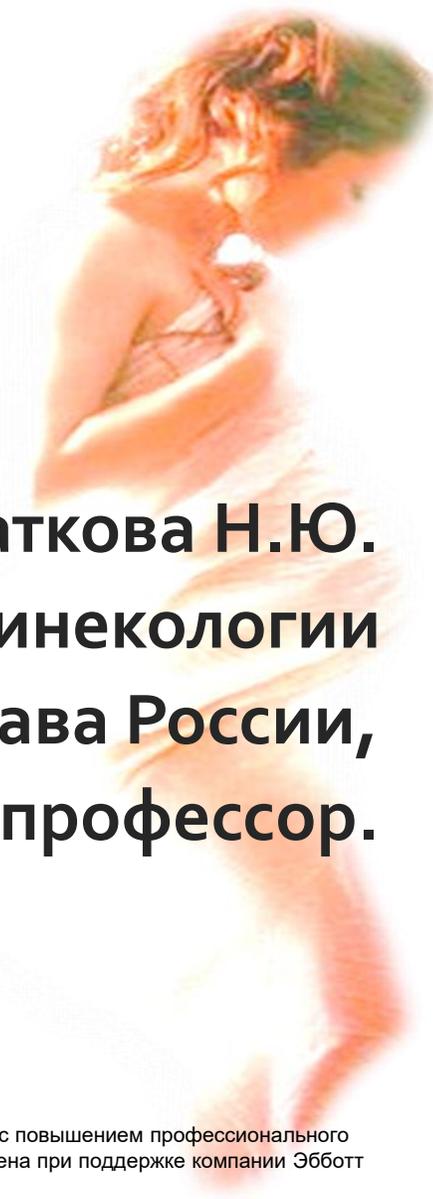


ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕСТАГЕНОВ ПРИ ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННОСТИ ВЫСОКОГО РИСКА.



Каткова Н.Ю.
зав. кафедрой акушерства и гинекологии
ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
д.м.н., профессор.

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Презентация подготовлена при поддержке компании Эбботт

Демографическая ситуация в России

В России сокращается рождаемость:

- за январь—октябрь 2020 года число родившихся сократилось на 4,6% в годовом выражении.
- За десять месяцев года в стране родились 1,193 млн человек, тогда как в сопоставимом периоде 2019 года — 1,25 млн человек.
- **Снижение рождаемости фиксировалось в 77 из 85 регионов страны.**

Население России за январь—октябрь 2020 года сократилось на **382 тыс. человек** — больше, чем прогнозировало правительство по итогам года (Росстат).

- Естественная убыль населения на фоне пандемии COVID-19 достигла **468 тыс.** Человек (в 2 раза выше, чем в 2019 г).

-



Демографические вызовы

страны 2019

-458 тыс.

НЕ родившихся детей
За 2015 – 2019 год



В Нижегородской области:

- На 01.01.2021 г: смертность в 2 раза превышает рождаемость
- За 2020 год родилось 27 145 детей (-1543 по сравнению с 2019) г.
- Средний возраст первого деторождения – 29 лет
- 59% рожениц имеют возраст 30-39 лет

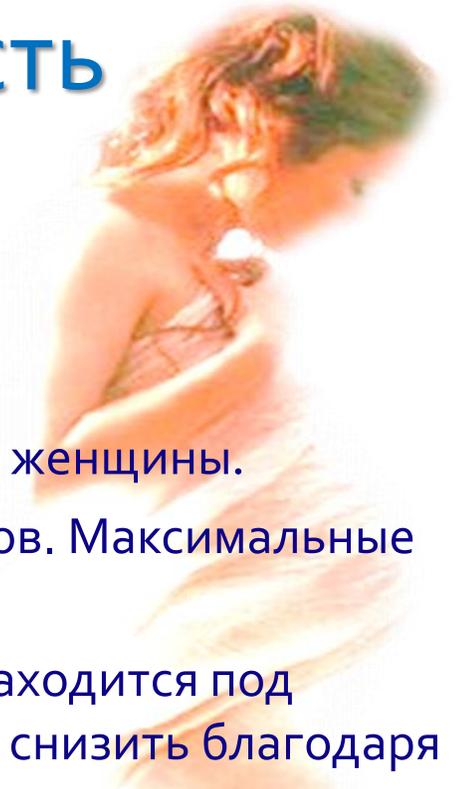
1. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения Российской Федерации (Статистический бюллетень). М., 2018

2. Федеральная служба государственной статистики. Демографический прогноз до 2035 года.

Задача врачей сегодня – помочь женщине сохранить каждую беременность

Факты 2020 г.:

- ~ 835 210 женщин с возникшей угрозой прерывания беременности;
- ~ 177 652 детей не было рождено по причинам, связанным со здоровьем женщины.
- примерно 20% диагностированных беременностей прерывается до родов. Максимальные потери – в первой половине беременности.^{2,3}
- если женщина своевременно обращается за медицинской помощью и находится под наблюдением врачей – риск потери беременности удаётся существенно снизить благодаря применению эффективных методов лечения.¹

