

ПРОГЕСТАГЕНИ ПРИ ВАГІТНОСТІ ВИСОКОГО РИЗИКУ ЩО МИ ЗНАЄМО СЬОГОДНІ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.22-28>

Н.Ю. ПЕДАЧЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-0821-2943

Н.П. ГОНЧАРУК

д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, директорка КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7207-3696

Е.Ф. ЧАЙКІВСЬКА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, головний позаштатний спеціаліст з дитячої та підліткової гінекології Львівської області, м. Львів
ORCID: 0000-0002-9150-1497

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Контакти:

Педаченко Наталія Юріївна
НУОЗУ ім. П.Л. Шупика,
кафедра акушерства, гінекології та перинатології
02000, Київ, Дорогожицька, 9
Тел.: +38 (044) 285-04-24
Email: clivcnv@gmail.com

НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, невиношування вагітності (НВ) визначається як вигнання/екстракція ембріона або плода на терміні < 22 тижнів гестації або завважки < 500 г [1]. НВ є значущою проблемою світового масштабу: щорічно у світі відбувається 23 млн викиднів, що означає 44 втрати вагітності щохвилини; загальний ризик викидня становить 15,3% від усіх вагітностей [2]. Втрата вагітності спричиняє емоційну травму як у жінок, так і в їхніх партнерів [3]. Психологічні наслідки НВ включають розвиток посттравматичного стресового розладу (ПТСР), тривоги, депресії та самогубства [2, 4]. Літературні дані свідчать, що частота психологічних проблем у жінок, які втратили вагітність на ранніх термінах гестації, різко зростає, а згубні наслідки викидня зберігаються протягом тривалого періоду та потребують розв'язання [4]. Так, дослідження з залученням жінок із ранньою втратою вагітності (протягом 20 тижнів) показало, що через місяць на ПТСР страждало 25% з них. Ба більше, ці жінки мали підвищений ризик депресії: 34% випадків у жінок із ПТСР і 5% випадків – без ПТСР. Через чотири місяці 7% жінок усе ще мали прояви ПТСР, половина з яких були хронічними, при цьому рівень депресії в них не знижувався [4].

Тому важливо, щоб акушер-гінеколог сприяв підвищенню фертильності шляхом надання ефективної допомоги задля успішного настання вагітності, її збереження і народження дитини. Це особливо актуально в наші дні на тлі стійкого зниження народжуваності, коли важливо не тільки зберегти кожен бажаний вагітність, а й ефективно підтримати пари, які мають попередній негативний досвід вагітності й відтермінують нові спроби зачаття.

ЯК ПІДВИЩИТИ ШАНСИ НА ЗБЕРЕЖЕННЯ ВАГІТНОСТІ?

Згідно з міжнародними рекомендаціями, до ефективних методів збереження вагітності (у разі ідіопатичного НВ та загрози викидня) належать:

- модифікація способу життя;
- призначення прогестагенів.

Прогестерон є основним гормоном, необхідним для збереження вагітності. Він індукує секреторні зміни в ендометрії, необхідні для дозрівання ендометрію, стабілізації ендометрію та імплантації ембріона і здійснює регулювання медіаторів запалення для створення адекватної позитивної імунної відповіді на ранніх термінах гестації, що запобігає втраті вагітності. Ефективність прогестагенів серед медикаментозних методів, що підвищують шанси на збереження вагітності, доведена й постулюється низкою рекомендацій профільних світових організацій, серед яких:

- настанова Національного інституту здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) від 2021 р. «Позаматкова вагітність і викидень: діагностика та початкове лікування» [5];
- настанова Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) від 2023 р. «Повторна втрата вагітності» [6];
- спільне керівництво Німецького товариства гінекології та акушерства (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG), Австрійського товариства гінекології та акушерства (Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, OEGGG) і Швейцарського товариства гінекології та акушерства (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, SGGG) «Повторне невиношування вагітності: діагностика та лікування» від 2018 р. [7];
- практичний бюлетень Американського коледжу акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) від 2018 р. «Рання втрата вагітності» [8];
- положення Королівського коледжу акушерів і гінекологів Австралії та Нової Зеландії (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, RANZCOG) «Прогестеронова підтримка лютеїнової фази в першому триместрі» від 2018 р. [9].

Зазначені документи констатують, що в жінок із клінічними діагнозами загрози викидня та ідіопатичним рецидивним викиднем мікронізований прогестерон і дидрогестерон знижують частоту викидня. При цьому рекомендується використовувати наявні в кожній країні прогестагени з урахуванням доказової бази для кожного препарату.

Пошук оптимальних прогестагенів задля збереження вагітності тривав десятиліттями з накопиченням масштабної доказової бази для різних препаратів.

ПРОГЕСТАГЕНИ В ПРАКТИЦІ АКУШЕРА-ГІНЕКОЛОГА

Досліджували різні види прогестагенів щодо їхньої ефективності та безпеки застосування під час вагітності. У результаті прогестерон і дидрогестерон стали єдиними прогестагенами, що затверджені для використання в акушерстві [10, 11].

Вони різняться між собою за структурою, біодоступністю та низкою інших фармакологічних характеристик. Так, прогестерон має стероїдну структуру з трьома циклогексановими кільцями та одним циклопентановим кільцем; його прогестагенна активність опосередковується через 3-кетогрупу та подвійний зв'язок між атомами вуглецю 4 і 5. Дидрогестерон є стереоізомером прогестерону з метильною групою при вуглеці 10 в α -орієнтації, а не в β -орієнтації, і воднем при вуглеці 9 в β -орієнтації, а не в α -орієнтації. Дидрогестерон також має додатковий подвійний зв'язок між атомами вуглецю 6 і 7. Ці унікальні молекулярні особливості створюють «зигнуту» конформацію з підвищеною жорсткістю порівняно з прогестероном, що, як вважають, пояснює високу селективність дидрогестерону щодо рецепторів прогестерону [12].

