

# **НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ. ТАКТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА УГРОЖАЮЩЕГО ВЫКИДЫША**

**Д.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии  
№1 ВНМУ им. Н.И. Пирогова  
КОНЬКОВ Д.Г.**



ACOG Practice Bulletin Number 150: Early pregnancy loss. May 2015. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2015);  
National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management, 2012, Retrieved (2015);  
Clinical Guideline South Australian Perinatal Practice Guidelines – miscarriage (2014);  
Queensland Clinical Guidelines. Maternity and neonatal clinical guideline. Early pregnancy loss. Brisbane: Queensland Health, 2011, Amendment date (2015);  
Management of miscarriage associated with early pregnancy unit. Clinical guidelines. NHS (2014);  
[AAFP](#). Office management of early pregnancy loss. Am Fam Physician. 2012 Mar 15; 85(6):547.  
Cochrane Database of Systematic Reviews. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, Mori R. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD004073.

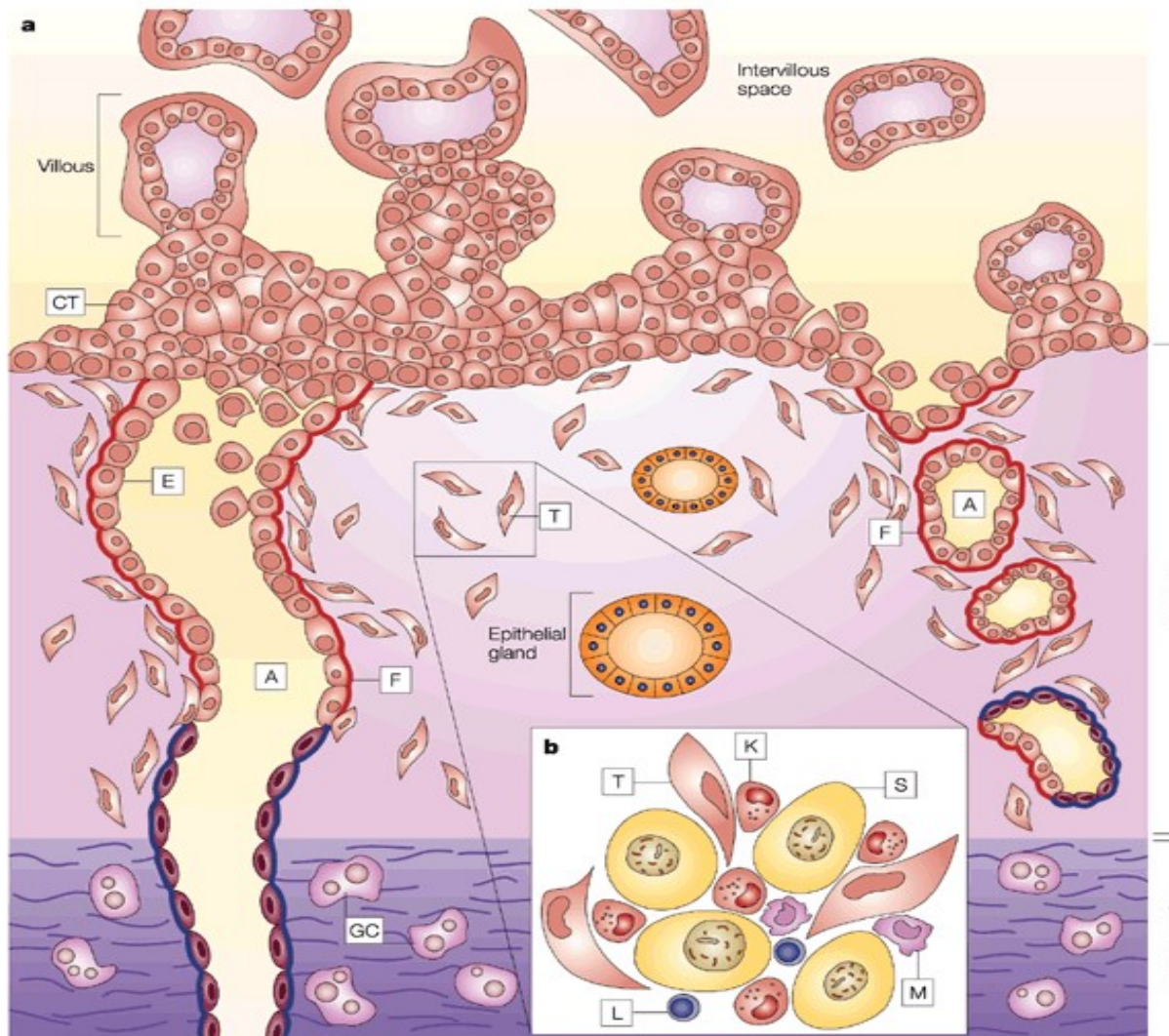
## Факторы ассоциированные с невынашиванием беременности:

- Хромосомные абберации
- Аномалии матки
- Эндокринные нарушения
- Иммунные причины невынашивания (ауто- и аллоиммунные)
- Курение (больше 10 сигарет), алкоголь более 3 раз в неделю, кофеин (более 3 чашек в день)
- Тромбофилические нарушения
- Инфекция, воспаление
- Отцовские причины (эмбриотоксические факторы, децидуальные цитокины, HLA-G полиморфизм и др.)
- Причина неизвестна 60-85%

