

ПРОТОКОЛ NICE «ЕКТОПІЧНА ВАГІТНІСТЬ І ВИКИДЕНЬ»: НОВІ ЗМІНИ ТА ЗНАЧУЩІСТЬ ДЛЯ КЛІНІЦИСТА

ОГЛЯДОВИЙ ПРЕСРЕЛІЗ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.48-52>

Підбиваючи підсумки року, окрему увагу хочеться приділити достроковому оновленню клінічних рекомендацій «Ектопічна вагітність і викидень» Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) (рис. 1) [1].

Ця подія є результатом величезної роботи, виконаної групою вчених, дослідників та експертів із вивчення викиднів у різних країнах світу. Завдяки їхнім зусиллям за останні кілька років отримано докази найвищого рівня, які дозволили розставити крапки над «і» в багаторічній полеміці щодо доцільності застосування прогестагенів при загрозовому викидні.

З огляду на істотний внесок генетичних чинників (а саме анеуплоїдії) у патогенез ранніх втрат вагітності, а також відсутність якісних даних щодо ефективності терапевтичних методів лікування загрозового викидня у Великій Британії та низці інших європейських країн, клінічні настанови донедавна рекомендували акушерам-гінекологам дотримуватися очікувальної тактики щодо пацієнток цієї групи. Викидню дозволяли статися, рекомендуючи жінці просто спробувати завагітніти ще раз. Тільки після трьох викиднів

жінка здобувала право на ретельне обстеження та консультативну допомогу.

Ситуація почала змінюватися лише 2019 р., коли в престижному медичному виданні The New England Journal of Medicine були опубліковані результати великомасштабного мультицентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (РКД) PRISM (PRogesterone In Spontaneous Miscarriage) з вивчення впливу прогестерону на результати вагітності у жінок із вагінальною кровотечею (таблиця) [2]. Спонсорами цього дослідження з якісним дизайном та ретельно розробленим планом статистичного аналізу виступили Бірмінгемський університет (University of Birmingham) та Національний центр із вивчення викиднів Tommy's Великої Британії (Tommy's National Centre for Miscarriage Research).

Вперше в історії вивчення цього питання було організовано РКД за участю 4153 пацієнток та з оцінюванням живонародження як первинної кінцевої точки.

Використовуючи доступ до величезного масиву даних, дослідники блискуче підтвердили гіпотезу про те, що **потенційні терапевтичні можливості прогестерону найвищі у жінок із попередніми викиднями в анамнезі** (рис. 2).



Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management

NICE guideline
Published: 17 April 2019
www.nice.org.uk/guidance/np126

У Великій Британії Національна служба охорони здоров'я схвалила прогестерон як препарат, що допомагає запобігти ризику викидня.

Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) рекомендував прогестерон жінкам, які страждають від кровотечі на ранніх термінах вагітності та мали в минулому хоча б 1 викидень.

Рисунок 1. Оновлення клінічних рекомендацій NICE «Ектопічна вагітність і викидень» (2021)

Таблиця. Дизайн дослідження PRISM [2]

Популяція пацієнтів	Загроза викидня в I триместрі (кров'янисті виділення зі статевих шляхів)
Досліджувана терапія	Мікронізований прогестерон (Утрожестан®) 400 мг вагінально 2 рази на добу до 16 тижнів вагітності
Група порівняння	Плацебо
Первинна кінцева точка	Живонародження після 34 тижнів вагітності
Розмір вибірки	4153 респонденти
Дослідницькі центри	48 (Велика Британія)
Спонсор дослідження	Бірмінгемський університет (Велика Британія)



Аналіз у підгрупах дослідження PRISM уперше показав, що для жінок з одним і більше попередніми викиднями та кровотечею зі статевих шляхів у поточній вагітності вагінальний прогестерон у дозі 800 мг/добу (в межах дослідження використовували препарат мікронізованого прогестерону в капсулах Утрожестан®, Besins Healthcare) є ефективним засобом, який підвищує шанс на народження живої дитини порівняно з плацебо (відносний ризик (BP) 1,09, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,03–1,15) (рис. 2) [3].

Виявилось, що для народження одного живого немовляти необхідно пролікувати вагінальним прогестероном 20 таких жінок, починаючи з моменту підтвердження вагінальної кровотечі та до 16 повних тижнів вагітності (number needed to treat (NNT) = 20, 95% ДІ 19–22) [3]. Проведене економічне оцінювання показало, що запропоноване лікування не пов'язане з будь-якими істотними фінансовими витратами і є економічно доцільним [4].

