abbott и владеет ее акциями.

1. Schindler, A.E. "First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure." *Gynecol Endocrinol* 18 (2004): 51–7.
2. Szekeres-Bartho, J., Barakonyi, A., Par, G., et al. "Progesterone as an immunomodulatory molecule." *Int Immunopharmacol* 1 (2001): 1037–48.
3. Schindler, A.E. "Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium." *Maturitas* 65 (2009): 3–11.
4. Blacker, C.M., Ginsburg, K.A., Leach, R.E., et al. "Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan." *Fertil Steril* 67 (1997): 437–42.
5. Baird, D.D., Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., et al. "Preimplantation hormonal differences between the conception and non-conception menstrual cycles of 32 normal women." *Hum Reprod* 12 (1997): 2607–13.
6. Csapo, A.I., Pulkkinen, M.O., Ruttner, B., et al. "The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies." *Am J Obstet Gynecol* 112 (1972): 1061–7.
7. Couzinet, B., Le Strat, N., Ulmann, A., et al. "Termination of early pregnancy by the progesterone antagonist RU 486 (Mifepristone)." *N Engl J Med* 315 (1986): 1565–70.
8. Spitz, I.M., Bardin, C.W. "Clinical pharmacology of RU 486 – an antiprogesterin and antigluccorticoid." *Contraception* 48 (1993): 403–44.
9. de Lignieres, B. "Oral micronized progesterone." *Clin Ther* 21 (1999): 41–60.
10. Di Renzo, G.C., Mattei, A., Gojnic, M., Gerli, S. "Progesterone and pregnancy." *Curr Opin Obstet Gynecol* 17 (2005): 598–600.
11. Chakravarty, B.N., Shirazee, H.H., Dam, P., et al. "Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study." *J Steroid Biochem Mol Biol* 97 (2005): 416–20.
12. Stanczyk, F.Z., Hapgood, J.P., Winer, S., Mishell, D.R. Jr. "Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects." *Endocr Rev* 34 (2013): 171–208.
13. Kanova, N., Bicikova, M. "Hyperandrogenic states in pregnancy." *Physiol Res* 60 (2011): 243–52.
14. Rizner, T.L., Brozic, P., Doucette, C., et al. "Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro." *Steroids* 76 (2011): 607–15.
15. Wang, M.H., Baskin, L.S. "Endocrine disruptors, genital development, and hypospadias." *J Androl* 29 (2008): 499–505.
16. Coppola, P.T., Coppola, M. "Vaginal bleeding in the first 20 weeks of pregnancy." *Emerg Med Clin North Am* 21 (2003): 667–77.
17. Everett, C. "Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice." *BMJ* 315 (1997): 32–4.
18. Qureshi, N.S. "Treatment options for threatened miscarriage." *Maturitas* 65 (2009): 35–41.
19. Weiss, J.L., Malone, F.D., Vidaver, J., et al. "Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study." *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004): 745–50.
20. Verma, S.K., Premi, H.K., Gupta, T.V., et al. "Perinatal outcome of pregnancies complicated by threatened abortion." *J Indian Med Assoc* 92 (1994): 364–5.
21. Arck, P.C., Rucke, M., Rose, M., et al. "Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women." *Reprod Biomed Online* 17 (2008): 101–13.
22. Aleman, A., Althabe, F., Belizan, J., Bergel, E. "Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage." *Cochrane Database Syst Rev* 2 (2005): CD003576.
23. Devaseelan, P., Fogarty, P.P., Regan, L. "Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage." *Cochrane Database Syst Rev* 5 (2010): CD007422.
24. Wahabi, H.A., Fayed, A.A., Esmaeil, S.A., Al Zeidan, R.A. "Progestogen for treating threatened miscarriage." *Cochrane Database Syst Rev* 12 (2011): CD005943.
25. Pandian, R.U. "Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience." *Maturitas* 65 (2009): 47–50.
26. Omar, M.H., Mashita, M.K., Lim, P.S., Jamil, M.A. "Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome." *J Steroid Biochem Mol Biol* 97 (2005): 421–5.
27. El-Zibdeh, M.Y., Yousef, L.T. "Dydrogesterone support in threatened miscarriage." *Maturitas* 65 (2009): 43–6.
28. Ehrenskjold, M.L., Bondo, B., Weile, F. "Treatment of threatened abortion with dydrogesterone." *129 Ugeskr Laeger* (1967): 1678–9.
29. Misto, A. "Experiences with 6-dehydro-retroprogesterone in the treatment of placental insufficiency." *Ann Obstet Gynecol Med Perinat* 89 (1967): 102–12.
30. Czajkowski, K., Sienko, J., Mogilinski, M., et al. "Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone." *Fertil Steril* 87 (2007): 613–8.
31. Carp, H. "A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage." *Gynecol Endocrinol* 28 (2012): 983–90.
32. Vincze, E., Molnar, G.B., Foldesi, I., Pal, A. "Treatment possibilities for threatened abortion using progesterone and progesterone-type drugs." *Magyar Noorvosok Lapja* 69 (2006): 281–4.
