

УСПІШНА ВАГІТНІСТЬ: ПРОСТО ПРО СКЛАДНЕ



Т.О. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професорка, чл.-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», головна наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

В.І. ПИРОВА

д. мед. н., завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Н.П. ГОНЧАРУК

д. мед. н., професорка, директорка КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7207-3696

Н.Ю. ПЕДАЧЕНКО

д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-0821-2943

Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор, директор Науково-навчального інституту інноваційних медичних та освітніх технологій НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, виконавчий директор ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-9375-7509

Контакти:

Татарчук Тетяна Феофанівна
Тел.: +38 (044) 483 80 87;
Email: prof.tatarchuk@gmail.com

ВСТУП

Прогестерон є невіддільною частиною репродуктивного процесу жінки: він відіграє низку життєво важливих фізіологічних ролей під час вагітності, поки плід не стане здатним до позаутробного життя. Цей стероїдний гормон виробляється жовтим тілом яєчника після овуляції, а під час гестації його синтезує плацентарний синцитіотрофобласт.

«Робота» прогестерону починається ще задовго до імплантації ембріона й триває протягом усієї гестації, забезпечуючи оптимальні умови для розвитку плода [1–3], та полягає в:

- підготовці ендометрія – у лютеїновій фазі циклу прогестерон сприяє секреторній трансформації ендометрія, роблячи його придатним для імплантації заплідненої яйцеклітини;
- збереженні вагітності – після імплантації прогестерон пригнічує скоротливу активність міометрія, запобігаючи викидню та передчасним пологам;
- модуляції імунної відповіді – гормон сприяє імунологічній толерантності, допомагаючи організму матері не відторгати плід, який містить батьківські антигени;
- підтримці функціонування плаценти – прогестерон забезпечує розширення судин, що покращує кровопостачання плаценти та плода;
- підготовці молочних залоз – стимулює розвиток альвеолярної тканини, що є важливим для лактації після пологів.

У сучасній репродуктивній медицині широкого застосування для підтримки вагітності набули прогестагени (синтетичні аналоги прогестерону) в таких напрямках:

- програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ): в циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) після перенесення ембріонів жінкам призначають прогестагени з метою підтримки лютеїнової фази та забезпечення оптимальних умов для імплантації ембріона й подальшого розвитку вагітності [4];
- для запобігання викиднів: жінкам із рецидивними викиднями в анамнезі та загрозою втрати вагітності в I триместрі призначаються прогестагени для підтримки гормонального фону та зниження ризику повторної втрати вагітності [5].

Отже, прогестагени допомагають підтримати необхідний рівень гормону прогестерону у вагітних та збільшити шанси на успішну вагітність і народження малюка.

Коли йдеться про вагітність та плід, важливою умовою є питання безпеки лікарських засобів, що застосовуються: щоб препарати, які приймає вагітна, не завдали шкоди ні їй, ні дитині. Оцінка безпеки застосування прогестагенів під час вагітності стикається з низкою складнощів, які впливають на вірогідність отриманих даних.

Перша складність – обмежена кількість досліджень із даного питання. Незважаючи на широке використання прогестагенів в акушерській практиці, кількість досліджень, присвячених їхній безпеці для матері та плода, є недостатньою.

Друга складність – якість наявної доказової бази. У багатьох дослідженнях безпека прогестагенів розглядається як вторинний результат, з акцентом на виявлення побічних ефектів у матері та вроджених аномалій у плода. Наслідком такого підходу є недостатня увага до потенційних ризиків. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) вважаються «золотим» стандартом у клінічній медицині, але їхнє проведення під час вагітності обмежене етичними міркуваннями. Тому більшість наявних на сьогодні даних походять з обсерваційних досліджень, які мають нижчу якість доказовості порівняно з РКД. Водночас обсерваційні дослідження часто стикаються з низкою проблем, як-от недостатня кількість учасниць, відсутність відповідної контрольної групи та неналежний збір даних про побічні ефекти. Зазначені чинники можуть призводити до упередженості та знижувати вірогідність отриманих результатів.