За оцінками експертів, лише у Великій Британії запропоноване лікування вагінальним прогестероном дозволить уникнути 8450 викиднів на рік. З огляду на це віцепрезидент Королівського коледжу акушерів та гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) доктор Пет О'Браєн зазначив: «Це лікування пропонує підвищення шансу на успішні пологи та є економічно доцільним... тому

ми сподіваємося, що NICE візьме до уваги результати цього важливого дослідження при наступному оновленні настанови» [5].

Дослідження PRISM мало великий суспільний резонанс у Великій Британії та за її межами. Різні ЗМІ активно використали цей привід, щоб привернути увагу до актуальної для всього суспільства проблеми, проте їхня роль не обмежилася лише цим. Згідно з опитуванням, проведеним серед акушерів-гінекологів Великої Британії, отримані в процесі дослідження PRISM наукові дані змінили не лише їхнє уявлення, а й щоденну практику (рис. 3).

Продовження історії відбулося у квітні 2021 р., коли журнал The Lancet опублікував на своїх сторінках серію із трьох статей з оглядом новітніх даних, що кидають виклик наявним помилковим твердженням щодо викидня. Професор Бірмінгемського університету та головний дослідник РКД PRISM доктор Аррі Кумарасамі та співавтори закликають до повного переосмислення принципів консультування і надання медичної допомоги жінкам із викиднями. Запропонована нова модель передбачає, що надання пацієнткам інформаційної підтримки, медичної допомоги та рекомендацій щодо ведення майбутніх вагітностей має здійснюватися вже після першого викидня. Якщо стається другий викидень, жінці слід запропонувати запис до спеціалізованої клініки з метою проведення повного аналізу крові та тестів



Рисунок 2. Що більша кількість попередніх викиднів, то ефективніше працює мікронізований прогестерон (МП) у жінок із кровотечами на ранніх термінах вагітності (із загрозованим викиднем)

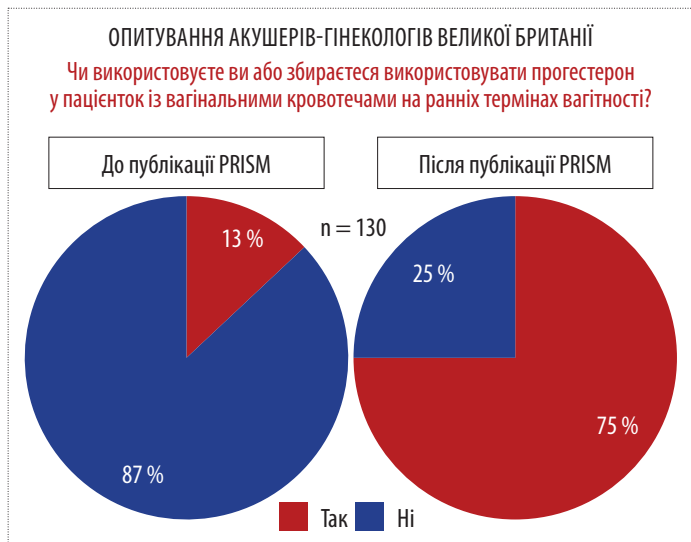


Рисунок 3. Результати опитування акушерів-гінекологів Великої Британії

для оцінювання функції щитовидної залози; ці пацієнтки мають право на додаткову підтримку та проведення раннього УЗД при подальших вагітностях. Після трьох викиднів пацієнтці мають бути запропоновані додаткові аналізи, зокрема генетичне тестування та УЗД органів малого таза. Ця модель принципово відрізняється від наявної та значно краще відображає фізичні й емоційні потреби жінки, яка пережила викидень.

І знову ЗМІ підхопили ініціативу, пропонуючи своїй аудиторії актуальні відеовиступи за участю професора Аррі Кумарасамі.

А як же справи з лікуванням? Які терапевтичні схеми ми можемо запропонувати пацієнткам із загрозованим викиднем сьогодні?

Важливою подією 2021 р. стала публікація Кокранівського огляду та метааналізу «Прогестагени в запобіганні викидням» [6]. Найактуальніші дані: 7 РКД за участю 5682 жінок. Пацієнтки з діагностованою кровотечею на ранніх термінах вагітності або з наявністю трьох і більше попередніх викиднів в анамнезі, які перебувають в умовах стаціонару.