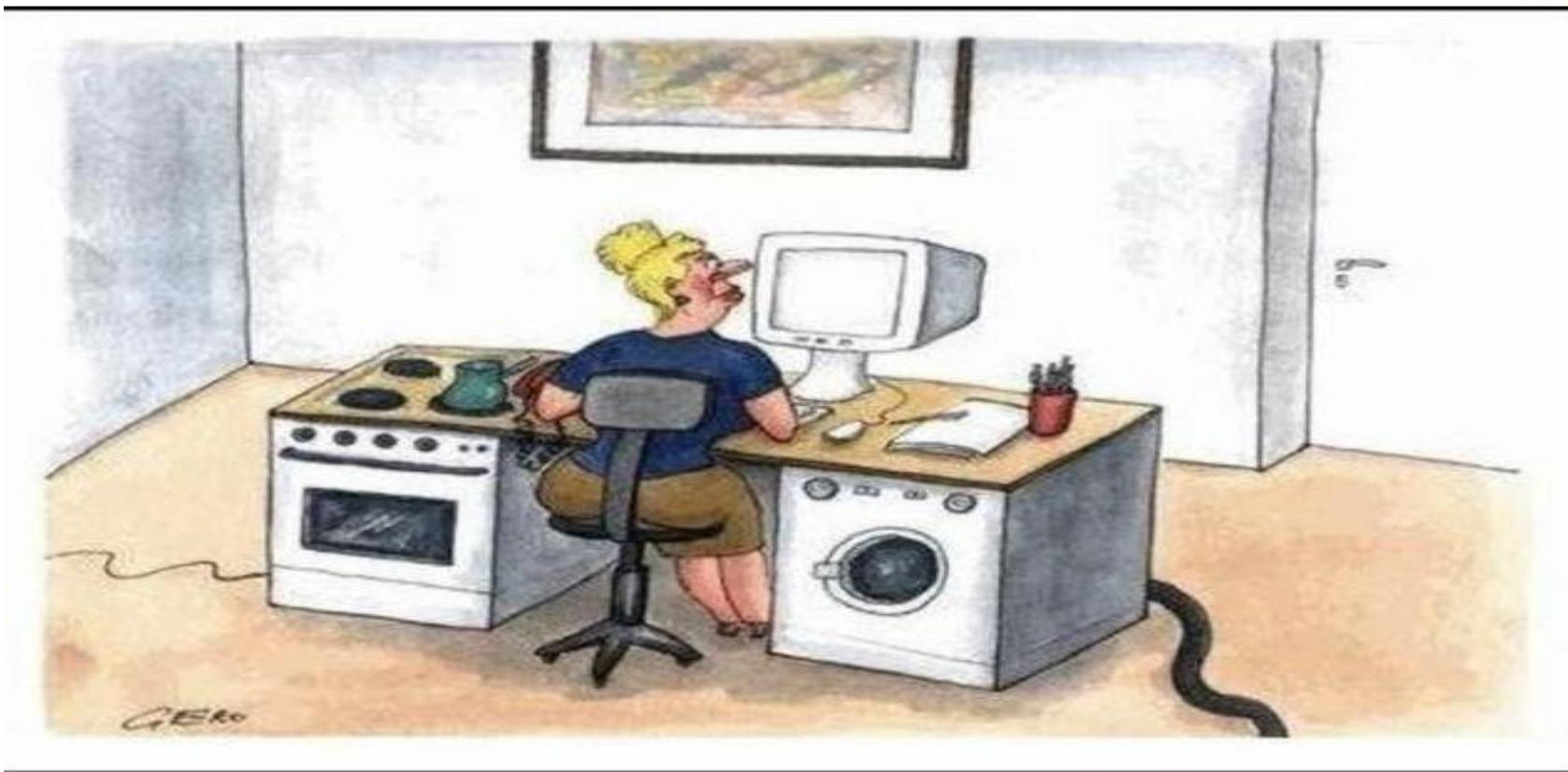


1. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1088 с.
2. Mentula M.J., Niinimäki M., Suhonen S. et al. Young age and termination of pregnancy during the second trimester are risk factors for repeat second-trimester abortion. Am J Obstet Gynec 2010; 203: 2: 107. 3. Macklon NS, Geraedts pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. Hum Reprod Update 2002;8(4):333–343, 4. . РБК: <https://www.rbc.ru/economics/18/12/2020/5fdca8659a794710623288df>

Женщина – это заповедная зона!

МИФ 1

Все лекарственные средства при беременности вредны, потому что могут вызвать уродства плода.



Реальность: повреждающее действие ЛС на плод

- **Эмбриолетальный эффект** — когда лекарственный препарат вызывает гибель зародыша (затрагивает предимплантационный период, а также период до 7 недель); Может реализоваться в виде неразвивающейся беременности
- **Тератогенный эффект** - способность вызывать развитие стойких врожденных пороков развития плода. Реализуется этот эффект в период органогенеза (18–55-й день беременности), а также в период роста и развития плода (более 56 дней до 12 недель беременности).
- **Эмбриотоксический и фетотоксический эффекты** лекарственных препаратов обусловлены тем, что препараты не вызывают различных аномалий у плода, но влияют на функционирование его органов и систем. Реализуется после 12 недель.
- **Мутагенный эффект** обусловлен повреждением генетического аппарата соматических или половых клеток.



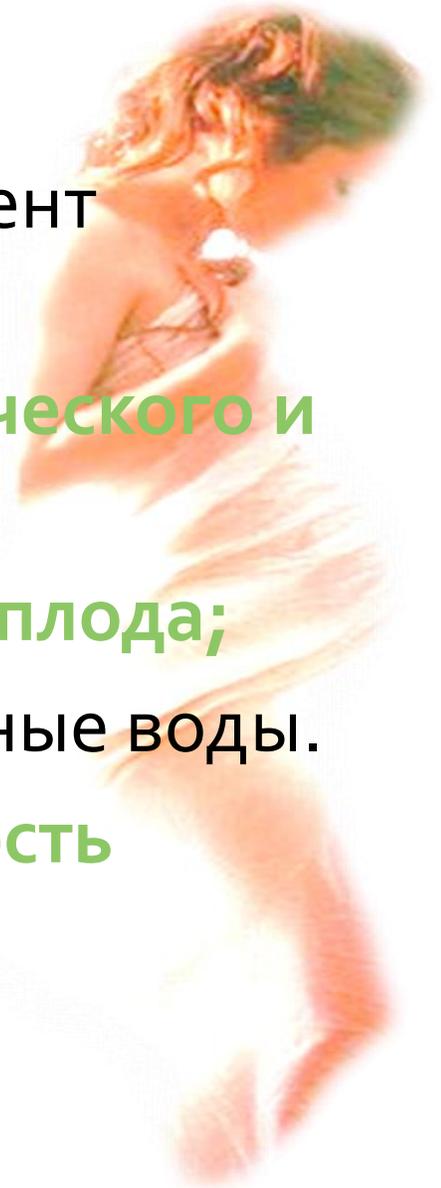
МИФ 2

- Если все так непросто, то лучше лечить растительными средствами, или отправить к акушеру-гинекологу. Он-то все знает!



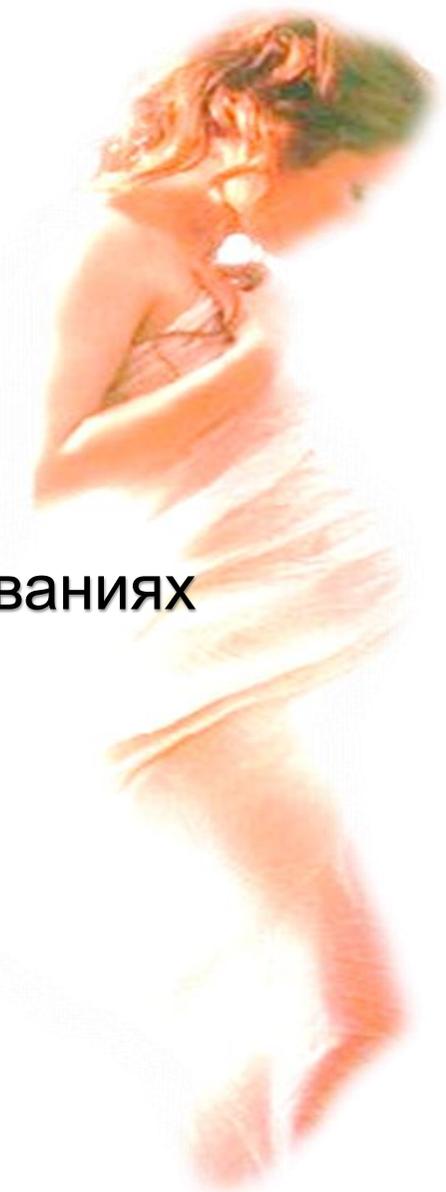
Принципы рациональной фармакотерапии при беременности

- Учет **стадии внутриутробного развития** в момент введения лекарственных препаратов;
- Учет **результатов исследования эмбриотоксического и тератогенного действия;**
- Учет изучения **фармакокинетики в организме плода;**
- Учет **особенностей диффузии ЛС** в околоплодные воды.
- Учет **влияния ЛС на сократительную способность матки и МППК;**



Критерии выбора гестагена в лечении выкидыша

- Препарат зарегистрирован по данному показанию
- Доказанная эффективность
- Удобство в назначении и способ применения
- Возможность применения при сопутствующих заболеваниях и в комплексной терапии (с другими препаратами)
- Высокая безопасность для матери и плода



1. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо МЗ от №15-4/10/2-3482 от 07 июня 2016г. 2. Акушерство: национальное руководство/под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, -2-е изд. перераб. и доп.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015-1088 с.

