

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОГЕСТАГЕНІВ ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.36-40>



С.І. ЖУК

д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0003-1565-8166

І.В. УС

к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, лікар акушер-гінеколог, лікар-гематолог КНП «Перинатальний центр м. Києва»
ORCID 0000-0002-5782-8488

Контакти:

Ус Ірина Володимирівна
КНП «Перинатальний центр м. Києва»,
03150, м. Київ, вул.
Предславинська, 9.
Тел. +38 (050) 734-12-76.
Email: irinaus.obgyn@gmail.com

ВСТУП

Проблема невиношування та недоношування вагітності залишається однією з найактуальніших у сучасному акушерстві. Тенденція до пізнього планування першої вагітності, підвищення кількості вагітностей, досягнутих із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), погіршення загального соматичного і репродуктивного здоров'я жінок, а також ціла низка стресових чинників роблять свій внесок у збільшення частоти ранніх та пізніх ускладнень вагітності.

Мета огляду: узагальнення актуальних (up-to-date) наукових і клінічних даних щодо ролі прогестеронової підтримки в жінок груп ризику невиношування та недоношування вагітності згідно зі стандартами доказової медицини.

ПРОГЕСТАГЕНИ Й ПІДТРИМКА ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ

Дослідження останніх років виявили, що навіть жінки з регулярними овуляторними циклами можуть бути схильними до недостатності лютеїнової фази (ЛФ), викликаній нездатністю жовтого тіла виробляти достатню кількість прогестерону або нездатністю ендометрію адекватно реагувати на циркулювальний прогестерон [1, 2]. На прикладі циклів замісної гормональної терапії з використанням екзогенного естрадіолу та прогестерону було продемонстровано, що для нормальної гістології ендометрію порогові рівні сироваткового прогестерону можуть бути низькими (2,5 нг/мл), проте для нормальної експресії генів, необхідної для формування вікна імплантації, можуть знадобитися пікові значення в межах 8–18 нг/мл [3].

Невдачі імплантації еуплоїдних ембріонів є суттєвим чинником, що обмежує успіх ДРТ [3], а підтримка ЛФ із використанням екзогенного прогестерону на сьогодні визнана єдиним безпечним і ефективним лікуванням, здатним поліпшити імплантацію ембріона [4, 5].

Нині контроль рівнів прогестерону в плазмі розглядається як фундаментальний інструмент управління ефективністю ДРТ, особливо

в циклах із криоконсервованими ембріонами. Результати систематичного огляду і метааналізу Ranisavljevic N. et al. (2022) виявили зв'язок низьких рівнів прогестерону в сироватці з нижчими показниками поточної вагітності й живонародження в циклах із застосуванням ДРТ [6]. Автори дослідження відзначають, що природні коливання рівнів прогестерону пов'язані як із пульсуючим характером секреції ендogenous гормона жовтим тілом, так і зі шляхом введення та метаболізмом екзогенного прогестерону, що застосовується для підтримки ЛФ [6].

Пацієнтки з низькими рівнями сироваткового прогестерону в день ембріотрансферу потребують індивідуалізованої підтримки ЛФ, яка передбачає включення до стандартних схем додаткових доз прогестерону, що застосовується, як правило, вагінально, внутрішньом'язово або підшкірно з метою досягнення оптимальних плазматичних концентрацій. Група дослідників Labarta E. та співавт. (2022) продемонстрували, що цей підхід забезпечує жінкам із низькими значеннями прогестерону в сироватці (<9,2 нг/мл) досягнення показників живонародження аналогічних таким у пацієнток із нормальними рівнями, і це твердження справедливе для циклів із використанням як власних, так і донорських яйцеклітин [7].