Також оцінка безпеки прогестагенів ускладнюється наявністю інших численних чинників, що можуть викривити результати досліджень [6, 7]. Це, зокрема:

- популяційні відмінності: різниця у віці, етнічній приналежності та соціально-економічному статусі учасниць дослідження;
- фактори навколишнього середовища: дія хімічних речовин, одночасне використання інших препаратів і наявність інфекцій;
- поведінкові чинники: тютюнопаління, вживання алкоголю та наркотиків під час вагітності;
- генетичні аспекти: генетичні особливості обох батьків можуть впливати на метаболізм прогестагенів та чутливість до гормону.

За цих обставин практично неможливо виділити будь-який один чинник, який впливає на безпеку лікарських засобів у I триместрі вагітності, оскільки всі фактори зазвичай вза-

емодіють один з одним, що водночас ще більше ускладнює формування чітких висновків щодо безпеки ліків під час вагітності.

ПРОГЕСТАГЕНИ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ АКУШЕРА-ГІНЕКОЛОГА

Останніми десятиріччями досліджувалися різні види прогестагенів щодо їхньої ефективності та безпеки застосування під час вагітності. Раніше для підтримки вагітності, особливо для профілактики передчасних пологів у жінок групи ризику, широко використовувався такий прогестаген, як 17-оксипрогестерону капроат (17-ОПК). Ранні дослідження демонстрували позитивний ефект 17-ОПК, проте подальші великі РКД, зокрема, дослідження PROLONG (Progestin's Role in Optimizing Neonatal Gestation, 2023) показали, що 17-ОПК не знижує частоту передчасних пологів, як порівняти з плацебо, не покращує неонатальні результати, зокрема виживаність новонароджених та зниження частоти респіраторного дистрес-синдрому, а ефект лікування не відрізняється від плацебо у підгрупах пацієнок із підвищеним ризиком передчасних пологів [8, 9].

Окрім недостатньої ефективності, дослідження виявили низку можливих негативних ефектів 17-ОПК: підвищений ризик вроджених аномалій у новонароджених (зокрема вроджених вад серця), можливий зв'язок із порушеннями неврологічного розвитку дітей [10]. Велике епідеміологічне дослідження за участю > 18 000 пар мати-дитина виявило підвищений ризик раку в осіб, матері яких які застосовували 17-ОПК, протягом 50 років після народження [10]. У зв'язку із цим, у 2023 році Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) відкликала його з ринку США, а в червні 2024 року Європейська агенція з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) призупинила дію його реєстраційних посвідчень [11].

Наразі єдиними прогестагенами, що затверджені для використання в акушерстві, є мікронізований прогестерон і дидрогестерон [8, 12]. Молекулярна будова дидрогестерону дуже схожа на структуру природного прогестерону. Він, як і природний прогестерон, взаємодіє з прогестероновими рецепторами, що знаходяться в тканинах-мішенях, зокрема, в ендометрії. Однак дидрогестерон має високу селективність (вибірковість) до прогестеронових рецепторів та не впливає на інші стероїдні рецептори, що знижує ризик розвитку побічних ефектів. Також він не має естрогенної, глюкокортикоїдної, андрогенної та мінералокортикоїдної дії [13].

Дидрогестерон характеризується вищою біодоступністю за перорального прийому, яка забезпечує швидке досягнення необхідної концентрації гормону в організмі під час прийому всередину. Це також дозволяє уникати незручностей і дискомфорту, пов'язаних із інтравагінальним або внутрішньом'язовим застосуванням прогестерону [14].

Слід зазначити, що як мікронізований прогестерон, так і дидрогестерон, мають рослинне походження. Вони синтезуються з природних стероїдів, отриманих із діосгеніну, який міститься в рослинах роду *Dioscorea* (ямс). Діосгенін структурно подібний до холестерину та може бути перетворений на прогестерон або його синтетичні аналоги шляхом багатетапних хімічних процесів. Що стосується процесу отримання дидрогестерону, то для покращення біодоступності та вибіркової взаємодії з прогестероновими рецепторами застосовують ультрафіолетову обробку, яка змінює просторову конфігурацію молекули, підвищуючи її стабільність, селективність та біодоступність [15].

