

О ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА*

Проблема невынашивания беременности (НБ) очень актуальна в настоящее время и нарастает с каждым днем. Тенденция к позднему планированию первой беременности в возрасте после 30–35 лет, увеличение количества беременностей, полученных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), сложная экологическая обстановка, стресс – все эти факторы способствуют повышению частоты осложнений беременности, в первую очередь – НБ [1].

Социальная значимость проблемы НБ увеличилась при пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), поскольку, с одной стороны, беременные представляют собой группу риска вследствие повышения вероятности развития синдрома системного воспалительного ответа, септического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоэмболических осложнений, катастрофического антифосфолипидного синдрома и т. п., являющихся осложнениями COVID-19; с другой стороны, в условиях карантинных мер и повышенной нагрузки на систему здравоохранения значительно снижена доступность медицинской помощи [2, 3].

Мы вынуждены констатировать, что на этом фоне проблема НБ стала поводом для действий, вызывающих вопросы с позиции этики, похожих на попытку введения в заблуждение и манипуляций сознанием врачей.

Представители коллектива авторов, как и многие практикующие врачи, в период пандемии COVID-19 получили на свои электронные почтовые адреса и мессенджеры телефонов информацию, которую склонны расценить как содержащую искаженные или неполные сведения, зачастую с некорректными попытками сопоставления различных исследований и фактов. Содержание рассылок похоже на рекламные материалы, подвергающие сомнению эффективность и безопасность применения микронизированного прогестерона (МП) в акушерско-гинекологической практике.

Подобная представляемая посредством широкого распространения в сети Интернет, через мессенджеры и на некоторых образовательных мероприятиях, информация может явиться поводом для подрыва доверия вра-

чей и пациентов к МП, дезориентировать специалистов здравоохранения, сужая возможности терапевтического выбора и, по сути, препятствуя назначению адекватной терапии.

Данная ситуация вызывает беспокойство и возмущение со стороны профессионального врачебного сообщества. В сложных демографических условиях, сложившихся в настоящее время в России, любое предвзятое манипулирование данными в области терапии патологии беременности должно являться абсолютно недопустимым.

Целью нашего письма в редакцию является прояснение вопросов, возникающих при назначении МП в акушерско-гинекологической практике.

МП используется с целью предупреждения невынашивания на ранних и поздних сроках беременности уже около 40 лет в различных странах мира, в последние десятилетия включая и Россию. Среди всех гестагенов он имеет внушительную доказательную базу в отношении эффективности по ряду терапевтических направлений и подтвержденный в плацебо-контролируемых исследованиях профиль безопасности. МП изучен в самых крупных клинических исследованиях за всю историю гестагенов [4–6], входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [7], его клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности по зарегистрированным показаниям подтверждены многолетней рутинной клинической практикой его применения. МП продемонстрировал свою высокую эффективность, в частности, в снижении частоты преждевременных родов в таких регионах Российской Федерации, как Московская, Ярославская и другие области. На сегодняшний день это единственный гестаген в России, который может назначаться не только на ранних сроках, но и во второй половине беременности до 34 нед по зарегистрированным показаниям. В связи с этим МП входит в различные рекомендации российских и международных врачебных и научных сообществ, протоколы и стандарты лечения, включая Клинические рекомендации «Нормальная беременность» (сопроводительное письмо МЗ РФ 15-4/368-07 от 13.02.2020) [8], «Преждевременные роды» [9], Протокол терапии «Женское



А.Д. МАКАЦАРИЯ

д. мед. н., академик Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ»; вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: 0000-0001-7415-4633

Д.К. ДИ РЕНЦО

профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ», г. Москва, РФ; профессор, директор Центра пренатальной и репродуктивной медицины Университета г. Перуджа, Италия; почетный генеральный секретарь Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)
ORCID: 0000-0003-4467-240X

Д. РИЦЦО

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ», г. Москва, РФ; профессор, директор департамента перинатологии, Римский университет Тор Вергата, г. Рим, Италия
ORCID: 0000-0002-5525-4353

и другие авторы

* Письмо в редакцию журнала «Акушерство, Гинекология и Репродукция», опубликованное в Т. 14, № 3, 2020, с. 374–383.

DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.171

бесплодие» (сопроводительное письмо 15-4/И/2-1913 от 05.03.2019) [10], Клинические рекомендации «Истмико-цервикальная недостаточность» [11], «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» [12] и др.

Наличие многочисленных опубликованных результатов исследований МП не позволяет усомниться в эффективности его применения при различных патологиях беременности.

Особого внимания заслуживает исследование PRISM (PRogesterone In Spontaneous Miscarriage) – самое крупное исследование наивысшего методологического качества в истории гестагенов, не имеющее аналогов в мире (с участием 4150 пациентов), поставившее перед собой задачу определения живорождения в качестве первичной конечной точки при терапии вагинальным МП пациенток с угрозой выкидыша при наличии кровотечения в ранние сроки беременности [6]. Здесь интерес представляет анализ по подгруппам. В исследовании и последующем в январе 2020 г. мета-анализе было показано достоверное повышение частоты живорождения в подгруппах пациенток, получавших вагинальный МП, как при спонтанном выкидыше (с одним и более выкидышами в анамнезе, относительный риск (ОР) 1,09, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,15; $p = 0,01$), так и при привычном НБ (3 и более выкидышей в анамнезе, ОР 1,28, 95% ДИ 1,08–1,51; $p = 0,004$) [6, 13]. Субанализ по подгруппам в зависимости от сроков начала лечения показал тенденцию к большей частоте сохранения беременности и увеличению показателя живорождения при старте терапии угрозы выкидыша в сроки 6–9 нед гестации, причем вне зависимости от анамнеза предшествующих потерь [6]. Это имеет и биологическую обусловленность, так как потери ранее 6–7 нед беременности наиболее часто связаны с генетическими аномалиями (хромосомными дефектами) плода, где гестагены бессильны [14].

Клинически важным также является факт, что группа пациенток с угрозой НБ в 6–9 нед гестации – самая многочисленная: 57% всей популяции исследования [6]. Стоит отметить, что исследований с первичной конечной точкой рождения живым плодом на сроке более 34 нед гестации не имеет ни один другой гестаген, представленный в России.

Существуют и данные исследований, проводящих прямое сравнение эффективности применения МП и других гестагенов (в частности, дидрогестерона) в терапии угрожающего выкидыша [5, 15, 16]. Стоит отметить, что проведение подобного типа сравнения различных препаратов возможно только в рамках одного и того же исследования, когда критерии включения и исключения в группы сравнения являются едиными, а сами группы – однородными по количественному и качественному составу участников. Попытки же сравнения данных одного исследования с результатами другого исследования с иным дизайном являются некорректными с позиции методологического подхода международного научного сообщества и преднамеренно могут ввести в заблуждение сотрудников здравоохранения, препятствуя принятию верного решения в терапевтическом подходе.

Наглядным валидным примером сравнения гестагенов, которому можно доверять, являются результаты российского исследования, включившего более 1200 пациенток с угрозой спонтанного выкидыша [5]. Результаты показали

равную эффективность МП и дидрогестерона как в отношении показателя купирования кровянистых выделений, так и в отношении сохранения беременности (при угрозе выкидыша использовалась стартовая доза Утрожестана 600 мг/сутки) [5]. Другое рандомизированное контролируемое исследование прямого сравнения эффективности МП и дидрогестерона в терапии спонтанного выкидыша, включившее 141 пациентку, также подтвердило отсутствие различий между терапевтическими группами как по частоте прерываний беременности, так и по скорости купирования кровяных выделений из половых путей [15].

К такому же выводу ранее пришли авторы рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования в параллельных группах МП и дидрогестерона с двойной имитацией, где также однозначно была продемонстрирована равная эффективность этих двух гестагенов в терапии спонтанного выкидыша [16].