Привычное невынашивание: ЧТО НОВОГО В 2021 г.?



ЧТО МЫ ЗНАЕМ?

Привычная потеря беременности

Самопроизвольное прерывание беременности или перинатальная неудача **2 и более раз подряд**
(RCOG, 2018; ESHRE, 2017)



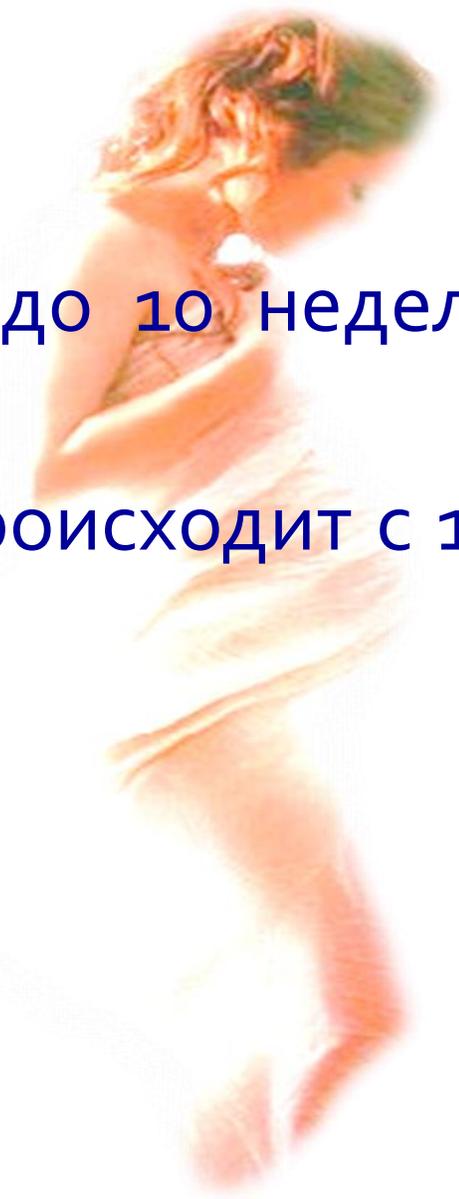
Самопроизвольное прерывание беременности или перинатальная неудача **3 и более раз подряд**

(Протокол «Выкидыш в ранние сроки», 2016 г.)

НО!!! ПРИВЫЧНЫЙ ВЫКИДЫШ (Проект клинического протокола «Привычный выкидыш», 2021 г.) – наличие у женщины 2 и более клинических потерь беременности от одного и того же партнера в сроках до 22 недель и/или весом плода менее 500 г.

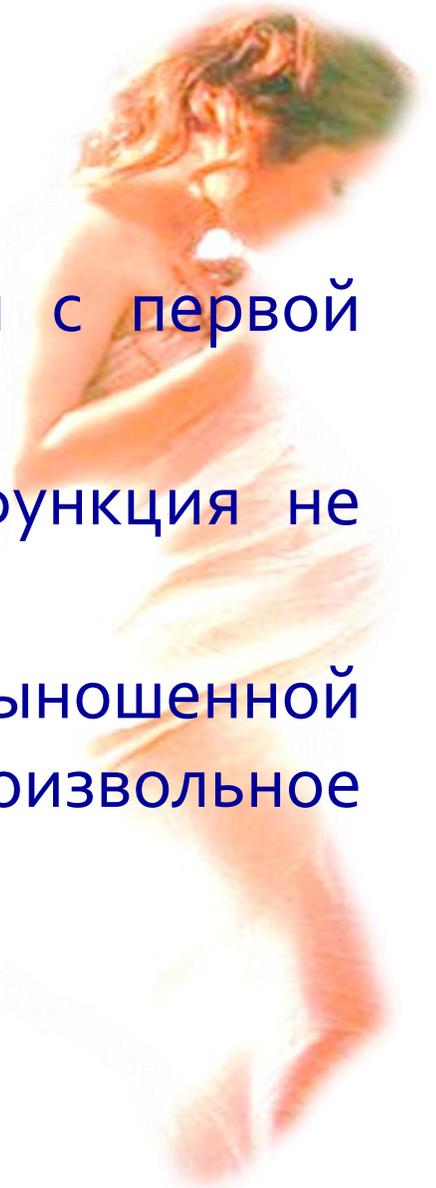
Классификация ПВ

- **По сроку:**
 - **Ранний ПВ** – гибель эмбриона происходит до 10 недель беременности
 - **Поздний ПВ** – прерывание беременности происходит с 10 до 22 недель беременности



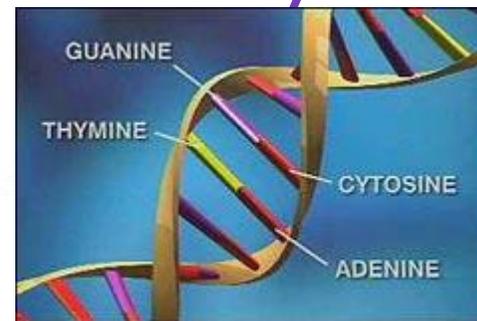
Классификация ПВ

- **По анамнезу:**
 - **Первичный**- выкидыши происходят, начиная с первой беременности, в анамнезе родов нет.
 - **Вторичный ПВ** – Сначала репродуктивная функция не нарушена, после родов возникает ПВ
 - **Третичный ПВ** – выкидыши предшествуют выношенной беременности, а затем вновь происходят самопроизвольное прерывание беременности



Алгоритм обследования пациенток с привычной потерей беременности

- Сбор анамнеза с подробным описанием механизма прерывания предыдущих беременностей
- Общий осмотр
- Гинекологический осмотр
- Кариотипирование + цитогенетика абортуса
- Обследование инфекционного статуса
- УЗИ органов малого таза
- Гормональный профиль



Что включает в себя обследование инфекционного статуса?

- **Общий мазок**
- **ПЦР «Фемофлор»**

br013		Фемофлор-16 КВМ=6,1 ВК=3,6	
A5	Бакмасса	8,1	
B5	Лактобактерии	8,1	
C5	Enterobacterium_spp.	2,4	
D5	Streptococcus_spp.	2,0	
E5	Staphylococcus_spp.	3,2	
F5	Gard/Pre/Porph	4,8	
G5	Eubacterium_spp.	4,0	
H5	Sne/Lept/Fuso	1,2	
A6	Mega/Veil/Dial		
B6	Lachno/Clost	1,1	
C6	Mobi/Coryne		
D6	Peptostrept	3,4	
E6	Atopobium_vaginae		
F6	Mycoplasma_spp.		
G6	Ureaplasma_spp.	4,6	
H6	Candida_spp.	2,8	