ОЦІНКА ПРОФІЛЮ БЕЗПЕКИ: ЗА І ПРОТИ

У сфері охорони здоров'я, де рішення часто ґрунтуються на спостережних, а не контрольованих дослідженнях, біологічна значущість (БЗ) є критично важливим мірилом для прийняття науково обґрунтованих рішень. Вона відображає ступінь, у якому спостережуваний ефект або взаємозв'язок є біологічно правдоподібними та узгоджуються із сучасними знаннями про механізми, які лежать в основі здоров'я та хвороб. БЗ відображає не тільки статистичну значущість, але й біологічну правдоподібність та клінічну відповідність (релевантність) спостережуваного ефекту¹ [16]. Одним із прикладів важливості БЗ є питання тератогенності прогестагенів. Станом на тепер немає достатньо доказів, щоб припустити, що прогестагени спричиняють тератогенність у людини. Біологічно це також мало ймовірно, оскільки прогестерон є природним гормоном, який відіграє ключову роль у підтримці вагітності та розвитку плода. Звичайно, деякі дослідження можуть демонструвати певний зв'язок між використанням прогестагенів та деякими вадами розвитку, але ці дані часто суперечливі та потребують додаткового підтвердження, якого наразі не існує. Важливо зазначити, що кореляція не означає причинно-наслідкового зв'язку. **Тому, враховуючи БЗ, немає підстав вважати, що прогестагени, які затверджені для застосування під час вагітності, є тератогенними для людини [16].**

R.L. Brent у своєму всебічному огляді дійшов висновку, що «твердження про те, що прогестаген є тератогенним для людей, не має наукового чи біологічного сенсу». Він виходив із таких міркувань [17]:

1. Специфічність тератогенного ефекту. Тератогенність характеризується чітко визначеним синдромом або групою вад розвитку. Тератогенні речовини спричиняють конкретні, добре впізнавані порушення або вади розвитку. Прогестагени ж не викликають подібних специфічних синдромів.

2. Пороговий характер тератогенезу. Тератогенний ефект проявляється лише за перевищення певної дози речовини. Препарати, які виявляють ембріотоксичність у тварин у дозах, що значно перевищують терапевтичні для людини, зазвичай не спричиняють ембріотоксичних ефектів за умов застосування в рекомендованих дозах. Так, вітаміни А і D є

¹ Клінічна релевантність спостережуваного ефекту – оцінка того, наскільки отримані в дослідженні результати (у т.ч. статистично значущі) мають практичне значення для пацієнтів і можуть вплинути на клінічну практику. Наприклад, якщо певний препарат скорочує тривалість хвороби на 6 годин, то його клінічна релевантність мінімальна, адже для пацієнтів це не суттєво. Але якщо препарат запобігає ускладненням або госпіталізації, його клінічна релевантність є високою.

прикладом речовин, які можуть бути тератогенними у високих концентраціях, але безпечні в терапевтичних.

3. Дослідження *in vitro* (на клітинних культурах) не встановлюють тератогенності. Тератогенний ефект може бути оцінений лише в умовах людського організму, де відбувається складна взаємодія між різними тканинами та органами.

4. Відсутність рецепторів у більшості негенітальних органів. Більшість таких органів (наприклад, серце) не містять специфічних рецепторів до статевих стероїдів, особливо на ранніх етапах органогенезу. А тканини, які не мають рецепторів до прогестерону, навряд чи матимуть специфічну реакцію на прогестагени.

5. Вагінальна кровотеча, звичайний викидень та вагітність після ЕКЗ як фактор спотворення результатів. У таких жінок вище ризик несприятливих результатів вагітності що, відповідно, може спотворювати результати досліджень щодо безпеки препаратів. Важливо враховувати цей фактор під час аналізу даних про тератогенність прогестагенів.