## Мифы ассоциированные с невынашиванием беременности:

- Воздушные перелёты
- Тупая травма живота
- Использование контрацептивов (в том числе оральные контрацептивы, внутриматочные средства [до беременности], имплантанты, спермициды)
- Физические упражнения (продолжают упражнения выполнявшиеся до беременности)
- Вакцинация против папилломы вируса человека (двухвалентные 16/18)
- Выполненный ранее аборт в первом триместре
- Сексуальная активность
- Стресс

# I ТРИМЕСТР – ИСТОКИ ПРОБЛЕМ БЕРЕМЕННОСТИ



маточные спиральные  
артерии (A)  
интерстициальный  
трофобласт (T)  
фибриноид (F)  
эндovasкулярные клетки  
трофобласта (E)  
ворсинки  
цитотрофобласта (CT)  
гигантские клетки  
плацентарного ложа (GC)



# Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis

Clare Teresa Oliver-Williams,<sup>1</sup> Emma E Heydon,<sup>1</sup> Gordon C S Smith,<sup>2</sup> Angela M Wood<sup>1</sup>

Received 19 October 2012  
Accepted 28 January 2013  
Published Online First  
28 March 2013

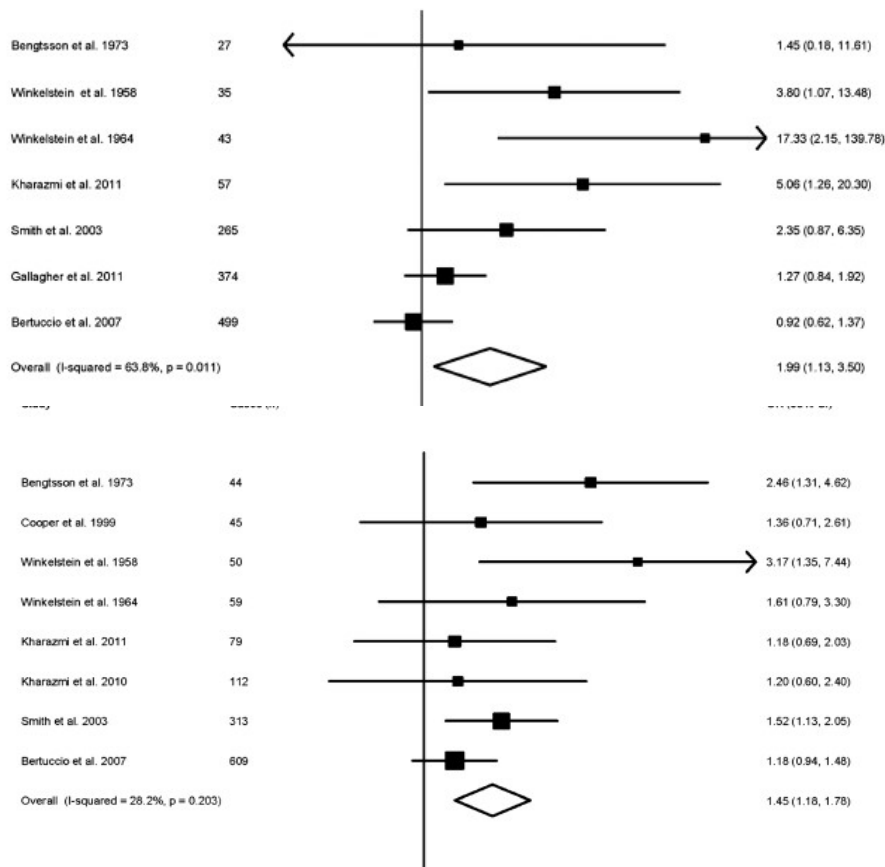


Figure 3 Forest plot showing the ORs and 95% CIs for studies investigating the association between recurrent miscarriage and coronary heart disease. Both the  $I^2$  statistic and the Cochrane  $\chi^2$  statistic indicated between-study heterogeneity,  $I^2=63.8%$  (18%, 84%),  $\chi^2: p=0.011$ .

10 исследований (517504 женщин). Перенесенный выкидыш был связан с большей вероятностью развития ишемической болезни сердца, OR (95% ДИ) = **1,45 (1,18 до 1,78)**, но не с цереброваскулярной патологией, OR = 1,11 (0,72 до 1,69). Выявлена ассоциация между повторными выкидышами и ишемической болезнью сердца OR = **1,99 (1,13 до 3,50)**.

Figure 2 Forest plot showing the ORs and 95% CIs for studies investigating the association between a history of miscarriage and coronary heart disease. The  $I^2$  statistic and the Cochrane  $\chi^2$  statistic both suggested little between-study heterogeneity,  $I^2=28.2%$  (0%, 68%),  $\chi^2: p=0.203$ .

**Мета-анализ указывает на то, что выкидыш или привычный выкидыш связаны с большим риском последующей ИБС.**

## Менеджмент кровотечений в первом триместре беременности

*Нестабильная гемодинамика*

*Ургентная госпитализация!*

Стабильная  
гемодинамика

- **Количество беременностей, родов обследование**

Стабильная  
гемодинамика

- **Провести УЗИ и анализ крови**

Стабильная  
гемодинамика

- **Оценить результаты УЗИ и анализа крови (βHCG)**
- **Выяснить необходимость использования анти-D**



## Менеджмент кровотечений в первом триместре беременности



- Анамнез беременностей и родов
- Дата первого дня последних месячных .....
  - Тест на беременность: Дата: положительный: Использование контрацептивов; Возможные факторы риска возникновения кровотечения
  - Прием медикаментов



- Предыдущий анамнез
- Абдоминальная хирургия; • ИППП (хламидиоз); • Боль в животе; • Боль отдает в плечо; • Позывы к дефекации
- Витальные показатели
- ЧСС, АД, цвет слизистых и кожи.