Який прогестаген і шлях введення є кращими для підтримки ЛФ? У пошуках відповіді на це запитання звернемося до результатів довгострокового спостереження за практикою підтримки ЛФ із використанням світових веб-опитувань. За 10-річний період (із 2009 по 2019 рік) на сайті <https://ivf-worldwide.com>¹ було проведено чотири онлайн опитування щодо підтримки ЛФ, у кожному з них взяли участь у середньому 303 клініки ДРТ, які надали інформацію в середньому про 231 тис. циклів на рік. Вагінальна форма прогестерону показала себе визнаним стандартом підтримки ЛФ, якій віддають перевагу ДРТ фахівці на п'яти континентах. Використання виключно вагінального прогестерону збільшилося з 64%

¹ IVF-Worldwide.com — це найбільший і найповніший веб-сайт з питань екстракорпорального запліднення для лікарів, ембріологів, медсестер і соціальних працівників (прим. ред.).

циклів у 2009 році до 74,1% у 2019 році, у той час як частка застосування пероральних прогестагенів залишається незначною (2,9% у 2019 році), незважаючи на появу в арсеналі ДРТ клінік дидрогестерону [8].

Ситуація, що склалася, на нашу думку, є не тільки ілюстрацією історично сформованої практики застосування вагінального прогестерону, а й відображенням невизначеності щодо безпеки використання синтетичного гестагену дидрогестерону, який призначається прекоцепційно і на ранніх термінах гестації [9, 10, 35]. У 2019 році експертна група Європейського товариства репродукції людини й ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) внесла дидрогестерон як «імовірно рекомендований» для підтримки ЛФ у циклах ДРТ, надавши рекомендації силу умовної. Незважаючи на отримані в дослідженнях LOTUS I та LOTUS II результати про порівнянню безпеки і переносимість у групах лікування вагінального прогестерону та дидрогестерону, експерти вважали дані цих двох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) недостатніми для однозначного висновку про безпеку дидрогестерону, вказавши на брак довгострокових досліджень щодо його впливу [11]. Варто також нагадати, що LOTUS I і LOTUS II є рандомізованими клінічними дослідженнями «доказів неменшої ефективності» (non-inferiority trials) застосування нового засобу для підтримки ЛФ (дидрогестерону) по відношенню до наявного стандарту терапії (вагінального прогестерону) в циклах ДРТ із перенесенням свіжих ембріонів [12, 13]. У зв'язку з цим висновки про можливі переваги дидрогестерону порівняно з вагінальним прогестероном за даним показанням видаються непереконливими і є хибними [14].

Не менш важливим аспектом, який слід враховувати під час використання дидрогестерону на практиці допоміжних репродуктивних технологій, є специфіка його метаболізму. Ще в далекому 1980-му було показано, що застосування даного перорального прогестагену в дозі 20 мг упродовж 10 днів після овуляції не призводило до суттєвого підвищення рівня прогестерону в плазмі порівняно з контрольними циклами [15], що робить цей препарат мало придатним для цілей індивідуалізованої підтримки ЛФ. Крім того, на цей час не існує доступної методики визначення дидрогестерону в плазмі, так само як і підтвердженого для нього нормального значення, і ця обставина є критичною.

Що ж до прогестерону, то потенціал його застосування в циклах ДРТ до кінця ще не розкритий. Про це свідчать дедалі нові дані, які відкривають спеціалістам нові грані та перспективи використання ідентичного ендогенному прогестерону [16, 17]. Так, опублікований у 2022 році метааналіз 12 РКД (2631 пацієнт, 3262 цикли) підтвердив, що додаткове введення вагінального прогестерону в ЛФ збільшує ймовірність клінічної вагітності (відносний ризик (ВР) 1,38, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,21–1,59; 11 РКД) та живонародження (ВР 1,38, 95% ДІ 1,09–1,74; 7 РКД, n=1748) у жінок, які проходять процедуру внутрішньоматкової інсемінації після стимуляції овуляції гонадотропінами, порівняно з відсутністю лікування або використанням плацебо [18].

ПРОГЕСТАГЕНИ В ПОПЕРЕДЖЕННІ ВИКИДНЯ

Прогестерон відіграє важливу роль у підтримці вагітності [19–22], у зв'язку з чим проводилися численні спроби оцінити ефективність використання прогестагенів для лікування жінок і вагінальною кровотечею в I триместрі (загрозливий викидень) [23–26], а також із метою запобігання викидням у безсимптомних жінок з історією трьох або більше викиднів в анамнезі (звичний викидень) [27].