Итак, прямых сравнительных исследований, демонстрирующих превосходство в эффективности одного гестагена над другим в терапии спонтанного выкидыша, проведенный научный поиск не выявил. Таким образом, нет оснований делать выводы о превосходящей эффективности в пользу какого-либо одного препарата на ранних сроках, и следует считать эффективность МП и дидрогестерона в терапии спонтанного выкидыша равной, пока не будет доказано иное в прямом сравнительном исследовании.

Целесообразность использования МП, в частности, Утрожестана (в большинстве перечисленных исследований изучался именно этот препарат) на поздних сроках в предупреждении преждевременных родов у пациенток группы высокого риска (укорочение шейки матки, преждевременные роды в анамнезе) также подтверждена на самом высоком доказательном уровне и не вызывает сомнений. Применение 200 мг вагинального прогестерона у целевой категории пациенток способствует снижению риска преждевременных родов [17–20]. У женщин с укорочением шейки матки менее 25 мм вагинальный прогестерон ассоциировался со статистически значимым снижением риска преждевременных родов < 33 нед гестации на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,47–0,81), а также респираторного дистресс-синдрома новорожденных, суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности. На сегодня также доказано положительное действие МП для снижения риска преждевременных родов и у женщин с двойней и укорочением шейки матки менее 25 мм [21]. Гайдлайны Европы, США, России и других стран по профилактике преждевременных родов рекомендуют применение вагинального прогестерона в группе риска этого осложнения [9, 22–25].

Безопасность применения МП подтверждена результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований с участием тысяч беременных во всем мире [6, 26–29]. Эти доказательства благоприятного профиля безопасности послужили поводом обозначения этого факта в различных международных и российских рекомендациях [9, 24–30]. Таким образом, МП можно считать препаратом для применения во время беременности с доказанным профилем безопасности.

Стоит заметить, что различные гестагенные препараты обладают неодинаковым уровнем безопасности [31, 32], который, безусловно, должен максимально внимательно изучаться. Например, синтетические гестагены, включая дидрогестерон и 17-гидроксипрогестерон, имеют отличную от эндогенного прогестерона химическую структуру, фармакодинамику и фармакокинетику, и соответственно различный профиль безопасности. На эти аспекты обращают внимание и международные организации. В частности, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) в своем руководстве 2019 г. рекомендует прогестерон для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ (сила рекомендаций – strong) [30]. Рекомендации для дидрогестерона носят условный характер. ESHRE объясняет свою позицию, представленную в руководстве, разницей молекулы синтетического гестагена в сравнении с прогестероном для организма и отсутствием достаточных данных о безопасности дидрогестерона для плода. Кроме того, в последние годы накапливаются сигналы возможного негативного влияния на плод в отношении синтетических гестагенов [33–36]. В связи с этим необходимо максимально внимательно подходить к изучению вопросов

безопасности любого препарата, особенно применяемого во время беременности, так как безопасность лечения является основополагающим фактором в терапии. Более того, безопасность любого лечения в акушерстве имеет даже больший приоритет, чем вопросы эффективности.

Безусловно, каждый специалист здравоохранения должен руководствоваться в своей практике только проверенными данными, отраженными в заслуживающих доверия первоисточниках – рецензируемых научных журналах, российских и международных рекомендациях профессиональных сообществ, стандартах и протоколах лечения. Использование любого лекарственного препарата допустимо только в рамках показаний и способов использования, надежно проверенных и описанных в инструкциях по медицинскому применению. И конечно, интересы пациента являются приоритетными в нашей деятельности независимо от любых внешних факторов, чем мы и призываем руководствоваться каждого специалиста здравоохранения. □

Статья предоставлена компанией Besins Healthcare Distribution FZ-LLC

Список литературы можно найти в оригинальной публикации по адресу:

<https://www.gynecology.su/jour/article/view/783?locale>

О ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА

А.Д. Макацария, д. мед. н., академик Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ»; вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, г. Москва, РФ

Д.К. Ди Ренцо, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ», г. Москва, РФ; профессор, директор Центра пренатальной и репродуктивной медицины Университета г. Перуджа, Италия; почетный генеральный секретарь Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)

Д. Риццо, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ», г. Москва, РФ; профессор, директор департамента перинатологии, Римский университет Тор Вергата, г. Рим, Италия

и другие авторы

Проблема невынашивания беременности имеет высокую социальную значимость, особенно в период пандемии COVID-19. Между тем специалисты здравоохранения столкнулись с информационной кампанией против применения микронизированного прогестерона при невынашивании, которая, с точки зрения авторов публикации, имеет признаки предвзятой манипуляции данными и может дезориентировать практикующих врачей.