Прогестерон виробляється для терапевтичного застосування з кореня ямсу [13]. Спочатку терапевтичному використанню прогестерону перешкоджала його низька біодоступність, але в 1970-х роках було показано, що зменшення розміру частинок прогестерону шляхом мікронізації може підвищити його біодоступність. Однак системна біодоступність перорального та мікронізованого вагінального прогестерону (МВП) все ще відносно низька – 5% і 4–8% відповідно [14].

Натомість дидрогестерон спеціально розроблений для перорального застосування й має вищу біодоступність, ніж мікронізований прогестерон, що разом із його активністю та високою специфічністю щодо рецепторів прогестерону [15] спричиняє трансформацію ендометрію в дозі, яка в 10–20 разів нижча за дозу мікронізованого прогестерону [16]. Очевидна ефективність перорального дидрогестерону у відносно низькій дозі зводить до мінімуму його побічні ефекти і знижує ймовірність зміни функції печінки [17].

Екстенсивний метаболізм першого проходження перорального прогестерону обмежує його ефективність [18], а високі дози можуть збільшити ризик внутрішньопечінкового холестазу у схильних до нього жінок. Щоб уникнути цих проблем, на сьогодні основними шляхами введення прогестерону в акушерстві є інтравагінальний і внутрішньом'язовий, а віднедавна застосовується підшкірне введення [19].

Окрім біодоступності, ключовими фармакологічними характеристиками є зв'язування з рецепторами та активність. Ранні ендокринологічні дослідження на тваринних моделях

показали, що дидрогестерон має потужну прогестагенну активність, але не чинить андрогенної, глюкокортикоїдної чи естрогенної дії [20]. Більш пізні аналізи з вивчення зв'язування і трансактивації рецепторів *in vitro* підтверджують ці дані (Rižner et al., 2011). Аналіз Rižner et al. (2011) продемонстрував, що дидрогестерон не має агоністичної активності щодо андрогенних, глюкокортикоїдних і мінералокортикоїдних рецепторів або справляє незначну агоністичну дію. Навпаки, прогестерон чинить відносно високий агоністичний ефект щодо андрогенних рецепторів, але не має агоністичної активності (або ж вона незначна) щодо глюкокортикоїдних чи мінералокортикоїдних рецепторів [15]. Прогестерон виявляв антиандрогенну дію на пререцепторному рівні з більш ніж 90% інгібуванням 5 α -редуктази типу 2 (ферменту, що продукує андроген), а дидрогестерон і 20 α -дигідродидрогестерон (основний активний метаболіт дидрогестерону) показали лише слабке (до 16%) інгібування цього ферменту. У сукупності ці дані демонструють, що дидрогестерон порівняно з прогестероном має високу селективність щодо рецепторів прогестерону з низьким антиандрогенним ефектом на пререцепторному рівні, у такий спосіб мінімізуючи активацію інших рецепторів і небажані ефекти.

Отже, ухвалюючи рішення про вибір препарату в лікуванні НВ, важливо орієнтуватися на докази найвищої якості, а також користь для пацієнтки та її очікування від терапії (табл. 1).

ЗАГРОЗЛИВИЙ ВИКИДЕНЬ

Загроза викидня (ЗВ) визначається як стан, що розвивається до 22 тижнів гестації, при якому спостерігаються кров'янисті виділення зі статевих шляхів або ознаки відшарування хоріона/плаценти за даними УЗД [21].

ЗВ трапляється досить часто – у 25% вагітностей [22]. При ЗВ ймовірність сприятливого прогнозу досягає 85%, але залежить від терміну вагітності, віку пацієнтки та інших чинників.

Накопичено значний досвід та доказову базу щодо застосування прогестагенів у разі ЗВ. Так, із 2017 до 2021 р. було проведено 5 систематичних оглядів і мережевих метааналізів з метою оцінювання ефективності прогестагенів при ЗВ. Серед прогестагенів дидрогестерон має доведену в дослідженнях ефективність у підвищенні частоти живонародження і зниженні ризику викидня від 42 до 58% за даними різних досліджень (табл. 2) [23–27].

У дослідженні Pandian 2009 р., включеному до Кокранівських систематичних оглядів, було продемонстровано, що при ЗВ дидрогестерон статистично достовірно збільшує частоту живонароджених (+ 16%, $p < 0,05$). При цьому отримано статистично значущий результат для всіх включених пацієнток [28]. Це було трирічне (2003–2005 рр.) проспективне відкрите рандомізоване дослідження за участю 191 жінки, які мали в анамнезі повторні викидні. Жінок рандомізували на лікування дидрогестероном (40 мг, а потім 10 мг двічі на день) та на консервативну терапію (контрольна група). Лікування вважалось успішним, якщо вагітність тривала після 20 тижнів гестації. Успішність у групі дидрогестерону була статистично достовірно вищою, ніж у контрольній групі (87,5 проти 71,6%; $p < 0,05$). Викидень стався у 12,5% жінок у

Таблиця 1. Ефективність методів збереження вагітності в жінок із загрозою викидня та ідіопатичним звичним невиношуванням

Метод	Ефективність	Спільноти
Гестагени	Так	ESHRE – Європейське товариство репродукції людини та ембріології DGGG, ÖGGG, SGGG** – Товариства акушерів та гінекологів Німеччини, Австрії, Швейцарії ACOG – Американський коледж акушерів та гінекологів NICE – Національний інститут охорони здоров'я Британії RANZCOG – Королівський коледж акушерів та гінекологів Австралії та Нової Зеландії RACGP – Королівський коледж лікарів загальної практики Австралії FIGO*** – Міжнародна федерація акушерів та гінекологів
Модифікація способу життя, прегравідарна підготовка	Так	ESHRE, DGGG, ÖGGG, SGGG, ACOG, RACGP
Глюокортикоїди	Ні	ESHRE, RACGP
Застосування хоріонічного гонадотропіну людини	Ні	ESHRE, ACOG, RACGP
Застосування гепарину або низьких доз аспірину*	Ні	ESHRE, DGGG, ÖGGG, SGGG, RACGP
Постільний режим	Ні	ACOG

*У жінок з ідіопатичним звичним невиношуванням.