Нормоценоз*

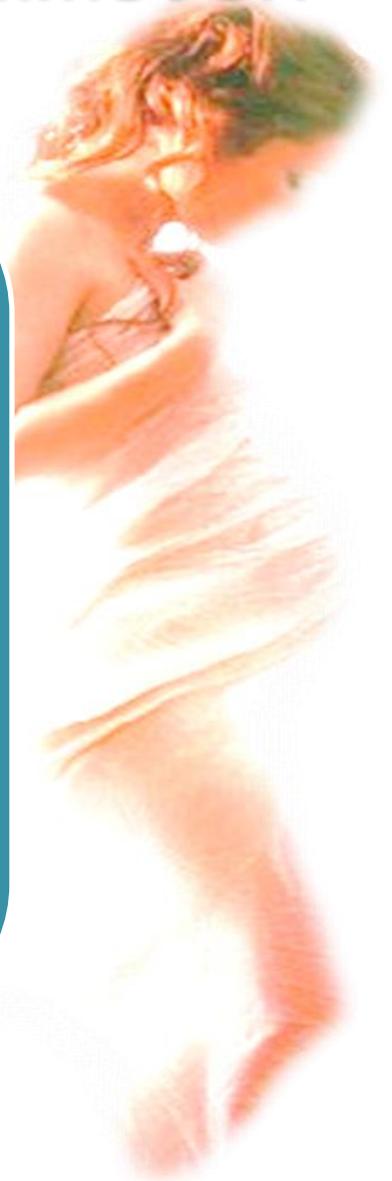
- Состояние нормоценоза характеризуется следующими показателями:
- Контроль взятия материала (КВМ) $>10^4$ (4 Log)
- Общая бакмасса от 10^6 до 10^9 (6-9 Log)
- Нормофлора от 10^6 до 10^9 (6-9 Log) относительно ОБМ – от 0-до 0,5 – нормальный уровень
- Аэробная и анаэробная условно-патогенная флора относительно ОБМ меньше 3 – нормальный уровень
- Микоплазмы: *Mycoplasma (hominis + genitalium)* – отсутствуют;
- Уреаплазмы: больше 10^4 диагностически значимый уровень
- Грибы рода *Candida*. Менее 10^3 (<3 Log). диагностически незначимый уровень

Нормальный биоценоз обладает свойствами устойчивости и саморегуляции.

- * для женщин репродуктивного возраста.

На какой день МЦ в данном случае лучше выполнить УЗИ органов малого таза?

Рекомендовано проводить УЗИ матки и придатков в раннюю фолликулиновую фазу и во 2-ю фазу цикла



Гормональное обследование

- ТТГ
- Пролактин (с признаками гиперпролактинемии)
- ФСГ (старше 35 лет)
- ЛГ (старше 35 лет)
- АМГ (старше 35 лет)

Не рекомендуется!!! Рутинное исследование на андрогены (только при СПКЯ)

Не рекомендуется определение уровня прогестерона во 2-й фазе цикла



Алгоритм обследования пациенток с привычной потерей беременности



- Определение АФЛ- профиль (ВАК, антитела к кардиолипину, антитета к β 2-гликопротеину, антитела к аннексину **V???**)
- Тесты генетической тромбофилии
- **Определение идентичности по системе HLA-II класса**
- Гистероскопия + биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием
- Консультации других специалистов, в т.ч. психолога и генетика
- Коагулограмма
- Другие анализы по показаниям



Нужна ли гистероскопия и биопсия эндометрия?

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять пациентку с идиопатическим ПВ, повторными неудачами имплантации после программ ВРТ и/или УЗ-признаками хронического эндометрита на биопсию эндометрия с последующим иммуногистохимическим исследованием на плазматические клетки (CD 138)



Иммунологические и иммуногенетические тесты

Не рекомендовано направлять пациентку с ПВ на рутинное иммунологическое и иммуногенетическое обследование

НО!!!

Это обследование может быть проведено в специализированных центрах, имеющих опыт работы с парами с идиопатическим ПВ

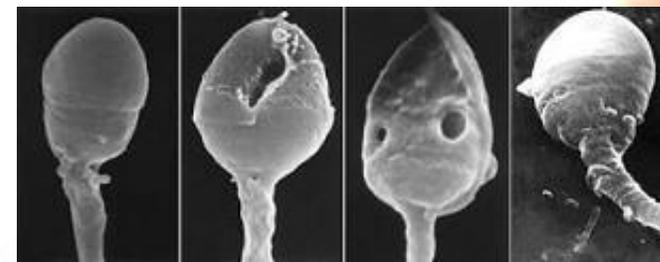
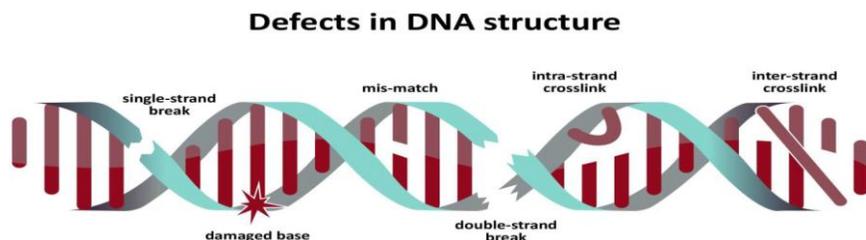


Обследование партнера

- На прегравидарном этапе рекомендовано направлять партнера пациентки на проведение спермограммы



ПРОфертил® повышает целостность ДНК спермы, таким образом снижает фрагментацию ДНК



Увеличение связывающей способности гиалуроновой кислоты у сперматозоида служит признаком улучшения созревания, морфологии и более высокой целостности ДНК после приема пищевой добавки с микроэлементами*

После 3 месяцев приема ПРОфертила®, 74.6% пациентов в лечебной группе достигли значительного улучшения целостности ДНК.

= лучшая защита клеток спермы и таким образом значительное снижение ДНК фрагментации*

* Lipovac M., Bodner F., Schuetz A., Kurz H., Riedl C., Mair J., Imhof M.

ПРОфертил®

СОСТАВ НА 1 КАПСУЛУ

		регуляция гормонов	морфология/ концентрация	подвижность сперматозоидов	капацитация сперматозоидов	ДНК- фрагментация
L-карнитин	220 мг					
L-аргинин	125 мг					
Коэнзим Q10	7,5 мг					
Витамин E	60 мг					
Глутатион	40 мг					
Цинк	20 мг					
Фолиевая кислота	0,4 мг					
Селен	0.03 мг					

ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

- ▶ **L-карнитин:** обеспечивает энергией клетки, продуцирующие сперматозоиды, влияет на подвижность сперматозоидов и стимулирует секреторную функцию придатков яичек.
- ▶ **L-аргинин:** аминокислота, влияющая на созревание сперматозоидов.
- ▶ **Коэнзим Q10:** увеличивает оплодотворяющую способность и подвижность сперматозоидов.
- ▶ **Витамин E:** повышает подвижность сперматозоидов и их способность внедряться в яйцеклетку.
- ▶ **Глутатион:** входит в состав фермента глутатионпероксидазы, который связывает свободные радикалы и предотвращает повреждение ДНК.
- ▶ **Цинк:** влияет на концентрацию и созревание сперматозоидов
- ▶ **Фолиевая кислота:** препятствует появлению дефектных сперматозоидов
- ▶ **Селен:** антиоксидант, препятствует образованию свободных радикалов



Запатентованная комбинация*

Made in
AUSTRIA

Импортируется из Австрии



«Лучший врач тот, кто знает бесполезность большинства лекарств»