Періодично публікуються окремі клінічні випадки або результати досліджень з невеликою кількістю учасників, а також дані обсерваційних досліджень і реєстрів, які не дають повної картини і не дозволяють встановити причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням препарату і побічними реакціями. Не можна виривати такі дані з контексту, адже це може сформулювати хибне уявлення. Внаслідок цього лікарі й пацієнти починають сумніватися в призначенні препаратів, що мають тривалий стаж безпечного застосування, що призводить до відмови від ефективних методів лікування. Хоча деякі такі статті вже були відкликані через помилки та неточності публікації [18], все ще продовжують циркулювати необґрунтовані занепокоєння щодо безпеки дидрогестерону як чинника ризику вроджених аномалій плода [19–21]. Важливо зазначити, що відкликані статті [22] більше формально не є частиною наукової бази й не мають впливати на прийняття клінічних рішень.

Слід пам'ятати, що формування аномалій розвитку ембріона й плода неминує відбувається в популяції з певною періодичністю і залежить від численних факторів: стану організму матері, її способу життя під час вагітності та перенесених захворювань, наявності хромосомних і генних патологій плода, впливу різних неспецифічних факторів зовнішнього середовища, зокрема деяких препаратів із тератогенними властивостями. Водночас оцінка безпеки лікарських засобів у вагітних ускладнюється низкою факторів, зокрема етичними обмеженнями щодо проведення РКД, що змушує покладатися переважно на ретроспективні обсерваційні дані та аналіз випадків [23]. Важливими аспектами такого аналізу є ретельне вивчення фармакокінетики та фармакодинаміки препарату, механізмів його взаємодії з рецепторами та можливого впливу на ембріональний розвиток [24]. З огляду на це, оцінка тератогенності лікарських засобів потребує використання комплексного підходу, що охоплює аналіз великих популяційних даних, доклінічні дослідження на моделях ембріонального розвитку та моніторинг вагітних, які отримують певні препарати. Саме такий підхід дає змогу зменшити ризики та забезпечити доказову базу для прийняття обґрунтованих клінічних рішень [25].

ДИДРОГЕСТЕРОН – 65 РОКІВ НА СТОРОЖІ ЗБЕРЕЖЕННЯ ВАГІТНОСТІ

Незважаючи на великі клінічні випробування та метааналізи, які не виявили зв'язку між дидрогестероном та вродженими аномаліями, низка публікацій (деякі з них вже відкликані) [26, 27] порушує питання його зв'язку з тератогенністю, однак сукупність доказів найвищого рівня доказовості з 2017 до 2024 року включно спростовує ці твердження. Дидрогестерон використовується в клінічній практиці понад 90 країн із 1960-х років, що робить його одним із найбільш досліджених прогестагенів, застосовуваних під час вагітності. Сумарне використання дидрогестерону за всіма показаннями з 1960 року до березня 2017 року включно охоплювало > 113 млн пацієнтів, включно з > 20 млн вагітних [28].

У сучасних рандомізованих дослідженнях, проспективних випробуваннях і метааналізах, а також під час підготовки клінічних настанов були 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 [28–30].

У 2020 році були опубліковані дані двох рандомізованих досліджень фази III LOTUS I та LOTUS II – одних із найбільш методологічно надійних реєстраційних досліджень щодо вивчення підтримки лютеїнової фази в циклах ЕКЗ, у яких взяли участь 2065 пацієток та порівнювалися дидрогестерон та мікронізований вагінальний прогестерон (МВП) для підтримки лютеїнової фази в циклах ЕКЗ [28, 29].

Результати LOTUS I та LOTUS II згодом були об'єднані в метааналізі індивідуальних даних пацієнтів IPD LOTUS. Метааналіз індивідуальних даних має низку переваг порівняно зі звичайним метааналізом даних – він дає змогу стандартизувати результати між дослідженнями, роблячи їх більш надійними, що також підвищує точність оцінки ефекту від лікування, адже враховуються важливі вихідні фактори [31].