** Інтравагінальне застосування прогестерону не збільшує частоту живонароджень.

***Застосування вагінального прогестерону не рекомендується.

Таблиця 2. Систематичні огляди літератури та мережеві метааналізи застосування прогестагенів у разі загрозового викидня (з 2017 р.)

Lee et al. (2017) [23]	Wahabi et al. (2018) [24]	Wang et al. (2019) [25]	Li et al. (2020) [26]	Zhao et al. (2022) [27]
9 досліджень (n = 913) МВП – 6 досліджень Дидрогестерон: 3 дослідження	7 досліджень (n = 696) МВП – 4 дослідження Дидрогестерон: 3 дослідження	8 досліджень (n = 845) МВП – 3 дослідження Дидрогестерон: 3 дослідження Прогестерон з іншим шляхом уведення – 1	10 досліджень (n = 5056) МВП – 5 досліджень Дидрогестерон: 4 дослідження Пероральний мікронізований прогестерон – 1	59 досліджень (n = 10 424) МВП – 6 досліджень Дидрогестерон: 49 досліджень Пероральний мікронізований прогестерон – 4
Основні результати: значне зниження частоти викиднів у разі застосування перорального дидрогестерону порівняно з контрольною групою (11,7 проти 22,6%; співвідношення шансів (СШ) 0,43; 95% ДІ 0,26–0,71; p = 0,001) Не було значного зниження в разі застосування МВП порівняно з контрольною групою (15,4 проти 20,3%; СШ 0,72; 95% ДІ, 0,39–1,34; p = 0,30)	Основні результати: терапія пероральним дидрогестероном знижувала частоту викиднів порівняно з відсутністю лікування (відносний ризик (ВР) 0,57, 95% ДІ 0,38–0,85) Терапія МВП мала невеликий ефект або була неефективною щодо зниження частоти викиднів порівняно з плацебо (ВР 0,75, 95% ДІ 0,47–1,21)	Основні результати: дидрогестерон істотніше знижував ризик викидня порівняно з контрольною групою (ВР = 0,49, 95% ДІ 0,33–0,75) і «натуральним» прогестероном (ВР = 0,69, 95% ДІ 0,40–1,19)	Основні результати: застосування перорального дидрогестерону зумовило вищу частоту живонародження (ВР 1,17, 95% ДІ, 1,04–1,31) та зниження частоти викиднів порівняно з контрольною групою (ВР 0,58, 95% ДІ, 0,42–0,80) Використання МВП не призвело до значної різниці в живонародженні (ВР 1,04, 95% ДІ, 1,00–1,08; p = 0,07) або частоті викиднів (ВР 0,90, 95% ДІ, 0,80–1,01)	Основні результати: пероральний дидрогестерон мав найнижчий ризик викидня (SUCRA 100,0%), за ним йшов мікронізований прогестерон (SUCRA 67,9%) Дидрогестерон знижував ризик викидня порівняно з іншими прогестеронами (вагінальним, внутрішньом'язовим і пероральним мікронізованим) та плацебо (СШ 0,42, 95% ДІ, 0,29–0,61; p < 0,001)
57% зниження ризику невиношування	43% зниження ризику невиношування	51% зниження ризику невиношування	42% зниження ризику невиношування	58% зниження ризику невиношування

групі дидрогестерону порівняно з 28,4% у контрольній групі (p < 0,05). Не було відмінностей між групами щодо частоти кесаревого розтину, передлежання плаценти, передпологової кровотечі, передчасних пологів (28–36 тижнів), спричиненої вагітністю гіпертензії та народження малюків із низькою вагою (< 2500 г). В обох групах внутрішньоутробних смертей або вроджених аномалій не зареєстровано [28].

Доведено ефективність дидрогестерону в зупинці вагінальних кровотеч. У новому прямому порівняльному дослідженні МВП з дидрогестероном останній зупиняв кровотечу майже вдвічі швидше у жінок із загрозою викидня (на тлі звичного невиношування) порівняно з МВП [29]. До цього

випробування були включені жінки на терміні до 12 тижнів гестації, які мали вагінальну кровотечу та більше ніж дві ранні втрати вагітності в анамнезі. Усі пацієнтки були рандомізовані для застосування або МВП 600 мг/добу, або перорального дидрогестерону 30 мг/добу. Час, необхідний для повної зупинки кровотечі, був значно меншим у жінок групи дидрогестерону, порівняно з тими, хто отримував прогестерон (53,90 ± 9,09 проти 94,60 ± 7,29 год, p < 0,0001). До того ж у більшій кількості пацієнток, які отримували дидрогестерон, спостерігалось успішне продовження вагітності до 24 тижнів гестації та до повного терміну порівняно з групою прогестерону (p > 0,05) [29].

ЗВИЧНИЙ ВИКИДЕНЬ

Повторна втрата вагітності або звичне невиношування вагітності (ЗНВ) – це репродуктивний розлад, що визначається як дві або більше послідовних і спонтанних втрат вагітності (до 20 тижнів гестації) і включає втрату ембріона та плода. З цим розладом стикаються приблизно 2,5% жінок, які намагаються завагітніти [30]. При цьому ризик втрати бажаної вагітності зростає зі збільшенням кількості невдач та віку жінки.

ЗНВ може бути спричинене хромосомними помилками, анатомічними дефектами матки, аутоімунними захворюваннями, тромбофілічними розладами матері та дисфункцією ендометрію [30]. Однак у значній кількості випадків причини ЗНВ залишаються невідомими, що призводить до ускладнень у лікуванні та до високого рівня стресу в парах [31].

Прогестагени показані всім пацієнткам зі ЗНВ з моменту отримання позитивного тесту на вагітність, оскільки знижують ризик викидня [32, 33].