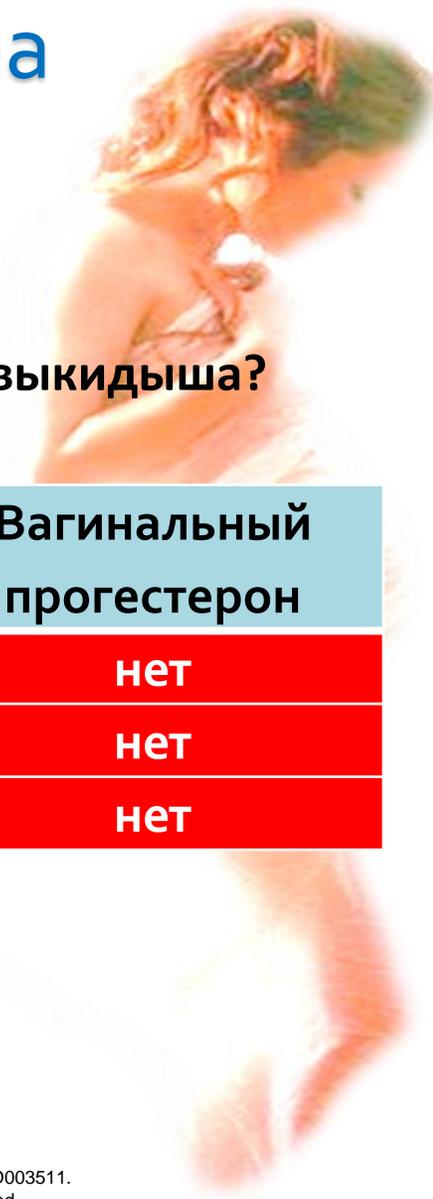
Франклин Б.



- Назначение ненужного лечения – лишь иллюзия лечения, которую создают сами себе доктора!



Гестагены при привычном выкидыше: положительный эффект препарата на предотвращение выкидыша?



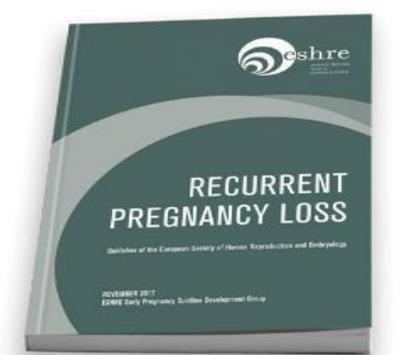
Вопрос: есть ли положительный эффект препарата на предотвращение выкидыша?

	Дидрогестерон	Вагинальный прогестерон
Обновлённый кохрановский обзор, 2019 ¹	да	нет
Метаанализ Saccone, 2017 ²	да	нет
Метаанализ Carp, 2018 ³	да	нет

1. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5. 2. 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. — 2017. — Vol. 107. — №2. — P. 430–438. 3. Carp, H. J. A. Progestogens and pregnancy loss. Climacteric; v:21 i:4 p:380-384; 7/4/2018.

Дюфастон® одобрен в международных рекомендациях ESHRE у женщин с привычным невынашиванием беременности

- **Вагинальный прогестерон**, назначаемый на ранних сроках беременности, не имеет положительного эффекта
- **Дидрогестерон** имеет доказательную базу и может быть назначен на ранних сроках беременности женщинам с привычным невынашиванием



Recommendation

Vaginal progesterone does not improve live birth rates in women with unexplained RPL

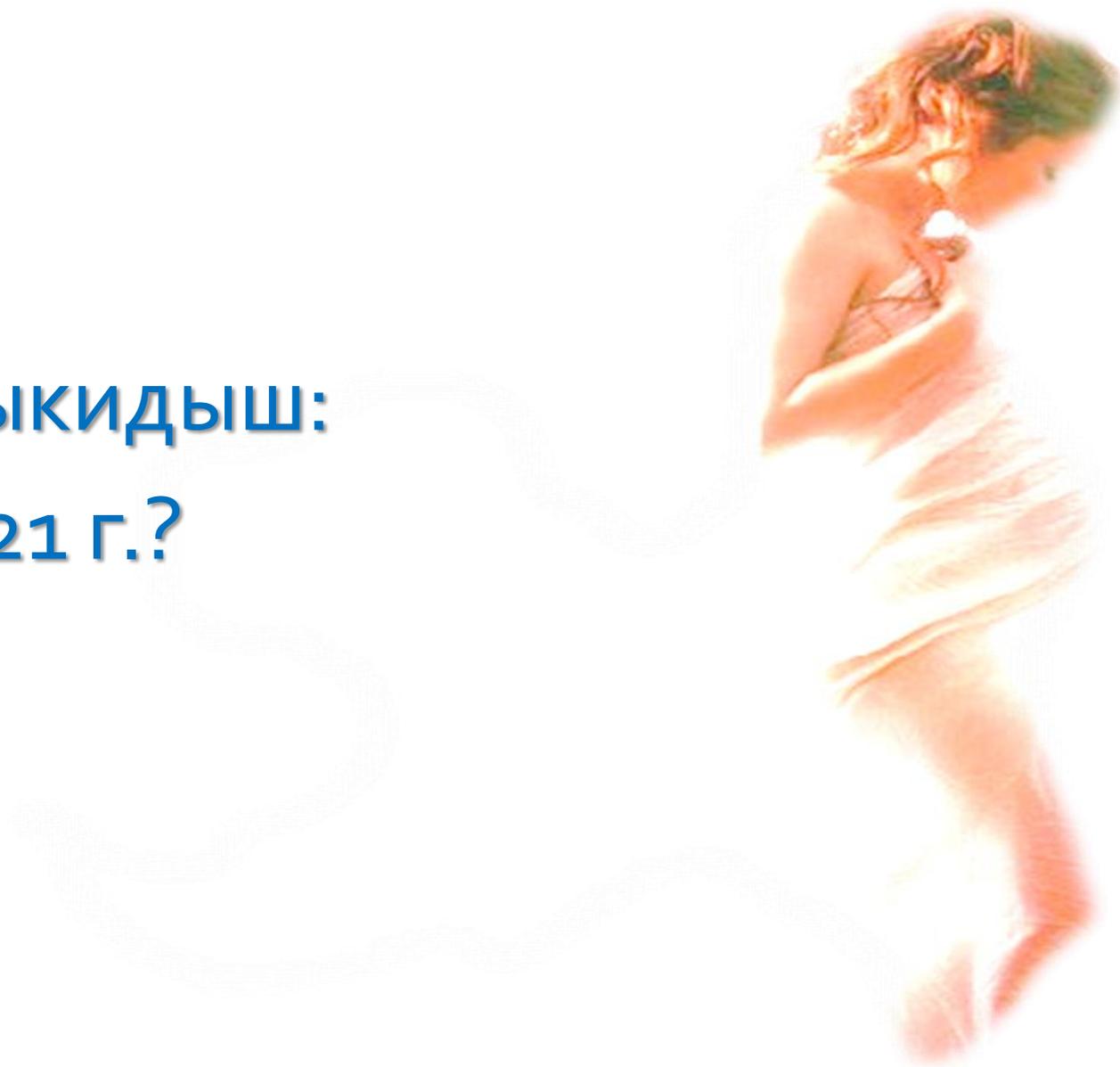
Conditional ⊕⊕⊕○



Выступление Sotirios Saravelos. Development of the RCOG guidelines (04.12.2019, WCRPL-2019)

Loss R. P. Guideline of the European society of human reproduction and embryology //ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. – 2017. – С. 1-153.