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Ectopic pregnancy and miscarriage. Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage (2012 Dec)." Available from: [https://www.nice.org.uk/guidance/cg154/resources/guidance-ectopic-pregnancy-and-miscarriage-pdf], last accessed Aug 24, 2015.
34. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. "Progesterone support of the luteal phase and in the first trimester. 13 A.D. Jul. Available from: [http://www.ranzcog.edu.au/doc/progesterone-support-of-the-luteal-phase-and-earlypregnancy.html], last accessed Aug 24, 2015.
35. Schindler, A.E., Carp, H., Druckmann, R., et al. "European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens." *Gynecol Endocrinol* 31 (2015): 447–9.
36. Arab, H., Alsofayan, H., Alharbi, A., et al. "The Saudi Obstetrics and Gynecological Society (SOGS) National Guidelines for the Prevention and Treatment of Miscarriage." *Saudi J Obstet Gynecol* 15 (2014): 40–64.
37. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. "Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion." *Fertil Steril* 99 (2013): 63.
38. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. "The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline No. 17. 2011 Apr. Available from: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\_17.pdf], last accessed Aug 24, 2015.
39. Garrido-Gimenez, C., Alijotas-Reig, J. "Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management." *Postgrad Med J* 91 (2015): 151–62.
40. Jauniaux, E., Farquharson, R.G., Christiansen, O.B., Exalto, N. "Evidencebased guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage." *Hum Reprod* 21 (2006): 2216–22.
41. El-Zibdeh, M.Y. "Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion." *J Steroid Biochem Mol Biol* 97 (2005): 431–4.
42. MacDonald, R.R., Goulden, R., Oakey, R.E. "Cervical mucus, vaginal cytology and steroid excretion in recurrent abortion." *Obstet Gynecol* 40 (1972): 394–402.
43. Kumar, A., Begum, N., Prasad, S., et al. "Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial." *Fertil Steril* 102 (2014): 1357–63.
44. Ghosh, S., Chattopadhyay, R., Goswami, S., et al. "Assessment of subendometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study." *J Obstet Gynaecol Res* 40 (2014): 1871–6.
45. Carp, H. "A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage." *Gynecol Endocrinol* 31 (2015): 422–30.
46. Freedman, R.S., Berry, A. "Progesterone deficiency in pregnancy." *S Afr J Obstet Gynaecol* 46 (1970): 72–6.
47. Haas, D.M., Ramsey, P.S. "Progestogen for preventing miscarriage." *Cochrane Database Syst Rev* 10 (2013): CD003511.
48. El-Mashad, A.I., Mohamed, M.A., Farag, M.A., et al. "Role of uterine artery Doppler velocimetry indices and plasma adrenomedullin level in women with unexplained recurrent pregnancy loss." *J Obstet Gynaecol Res* 37 (2011): 51–7.
49. Coomarasamy, A., Williams, H., Truchanowicz, E., et al. "A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages." *N Engl J Med* 373 (2015): 2141–8.
50. Abbott B.V. Duphaston 10mg Film-Coated Tablets Summary of Product Characteristics; 2012.
51. Bulletti, C., de Ziegler, D., Flamigni, C., et al. "Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect." *Hum Reprod* 12 (1997): 1073–9.
52. Choi, T.Y., Lee, H.M., Park, W.K., et al. "Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: a comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases." *Obstet Gynecol Sci* 57 (2014): 518–25.
53. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion." *Fertil Steril* 103 (2015): 27–32.
54. Balasch, J., Vanrell, J.A., Marquez, M., et al. "Dehydrogesterone versus vaginal progesterone in the treatment of the endometrial luteal phase deficiency." *Fertil Steril* 37 (1982): 751–4.
55. Gidley-Baird, A.A., O'Neill, C., Sinovich, M.J., et al. "Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients: the effects of altered progesterone/estrogen ratios in humans and mice." *Fertil Steril* 45 (1986): 69–74.
56. van der Linden, M., Buckingham, K., Farquhar, C., et al. "Luteal phase support for assisted reproduction cycles." *Cochrane Database Syst Rev* 7 (2015): CD009154.
57. Kupferminc, M.J., Lessing, J.B., Amit, A., et al. "A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogesterone support following in-vitro fertilization and embryo transfer." *Hum Reprod* 5 (1990): 271–3.
58. Patki, A., Pawar, V.C. "Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone." *Gynecol Endocrinol* 23 (2007): 68–72.
59. Ganesh, A., Chakravorty, N., Mukherjee, R., et al. "Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study." *Fertil Steril* 95 (2011): 1961–5.