За даними систематичних оглядів і метааналізів, саме дидрогестерон серед інших прогестагенів довів свою високу ефективність у підвищенні частоти живонародження [34, 35]. Систематичний огляд, виконаний Н. Carp (2015), показав значне зниження ймовірності викидня на 29% при порівнянні дидрогестерону зі стандартним лікуванням (постільний режим) чи з плацебо у жінок із ЗНВ [36].

У рандомізованому контрольованому дослідженні М.У. El-Zibdeh (2005), включеному до Кокранівського систематичного огляду, група застосування дидрогестерону (жінки зі ЗНВ) мала нижчий ризик викидня, ніж група контролю: 13,4 і 29% викиднів у групі дидрогестерону й контролю відповідно, $p \leq 0,05$. Отже, гормональна підтримка дидрогестероном може збільшити шанси успішної вагітності в жінок зі ЗНВ в анамнезі [37].

У 2023 р. опубліковано результати ретроспективного когортного дослідження А. Bashiri та співавт. ($n = 866$) [38]. Пацієнтки з ЗНВ в анамнезі були розділені на 2 групи: групу лікування дидрогестероном ($n = 509$) і групу, що не отримувала ніякої терапії ($n = 357$). Обидві групи не відрізнялися за демографічними, клінічними характеристиками або за результатами досліджень. У багатофакторному логістичному аналізі, з поправкою на вік матері, співвідношення втрат вагітності до кількості вагітностей, інших призначених методів лікування, антифосфоліпідного синдрому та індексу маси тіла, було виявлено, що лікування дидрогестероном

незалежно пов'язане з вищим показником живонародження порівняно з контрольною групою (скориговане співвідношення шансів = 1,592; 95% довірчий інтервал 1,051–2,413; $p = 0,028$) [38].

Ефективність дидрогестерону в зниженні ризику ЗНВ доведена в метааналізах (табл. 3) [39, 40].

ВАГІТНІСТЬ ПІСЛЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

Прогестагени є основним засобом у боротьбі з недостатністю лютеїнової фази в циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Тривалість їх призначення в разі настання вагітності визначається акушером-гінекологом, і лікування зазвичай триває до 12 тижня вагітності, але в деяких випадках (звичний викидень в анамнезі, ЗВ) необхідна більш тривала терапія.

Систематичний огляд та метааналіз, опублікований у листопаді 2020 р., об'єднав наукові дані попередніх клінічних випробувань LOTUS I [41] та LOTUS II [42] – прямих порівняльних рандомізованих клінічних випробувань дидрогестерону та МВП для підтримки лютеїнової фази в циклах ЕКЗ, підкресливши вищий шанс збереження вагітності і живонародження при застосуванні дидрогестерону порівняно з МВП.

Зокрема, у дослідженні LOTUS I була продемонстрована частота настання вагітності до 12 тижня гестації у 37,6 та 33,1% жінок групи перорального лікування дидрогестероном і МВП відповідно. Рівень живонародження становив 34,6 та 29,8% відповідно. Дослідження LOTUS II показало меншу ефективність перорального дидрогестерону з частотою настання вагітності до 12 тижнів гестації у 38,7 і 35,0% жінок групи перорального дидрогестерону й гелю МВП відповідно. Рівень народжуваності при цьому становив 34,4 і 32,5% відповідно. В обох цих дослідженнях пероральний дидрогестерон добре переносився та мав профіль безпеки, подібний до МВП [41, 42].

З метою комплексного оцінювання доказів ефективності й профілю безпеки перорального дидрогестерону порівняно з МВП для підтримки лютеїнової фази G. Griesinger і співавт. (2020) виконали систематичний огляд та метааналіз, у якому досліджували індивідуальні дані учасників (Individual participant data, IPD). Загалом було проаналізовано 9 досліджень, IPD оцінювали у двох із них ($n = 1957$). Результати показали вищі показники настання і збереження вагітності

Таблиця 3. Метааналізи ефективності дидрогестерону в зниженні ризику ЗНВ

Дослідження	Дизайн	Основні результати	Невиношування		Відносний ризик/співвідношення шансів (95% довірчий інтервал)	p
			Лікування	Контрольна група		
Carp et al. (2015) [36]	<ul style="list-style-type: none"> Дидрогестерон порівняно з плацебо або консервативним лікуванням Три дослідження ($n = 509$) 	Значне зниження частоти викиднів у разі застосування дидрогестерону	10,5%	23,5%	Співвідношення шансів: 0,29 (0,13–0,65)	Невідомо
Haas et al. (2019) [40]	<ul style="list-style-type: none"> Гестагени порівняно з плацебо або відсутністю лікування 10 досліджень ($n = 1684$); Дидрогестерон – 3 дослідження ($n = 518$) 	Частота викиднів чисельно нижча, якщо використовується терапія гестагенами (незначуще)	20,1%	27,5%	Відносний ризик: 0,73 (0,54–1,00)	$p = 0,10$

У Haas et al. (2019) саме дослідження з дидрогестероном показали явне зниження ризику викидня

(співвідношення шансів збереження вагітності до 12 тижня 1,32; 95% ДІ 1,08–1,61; $p = 0,0075$), а також вищу ймовірність народження живих дітей (співвідношення шансів 1,28; 95% ДІ 1,04–1,57; $p = 0,0214$) при застосуванні дидрогестерону порівняно з мікронізованим прогестероном [43].

Отже, результати зазначених досліджень свідчать, що в жінок, які отримують пероральний дидрогестерон для підтримки лютеїнової фази в циклах ЕКЗ, можна досягти вищої частоти настання вагітності та живонародження, ніж при застосуванні мікронізованого прогестерону.