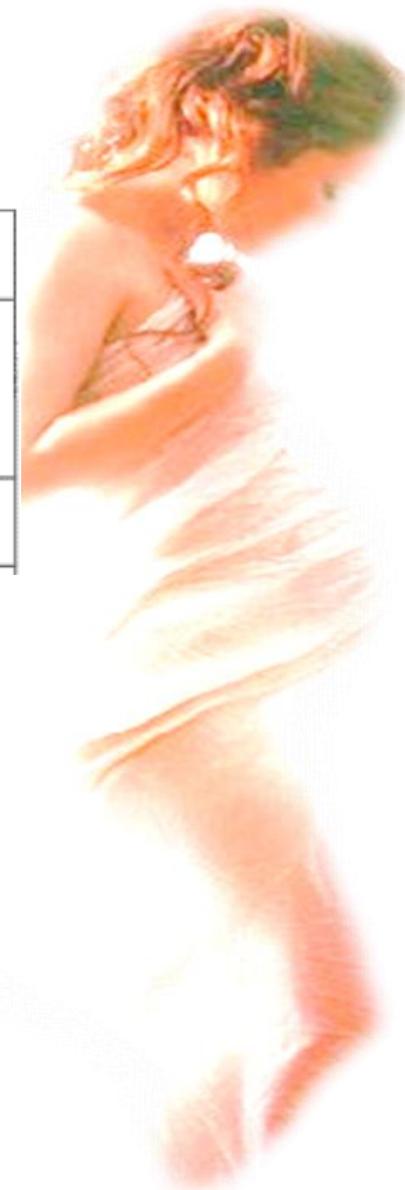
Угрожающий выкидыш: ЧТО НОВОГО В 2021 Г.?



Угрожающий выкидыш

Терминология, рекомендуемая для использования [15]

Рекомендуемый термин	Ранее используемый термин	Определение
Самопроизвольный выкидыш	Самопроизвольный аборт	Потери беременности, происходящие до 22 недель с весом плода менее 500 г
Угрожающий выкидыш	Угроза прерывания беременности	Кровянистые выделения из матки до 22 недель беременности




**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
 (Москва, Россия)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА
 Пашаева Е.А., Заместитель Министра
 тел. (495) 624-4475, факс (495) 624-4479
 E-mail: m3@rosminzdr.ru

Руководителями исполнительных
органов государственной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере охраны здоровья

Руководителями государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорами федеральных
государственных учреждений
науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет
книжечные рекомендации (протокол лечения) «Выкидыш в ранние сроки
беременности: диагностика и тактика ведения», разработанные в
соответствии со статьей 76 Федерального закона
от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в
Российской Федерации», для использования в работе руководящими органами
управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при
подготовке нормативных правовых актов, а также при организации
аудиторско-специологической помощи и для использования в учебном
процессе.

Приложение: 32 а. в 1 экз.


 Т.В. Яковлев

СОГЛАСОВАНО:
 Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по акушерству и гинекологии,
академик РАН, профессор

УТВЕРЖДАЮ:
 Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор

Л.В. Аламан
 07 июня 2016 г.

И.Н. Серов
 07 июня 2016 г.

**ВЫКИДЫШ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ: ДИАГНОСТИКА
И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ**
 Клинические рекомендации
 (Протокол лечения)

Москва 2016

Гестагены при угрожающем выкидыше: положительный эффект препарата на предотвращение выкидыша?

Метаанализы и обзоры рандомизированных клинических исследований
2017-2019 гг.

	Дидрогестерон	Вагинальный прогестерон
Обновлённый кохрановский обзор, 2018 ¹	да	нет
Метаанализ Wang, 2019 ²	да	нет
Метаанализ Lee, 2017 ³	да	нет
Метаанализ Carp, 2018 ⁴	да	нет

1. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, 8. Art. No.: CD005943. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005943.pub5> . 2 Wang XX, Luo Q, Bai WP. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types. J Obstet Gynaecol Res. 2019 Apr;45(4):794-802. doi: 10.1111/jog.13909. 3. Lee HJ, Park TC, Kim HJ et al. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis // BioMed Research International. Volume 2017, Article ID 3616875, 10 pp. doi.org/10.1155/2017/3616875. 4. Carp, H. J. A. Progestogens and pregnancy loss. Climacteric; v:21 i:4 p:380-384; 7/4/2018.

Основные результаты исследования PRISM



Не
значительны
p-value = 0.08

Таблица 2. Основная и дополнительные конечные точки.*

Конечная точка	Прогестерон (N = 2025)	Плацебо (N = 2013)	Относительная частота или средняя разность (95% ДИ)†
Основная конечная точка — количество (%)			
Живорождение на сроке беременности ≥ 34 нед.	1513 (75)	1459 (72)	1,03 (1,00 – 1,07)‡
Дополнительные конечные точки со стороны матери — количество (%)§			
Развивающаяся беременность на сроке 12 нед.	1672 (83)	1602 (80)	1,04 (1,01 – 1,07)
Выкидыш, т.е. потеря беременности на сроке <24 нед.¶	410 (20)	451 (22)	0,91 (0,81 – 1,01)
Живорождение на сроке <34 нед.	68 (3)	64 (3)	1,06 (0,76 – 1,49)
Внематочная беременность	0	2 (<1)	—
Мертворождение, т.е. внутриутробная гибель плода на сроке ≥ 24 нед.	5 (<1)	6 (<1)	0,82 (0,25 – 2,66)
Прерывание беременности	34 (2)	36 (2)	0,94 (0,59 – 1,50)
Дополнительные конечные точки со стороны новорожденных у женщин, родивших жизнеспособных детей на сроке ≥ 24 нед.§			
Внутриутробный возраст при рождении**			
Неделя беременности	38 нед. 4 дня \pm 2 нед. 4 дня	38 нед. 4 дня \pm 2 нед. 3 дня	0,11 дня (от –0 нед. 1 дня до 0 нед. 2 дней)†
Количество женщин	1581	1521	
Масса тела при рождении††			
Средняя масса тела — граммов	3242 \pm 656	3261 \pm 659	–21 (от –67 до 25)†
Количество новорожденных	1604	1539	
Смерть в возрасте 28 дней — кол-во/общее кол-во (%)‡‡	8/1605 (<1)	2/1533 (<1)	3,84 (0,80 – 18,40)†

**Лечение бесплодия и
вспомогательные репродуктивные
технологии (ВРТ):
ЧТО НОВОГО В 2021 Г.**



2020 год: выходит IPD LOTUS – прямое рандомизированное сравнительное исследование дидрогестерона и микронизированного прогестерона

IPD LOTUS 2020
(n=2065)

LOTUS I
(n=1031)

LOTUS II
(n=1034)

- Рандомизированное двойное слепое (с двойной маскировкой) многоцентровое международное исследование
- Дидрогестерон 30 мг по сравнению с микронизированным вагинальным прогестероном (капсулы) 600 мг с даты взятия яйцеклетки и до 12 недели беременности (поддержка лютеиновой фазы в ЭКО)
- Рандомизированное открытое многоцентровое международное исследование
- Дидрогестерон 30 мг по сравнению с микронизированным вагинальным прогестероном (гель 8 %) 90 мг с даты взятия яйцеклетки и до 12 недели беременности (поддержка лютеиновой фазы в ЭКО)



Исследование IPD LOTUS проведено в ведущих центрах репродукции 14 стран мира, в том числе Австрии, Бельгии, Финляндии, Германии, Израиле, России, Испании и др.