Відповідно до затверджених в Україні інструкцій щодо застосування, при загрозливому викидні можуть бути використані прогестагени — мікронізований прогестерон, дидрогестерон та 17-гідроксипрогестерону капроат. Головний очікуваний ефект від їх застосування тривалий час оцінювався за показником зниження частоти викиднів у порівнянні із плацебо або відсутністю лікування. Однак кровотеча на ранніх термінах вагітності не тільки збільшує ризик викидня [28–31], а й пов'язана з підвищенням ризику ранніх передчасних пологів та інших ускладнень вагітності [30, 32]. Історія попередніх викиднів є основним чинником ризику для виникнення нового викидня [33, 34, 37], а ризик передчасних пологів демонструє найвищий біологічний градієнт у жінок із трьома або більше попередніми викиднями [33].

Це означає, що застосування прогестагенів для запобігання мимовільному перериванню вагітності не може і не має обмежуватися оцінкою ефективності усунення симптомів невиношування або показника частоти викиднів. Розгляд вагітності, як процесу, що еволюціонує (континууму), підштовхує нас до логічного висновку щодо важливості забезпечення наступності терапевтичних втручань, які здійснюються на преградиварному етапі та в ранніх термінах гестації, із заходами, спрямованими на зниження ризику пізніших ускладнень вагітності, неонатальної захворюваності і смертності, оскільки єдиним об'єктивним критерієм успішності лікування є поява на світ живої дитини (показник живонародження).

Автори актуального Кокранівського огляду та метааналізу 2021 року «Прогестагени у запобіганні викидням» [35] оцінили найкращі з наявних доказів (сім РКД) та дійшли висновку, що вагінальний мікронізований прогестерон — це єдиний прогестаген, який підвищує ймовірність народження живої дитини в жінок із кровотечею на ранніх термінах вагітності, які мають один або кілька викиднів в анамнезі (ВР 1,08; 95% ДІ 1,02–1,15). Докази високого рівня достовірності також отримані в двох масштабних мультицентрових РКД із застосуванням вагінального прогестерону (препарат Утрожестан) у дозі 800 мг/добу [36].

Ці висновки були взяті до уваги і знайшли своє відображення в оновлених клінічних рекомендаціях «Ектопічна вагітність і викидень» Національного інституту охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) від 2021 р., настановах щодо звичного викидня ESHRE від 2022 р., а також рекомендаціях Об'єднань наукових медичних товариств Німеччини (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF) від 2022 р. з діа-

гностики та лікування жінок із повторними спонтанними абортами [37–39].

Тож для пацієнок групи високого ризику застосування вагінального прогестерону може розглядатися в таких режимах [37–42]:

1. Жінки з вагінальною кровотечею та анамнезом одного або більше викиднів (загрозливий викидень):

- 400 мг двічі на добу, починаючи з виявлення вагінальної кровотечі до 16 повних тижнів вагітності.

2. Жінки з історією трьох і більше втрат вагітності нез'ясованої етіології (звичний викидень):

- безсимптомні пацієнтки: 200 мг двічі на добу до 12 повних тижнів вагітності;

- у разі появи вагінальної кровотечі дозу слід збільшити до 400 мг 2 рази на добу і лікування продовжити до 16 тижнів вагітності.

Немає доказів ефективності застосування інших форм прогестерону й інших доз [37].

Не варто також забувати про відмінності в безпеці мікронізованого прогестерону й синтетичних прогестагенів, що використовуються на ранніх термінах вагітності.

При застосуванні в I триместрі вагінального прогестерону, молекулярна структура якого ідентична такій ендогенного прогестерону, не було виявлено жодних проблем із безпекою препарату [35, 42].