ВПЛИВ ПРОГЕСТАГЕНІВ, ЗАСТОСОВАНИХ НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ГЕСТАЦІЇ, НА ДРУГУ ПОЛОВИНУ ВАГІТНОСТІ

Клінічні проблеми перебігу вагітності, як-от первинна дисфункція плаценти, прееклампсія, передчасні пологи, затримка розвитку плода, формуються саме на ранніх термінах гестації. Слід наголосити, що застосування прогестагенів на пізніх термінах вагітності може допомогти тільки в певних клінічних ситуаціях (коротка шийка матки, один плід). Доказова база в цій сфері на сьогодні обмежена. Тому ключовим питанням є правильно дібрана терапія на ранніх етапах вагітності.

Shindler стверджує, що дидрогестерон також можна розглядати для запобігання або лікування інших розладів вагітності, як-от прееклампсія [44]. Пілотне дослідження у жінок із підвищеним ризиком розвитку гестаційної гіпертензії показало, що ті, хто отримував дидрогестерон на ранніх термінах вагітності, мали значно нижчу захворюваність, ніж ті, хто не отримував (2 проти 13%, $p < 0,001$). Очевидно, що необхідні додаткові дані великих досліджень про переваги дидрогестерону при прееклампсії, але наявні дані дають підстави для оптимізму [45].

Слід зазначити, що прогестерон також має імуномодулювальні властивості. Він може знижувати індукцію запальних реакцій, активізувати імунні клітини і впливати на синтез цитокінів, які є критично важливими медіаторами імунної відповіді [45].

Дидрогестерон має доведені імуномодулювальні властивості, зокрема сприяє зниженню прозапальних і підвищенню протизапальних цитокінів (рисунок). Ці особливості є критично важливими для успішної вагітності, з огляду на здатність імунної системи організму матері перешкоджати вагітності та сприяти виникненню ускладнень [45].

ЗАВМЕРЛА ВАГІТНІСТЬ

Одним зі сценаріїв розвитку подій при діагнозі НВ є завмерла вагітність (синонім – вагітність, що не розвивається). На відміну від самовільного переривання гестації, при завмерлій вагітності не спостерігають спонтанного випорожнення матки. Завмерлу вагітність визначають як зупинку в розвитку ембріона/плода до 20 тижня вагітності [46] за відсутності експульсії плідного яйця/плода. Виділяють два типи вагітності, яка завмерла: анембріонію, при якій після запліднення ембріон не розвивається або зупиняється в розвитку з подальшою повною реабсорбцією; та ранню загибель ембріона/плода. Французькі клінічні рекомендації визначають ранню загибель ембріона як зупинку росту плідного яйця/ембріона та/або зупинку серцевої діяльності плода на терміні < 14 тижнів гестації [47].

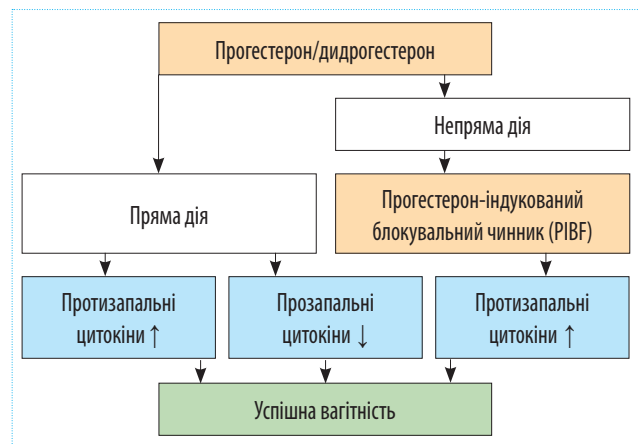


Рисунок. Імуномодулювальні ефекти прогестеронів на синтез цитокінів [45]

Завмерла вагітність, як і загалом репродуктивні втрати, – багатофакторний і поліетіологічний стан. Основними групами чинників ЗВ є генетичні, анатомічні, інфекційні, ендокринні, токсичні й імунні. Імплантація та розвиток вагітності потребують функціональної та оптимальної взаємодії між якісним ембріоном (еуплоїдом) і сприйнятливим ендометрієм. Наразі запальний компонент гістологічних змін ендометрію вважається першопричиною порушення імплантації.

Хронічні запальні процеси, що змінюють сприйнятливості ендометрію:

- ендометріоз;
- аденоміоз;
- хронічний ендометрит.

Ці порушення пов'язані з ранніми втратами вагітності (завмерлою вагітністю) та зі звичним невиношуванням [48].

Комплексний підхід до реабілітації та підготовки до наступної вагітності дозволяє зберегти репродуктивне здоров'я жінки та запобігти подальшим втратам вагітності.

У контексті наступної вагітності варто зазначити, що після завмерлої вагітності відкладати зачаття на 6 місяців і більше недоцільно. Зачаття в перші 3 місяці після втрати вагітності на ранніх термінах може бути пов'язане зі зниженням ризику повторного викидня і зростанням частоти живонародження порівняно з більш пізнім настанням вагітності [49, 50].

Пацієнткам з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (повторні втрати вагітності) на етапі прегравідарної підготовки рекомендується рутинна дотація гестагенів. Варто зауважити, що після вагітності, яка завмерла, нерідко виникають порушення рецептивності ендометрію, що асоціюються з ризиком невиношування наступної вагітності. Дидрогестерон має в 1,5 раза вищу спорідненість до рецепторів прогестерону порівняно з мікронізованим прогестероном [16], а також виражену протизапальну та імуномодулювальну дію, що забезпечує певні клінічні переваги для пацієнток після повторних втрат вагітності [51].

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ПРОГЕСТАГЕНІВ НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ

У сучасних рандомізованих дослідженнях, проспективних випробуваннях і метааналізах, а також при підготовці клінічних настанов ретельно вивчені на високому

методологічному рівні відповідно до міжнародних стандартів аспекти безпеки прогестагенів і доведено однаковий профіль безпеки дидрогестерону й мікронізованого прогестерону для вагітних і плода [41, 42, 52]. Зокрема, останній огляд (J. Ott та співавт., 2022) 32 клінічних досліджень з вивчення застосування дидрогестерону засвідчив, що дидрогестерон демонстрував сприятливий профіль безпеки та переносності протягом 60 років його використання, що є дуже обнадійливим для його застосування в галузі репродуктивного здоров'я жінок [52].