1 Первичный анализ: исследование IPD LOTUS (объединены обе части исследования – LOTUS I и II)

2 Вторичный анализ: метаанализ 9 крупных прямых сравнительных рандомизированных исследований, в т.ч. IPD LOTUS

PLOS ONE

2020

RESEARCH ARTICLE

Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis

Georg Griesinger^{1*}, Christophe Blockeel², Elke Kahler³, Claire Pexman-Fieth⁴, Jan I. Olofsson⁵, Stefan Driessen⁶, Herman Touwijn⁷

1 Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Hospital of Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany, 2 Center for Reproductive Medicine, Universitat Zolnerhus Braunschweig, Braunschweig, 3 Established Pharmaceutical Division, Global Biometrics, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, Germany, 4 Established Pharmaceutical Division, Global Clinical Development, Abbott GmbH, Wiesbaden, Germany, 5 Established Pharmaceutical Division, Global Medical Affairs, Abbott Products Operations AG, Albstadt, Reutlingen, 6 Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 7 Global Biometrics, Established Pharmaceutical Division, Abbott Healthcare Products B.V. Weesp, The Netherlands

* georg.griesinger@uni-luebeck.de

OPEN ACCESS

Citation: Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson J, Driessen S, et al. (2020) 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): e0241044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044>

Editor: Anand Helen, InterCity Unit, ASST, LONDON, UNITED KINGDOM

Received: August 4, 2020

Accepted: October 7, 2020

Published: November 4, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside the published article. The full history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044>

Copyright: © 2020 Griesinger et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Check for updates

Abstract

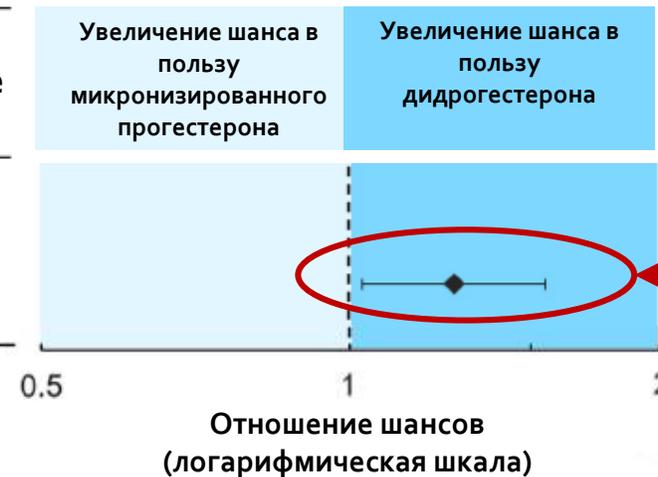
The aim of this systematic review and meta-analysis was to conduct a comprehensive assessment of the evidence on the efficacy and safety of oral dydrogesterone versus microdized vaginal progesterone (MVP) for luteal phase support. Embase and MEDLINE were searched for studies that evaluated the effect of luteal phase support with daily administration of oral dydrogesterone (20 to 40 mg) versus MVP capsules (600 to 800 mg) or gel (90 mg) on pregnancy or live birth rates in women undergoing fresh-cycle IVF (proceeding as PROSPERO) (CRD42019105049). Individual participant data (IPD) were extracted for the primary analysis where available and aggregate data were extracted for the secondary analysis. Nine studies were eligible for inclusion; two studies had suitable IPD (full analysis sample: n = 1957). In the meta-analysis IPD, oral dydrogesterone was associated with a significantly higher chance of ongoing pregnancy at 12 weeks of gestation (odds ratio [OR], 1.32, 95% confidence interval [CI], 1.08 to 1.61; P = 0.0075) and live birth (OR, 1.28, 95% CI, 1.04 to 1.57; P = 0.0214) compared to MVP. A meta-analysis combining IPD and aggregate data for all five studies also demonstrated a statistically significant difference between oral dydrogesterone and MVP (pregnancy: OR, 1.16, 95% CI, 1.01 to 1.34; P = 0.04; live birth: OR, 1.19, 95% CI, 1.03 to 1.38; P = 0.02). Safety parameters were similar between the two groups. Collectively, this study indicates that a higher pregnancy rate and live birth rate may be obtained in women receiving oral dydrogesterone versus MVP for luteal phase support.

PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044> November 4, 2020

1/21

Новое исследование IPD LOTUS (ноябрь 2020): более высокая вероятность живорождения при применении дидрогестерона по сравнению с микронизированным прогестероном

Значение	ОШ*	95% ДИ	p-значение
Живорождения			
Терапия (дидрогестерон vs микронизированный прогестерон)	1.28	1.04 to 1.57	P = 0.0214



Статистически значимый результат: доверительный интервал не пересекает единицу

Шанс живорождения на дидрогестероне значительно выше по сравнению с микронизированным прогестероном

Какой клинический эффект дал этот результат?

- в группе микронизированного прогестерона родилось 348 детей (у 966 женщин)
- в группе дидрогестерона родилось 418 детей (у 991 женщины)

в группе дидрогестерона родилось на 70 детей больше

*ОШ – это отношение шансов на живорождение для группы дидрогестерона к шансам для группы микронизированного прогестерона: если ОШ >1, то шанс для группы дидрогестерона больше шанса для группы микронизированного прогестерона

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал
Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, et al. (2020) 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): e0241044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044>

Профиль безопасности гестагенов при беременности



В рандомизированных исследованиях доказана одинаковая безопасность дидрогестерона и микронизированного прогестерона для плода

Согласно статистике Росстата частота врождённых пороков развития в РФ в 2018 г. – 3,3%.⁶

В среднем в популяции частота серьёзных врождённых аномалий со стороны сердца (врождённых пороков) составляет 1,9-2,4%.¹

В сравнительных рандомизированных исследованиях **не выявлено влияния гестагенов** на частоту врожденных нарушений у детей, в том числе **врождённых пороков сердца**²⁻⁵



Частота врожденных пороков сердца у рождённых детей

Микронизированный прогестерон

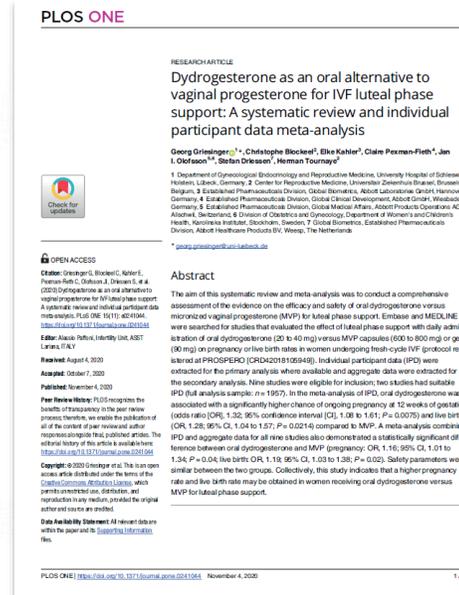
3,2%

Дидрогестерон

1,9%

Были зарегистрированы следующие пороки развития: Atrial septal defect, heart disease congenital, patent ductus arteriosus, ventricular septal defect, congenital aortic anomaly, congenital tricuspid valve atresia, interruption of aortic arch, pulmonary artery atresia, univentricular heart