4 дослідження, присвячені запобіганню загрозованому викидню, відповідали критеріям Кокранівського співтовариства. Досліджувані прогестагени – вагінальний мікронізований прогестерон, пероральний мікронізований прогестерон, пероральний дидрогестерон.

Єдине втручання, яке підтвердило свою ефективність у підвищенні живонародження порівняно з плацебо, – вагінальний прогестерон для жінок з одним або кількома викиднями в анамнезі та кровотечею зі статевих шляхів на ранніх термінах (BP 1,08, 95% ДІ 1,02–1,15, докази високого рівня достовірності).

Безпека мікронізованого прогестерону для здоров'я новонароджених підтверджена результатами РКД із найвищим рівнем доказовості [2, 13–17].

Щодо інших прогестагенів (зокрема перорального дидрогестерону), для опису яких автори огляду використовують термін «альтернативні», на сьогодні існує невизначеність стосовно їхньої ефективності та безпеки для лікування як загрозованих, так і звичного викидня [6].

Дидрогестерон є синтетичним прогестиним, структура якого істотно відрізняється від ендogenous прогестерону, тому фахівці вказують на необхідність доведення коротко- і довгострокової безпеки використання препарату як пріоритетного [7–9].

Систематичний огляд та метааналіз Li et al. (2020) щодо впливу прогестогенів у жінок із загрозованим викиднем зазначає, що «наявних натепер доказів недостатньо для твердих висновків про безпеку дидрогестерону на ранніх термінах вагітності» [10]. Також на сторінках декількох авторитетних рецензованих журналів містяться дані про певні проблеми щодо безпеки дидрогестерону [8, 11, 12].

Отже, беручи до уваги, що на момент перегляду не було жодних доказів переваги будь-яких інших препаратів або доз прогестерону, комітет NICE схвалив внесення змін у цьому варіанті. Протокол «Ектопічна вагітність і викидень» оновлено у 2019 р., усі зміни внесені з огляду на вкрай високу їхню значущість для клінічної практики (рис. 4).

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- NICE. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE Guideline (24th November 2021). Available from: [https://www.nice.org.uk/guidance/ng126].
- Coomarasamy, A., Devall, A.J., Cheed, V., et al. "A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy (PRISM)." *N Engl J Med* 380 (2019): 1815–24.
- Devall, A.J., Coomarasamy, A. "Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 69 (2020): 30–9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002
- Okeke Ogwulu, C.B., et al. "The cost-effectiveness of progesterone in preventing miscarriages in women with early pregnancy bleeding: an economic evaluation based on the PRISM trial." *BJOG* 127.6 (2020): 757–67.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Progesterone could prevent 8,450 miscarriages a year, finds new research (31 Jan 2020). Available from: [https://www.rcog.org.uk/en/news/progesterone-could-prevent-8450-miscarriages-a-year-finds-new-research/].
- Devall, A.J., Papadopoulos, A., Podesek, M., et al. "Progestogens for preventing miscarriages: a network meta-analysis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4.4 (2021): CD013792.
- Coomarasamy, A., et al. "Sporadic miscarriage: effective care to provide evidence." *The Lancet* 397.10285 (2021): 1668–74.
- Koren, G., Barer, Y., Kaplan, Y.C. "Fetal safety of medications used in treating infertility." *Expert Rev Clin Pharmacol* 13.9 (2020): 991–1000. DOI: 10.1080/17512433.2020.1803738
- Devall, A., Gallos, I., Khalaf, Y., et al. "Re: Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. (First comment on BJOG-19-1550.R1)." *Authorea* May 22 (2020). DOI: 10.22541/au.159015493.35679779
- Li, L., Zhang, Y., Tan, H., et al. "Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis." *BJOG* 127.9 (2020): 1055–63.
- Zaqout, M., et al. "Association between oral intake of dydrogesterone during early pregnancy and congenital heart disease: a case-control study." *Lancet* 390.8 (2017). DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32059-7
- Malherbe, J., Garas, G., Khor, T., MacQuillan, G. "Delayed fulminant hepatic failure from dydrogesterone-related in vitro fertilization therapy requiring liver transplantation during pregnancy." *Am J Case Rep* 21 (2020): e925690.
- Rode, L., et al. "Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone." *Ultrasound Obstet Gynecol* 38 (2011): 272–80.
- Fronseca, E.B., et al. "Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix." *N Engl J Med* 357 (2007): 462–9.
- Norman, J.E., et al. "Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial." *Lancet* 387.10033 (2016): 2106–16.
- Rehal, A., et al. "Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial." *AJOG* 224.1 (2021): 86E1–86E19.
- Coomarasamy, A., et al. "A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages." *NEJM* 373 (2015): 2141–48.