Щодо синтетичних гестагенів, то в 2022 році Murphy C.C. і співавт. опублікували в *American Journal of Obstetrics and Gynecology* дані, які вказують на довгострокові проблеми з безпекою в потомства при застосуванні 17-гідроксипрогестерону капроату [43]. У 50-х та 60-х роках минулого століття цей препарат широко призначався в США для лікування цілої низки гінекологічних і акушерських станів, у тому числі у вагітних для профілактики викидня. Для виявлення раку в дорослих, які дітьми були включені до когорти досліджень здоров'я і розвитку дітей, дослідники отримали доступ до Каліфор-

нійського реєстру раку (California Cancer Registry). Автори дійшли висновку, що цей синтетичний прогестин, ймовірно, викликає ендокринні порушення під час раннього розвитку плода, які можуть призвести до виникнення раку в пізнішому віці. В осіб, які зазнали внутрішньоутробного впливу препарату, ризик колоректального раку був вищим майже в 5 разів, рак передміхурової залози — більш ніж у 3 рази порівняно з тими, чиї матері під час вагітності цей препарат не використовували. Загалом серед живонароджених дітей у кількості 18 751 рак був діагностований у 954 випадках у потомства віком 18–58 років та 181 жінки, яка отримувала 17-гідроксипрогестерон капроат під час вагітності [43].

Висновки систематичного огляду й метааналізу, опублікованого в 2022 році Care A. й співавт. у рецензованому міжнародному виданні *British Medical Journal*, підкреслюють, що на сьогодні вагінальний прогестерон є кращим методом профілактики передчасних пологів у безсимптомних жінок з одноплідною вагітністю групи високого ризику, а також є терапевтичним втручанням, здатним на 34% знижувати показник перинатальної смертності порівняно з плацебо або відсутністю лікування (BP 0,66, 95% ДІ 0,44–0,97) [44].

ВИСНОВКИ

Варто відзначити, що вагінальний мікронізований прогестерон продемонстрував:

- високу ефективність як стандарт підтримки ЛФ у циклах ДРТ із використанням свіжих та криоконсервованих ембріонів;
- підвищення шансу на народження живої дитини в жінок із подвійним чинником ризику невиношування (вагінальна кровотеча в I триместрі та ≥ 1 попередніх викиднів);
- відсутність будь-яких проблем із безпекою для плода та здоров'я новонароджених при використанні на ранніх та пізніх термінах вагітності.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gaggiotti-Marre, S. et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates, *Human Reproduction* 7 (2020): 1623–29. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa092>
- Schliep, K.C., Mumford, S.L., Hammoud, A.O., et al. "Luteal phase deficiency in regularly menstruating women: prevalence and overlap in identification based on clinical and biochemical diagnostic criteria." *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 6 (2014): E1007–14.
- Steven L. Young, Ricardo F. Savaris, Bruce A. Lessey, et al. "Effect of randomized serum progesterone concentration on secretory endometrial histologic development and gene expression," *Human Reproduction*, 32, 9 (2017): 1903–14. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex252>
- Bulletti, C., Bulletti, F.M., Sciorio, R., Guido, M. "Progesterone: The Key Factor of the Beginning of Life." *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022): 14138.
- van der Linden, M., Buckingham, K., Farquhar, C., et al. "Luteal phase support for assisted reproduction cycles." *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 7 (2015): CD009154.
- Ranisavljevic, N., Huberlant, S., Montagut, M., et al. "Low Luteal Serum Progesterone Levels Are Associated with Lower Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates in ART: Systematic Review and Meta-Analyses." *Front*

- Endocrinol (Lausanne).* Jun 10. 13 (2022). DOI: 10.3389/fendo.2022.892753.
- Labarta, E., Mariani, G., Rodríguez-Varela, C., Bosch, E. "Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles." *Fertil Steril.* Jan 117.1 (2022): 96–103.
- Shoham, G., Leong, M., Weissman, A. "A 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys." *Reprod Biol Endocrinol.* Jan 26; 19.1 (2021): 15. DOI: 10.1186/s12958-021-00696-2.
- Nadarajah, R., Rajesh, H., Wong, K.Y., et al. "Live birth rates and safety profile using dydrogesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques." *Singapore Med J.* Jun 58 (2017): 294–7. DOI: 10.11662/smedj.2016080.
- Henry, A., Santulli, P., Bourdon, M., Treluyer, J.M., et al. "Birth defects reporting and the use of oral dydrogesterone in assisted reproductive technology: a global pharmacovigilance study." *Human Reproduction.* 38. 1, June (2023). DOI: 10.1093/humrep/dead093.177.
- Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., et al. "ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI." May 1.2 (2020). DOI: 10.1093/hropen/hoaa009.
- Dhorepatil, B., Yang, D.Z., Chen, Z.J., et al. "Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized

- progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial." *Hum Reprod.* Dec 33 (2018): 2212–21. DOI: 10.1093/humrep/dey306.
- 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 vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization." *Hum Reprod.* May 1. 32.5 (2017): 1019–27. DOI: 10.1093/humrep/dex023.
- 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.* Nov 4, 15 (2020). DOI: 10.1371/journal.pone.0241044.
- Balash, J., Vanrell, J.A., Rivera, F., González-Merlo, J. "The effect of postovulatory administration of dehydrogesterone on plasma progesterone levels." *Fertil Steril.* Jul 34.1 (1980): 21–3. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)44832-6.
- Ghasemzadeh, A., Dopour Faliz, M., Farzadi, L., et al. "Effect of oral Utrogestan in comparison with Cetrotide on preventing luteinizing hormone surge in IVF cycles: A randomized controlled trial." *Int J Reprod Biomed.* Jan 18 (2020): 41–46. DOI: 10.18502/ijrm.v18i1.6197.
- Zhu, X., Ye, H., Fu, Y. "Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination

Від зачаття до народження¹

Змінюємо ВСЕСВІТ разом



- Підтримка лютеїнової фази¹
 - Загрозливий викидень та звичне невиношування¹
 - Профілактика передчасних пологів¹
- Одна капсула – два шляхи введення

BESINS
HEALTHCARE
By your side, for life



УТРОЖЕСТАН®
Світовий лідер серед препаратів прогестерону*

1. Інструкція до застосування лікарського засобу Утрожестан® РП № UA/2651/01/01 та UA/2651/01/02 від 02.01.2019 наказ №879 від 11/05/2023.

National Institute for Health and Care Excellence updated the guideline 'Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management (NG126)' November 2021. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Mcheik S, Peramo B, Quenby S, Nielsen HS, van der Hoorn ML, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023 Mar 2;2023(1):hoad002. Recurrent pregnancy loss (eshre.eu) (<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>)

*IQVIA MIDAS® for the time period Q2 2022, 2022, 75 countries, LEU MNF (iR.e.E. ECuOroMfixMedEqNuDarEteDr exchange rate) Molecule List = PROGESTERONE, reflecting estimates of real-world activity. Copyright IQVIA. All rights reserved.

УТРОЖЕСТАН®. Форма випуску та склад: капсули по 100 мг, N 30 або по 200 мг, N 14.

Одна капсула містить прогестерону натурального мікронізованого. Показання: зниження здатності до запліднення при первинній або вторинній безплідності при частковій або повній лютеїнової 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 передчасних 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.



ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

- with a «freeze all» strategy: a randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg." *Fertil Steril*. Feb 107.2 (2017): 379–386.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.030.
18. Casarramona, G., Lalmahomed, T., Lemmen, C., The efficacy and safety of luteal phase support with progesterone following ovarian stimulation and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Sep 2, 13 (2022). DOI: 10.3389/fendo.2022.960393.
19. Mrozikiewicz, A.E., Ożarowski, M., Jędrzejczak, P. "Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure—A Review." *J. Mol. Sci.* 22 (2021). DOI: 0.3390/jims221810082.
20. Mesiano, S. The Role of Progesterone in Pregnancy. In F. Petraglia, M. Di Tommaso, & F. Mecacci (Eds.), *Hormones and Pregnancy: Basic Science and Clinical Implications* (2022): 50–60. Cambridge: Cambridge University Press. DOI: 10.1017/9781009030830.006. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/abs/hormones-and-pregnancy/role-of-progesterone-in-pregnancy/EC24EC27222B55224A017B67E9CEEC7E>, last accessed 20.10.2023.
21. Raghupathy, R., Szekeres-Bartho, J. "Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy." *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022). DOI: 10.3390/jims23031333.
22. Di Renzo, G.C., Giardina, I., Clerici, G., et al. "The role of progesterone in maternal and fetal medicine." *Gynecol Endocrinol*. Nov; 28 (2012): 925–32. DOI: 10.3109/09513590.2012.730576.
23. Pandian, R.U. "Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience." *Maturitas*. Dec, 65, 1 (2009): 547–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.11.016.
24. Siew, J.Y.S., Allen, J.C., Hui, C.Y.Y., et al. "The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Sep 228 (2018): 319–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.028.
25. Coomarasamy, A., Devall, A.J., Cheed, V., et al. "Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy." *N Engl J Med*. May 9; 380.19 (2019): 1815–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730.
26. Chan, D.M.K., Cheung, K.W., Ko, J.K.Y., Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod*. Feb 18; 36.3 (2021): 587–95. DOI: 10.1093/humrep/deaa327.
27. Coomarasamy, A., Williams, H., Truchanowicz, E., et al. "PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages — a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation." *Health Technol Assess*. May 20.41 (2016): 1–92. DOI: 10.3310/hta20410.
28. Hasan, R., Baird, D.D., Herring, A.H., et al. "Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage." *Obstet Gynecol*. Oct 114, 4 (2009): 860–67. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181b79796.
29. Deval, A.J., Coomarasamy, A. "Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 69 (2020): 30–9.
30. van Oppenraaij, R.H., Jauniaux, E., Christiansen, O.B., "ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review." *Hum Reprod Update*. Jul-Aug 15.4 (2009): 409–21.
31. Ku, C.W., Allen, J.C., Malhotra, R., et al. "How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage." *Gynecol. Endocrinol* 31 (2015): 647–51.
32. Lek S.M., Ku C.W., Allen J.C., "Validation of serum progesterone." *BMC Pregnancy Childbirth* 17 (2017): 78.
33. Coomarasamy, A., Gallos, I.D., Papadopoulou, A., et al. "Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care." *Lancet*. May 1; 397 (2021): 1668–74.
34. Magnus, M.C., Wilcox, A.J., Morken, N., et al. "Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study" *BMJ* 364 (2019). DOI: 10.1136/bmj.l869.
35. Devall, A.J., Papadopoulou, A., Podesek, M., et al. "Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis." *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 19; 4 (2021): CD013792.
36. Coomarasamy, A., Devall, A.J., Brosens, J.J., et al. "Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence." *Am J Obstet Gynecol* 19 (2020): 167e76.
37. National Institute for Health and Care Excellence updated the guideline "Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management NG126": Last update 24 November 2021. Available from: <https://rh.ua/statti/profilaktika-vtrati-vagitnosti-poyednannya-likuvannya-progestagenami-tapsixologichnoyi-pidtrimki/>, last accessed 20.10.2023.
38. Bender, Atik R., Christiansen, O.B., Elson, J., et al. "ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022". *Hum Reprod Open*. Mar 2; 1 (2023): hoad002.
39. AWMF Leitlinienregister. S2k Langfassung der Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten, August 2022. Version 6.1. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1895-9940?articleLanguage=de>, last accessed 20.10.2023.
40. Quenby, S. et al. "Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss." *Lancet*. May 1; 397 (2021): 1658–67.
41. Chester, M.R., Tirlapur, A., Jayaprakasam, K. "Current management of recurrent pregnancy loss." *The Obstetric & Gynaecology* (2022). DOI: 10.1111/tog.12832.
42. Coomarasamy, A., Dhillon-Smith, R.K. et al. "Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action." *Lancet*. May 1; 397 (2021): 1675–82.
43. Murphy, C.C., Cirillo, P.M., Krigbaum, N.Y., Cohn, B.A. "In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring." *Am J Obstet Gynecol*. Jan 226 (2022): 132.e1–14. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.035
44. Care, A., Nevitt, S.J., Medley, N., et al. "Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis" *BMJ* 376 (2022): e064547. □

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОГЕСТАГЕНІВ ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ

Огляд літератури

С.І. Жук, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шуплика, м. Київ
І.В. Ус, к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шуплика, лікар акушер-гінеколог, лікар-гематолог КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Мета огляду: узагальнення актуальних і клінічних даних щодо ролі прогестеронової підтримки в жінок груп ризику невиношування та недоношування вагітності згідно зі стандартами доказової медицини.