В публикуемом письме приведена объективная информация по накопленным научным данным об эффективности и безопасности гестагенов. Авторы призывают специалистов здравоохранения пользоваться для принятия решений заслуживающими доверия независимыми первоисточниками, которыми являются оригинальные статьи в рецензируемых научных журналах, клинические рекомендации профессиональных сообществ, стандарты и протоколы лечения.

Ключевые слова: гестагены, прогестерон, дидрогестерон, невынашивание беременности, доказательная база.

ПРО ДОКАЗОВУ БАЗУ МІКРОНІЗОВАНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

О.Д. Макацарія, д. мед. н., академік Російської академії наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Клінічного інституту дитячого здоров'я ім. Н.Ф. Філатова ФДАОУ ВО «Перший Московський державний медичний університет ім. І.М. Сеченова МОЗ РФ»; віце-президент Російського товариства акушерів-гінекологів, м. Москва, РФ

Д.К. Ді Ренцо, професор кафедри акушерства і гінекології Клінічного інституту дитячого здоров'я ім. Н.Ф. Філатова ФДАОУ ВО «Перший Московський державний медичний університет ім. І.М. Сеченова МОЗ РФ», м. Москва, РФ; професор, директор Центру пренатальної та репродуктивної медицини Університету м. Перуджа, Італія; почесний генеральний секретар Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO)

Д. Ріццо, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології Клінічного інституту дитячого здоров'я ім. Н.Ф. Філатова ФДАОУ ВО «Перший Московський державний медичний університет ім. І.М. Сеченова МОЗ РФ», м. Москва, РФ; професор, директор департаменту перинатології, Римський університет Тор Вергата, м. Рим, Італія

та інші автори

Проблема невиношування вагітності має високу соціальну значимість, особливо в період пандемії COVID-19. Тим часом фахівці охорони здоров'я зіткнулися з інформаційною кампанією проти застосування микронизованого прогестерону при невиношуванні, яка, з погляду авторів публікації, має ознаки упередженої маніпуляції даними і може дезорієнтувати практикуючих лікарів.

В опублікованому листі наведена об'єктивна інформація щодо накопичених наукових даних про ефективність і безпеку гестагенів. Автори закликають фахівців охорони здоров'я користуватися для прийняття рішень незалежними першоджерелами, що заслуговують на довіру, якими є оригінальні статті в рецензованих наукових журналах, клінічні рекомендації професійних співтовариств, стандарти і протоколи лікування.

Ключові слова: гестагени, прогестерон, дидрогестерон, невиношування вагітності, доказова база.

REGARDING THE EVIDENCE-BASED USE OF MICRONIZED PROGESTERONE

A.D. Makatsariya, MD, professor, academician of RAS, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University; vice-president of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Moscow, Russia

G.C. Di Renzo, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; director of the Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Italy; Honorary Secretary General of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

G. Rizzo, MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Tor Vergata University of Rome, Rome, Italy

and other authors

An issue of habitual miscarriage poses a high social importance especially during COVID-19 pandemic. Meanwhile, healthcare workers faced a mass media campaign against using micronized progesterone upon habitual miscarriage, which, as viewed by publication authors, displays signs of prejudiced data manipulation and may disorient practitioners.

Authors of published letter provide objective information on accumulated data regarding gestagens efficacy and safety. They invoke healthcare professionals to make decisions deserving independent primary source trust presented by original scientific papers published in peer-reviewed journals, clinical recommendations proposed by professional medical communities as well as treatment standards and protocols.

Keywords: gestagens, progesterone, dydrogesterone, habitual miscarriage, evidence base.