Результати дослідження IPD LOTUS показали, що в порівняльних рандомізованих дослідженнях не було виявлено впливу прогестагенів на частоту вроджених вад у дітей, включно з вродженими вадами серця: частота вроджених та генетичних порушень була наступною: всі порушення – 4,6% для МВП, 4,5% – для дидрогестерону; у новонароджених – 3,3% для МВП, 2,9% – для дидрогестерону; переривання вагітності через вади розвитку – 1,2% для МВП, 1,7% – для дидрогестерону; вроджені вади серця – 3,2% для МВП, 1,9% – для дидрогестерону [32].

Огляд J. Ott та співавт. (2022), що охоплював 32 клінічні дослідження з вивчення застосування дидрогестерону, засвідчив, що дидрогестерон продемонстрував сприятливий профіль безпеки та переносності протягом 60 років його використання, що є дуже обнадійливим для його застосування у сфері репродуктивного здоров'я жінок [30].

У метааналізі, опублікованому А. Katalinic та колегами у 2022 році, викладено обґрунтування, методи та результати критичної оцінки профілю безпеки дидрогестерону за його застосування на ранніх термінах вагітності [33]. Незалежна міжнародна експертна група з безпеки використання прогестагенів

на ранніх термінах вагітності REASSURE I (expeRt panEl on the sAfeTy of progeStogenS Use in early pREgnancy) 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 із високим рівнем доказовості, що сьогодні відсутні підстави для тверджень про причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням дидрогестерону в I триместрі й ризиком виникнення вроджених вад розвитку [33].

Дані систематичного огляду й метааналізу експертної групи REASSURE II від 2024 року (6 досліджень, 1512 осіб) чітко вказують на сприятливий профіль безпеки дидрогестерону: ризик вроджених вад без дидрогестерону становив 38 випадків на 1 тис, з дидрогестероном – 35 випадків на 1 тис [34]. Тобто частота вроджених вад не збільшувалася внаслідок застосування дидрогестерону в I триместрі вагітності. Результати цього дослідження мають найбільш високий на сьогодні рівень доказовості з питання вроджених вад [34]. Науковці, які увійшли до складу експертної групи REASSURE, зазначають, що використання раніше відкликаних даних призводить до постійного поширення неправдивої інформації, яка базується на необґрунтованому уявленні про шкоду й провокує паніку. Це не відповідає інтересам жінок, позбавляючи їх можливості вибирати потенційно більш цінні для них варіанти лікування. Лікарі, вчені, рецензенти та редактори журналів мають забезпечити умови для того, щоб наукові дані перевірялися з належною ретельністю, а вже відкликани дані не поширювалися у вторинних публікаціях. Ґрунтуючись на огляді наявних даних та власному аналізі, автори вважають, що клініцисти та пацієнтки мають бути впевнені в доцільності

застосування дидрогестерону в лікуванні загрозового та звичного викидня, і що високий профіль безпеки має сприяти більш частому вибору цього лікарського засобу за ДРТ.

Це одне масштабне ретроспективне дослідження W. Yang et al. (2023), що мало на меті проаналізувати наявність вроджених аномалій у дітей, які народилися після терапії дидрогестероном у I триместрі, та охоплювало 124 815 циклів ЕКЗ, виконаних упродовж 2010–2018 рр., не виявило підвищеного ризику розвитку аномалій внаслідок застосування цього препарату: не було значущої різниці між групою прийому дидрогестерону та групою, де він не застосовувався (співвідношення шансів 0,98; 95% довірчий інтервал: 0,59–1,62, $p = 0,972$). Автори зазначають, що дидрогестерон навіть може бути пов'язаний зі зниженням частоти вроджених аномалій опорно-рухового апарату, особливо в кріоциклах [35].

ВИСНОВКИ

Упродовж останніх десятиліть дидрогестерон допомагає мільйонам жінок зберегти таку бажану вагітність. Його застосування охоплює широкий спектр репродуктивних порушень – від лютеїнової недостатності до загрози викидня і ДРТ [36].