Контроль рівнів прогестерону в плазмі розглядається як фундаментальний інструмент управління ефективністю допоміжних репродуктивних технологій. Виявлено зв'язок низького рівня прогестерону в сироватці крові з нижчими показниками поточної вагітності і живонародження в циклах допоміжних репродуктивних технологій. Пацієнтки з низькими показниками сироваткового прогестерону в день ембріотрансферу потребують індивідуалізованої підтримки лютенінової фази, яка передбачає додавання до стандартних схем додаткових доз прогестерону.

У даний час вважається, що вагінальний мікронізований прогестерон є єдиним прогестагеном, який підвищує ймовірність народження живої дитини в жінок із кровотечею на ранніх термінах вагітності, які мають один або кілька викиднів в анамнезі.

Для пацієнток групи високого ризику викидня застосування вагінального прогестерону може розглядатися в таких режимах: при вагінальній кровотечі та анамнезі одного або більше викиднів (загрозливий викидень) — 400 мг двічі на добу, починаючи з виявлення вагінальної кровотечі до 16 повних тижнів вагітності; з анамнезом трьох і більше втрат вагітності нез'ясованої етіології (звичний викидень) — безсимптомним пацієнткам по 200 мг двічі на добу до 12 повних тижнів вагітності; при вагінальній кровотечі по 400 мг 2 рази на добу до 16 тижнів вагітності. Наразі відсутні докази ефективності застосування інших форм прогестерону та інших доз.

Висновки. Вагінальний мікронізований прогестерон продемонстрував високу ефективність як стандарт підтримки лютенінової фази; підвищення шансу народження живої дитини в жінок із подвійним чинником ризику невиношування (вагінальна кровотеча в I триместрі та ≥ 1 попередніх викиднів); відсутність будь-яких проблем із безпекою для плода та здоров'я новонароджених при використанні на ранніх та пізніх термінах вагітності.

Ключові слова: невиношування вагітності, загрозований викидень, звичний викидень, вагінальна кровотеча, підтримка лютенінової фази, прогестеронова підтримка.

USE OF PROGESTAGENS TO PRESERVE PREGNANCY: MODERN APPROACHES

Literature review

S.I. Zhuk, MD, professor, head of the Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

I.V. Us, PhD, assistant professor, Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, obstetrician-gynecologist, hematologist, «Perinatal Center of Kyiv»

Review objectives: to summarize current and clinical data on the role of progesterone support in women at risk of miscarriage and premature pregnancy according to the standards of evidence-based medicine.

Control of plasma progesterone levels is a fundamental tool for managing the effectiveness of assisted reproductive technologies. The association of a low level of serum progesterone with lower rates of current pregnancy and live birth in cycles of assisted reproductive technologies was revealed. Patients with low serum progesterone on the day of embryo transfer need individualized support of the luteal phase, which involves adding additional doses of progesterone to standard regimens.

Vaginal micronized progesterone is currently believed to be the only progestogen that increases the likelihood of a live birth in women with bleeding in early pregnancy which has one or more miscarriages.

Vaginal progesterone can be considered for patients with a high risk of miscarriage in the following modes: with vaginal bleeding and a history of one or more miscarriages (threatened miscarriage) — 400 mg twice a day, starting with the detection of vaginal bleeding up to 16 full weeks of pregnancy; with a history of three or more pregnancy losses of unknown etiology (habitual miscarriage) — asymptomatic patients — 200 mg twice a day up to 12 full weeks of pregnancy; patients with vaginal bleeding — 400 mg 2 times a day up to 16 weeks of pregnancy. Currently, there is no evidence of the effectiveness other forms of progesterone and other doses.

Conclusions. Vaginal micronized progesterone demonstrated: high efficiency as a standard of luteal phase support; increasing the chance of a live birth in women with a double risk factor for miscarriage (vaginal bleeding in the 1st trimester and ≥ 1 previous miscarriage); the absence of safety problems for the fetus and the health of newborns when used in the early and late stages of pregnancy.

Keywords: miscarriage, recurrent miscarriage, threatened miscarriage, vaginal bleeding, luteal phase support, progesterone support.