60. Salehpour, S., Tamimi, M., Saharkhiz, N.  
“Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial.” *Iran J Reprod Med* 11 (2013): 913–8.
61. Tomic, V., Tomic, J., Klaić, D.Z., et al.  
“Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial.” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 186 (2015): 49–53.
62. van der Linden, M., Buckingham, K., Farquhar, C., et al.  
“Luteal phase support for assisted reproduction cycles.” *Cochrane Database Syst Rev* 10 (2011): CD009154.
63. Podzolkova, N., Tatarchuk, T., Doshchanova, A., et al.  
“Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study.” *Gynecol Endocrinol* 2015, DOI: 10.3109/09513590.2015.1115832
64. Queisser-Luft, A.  
“Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977.” *Early Hum Dev* 85 (2009): 375–7.
65. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). MHRA UK Public Assessment Report. Efficacy of progestogens in the maintenance of early pregnancy in women with threatened miscarriage or recurrent miscarriage (Feb 2008). Available from: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/s-par/documents/websiteresources/con079333.pdf], last accessed Aug 24, 2015. [1]

### ПРИМЕНЕНИЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

**Fadi Ghazi Mirza**, отделение акушерства и гинекологии Медицинского центра Американского университета Бейрута, Ливан

**Ameet Patki**, Fertility Associates, Мумбай, Индия

**Claire Pexman-Fieth**, фармацевтическая компания Abbott GmbH & Co. KG, Людвигсхафен, Германия

Успешная имплантация ооцита и благоприятный исход беременности зависят от оптимального уровня прогестерона. Поэтому дефицит прогестерона, ассоциирующийся с бесплодием и выкидышем, обычно лечат с применением гестагенов, которые имитируют активность прогестерона. Одним из них является дидрогестерон – пероральный ретростероид, структура которого крайне схожа со структурой прогестерона, однако он имеет большую биодоступность и повышенную селективность к прогестероновым рецепторам.

Дидрогестерон был выпущен на рынок в 60-х годах XX столетия и широко используется во всем мире для лечения угрозы и рецидива выкидыша, а также для поддержания лютеиновой фазы в случае бесплодия. Также дидрогестерон одобрен для заместительной гормональной терапии и заболеваний, связанных или не связанных с беременностью, при которых наблюдается дефицит прогестерона.

Этот обзор описывает эффективность дидрогестерона в лечении угрозы и рецидива выкидыша, а также бесплодия из-за недостаточности лютеиновой фазы. В нем также обсуждаются данные клинических испытаний, оценивающих применение дидрогестерона при вспомогательных репродуктивных технологиях.

Проспективные клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы подтвердили, что дидрогестерон значительно улучшает исходы беременности у женщин с угрозой выкидыша или наличием выкидыша в анамнезе. Хотя такое использование еще не является зарегистрированным показанием, дидрогестерон столь же эффективен, как и вагинальный микронизированный прогестерон в поддержании лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Безопасность и переносимость дидрогестерона у беременных женщин была кратко рассмотрена с применением данных, которые подтвердили установленный благоприятный профиль «риск-польза».

Согласно данным последних систематических обзоров и мета-анализов, дидрогестерон превосходит вагинальный микронизированный прогестерон в лечении угрозы и рецидивов выкидышей. Учитывая эффективность дидрогестерона, а также его установленный благоприятный профиль «риск-польза», ожидаются более значительные потенциальные преимущества терапии дидрогестероном, которые в настоящее время изучаются в III фазе исследования для ведения пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, дидрогестерон, поддержание лютеиновой фазы, беременность, прогестаген, угроза выкидыша, рецидив выкидыша.