У статті, опублікованій А. Katalinic та колегами в червні 2022 р., викладено обґрунтування, методи та результати критичного оцінювання профілю безпеки дидрогестерону при його застосуванні на ранніх термінах вагітності [53]. Незалежна міжнародна експертна група з безпеки використання прогестогенів на ранніх термінах вагітності REASSURE (experT panEl on the sAFety of progeStogenS Use in early rREgnancy) оцінила дані з безпеки дидрогестерону з метою усунення нещодавніх необґрунтованих побоювань щодо небезпечності його використання на ранніх термінах вагітності та ризику вроджених вад розвитку, які ґрунтувалися на відкликаних статтях, але продовжують поширюватися. Експерти дійшли висновку, ґрунтуючись на дослідженнях з високим рівнем доказовості, що нині відсутні підстави для тверджень про причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням дидрогестерону в I триместрі та ризиком вроджених вад розвитку [53].

ВИСНОВКИ

Прогестагени зарекомендували себе як ефективні та безпечні засоби для збереження і пролонгації вагітності в акушерстві й галузі допоміжних репродуктивних технологій. Накопичено значну доказову базу на користь використання дидрогестерону при НВ. При цьому дидрогестерон завдяки своїй структурі має покращену біодоступність при пероральному застосуванні порівняно з прогестероном, що дозволяє жінці уникати незручностей і дискомфорту, пов'язаних із інтравагінальним або внутрішньом'язовим введенням прогестерону. Дослідження продемонстрували, що пероральний дидрогестерон також характеризується відносно низькою антагоністичною активністю щодо глюкокортикоїдних і мінералокортикоїдних рецепторів порівняно з прогестероном, а тому добре переноситься.

При виборі прогестагену необхідно орієнтуватися на доступність лікарського засобу на вітчизняному фармацевтичному ринку і чинну інструкцію з медичного застосування. Також слід враховувати всі наявні дослідження прогестагенів щодо їх використання під час вагітності при високому ризику втрати плода. Усе це в комплексі дозволить надати ефективну допомогу максимальній кількості жінок.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Definitions and indicators in family planning and maternal and child health and reproductive health (2021). Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/108284/E68459.pdf?seq], last accessed 09.02.2023.
- Quenby, S., Gallos, I.D., Dhillon-Smith, R.K., et al. "Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss." *Lancet* 397.10285 (2021): 1658–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6
- Cumming, G.P., Klein, S., Bolsover, D., et al. "The emotional burden of miscarriage for women and their partners: trajectories of anxiety and depression over 13 month." *BJOG* 114.9 (2007): 1138–45. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01452.x
- Engelhard, I.M., van den Hout, M.A., Arntz, A. "Posttraumatic stress disorder after pregnancy loss." *Gen Hosp Psychiatry* 23.2 (2001): 62–6. DOI: 10.1016/S0163-8343(01)00124-4
- National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline [NG126]. Published: 17 April 2019. Last updated: 24 November (2021). PMID: 31393678. Bookshelf ID: NBK544906.
- ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik, R., Christiansen, O.B., Elson, J., et al. "ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss." *Hum Reprod Open* 2018.2 (2018): hoy004.
- Toth, B., Würfel, W., Bohlmann, M., et al. "Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050)." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78.4 (2018): 364–81. DOI: 10.1055/a-0586-4568
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. "ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss." *Obstet Gynecol* 132.5 (2018): e197–e207. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002899
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Progesterone support of the luteal phase and in the first trimester. Developed in November 2009, revised in March 2018. Available from: [https://ranzocog.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Progesterone-Support-of-the-Luteal-Phase-and-in-the-First-Trimester.pdf].
- Schindler, A.E., Campagnoli, C., Druckmann, R. "Classification and pharmacology of progestins." *Maturitas* 61.1–2 (2008): 171–80. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.11.01
- Griesinger, G., Tourmaye, H., Macklon, N. "Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction." *Reprod Biomed Online* 38.2 (2019): 249–59. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.017
- Colombo, D., Ferraboschi, P., Prestileo, P., Toma, L. "A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy." *J Steroid Biochem Mol Biol* 98 (2006): 56–62. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.07.009
- Jasem, Y., Khan, M., Taha, A., Thiemann, T. "Preparation of steroidal hormones with an emphasis on transformations of phytosterols and cholesterol – a review." *Med J Chem* 3 (2014): 796–830.
- Stanczyk, F.Z., Hapgood, J.P., Winer, S., Mishell Jr., D.R. "Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects." *Endocr Rev* 34 (2013): 171–208. DOI: 10.1210/er.2012-1008
- Rizner, T.L., Brožič, P., Doucette, C., et al. "Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro." *Steroids* 76 (2011): 607–15. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.043
- Schindler, A.E., Campagnoli, C., Druckmann, R., et al. "Classification and pharmacology of progestins." *Maturitas* 46 (2003): S7–s16. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014
- Daughton, C.G., Ruhoy, I.S. "Lower-dose prescribing: minimizing "side effects" of pharmaceuticals on society and the environment." *Sci Total Environ* 443 (2013): 324–37. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.10.092
- Paulson, R.J., Collins, M.G., Yankov, V.I. "Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert." *J Clin Endocrinol Metab* 99 (2014): 4241–9. DOI: 10.1210/jc.2013-3937
- Doblinger, J., Cometti, B., Trevisan, S., Griesinger, G. "Subcutaneous progesterone is effective and safe for luteal phase support in IVF: an individual patient data meta-analysis of the Phase III trials." *PLoS One* 11.3 (2016): e0151388. DOI: 10.1371/journal.pone.0151388
- Vermorken, A.J., Sultan, C., Goos, C.M. "Dydrogesterone has no peripheral (anti)-androgenic properties." *In Vivo* 1 (1987): 167–71.
- World Health Organization. Definitions and indicators in family planning and maternal and child health and reproductive health. Revised March 1999 & January 2001. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/108284/E68459.pdf?seq].
- Carp, H.J.A. "Progestogens and pregnancy loss." *Climacteric* 21.4 (2018): 380–4. DOI: 10.1080/13697137.2018.1436166