1. Белозеров Ю.М. с соавт. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 6:7–11. 2. Griesinger G, et al. Fertil Steril 2018;110(4S):O212; 3. Toumaye H, et al. Hum Reprod 2017;32(5):1019–1027; 4. Griesinger G, et al. Hum Reprod 2018;33(12):2212–2221; 5. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, et al. (2020) 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): e0241044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044>. 6. Портал Росстата <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>



Влияние на организм беременной рекомендованных гестагенов: доказана одинаковая безопасность^{1,2}

 LOTUS I	Микронизированный прогестерон	Дидрогестерон
Изменение функциональных проб печени	0,4%	0,2%

Пероральный дидрогестерон и вагинальный микронизированный прогестерон в первом триместре беременности в рекомендованных дозах оказывают минимальное влияние на печень

1. Sukhikh G, Baranov I, Melnichenko G, Bashmakova N, Blockeel C, Griesinger G, Lomakina A, Pexman-Fieth C. Lotus I: A Phase III randomized controlled trial of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization, with focus on the Russian subpopulation. Scientific and Practical Journal, Obstetrics and Gynecology, Russian Federation, 25 July 2017

2. Adapted from Herman Tournaye 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. Human Reproduction 2017;32(5):1019–1027.

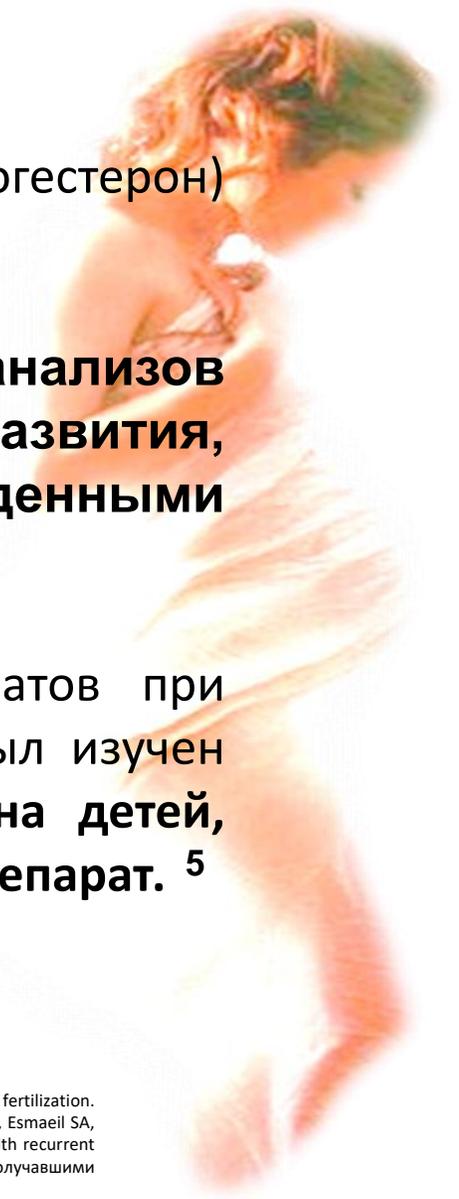
Доказано отсутствие негативного влияния рекомендованных при беременности гестагенов на плод

Рассматриваемые гестагены (микронизированный прогестерон и дидрогестерон) применяются на протяжении многих лет. ¹

Согласно тщательному анализу доступных данных, мета-анализов клинических исследований и фактов врожденных дефектов развития, было установлено, что отсутствует взаимосвязь между врожденными пороками развития и приемом данных препаратов. ²⁻⁴

Проведено исследование отдалённого влияния гормональных препаратов при беременности на психоэмоциональное развитие детей. Из гестагенов был изучен дидрогестерон – **было показано отсутствие отрицательного влияния на детей, рождённых от матерей, которые во время беременности получали этот препарат.** ⁵

1. 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 in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1019-1027. 2. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша // Медицинский совет, 2018, №13. – С. 34-38. 3. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, 8. Art. No.: CD005943. 4 Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. 5. Кузнецова И.В., Григорян А.Н., Генне Н.А., Коваль-Зайцев А.А. Особенности психосексуального развития детей, рожденных женщинами, получавшими гормональную терапию во время беременности. Гинекология. 2015; 17 (2): 45–49.



Минздрав пересмотрел и обновил в 2020 г. инструкцию с учётом всех данных по фармакобезопасности



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дюфастон®
таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг
Эбботт Биолоджиалз Б.В., Нидерланды
АО "ВЕРОФАРМ", Россия

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Более 10 миллионов беременных женщин принимали дидрогестерон. К настоящему времени отсутствуют данные об отрицательном влиянии дидрогестерона при его использовании во время беременности.

Препарат может применяться во время беременности (см. раздел «Показания к применению»).

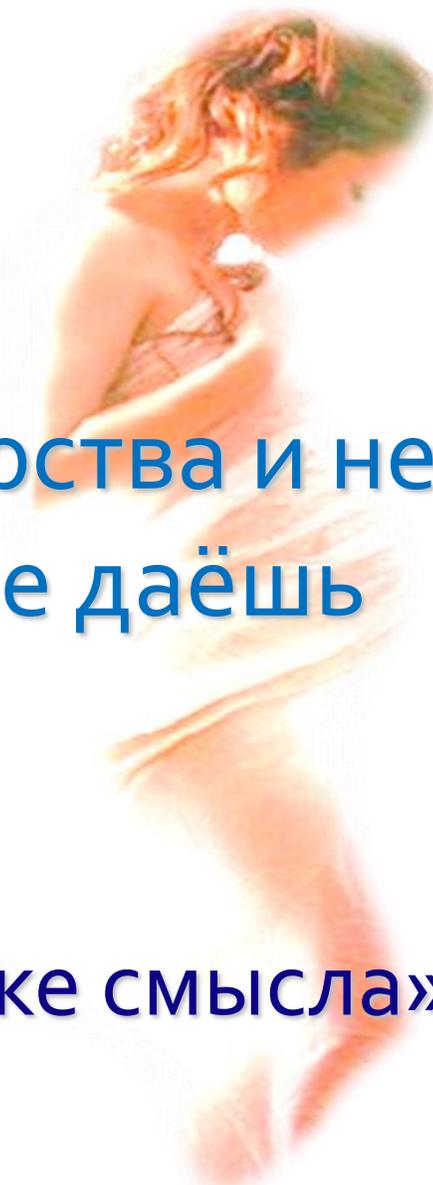


1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® 10 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 06.07.2020.



«Когда ты даёшь людям только лекарства и не даёшь любви, то ровным счётом не даёшь никакой пользы».

Виктор Франкл «Человек в поиске смысла»



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

katkova_nu@inbox.ru