Накопичена потужна доказова база щодо відсутності підвищеного ризику вроджених аномалій, спонтанних викиднів або негативного впливу на перебіг вагітності, зумовлених прийомом дидрогестерона. Додатковими перевагами цього гестагену є: відсутність андрогенних, естрогенних, мінералокортикоїдних і глюкокортикоїдних ефектів завдяки його високій селективності; зручність та дієвість пероральної форми без необхідності вагінального або ін'єкційного введення препарату.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Anderson L, Martin W, Higgins C, et al. The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tocolytic efficacy. *Reprod. Sci.* 2009; 16: 1052–1061. DOI: 10.1177/1933719109340926
- Norman E. Progesterone and preterm birth. *Jane. Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Jul; 150(1):24–30. DOI: 10.1002/ijgo.13187.
- Coomarasamy A, Devall AJ, Brokens JJ, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug; 223(2):167–176. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
- Labarta E, Rodríguez C. Progesterone use in assisted reproductive technology. *Best Pract Res Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020 Nov;69:74–84. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.005.
- Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2016;387(10033):2106–2116. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00350-0.
- Piette PCM. The pharmacodynamics and safety of progesterone. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;69:13–29. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.002.
- Casarramona G, Lalmahomed T, Lemmen Chc, et al. 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).* 2022 Sep 2;13:960393. DOI: 10.3389/fendo.2022.960393.
- Blackwell C, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Seam. Am J Perinatol.* 2020 Jan; 37(2):127–136. DOI: 10.1055/s-0039-3400227.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003 Dec 10;46 Suppl 1:57–516. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014.
- Hydroxyprogesterone-containing medicinal products Article 31-referral – Public assessment report [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2024 Jul 5. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/hydroxyprogesterone-caproate-containing-medicinal-products>
- 17-Hydroxyprogesterone Caproate (17-OHPC): Cancellation of Product Registration and Product Recall. [Internet]. 14 October 2024. Available from: <https://www.npra.gov.my/index.php/en/health-professionals/recent-updates/454-english/safety-alerts-main/safety-alerts-2024/1527659-updated-17-hydroxyprogesterone-caproate-17-ohpc-cancellation-of-product-registration-and-product-recall.html#:~:text=17%2DOHPC%20products%20have%20been,congenital%20heart%20defects%20in%20offspring.>
- Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2019 Feb;38(2):249–259. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.017.
- Rižner TL, Brožič P, Doucette C, et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids.* 2011; 76: 607–615. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.043.
- Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009 Dec; 65 Suppl 1:S3–11. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.10.011.
- Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, et al. 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.* 2017 May 1;32(5):1019–1027. DOI: 10.1093/humrep/dex023.
- Dailey J, Rosman L, Silbergeld EK. Evaluating biological plausibility in supporting evidence for action through systematic reviews in public health. *Public Health.* 2018 Dec;165:48–57. DOI: 10.1016/j.puhe.2018.08.015.
- Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005 Nov;73(11):906–18. DOI: 10.1002/bdra.20184.