23. Lee, H.J., Park, T.C., Kim, J.H. "The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Biomed Res Int* 2017 (2017): 3616875. DOI: 10.1155/2017/3616875
24. Wahabi, H.A., Fayed, A.A., Esmaeil, S.A., Bahkali, K.H. "Progesterone for treating threatened miscarriage (Review)." *Cochrane Database Syst Rev* 8.8 (2018): Cd005943.
25. Wang, X.-X., Luo, Q., Bai, W.-P. "Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types." *J Obstet Gynaecol Res* 45.4 (2019): 794–802. DOI: 10.1111/jog.13909
26. Li, L., Zhang, Y., Tan, H. "Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis." *BJOG* 127.9 (2020): 1055–63. DOI: 10.1111/1471-0528.16261
27. Zhao, H., He, W., Yang, Z. "A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progestogens in threatened abortion." *Int J Gynaecol Obstet* 156.3 (2022): 383–93. DOI: 10.1002/ijgo.13707
28. Pandian, R.U. "Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience." *Maturitas* 65.1 (2009): S47–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.11.016
29. Kale, A.R., Kale, A.A., Yelkar, K. "A Comparative, Randomized Control Trial in Patients of Per Vaginal Bleeding Comparing Efficacy of Oral Dydrogesterone Versus Vaginal Progesterone in Successful Pregnancy Outcome for Patients with Recurrent Pregnancy Loss." *J Obstet Gynaecol India* 71.6 (2021): 591–5. DOI: 10.1007/s13224-021-01473-2
30. Dimitriadis, E., Menkhorst, E., Saito, S. "Recurrent pregnancy loss." *Nat Rev Dis Primers* 6.1 (2020): 98. DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z
31. Arias-Sosa, L.A., Acosta, I.D., Lucena-Quevedo, E., et al. "Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss." *J Assist Reprod Genet* 35.3 (2018): 355–66. DOI: 10.1007/s10815-017-1108-y
32. Jauniaux, E., Farquharson, R.G., Christiansen, O.B., Exalto, N. "Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage." *Hum Reprod* 21.9 (2006): 2216–22. DOI: 10.1093/humrep/del150
33. Tien, J.C., Tan, T.Y.T. "Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages." *Singapore Med J* 48.12 (2007): 1074–90; quiz 1090.
34. Haas, D.M., Hathaway, T.J., Ramsey, P.S. "Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology." *Cochrane Database Syst Rev* 10.10 (2018): CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub4
35. Saccone, G., Schoen, C., Franasiak, J.M., et al. "Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials." *Fertil Steril* 107.2 (2017): 430–8. e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
36. Carp, H. "A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage." *Gynecol Endocrinol* 31.6 (2015): 422–30. DOI: 10.3109/09513590.2015.1006618
37. 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* 102.5 (2014): 1357–63. e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
38. Bashiri, A., Galperin, G., Zeadna, A., et al. "Increased Live Birth Rate with Dydrogesterone among Patients with Recurrent Pregnancy Loss Regardless of Other Treatments." *J Clin Med* 12 (2023): 1967. DOI: 10.3390/jcm12051967
39. Schindler, A.E., Carp, H., Druckmann, R., et al. "European Pregnancy Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens." *Gynecol Endocrinol* 31.6 (2015): 447–9. DOI: 10.3109/09513590.2015.1017459
40. Haas, D.M., Hathaway, T.J., Ramsey, P.S. "Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology." *Cochrane Database Syst Rev* 11 (2019): CD003511.
41. Tournaye, H., Sukhikh, G.T., Kahler, E., Griesinger, G. "A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized progesterone for luteal support in in vitro fertilization." *Hum Reprod* 32.5 (2017): 1019–27. DOI: 10.1093/humrep/dex023
42. Griesinger, G., Blockeel, S., Sukhikh, G.T., et al. "Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial." *Hum Reprod* 33.12 (2018): 2212–21. DOI: 10.1093/humrep/dey306
43. Griesinger, G., Blockeel, C., Kahler, E., et al. "Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis." *PLoS One* 15.11 (2020): e0241044. DOI: 10.1371/journal.pone.0241044
44. Schindler, A.E. "Present and future aspects of dydrogesterone in prevention or treatment of pregnancy disorders: An outlook." *Horm Mol Biol Clin Invest* 27 (2016): 49–53.
45. Raghupathy, R., Szekeres-Bartho, J. "Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy." *Int J Mol Sci* 23.3 (2022): 1333. DOI: 10.3390/ijms23031333
46. American College of Obstetricians and Gynecologists. Billing for Interruption of Pregnancy: Early Pregnancy Loss. Available from: [https://www.acog.org/practice-management/coding/coding-library/billing-for-interruption-of-early-pregnancy-loss].
47. Huchon, C., Deffieux, X., Beucher, G., et al. "Pregnancy loss: French clinical practice guidelines." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 201 (2016): 18–26. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.015
48. Pirtea, P., Cincinelli, E., De Nola, R., et al. "Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis." *Fertil Steril* 115.3 (2021): 546–60.
49. Sundermann, A.C., Hartmann, K.E., Jones, S.H., et al. "Interpregnancy interval after pregnancy loss and risk of repeat miscarriage." *Obstet Gynecol* 130.6 (2017): 1312–8.
50. Schliep, K.C., Mitchell, E.M., Mumford, S.L., et al. "Trying to conceive after an early pregnancy loss: an assessment on how long couples should wait." *Obstet Gynecol* 127.2 (2016): 204–12.
51. Raghupathy, R., Al-Azemi, M. "Modulation of cytokine production by the dydrogesterone metabolite dihydrodydrogesterone." *Am J Reprod Immunol* 74.5 (2015): 419–26.
52. Ott, J., Egarter, C., Aguilera, A. "Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile." *Gynecol Endocrinol* 38.4 (2022): 279–87. DOI: 10.1080/09513590.2021.2016692
53. Katalinic, A., Shulman, L.P., Strauss, J.F., et al. "A critical appraisal of safety data of dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis." *Reprod BioMed Online* (2022). DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.03.032 □