Утрожестан®

оригінальний
ідентичний ендогенному
прогестерон

НОВА СТОРІНКА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ В ТЕРАПІЇ ВИКИДНІВ

- Достовірно підвищує ймовірність народження живої дитини у вагітних з вагінальними кровотечами на ранніх термінах, які мають 1 і більше попередніх викиднів^[1]
- Безпека для плода при застосуванні в I триместрі підтверджена результатами плацебо-контрольованих РКД (PROMISE і PRISM)^[2,3]
- Наступність зберігаючої терапії до 36 тижнів у пацієток груп ризику^[4]



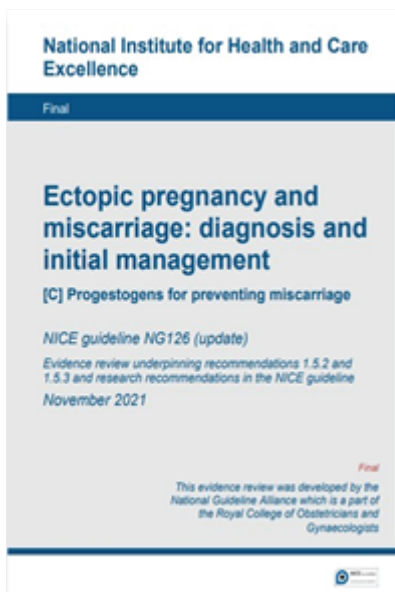
УТРОЖЕСТАН®. Форма випуску та склад: капсули по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14. Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїновій недостатності (дизовуляція, підтримка лютеїнової фази під час підготовки до екстракорпорального запліднення, програма донації яйцеклітин); профілактика звичного викидня або загрози спонтанного викидня при недостатності лютеїнової фази. Передменструальний синдром; порушення менструального циклу (дизовуляція, ановуляція); фіброзно-кістозна мастопатія; передклімактеричний період; замісна гормонотерапія у менопаузі (у поєднанні з естрогенною терапією); безплідність при недостатності лютеїнової фази.; загроза перетягнутих пологів. Профілактика передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки або у жінок з наявністю передчасних пологів в анамнезі. Протипоказання: тяжкі порушення функцій печінки; алергія на будь-який компонент препарату. Побічна дія: зміна менструального циклу, аменорея, кровотечу в середині циклу, головний біль.

УТРОЖЕСТАН®
Оригінальний мікронізований прогестерон
Один прогестерон
на всю вагітність

* Для жінок групи ризику

1. Coomarasamy et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am J Obstet Gynecol 2020
2. Coomarasamy A. et al. N Engl J Med 2015; 373: 2142-2148
3. Coomarasamy A. et al. N Engl J Med 2019; 380:1815-1824
4. Інструкція по медичному застосуванню препарату Утрожестан, РП UA/2651/01/01 та UA.2651/01/02 від 02.01.2019

ЛІКУВАННЯ НЕПЛІДНОСТІ ТА ВАГІТНІСТЬ



24 листопада Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) вніс зміни до клінічного протоколу «Ектопічна вагітність і викидень» від 2019 р. з огляду на їхню вкрай високу значущість

- Вагінальний прогестерон продемонстрував важливу перевагу щодо результату живонародження в підгрупі жінок з одним і більше викиднями в анамнезі й вагінальною кровотечею на ранніх термінах вагітності.
- Немає жодних доказів користі інших препаратів або доз прогестерону.

1.5 Менеджмент невиношування Загроза викидня

1.5.1 Порадьте жінці з підтвердженою внутрішньоматковою вагітністю і серцебиттям плода, яка має вагінальну кровотечу, але не має в анамнезі викиднів, таке:

- якщо кровотеча посилюється або триває понад 14 днів, необхідно продовжити подальше обстеження;
- якщо кровотеча припиняється, слід дотримуватися звичайного допологового догляду (2012 р., зі змінами 2021 р.).

1.5.2 Рекомендуйте вагінальний мікронізований прогестерон по 400 мг двічі на добу жінкам із внутрішньоматковою вагітністю, підтвердженою УЗД, і вагінальною кровотечею та наявністю хоча б одного викидня в анамнезі (2021).

1.5.3 Якщо серцебиття плода підтверджено, продовжити застосування прогестерону до 16-го повного тижня вагітності (2021).