- Живот*
- Напряженный, мягкий.
- Вагинальное обследование: • Шейка матки зев открыт или закрыт, наличие фетальной ткани; • Длина, цвет и консистенция шейки матки
- Увеличенная матка (соответствие срока гестации)
  - Наличие объемных образований в области придатков.

Развернутый анализ крови

Резус-фактор (потребность в назначении анти D)

$\beta$ HCG в крови

Трансвагинальное УЗИ

## 1. Жизнеспособная маточная беременность

- Диагноз: **угроза прерывания беременности**
- План: Выжидательная тактика или медикаментозный менеджмент

## 2. Пустой плодный пузырь < 25 мм

- Диагноз: Беременность в раннем сроке, неопределенная жизнеспособность.
- План: УЗИ за 10 дней (в идеале), но не менее чем за 7 дней). Если плодный пузырь остается < 25 мм и пустым Диагноз: **Замершая беременность**
- Дальнейшая тактика должна решаться в условиях клиники.

## 3. Внутриматочная беременность с КТР $\leq 7$ мм и не определяется с / б плода.

- Диагноз: **Беременность в раннем сроке, неопределенная жизнеспособность.** В дальнейшем: УЗИ за 10 дней (в идеале), но не менее чем за 7 дней). Не увеличивается КТР и / или не определяется с / б плода при повторном УЗИ
- Диагноз: Замершая беременность , тактика решается в условиях клиники.

## 4. Пустая матка, нет плодного пузыря, $\beta\text{HCG} > 1500$

- **ТРЕВОГА: внематочная беременность.** Срочная госпитализация.

## 5. Наличие трофобласта, отсутствие эмбриона

- Диагноз: Гестационная трофобластическая болезнь
- Дальнейшая тактика должна решаться в условиях клиники.

## 6. Неполный выкидыш

- (Предварительное УЗИ подтверждало наличие в/м беременности). Задержка элементов плодного яйца  $< 20$  мм возможен консервативный менеджмент.
- Задержка элементов п/я  $> 20$  мм
- Дальнейшая тактика должна решаться в условиях клиники

***NB!*** Госпитализация женщин в ранние сроки беременности с диагнозом «угрожающий выкидыш», поставленным на основании тянущих болей или неприятных ощущений внизу живота, не только не полезна пациентке, но и вредна. При этом повышается риск тромбозмболических осложнений, развития гнойно-септических заболеваний (внутрибольничная инфекция), нарушается социальная адаптация женщины — она признает себя больной, а не беременной.

### Жизнеспособная маточная беременность:

- четко визуализируется плодное яйцо,
- четко визуализируется плодный полюс,
- определяется сердечная деятельность плода (СБП).

### Неопределенная жизнеспособность:

- четко визуализируется плодное яйцо,
- средний диаметр плодного яйца (СДПЯ)  $\leq 20$  мм + не визуализируется плодный полюс,
- СДПЯ  $\geq 20$  мм + плодный полюс  $\leq 7$  мм + не визуализируется СБП

### Викидыш который не состоялся (ранняя потеря беременности):

- СДПЯ  $> 20$  мм (ТВ),  $> 25$  мм (ТА) без плодного полюса
- Плодный полюс  $> 7$  мм (ТВ),  $> 8$  мм (ТА) без СБП
- Когда СДПЯ  $\leq 20$  мм, без плодного полюса или если полюс плода  $\leq 7$  мм + СБП не наблюдается, повторное ТВ через 7 дней не демонстрирует динамики.
- Когда СДПЯ  $\leq 25$  мм, без плодного полюса или если полюс плода  $\leq 8$  мм + не наблюдается СБП, повторное ТА через 7 дней не демонстрирует динамики



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ БЕРЕМЕННОСТИ

**β-ХГ (b-ХГЧ)** - при несостоявшемся выкидыше продукция снижена в 3-9 раз.

**α-фетопротеин (АФП)** - при гибели плода его уровень возрастает в 1,5 - 4 раза, достигая максимального значения через 3-4 суток.

Содержание **прогестерона** при несостоявшемся выкидыше может сохраняться на относительно высоком уровне, а уровень **эстрадиола** резко снижается.

Для коррекции возможных нарушений гемостаза необходимо провести тщательный контроль свертывающей системы крови.

# ПРОФИЛАКТИКА ИЗОИМУНИЗАЦИИ

- Женщины, которые являются Rh (D) отрицательными и несенсибилизированными должны получать 50 мкг Rh (D) - иммуноглобулина сразу после хирургического лечения ранней потери беременности или в течение 72 часов после постановки диагноза выкидыша в первом триместре.
- Целесообразно использовать более доступную дозу 300-микрограммов, если доза 50-микрограмм недоступна (B).