### ЗАСТОСУВАННЯ ДІДРОГЕСТЕРОНУ НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ

**Fadi Ghazi Mirza**, відділення акушерства і гінекології Медичного центру Американського університету Бейрута, Ліван

**Ameet Patki**, Fertility Associates, Мумбай, Індія

**Claire Pexman-Fieth**, фармацевтична компанія Abbott GmbH & Co. KG, Людвигсхафен, Німеччина

Успішна імплантація ооцита і успішний результат вагітності залежать від оптимального рівня прогестерону. Тому дефіцит прогестерону, який асоціюється з безпліддям і викиднем, зазвичай лікують із застосуванням гестагенів, які імітують активність прогестерону. Одним із них є дидрогестерон – пероральний ретростероїд, структура якого вкрай схожа зі структурою прогестерону, однак він має вищу біодоступність і підвищену селективність до прогестеронових рецепторів.

Дидрогестерон був випущений на ринок в 60-х роках XX століття і широко використовується в усьому світі для лікування загрози і рецидиву викидня, а також для підтримки лютеїнової фази в разі безпліддя. Також дидрогестерон схвалений для замісної гормональної терапії і захворювань, пов'язаних або не пов'язаних з вагітністю, при яких спостерігається дефіцит прогестерону.

Цей огляд описує ефективність дидрогестерону в лікуванні загрози і рецидиву викидня, а також безпліддя через недостатність лютеїнової фази. У ньому також обговорюються дані клінічних випробувань, що оцінюють застосування дидрогестерону в допоміжних репродуктивних технологіях.

Проспективні клінічні випробування, систематичні огляди і мета-аналізи підтвердили, що дидрогестерон значно покращує результати вагітності в жінок із загрозою викидня або наявністю викидня в анамнезі. Хоча таке використання ще не є зареєстрованим показанням, дидрогестерон настільки ж ефективний, як і вагінальний микронізований прогестерон у підтримці лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій. Безпека і переносимість дидрогестерону у вагітних була коротко розглянута із застосуванням даних, які підтвердили встановлений сприятливий профіль «ризик-користь».

Згідно з даними останніх систематичних оглядів і мета-аналізів, дидрогестерон перевершує вагінальний микронізований прогестерон у лікуванні загрози і рецидивів викиднів. З огляду на ефективність дидрогестерону, а також його встановлений сприятливий профіль «ризик-користь», очікуються більш значні потенційні переваги терапії дидрогестероном, які в даний час вивчаються в III фазі дослідження з ведення пацієнток із недостатністю лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, дидрогестерон, підтримка лютеїнової фази, вагітність, прогестаген, загроза викидня, рецидив викидня.

### DYDROGESTERONE USE IN EARLY PREGNANCY

**Fadi Ghazi Mirza**, American University of Beirut Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Beirut, Lebanon

**Ameet Patki**, Fertility Associates, Mumbai, India

**Claire Pexman-Fieth**, Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany

Successful oocyte implantation and a favorable pregnancy outcome rely on optimal progesterone levels. Therefore, progesterone deficiencies associated with infertility and miscarriage have commonly been treated with progestogens that mimic the activity of progesterone. Among those is dydrogesterone, an oral retrosteroid with a structure closely related to that of progesterone yet with a greater bioavailability and higher selectivity for the progesterone receptor.

Dydrogesterone has been marketed since the 1960s and has been extensively used worldwide for the treatment of threatened miscarriage and recurrent miscarriage, as well as for luteal phase support in the setting of infertility. Additionally, dydrogesterone is approved for hormone replacement therapy, as well as pregnancy and non-pregnancy-related conditions where there is a progesterone deficiency.

This review describes the efficacy of dydrogesterone for the treatment of threatened and recurrent miscarriage, and infertility due to luteal phase insufficiency. Data from clinical trials evaluating dydrogesterone in assisted reproductive technology are also discussed.

Prospective clinical trials, systematic reviews and meta-analyses have demonstrated that dydrogesterone significantly improves pregnancy outcomes in women with threatened miscarriage or with a history of miscarriage. Although this is not yet a registered indication, dydrogesterone was as effective as vaginal micronized progesterone for luteal phase support in the setting of assisted reproductive technology. The safety and tolerability of dydrogesterone treatment in pregnant women are also briefly addressed and the data support a well-established and favorable risk-benefit profile.

According to recent systematic reviews and meta-analyses, dydrogesterone appears to be superior to vaginal micronized progesterone for the treatment of threatened miscarriage and with a history of miscarriage. Given its effectiveness as well as its well-established and favorable risk-benefit profile, wider potential benefits of dydrogesterone therapy (currently being investigated in phase III studies for insufficiency of the luteal phase in assisted reproductive technology) are highly anticipated.

**Keywords:** assisted reproductive technology, dydrogesterone, luteal phase support, pregnancy, progestogen, threatened miscarriage, recurrent miscarriage.