Станом на листопад 2021 р. це є off-label (поза інструкцією до застосування) призначення вагінального мікронізованого прогестерону.

Рисунок 4. Нові клінічні рекомендації NICE (2021) щодо ведення пацієнок із загрозовим викиднем

Матеріал наданий компанією Besins Healthcare Distribution FZ-LLC 

ПРОТОКОЛ NICE «ЕКТОПІЧНА ВАГІТНІСТЬ І ВИКИДЕНЬ»: НОВІ ЗМІНИ ТА ЗНАЧУЩІСТЬ ДЛЯ КЛІНІЦИСТА Об'явлений прес-реліз

Метою цієї публікації є узагальнення актуальних даних про ефективність прогестагенів у пацієнок із загрозовим викиднем (вагінальною кровотечею в I триместрі вагітності) та огляд оновлених клінічних рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) щодо ведення цієї категорії пацієнок.

Відповідно до висновку експертів Кокранівського співтовариства й оновлених клінічних рекомендацій NICE 2021 р., вагінальний прогестерон у дозі 800 мг/добу – єдине втручання, яке підтвердило свою ефективність у підвищенні частоти живонародження порівняно з плацебо в жінок з одним або кількома викиднями в анамнезі та кровотечею зі статевих шляхів на ранніх термінах (відносний ризик 1,08, 95% довірчий інтервал 1,02–1,15, докази високого рівня достовірності). При підтвердженні серцебиття плода це лікування має бути продовжено до 16 повних тижнів вагітності.

Існує невизначеність щодо ефективності та безпеки інших прогестагенів (зокрема дидрогестерону) для лікування як загрозового, так і звичного викидня. Також немає доказів ефективності будь-яких інших форм або доз прогестерону в пацієнок із загрозою викидня.

Ключові слова: Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії, клінічні рекомендації, викидень, прогестерон.

NICE GUIDELINE “ECTOPIC PREGNANCY AND MISCARRIAGE”: NEW CHANGES AND IMPORTANCE FOR THE CLINICIST Review press release

The purpose of this publication is to summarize the current data on the effectiveness of progestogens in patients with threatened miscarriage (vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy) and to review the updated UK National Institute for Health and Care Excel (NICE) clinical guidelines on ectopic pregnancy and miscarriage.

In accordance with the opinion of the Cochrane Society experts and the updated NICE clinical guidelines for 2021, vaginal progesterone at a dose of 800 mg/day is the only intervention that has been shown to be effective in increasing live births compared to placebo for women with one or more previous miscarriages and early vaginal bleeding (relative risk 1.08, 95% confidence interval 1.02–1.15, high certainty evidence). Upon confirmation of fetal heartbeat, this treatment should be extended until 16 weeks of gestation.

There is still uncertainty over the effectiveness and safety of alternative progestogen treatments (as dydrogesterone) for threatened and recurrent miscarriage. There is also no evidence of benefit of any other preparations or doses of progesterone in patients at risk of miscarriage.

Keywords: UK National Institute for Health and Care Excellence, clinical guidelines, miscarriage, progesterone.

ПРОТОКОЛ NICE «ЕКТОПІЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ И ВЫКИДЫШ»: НОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ КЛИНИЦИСТА Обзорный пресс-релиз

Целью этой публикации является обобщение актуальных данных об эффективности прогестагенов у пациенток с угрожающим выкидышем (влагалищным кровотечением в I триместре беременности) и обзор обновленных клинических рекомендаций Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) по ведению данной категории пациенток.

Согласно выводу экспертов Кокрановского сообщества и обновленным клиническим рекомендациям NICE 2021 г., вагинальный прогестерон в дозе 800 мг/сут – единственное вмешательство, подтвердившее свою эффективность в повышении частоты живорождения по сравнению с плацебо у женщин с одним или несколькими выкидышами в анамнезе и кровотечением из половых путей на ранних сроках (относительный риск 1,08, 95% доверительный интервал 1,02–1,15, доказательства высокого уровня достоверности). При подтверждении сердцебиения плода это лечение должно быть продлено до 16 недель беременности.

Существует неопределенность относительно эффективности и безопасности других прогестагенов (в том числе дидрогестерона) для лечения как угрожающего, так и привычного выкидыша. Также нет доказательств эффективности других форм или доз прогестерона у пациенток с угрозой выкидыша.

Ключевые слова: Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании, клинические рекомендации, выкидыш, прогестерон.