•  
**(ACOG Practice Bulletin Number 150: Early pregnancy loss. May 2015 American College of Obstetricians and Gynecologists).**



## Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for threatened miscarriage (Protocol)

Wariki WMV, Goto Y, Ota E, Mori R



This is a reprint of a Cochrane protocol, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 9

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

## Combined oestrogen and progesterone for preventing miscarriage (Review)

Lim CED, Ho KKW, Cheng NCL, Wong FWS

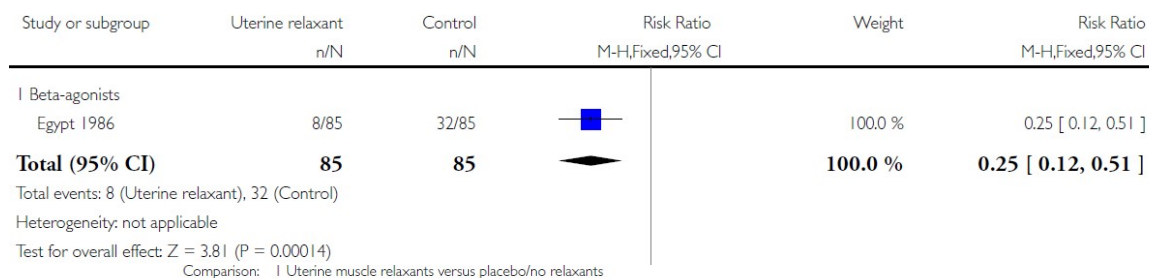


This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 9

<http://www.thecochranelibrary.com>

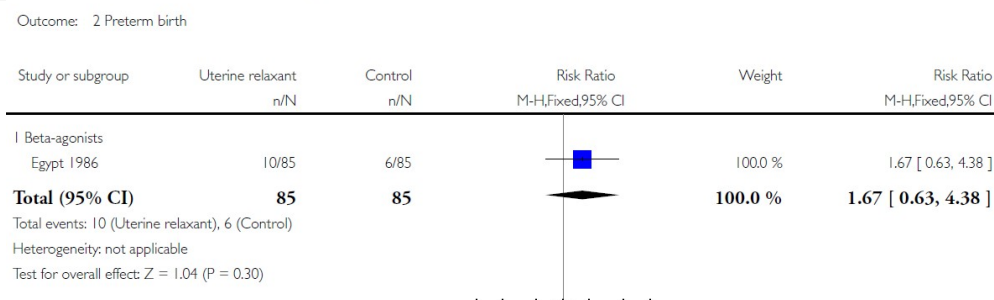
WILEY

Review: Uterine muscle relaxant drugs for threatened miscarriage  
Comparison: 1 Uterine muscle relaxants versus placebo/no relaxants  
Outcome: 1 Intrauterine death (miscarriage or stillbirth)



## Uterine muscle relaxant drugs for threatened miscarriage (Review)

Lede RL, Duley L



Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Intrauterine death (miscarriage or stillbirth)	1	170	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.25 [0.12, 0.51]
1.1 Beta-agonists	1	170	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.25 [0.12, 0.51]
2 Preterm birth	1	170	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.67 [0.63, 4.38]
2.1 Beta-agonists	1	170	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.67 [0.63, 4.38]

Lede RL, Duley L.  
Uterine muscle relaxant drugs for threatened miscarriage.  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD002857.  
DOI: 10.1002/14651858.CD002857.pub2.

**1 исследование (170 женщин)**

**Более низкий риск в/у смерти, связанной с использованием бета-агонистов ОР 0,25, 95% ДИ от 0,12 до 0,51). Преждевременные роды не ассоциировались с результатом (1.67 ОР, 95% ДИ от 0,63 до 4,38).**

**Существует недостаточно доказательств, подтверждающих использование токолитиков для женщин с угрозой выкидыша.**

## Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage (Review)

Devaseelan P, Fogarty PP, Regan L

3 исследования (312 женщин)  
 Мета-анализ показал что не было выявлено статистически значимых различий в частоте выкидышей между ХГЧ и (плацебо или отсутствием лечения) ОР 0,66; 95% (ДИ) 0,42 до 1,05). При сравнении ХГЧ и постельным режимом, наблюдалось значительное снижение риска выкидыша (ОР 0.47; 95% ДИ от 0,27 до 0,82).

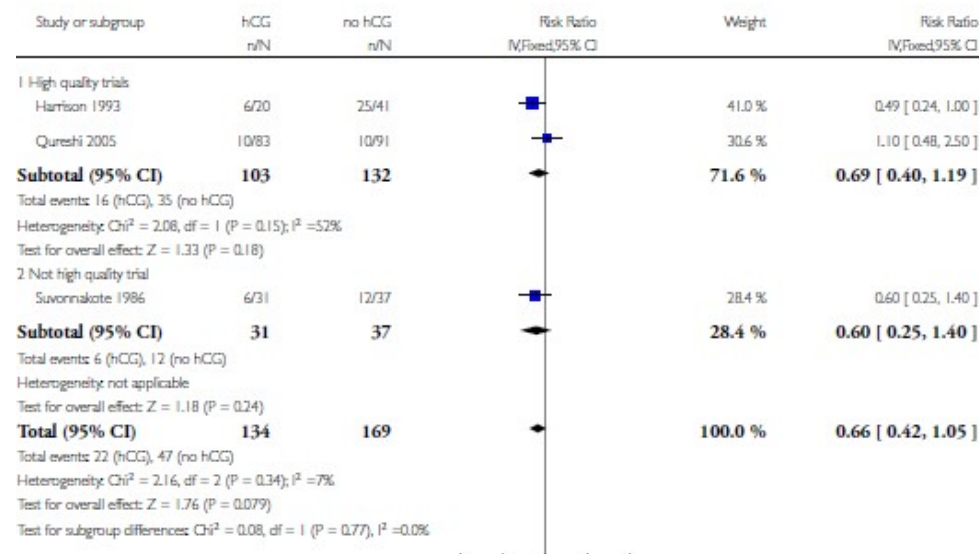
### Comparison 1. hCG versus placebo/no treatment