ПРОГЕСТАГЕНИ ПРИ ВАГІТНОСТІ ВИСОКОГО РИЗИКУ. ЩО МИ ЗНАЄМО СЬГОДНІ

Огляд літератури

Н.Ю. Педаченко, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології НУОЗ ім. П.Л. Шупика, м. Київ
Н.П. Гончарук, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології НУОЗ ім. П.Л. Шупика, директорка КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», м. Київ
Е.Ф. Чайківська, к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського НМУ ім. Данила Галицького, головний позазатятий спеціаліст з дитячої та підліткової гінекології Львівської області, м. Львів
Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
Т.М. Тутченко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

Невиношування вагітності лишається важливою проблемою світового масштабу: щорічно у світі реєструється 23 млн викиднів, тобто 44 втрати вагітності щохвилини, а загальний ризик викидня становить 15,3% від усіх вагітностей. До ефективних методів збереження вагітності (у разі ідіопатичного невиношування вагітності та загрози викидня) належать модифікація способу життя та терапія прогестагенами. Прогестерон є основним гормоном, необхідним для збереження вагітності. Ефективність прогестагенів серед медикаментозних методів, що підвищують шанси на збереження вагітності, доведена численними дослідженнями. Загалом досліджувалися різні види прогестагенів щодо їхньої ефективності та безпеки застосування під час вагітності. Зрештою прогестерон і дидрогестерон стали єдиними прогестагенами, що затверджені для використання в акушерстві: у жінок із клінічними діагнозами загрози викидня та ідіопатичним рецидивним викиднем мікронізований прогестерон і дидрогестерон достовірно знижують частоту викидня. Крім того, у сучасних рандомізованих дослідженнях, проспективних випробуваннях і метааналізах ретельно вивчені питання безпечного застосування прогестагенів і доведено однаковий профіль безпеки дидрогестерону й мікронізованого прогестерону для вагітних і плода. Дослідження продемонстрували, що пероральний дидрогестерон характеризується відносно низькою антагоністичною активністю щодо глюкокортикоїдних і мінералокортикоїдних рецепторів порівняно з прогестероном, а тому добре переноситься. Завдяки особливостям своєї структури дидрогестерон має покращену біодоступність при пероральному застосуванні порівняно з прогестероном, що дозволяє жінці уникати незручностей і дискомфорту, пов'язаних із інтравагінальним або внутрішньом'язовим введенням прогестерону. Крім того, дидрогестерон має в 1,5 рази вищу спорідненість до рецепторів прогестерону порівняно з мікронізованим прогестероном і виражену протизапальну та імунomodulatory дію, що забезпечує певні клінічні переваги для пацієнток після повторних втрат вагітності. Отже, прогестагени показані всім пацієнткам зі звичним викиднем з моменту отримання позитивного тесту на вагітність, оскільки знижують ризик викидня. Важливо, що використання прогестагенних препаратів протягом першого та другого триместру вагітності не пов'язане з побічними ефектами.

Ключові слова: невиношування вагітності, прогестагени, прогестерон, дидрогестерон.

PROGESTAGENS IN HIGH-RISK PREGNANCY. WHAT WE KNOW TODAY

Literature review

N.Y. Pedachenko, MD, professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv
N.P. Honcharuk, MD, professor, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, director of the Kyiv City Maternity Hospital No. 1, Kyiv
E.F. Chaikivska, PhD, associate professor, Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, FPE of Danylo Halitsky Lviv National Medical University, chief freelance specialist in Pediatric and Adolescent Gynecology Department in the Lviv region, Lviv
T.F. Tatchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", chief researcher, Department of Reproductive Health of SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv
T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Department of Reproductive Health of SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

Miscarriage remains an important global problem: 23 million miscarriages are registered annually in the world, i.e. 44 pregnancy losses every minute, and the total risk of miscarriage is 15.3% of all pregnancies. Effective methods of pregnancy preservation (in case of idiopathic miscarriage and threatened miscarriage) include lifestyle modification and progestagen therapy. Progesterone is the main hormone necessary to maintain pregnancy. The effectiveness of progestagens among medical methods that increase the chances of pregnancy preservation has been proven by numerous studies. Effectiveness and safety of various types of progestagens during pregnancy have been studied. As a result, progesterone and dydrogesterone became the only progestogens approved for use in obstetrics – micronized progesterone and dydrogesterone reduce the frequency of miscarriage in women with clinical diagnoses of threatened miscarriage and idiopathic recurrent miscarriage. In addition, the progestogens safety has been carefully studied in modern randomized studies, prospective trials and meta-analyses and the same safety profile of dydrogesterone and micronized progesterone for pregnant women and the fetus has been proven. Studies have shown that oral dydrogesterone has relatively low antagonistic activity at glucocorticoid and mineralocorticoid receptors compared to progesterone and therefore well tolerated. Oral dydrogesterone due to the peculiarities of structure has improved bioavailability compared to progesterone, which allows a woman to avoid the inconvenience and discomfort associated with the intravaginal or intramuscular use of progesterone. In addition, dydrogesterone has a 1.5 times higher affinity for progesterone receptors compared to micronized progesterone and a pronounced anti-inflammatory and immunomodulation effect, which provides certain clinical advantages for patients after recurrent pregnancy losses. Thus, progestagens are indicated for all patients with recurrent pregnancy losses from the moment of receiving a positive pregnancy test, as they reduce the risk of miscarriage. It is important that the use of progestagen drugs during the first and second trimester of pregnancy is not associated with side effects.

Keywords: miscarriages, progestogens, progesterone, dydrogesterone.