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

18. Koren G, Bare Y, Kaplan YC. Fetal safety of medications used in treating infertility. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Sep;13(9):991–1000. DOI: 10.1080/17512433.2020.1803738.
19. Zaqout M, Aslem E, Abuqamar M, et al. The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early Pregnancy. *Pediatr Cardiol*. 2015 Oct;36(7):1483–8. DOI: 10.1007/s00246-015-1190-9. Epub 2015 May 15.
20. Henry A, Santulli P, Bourdon M, et al. Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase). *Hum Reprod Open*. 2025 Jan 2;2025(1):hoae072. DOI: 10.1093/hropen/hoae072.
21. Li L, Wang K, Wang M, et al. The maternal drug exposure birth cohort (DEBC) in China. *Nat Commun*. 2024 Jun 21;15(1):5312. DOI: 10.1038/s41467-024-49623-0.
22. van der Vet PE, Nijveen H. Propagation of errors in citation networks: a study involving the entire citation network of a widely cited paper published in, and later retracted from, the journal *Nature*. *Res Integr Peer Rev*. 2016 May 3;1:3. DOI: 10.1186/s41073-016-0008-5.
23. McKiever M, Frey H, Costantine MM. Challenges in Conducting Clinical Research Studies in Pregnant Women. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020 Apr 18;47(4):287–293. DOI: 10.1007/s10928-020-09687-z
24. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, et al. Designing Drug Trials: Considerations for Pregnant Women. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15;59 (Suppl 7):S437–S444. DOI: 10.1093/cid/ciu709.
25. FDA Public Meeting: Study Approaches and Methods to Evaluate the Safety of Drugs and Biological Products during Pregnancy in the Post-Approval Setting. [Internet]. FDA. 2014. Available from: https://www.fda.gov/media/88387/download?utm_source=chatgpt.com
26. The Retraction Watch Database. Version: 1.0.8.0 [Internet] 2025 [cited 2025 Mar 2]. Available from: <http://retractiondatabase.org/RetractionSearch.aspx?auth%3dKoren>
27. Henry A, Santulli P, Bourdon M, et al. Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase). *Hum Reprod Open*. 2025 Jan 2;2025(1):hoae072. DOI: 10.1093/hropen/hoae072.
28. Tournaye H, Sukhikh GT, 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 vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2017 May 1;32(5):1019–1027. DOI: 10.1093/humrep/dex023.
29. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2018 Dec 1;33(12):2212–21. DOI: 10.1093/humrep/dey306.
30. Ott J, Egarter C, Aguilera A. Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile. *Gynecol. Endocrinol*. 2022 Apr;38(4):279–287. DOI: 10.1080/09513590.2021.2016692.
31. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ*. 2010 Feb 5;340:c221. DOI: 10.1136/bmj.c221.
32. 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*. 2020;15(11):e241044. DOI:10.1371/journal.pone.0241044.
33. Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2022 Aug;45(2):365–373. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.03.032.
34. Katalinic A, Nofzt MR, Garcia-Velasco JA, et al. No additional risk of congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone use: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Open*, Volume 2024, Issue 1, 2024/ DOI: 10.1093/hropen/hoae004.
35. Yang W, Chi H, Yang R, et al. Congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone therapy during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. October 2023. 120(4):e72. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.08.222.
36. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон®. [Internet]. Нормативно-директивні документи МОЗ України. [цит. 2025 Берез 2]. Доступно: <https://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=15524> Instructions for medical use of the drug Duphaston®. [Internet]. Regulatory and directive documents of the Ministry of Health of Ukraine. [Cited 2025 Mar 2]. Available from: <https://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=15524>

УСПІШНА ВАГІТНІСТЬ: ПРОСТО ПРО СКЛАДНЕ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професорка, чл.-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», головна наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

В.І. Пирогова, д. мед. н., завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Н.П. Гончарук, д. мед. н., професорка, директорка КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», м. Київ

Н.Ю. Педаченко, д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор, директор Науково-навчального інституту інноваційних медичних та освітніх технологій НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, виконавчий директор ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», м. Київ

Прогестерон є ключовим гормоном, необхідним для підтримки вагітності. Його дефіцит може призводити до загрози викидня, звичного невиношування та невдалих спроб екстракорпорального запліднення. У клінічній практиці прогестагени застосовують для лютеїнової підтримки вагітності, особливо в жінок із недостатністю жовтого тіла або в циклах допоміжних репродуктивних технологій. Після того як із фармацевтичного ринку був відкликаний синтетичний прогестаген 17-оксипрогестерону капроат через свою низьку ефективність та низьку побічних ефектів, у сфері акушерства та репродуктології лишилось два дієві засоби – прогестерон і дидрогестерон.

Дидрогестерон є синтетичним аналогом природного прогестерону, який має високу біодоступність при пероральному прийомі, що робить його зручною альтернативою іншим формам прогестагенів. Він вибірково зв'язується з прогестероновими рецепторами, забезпечуючи стабільну підтримку ендометрія та ранніх етапів гестації. На відміну від деяких інших прогестагенів, дидрогестерон не має андрогенних, естрогенних або глюкокортикоїдних ефектів, що сприяє його кращій переносності.