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Miscarriage (all trials)	3	303	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.66 [0.42, 1.05]
1.1 High quality trials	2	235	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.69 [0.40, 1.19]
1.2 Not high quality trial	1	68	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.60 [0.25, 1.40]
2 Miscarriage (hCG versus placebo)	2	215	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.83 [0.46, 1.47]
3 Miscarriage (hCG versus bed rest)	2	108	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.47 [0.27, 0.82]
3.1 High quality trial	1	40	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.4 [0.20, 0.82]
3.2 Not high quality trial	1	68	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.60 [0.25, 1.40]
1 Preterm birth	3	303	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.47 [0.17, 1.33]
1.1 High quality trials	2	235	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.71 [0.21, 2.39]
1.2 Not high quality trial	1	68	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.15 [0.02, 1.13]
1 Small-for-gestational age	2	242	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.89 [0.25, 3.25]
1.1 High quality trial	1	174	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	0.82 [0.19, 3.57]
1.2 Not high quality trial	1	68	Risk Ratio (IV, Fixed, 95% CI)	1.19 [0.08, 18.31]

Review: Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage

Comparison: 1 hCG versus placebo/no treatment

Outcome: 1 Miscarriage (all trials)



# Vitamin supplementation for preventing miscarriage (Review)

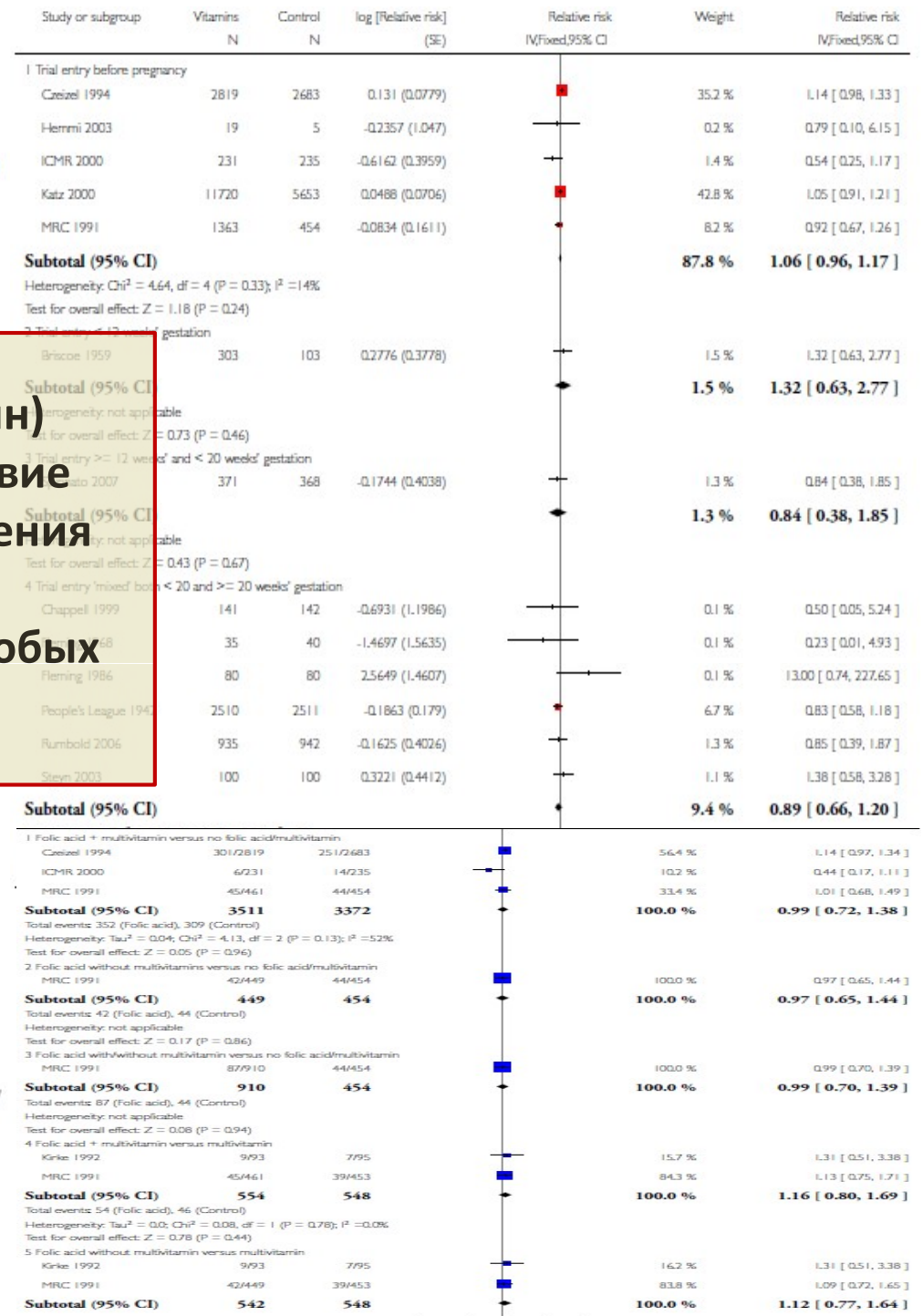
Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA

28 исследований (96 674 женщины)  
 Мета анализ подтвердил отсутствие  
 статистически достоверного снижения  
 количества выкидышей при  
 превентивному использованию любых  
 витаминов и их комплексов

THE COCHRANE  
 COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2011, Issue 1

<http://www.thecochranelibrary.com>



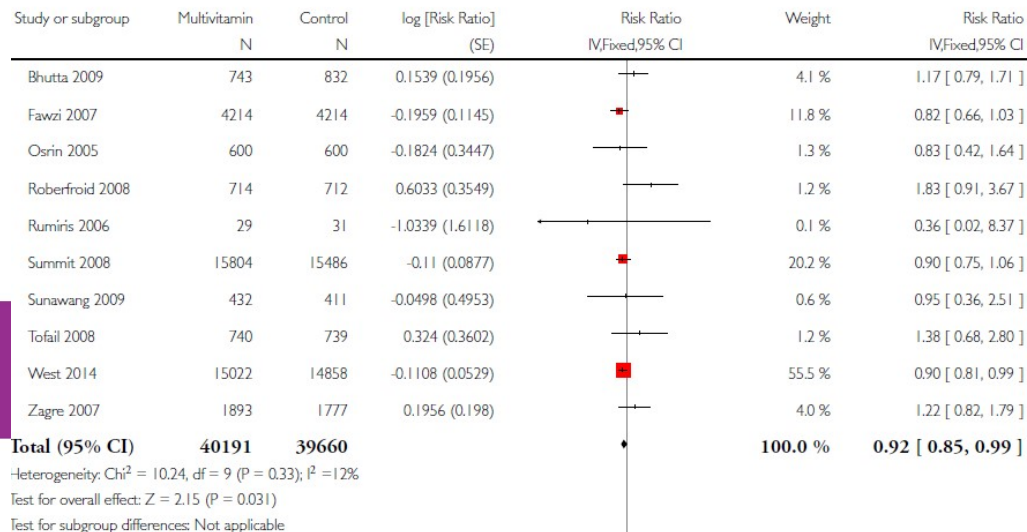
## Vitamin supplementation for preventing miscarriage (Review)

Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, Mori R

Review: Vitamin supplementation for preventing miscarriage

Comparison: 9 Multivitamin plus iron and folic acid versus iron and folic acid

Outcome: 3 Stillbirth



### 40 исследований (276 820 женщин)

Свидетельствовали о снижении риска мертворождения среди женщин, получающих поливитамины плюс железо и фолиевую кислоту по сравнению с приёмом только железа и фолиевой кислоты (ОР 0,92, 95% ДИ от 0,85 до 0,99, 10 исследований, 79,851 женщин; высокое качество доказательств). Хотя потеря плода была ниже у женщин, получавших поливитамины без фолиевой кислоты (0,49 ОР, 95% ДИ от 0,34 до 0,70, одно исследование, 907 женщин); и мультивитамины с или без витамина А (ОР 0,60, 95% ДИ от 0,39 до 0,92, одно исследование, 1074 женщин).

## Chinese herbal medicines for threatened miscarriage (Review)

Li L, Dou L, Leung PC, Wang CC

nese herbal medicines such as *Radix rehmanniae* (Rehmania root), *Fructus lycii* (Lycium fruit) and *Semen cuscutae* (Cuscuta fruit), are commonly used to correct 'kidney deficiency' through nourishing the "Kidney" and benefiting the fetus in preventing miscarriage

The rate of effectiveness (continuation of pregnancy after 28 weeks of gestation) was not significantly different between the Chinese herbal medicines alone group compared with the group of women receiving Western medicines alone (average risk ratio (RR) 1.23; 95% confidence interval (CI) 0.96 to 1.57; one trial, 60 women).

Chinese herbal medicines combined with Western medicines were more effective than Western medicines alone to continue the pregnancy beyond 28 weeks of gestation (average RR 1.28; 95% CI 1.18 to 1.38; five trials, 550 women).

Li L, Dou L, Leung PC, Wang CC.

Chinese herbal medicines for threatened miscarriage.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD008510.

DOI: 10.1002/14651858.CD008510.pub2.