Доказова база щодо ефективності дидрогестерону охоплює численні рандомізовані контрольовані дослідження, зокрема LOTUS I та LOTUS II, які показали, що пероральний дидрогестерон є не менш ефективним, ніж вагінальний прогестерон у підтримці лютеїнової фази під час екстракорпорального запліднення. Також численні метааналізи підтверджують, що використання дидрогестерону в першому триместрі значно знижує ризик самовільного переривання вагітності, а понад 70 досліджень засвідчили високу ефективність і безпеку його молекули як для жінок, так і для плода.

Безпечність дидрогестерону є особливо важливою. Міжнародна експертна група з безпеки використання прогестагенів на ранніх термінах вагітності REASSURE дійшла висновку, що нині відсутні підстави для тверджень про причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням дидрогестерону в I триместрі й ризиком вроджених вад розвитку.

Отже, завдяки своїй ефективності та високому профілю безпеки, підтверджені понад 60-річним досвідом застосування, дидрогестерон є оптимальним вибором для лютеїнової підтримки вагітності як у природних циклах, так і за застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: вагітність, невиношування, загроза викидня, недостатність лютеїнової фази, екстракорпоральне запліднення, прогестерон, дидрогестерон.

SUCCESSFUL PREGNANCY: SIMPLY ABOUT THE COMPLICATED

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI «All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine», chief researcher of the Department of Reproductive Health, SSI «Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

V.I. Pyrogoва, MD, head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv

N.P. Goncharuk, MD, professor, director of the Kyiv City Maternity Hospital No. 1, Kyiv

N.Y. Pedachenko, MD, professor, head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, P.L. Shupyk National Institute of Health Care of Ukraine, Kyiv

D.G. Konkov, MD, professor, director of the Scientific and Educational Institute of Innovative Medical and Educational Technologies, P.L. Shupyk National Institute of Health Care of Ukraine, executive director of the public organization «Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine», Kyiv

Progesterone is a key hormone essential for maintaining pregnancy. Its deficiency can lead to the risk of miscarriage, recurrent pregnancy loss, and unsuccessful attempts at in vitro fertilization. In clinical practice, progestogens are used for luteal phase support, particularly in women with corpus luteum insufficiency or in assisted reproductive technologies cycles.

After the synthetic progestogen 17-hydroxyprogesterone caproate was withdrawn from the pharmaceutical market due to low efficacy and multiple side effects, only two effective agents remain in obstetrics and reproductive medicine – progesterone and dydrogesterone.

Dydrogesterone is a synthetic analog of natural progesterone with high oral bioavailability, making it a convenient alternative to other forms of progestogens. It selectively binds to progesterone receptors, ensuring stable endometrial support and promoting early pregnancy maintenance. Unlike some other progestogens, dydrogesterone has no androgenic, estrogenic, or glucocorticoid effects, which contributes to its better tolerability.

The evidence base supporting dydrogesterone's efficacy includes numerous randomized controlled trials, particularly LOTUS I and LOTUS II, which demonstrated that oral dydrogesterone is as effective as vaginal progesterone for luteal phase support at in vitro fertilization cycles. Additionally, multiple meta-analyses confirm that dydrogesterone use in the first trimester significantly reduces the risk of miscarriage, and over 70 studies have confirmed the high efficacy and safety of its molecule for both women and fetuses.

The safety of dydrogesterone is particularly important. The international expert group on the safety of progestogens in early pregnancy REASSURE concluded that there is currently no basis for making statements about a causal relationship between the use of dydrogesterone in the first trimester and the risk of congenital malformations.

Thus, due to its proven efficacy and excellent safety profile, supported by over 60 years of clinical use, dydrogesterone is the optimal choice for luteal phase support in both natural cycles and assisted reproductive technologies.

Keywords: pregnancy, miscarriage, threatened miscarriage, luteal phase insufficiency, in vitro fertilization, progesterone, dydrogesterone.