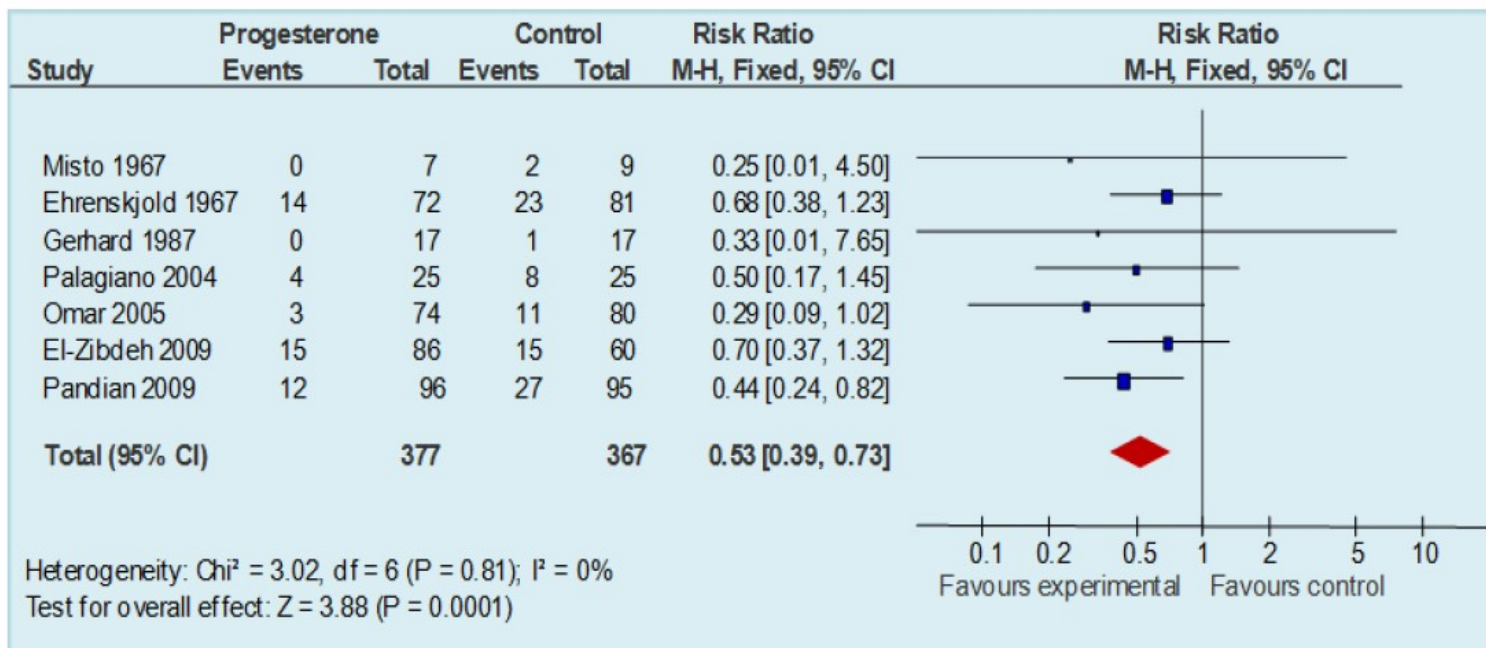
**44 исследования (5100 женщин)  
Сочетание китайской и  
традиционной терапии (ТТ) более  
эффективно, чем только лечения  
угрозы выкидыша ТТ. Тем не  
менее, качество включенных  
исследований было  
неудовлетворительным.  
Необходимы дополнительные  
исследования высокого качества  
для дальнейшей оценки  
эффективности китайских  
лекарственных средств  
растительного происхождения при  
угрозе выкидыша.**

## **ТЕРМИНОЛОГИЯ**

### **«ПРОГЕСТОГЕНЫ» ВКЛЮЧАЕТ:**

- **Прогестерон** (продуцируется только яичниками, плацентой и надпочечниками).
- Все другие прогестогенные соединения следует называть **«прогестинами»**.

**Figure 1 Meta-analysis of studies of progesterone in women with early pregnancy bleeding**



*Outcome: miscarriage*

Исследование показало, что назначение дидрогестерона, достоверно уменьшало риск выкидыша у беременных женщин с кровяными выделениями в первом триместре беременности



## Analysis 1.1. Comparison 1 Progesterone versus placebo or no treatment, Outcome 1 Miscarriage.

Review: Progesteron for treating threatened miscarriage

Comparison: 1 Progesterone versus placebo or no treatment

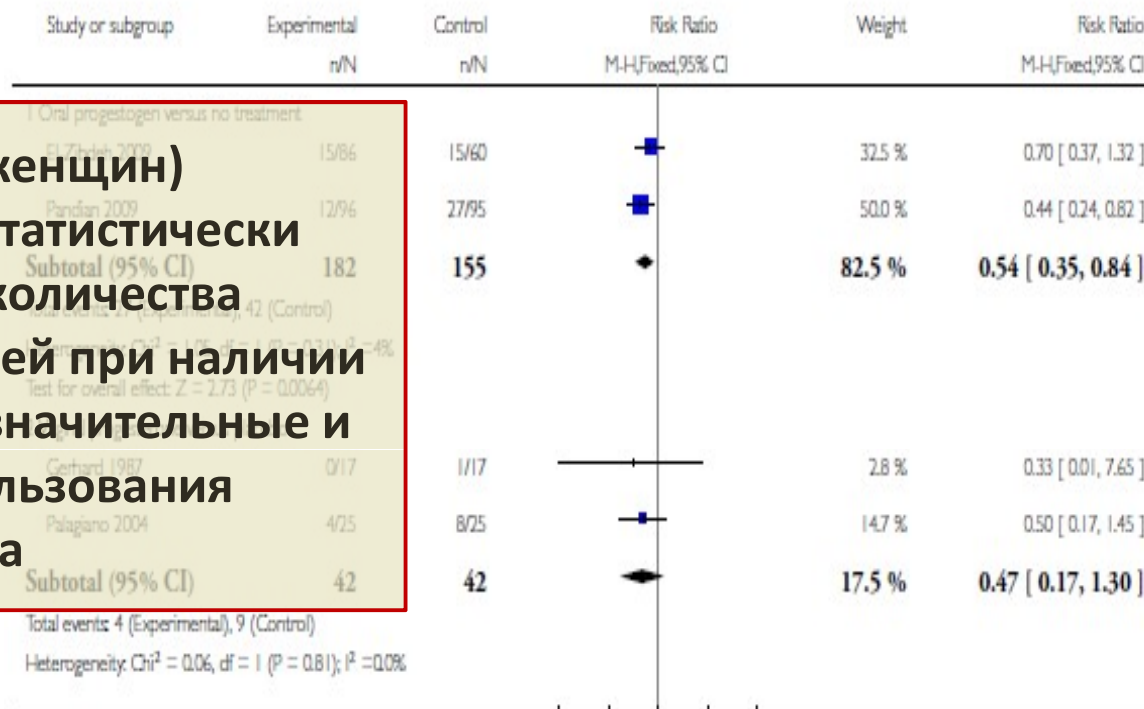
Outcome: 1 Miscarriage

### Progesteron for treating threatened miscarriage

Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA

**4 исследования (421 женщин)  
Мета анализ подтвердил статистически  
достоверное снижение количества  
самопроизвольных выкидышей при наличии  
кровянистых выделений (незначительные и  
умеренные) после использования  
дидрогестерона**

**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**



1 Miscarriage	4	421	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.53 [0.35, 0.79]
1.1 Oral progesteron versus no treatment	2	337	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.54 [0.35, 0.84]
1.2 Vaginal progesterone versus placebo	2	84	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.47 [0.17, 1.30]
2 Preterm labour	2	337	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.10 [0.48, 2.52]
3 Congenital abnormalities	2	337	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.70 [0.10, 4.82]
4 Pregnancy-induced hypertension	2	337	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.00 [0.54, 1.88]
5 Antepartum haemorrhage	2	337	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.76 [0.30, 1.94]

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published 2011, Issue 12

<http://www.thecochranelibrary.com>

**Methods:** This single-blind clinical trial study was done on 60 pregnant women with threatened abortion. Pregnant women, who had vaginal bleeding until 20 weeks of their pregnancy, were assessed for inclusion. Participants were divided into two groups by random allocation; the control group, which did not undergo any treatment and the case group. The case group was given 400 mg of vaginal progesterone suppository (Cyclogest) each day until their bleeding stopped in less than one week.

## The Effect of Progesterone Suppositories on Threatened Abortion: A Randomized Clinical Trial

Fakhrolmolouk Yassae<sup>1,2</sup>, Reza Shekarriz-Foumani<sup>3</sup>, Shabnam Afsari<sup>2</sup>, Masoumeh Fallahian<sup>2\*</sup>

1- Genomic Research Center, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Infertility and Reproductive Health Research center, Taleghani Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Community Medicine Department, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

	Case Group	Control	Total	Chi-Square	df	p-value
Miscarriage	6 (20%)	10 (33.3%)	16 (26.7%)	1.364	1	0.243
Successful delivery	24 (80%)	20 (66.7%)	44 (73.3%)			

Исследование показало, что частота выкидышей была снижена у женщин, получавших прогестерон в суппозиториях. Тем не менее, разница не была статистически значимой.

**To cite this article:** Yassae F, Shekarriz R, Afsari Sh, Fallahian M. The Effect of Progesterone Suppositories on Threatened Abortion: A Randomized Clinical Trial. J Reprod Infertil. 2014;15(3):147-151.



Royal College of  
Obstetricians and Gynaecologists

Bringing to life the best in women's health care

# Ectopic pregnancy and miscarriage: Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage

December 2012

NICE Clinical Guideline

## **Miscarriage (oral progesterone)**

One meta-analysis of two studies found a reduced incidence of miscarriage in women who received oral progestogen treatment compared with women who had no treatment. This finding was statistically significant and the evidence for this finding was of low quality.

## **Miscarriage (vaginal progesterone)**

One meta-analysis of two studies found no statistically significant difference in incidence of miscarriage in women who received vaginal progesterone treatment compared with women who had no treatment. The evidence for this finding was of low quality.

## PREGNANCY LOSS

# A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage

Howard Carp<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics & Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel and <sup>2</sup>Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

The objective of this systematic review was to assess whether the orally acting progestagen, dydrogesterone lowers the incidence of miscarriage in women with threatened miscarriage. A computerized search was performed in Medline, Embase and Ovid Medline for original reports with the product name 'Duphaston' or 'dydrogesterone', and limited to clinical human data. Twenty-one reports of dydrogesterone treatment were identified with 1380 patients. Five randomized trials were identi-

in the synthesis of a protein known as progesterone-induced blocking factor (PIBF) [3]. PIBF favours the production of asymmetric, pregnancy-protecting antibodies.

Indeed it has often been reported that a progesterone lack may lead to miscarriage [4,5]. Luteolony prior to 7 weeks causes miscarriage [6]. Mifepristone blocks the progesterone receptor, leading to fetal death and placental separation. Therefore, the question arises whether progesterone supplementation should be

### МЕТААНАЛИЗ:

Дидрогестерон: 21 исследование (n=1380)

### Основные результаты:

Статистически достоверное снижение риска невынашивания при использовании дидрогестерона по сравнению со стандартной терапией 0,47 (ДИ = 0.31-0.7)

# ИССЛЕДОВАНИЕ SIEW 2014: ДИЗАЙН И ЦЕЛИ

PROGESTOGEN FOR THREATENED  
MISCARRIAGE: A RANDOMISED  
CONTROLLED TRIAL COMPARING  
MICRONISED PROGESTERONE  
AND DYDROGESTERONE

J. Y. S. Siew<sup>1</sup>, J. C. Allen<sup>2</sup>, R. Malhotra<sup>3</sup>, T. Østbye<sup>3</sup>, S. He<sup>1</sup>, &  
T. C. Tan<sup>1,4</sup>

40 женщин с угрожающим абортom и  
кровянистыми выделениями из влагалища:

- 18 пациенток получали дидрогестерон
- 22 пациентки получали вагинальный  
микронизированный прогестерон

Исследователи оценивали:

- показатели прогестерона в сыворотке до и после  
4-6 дней терапии гестагенами
- прекращение кровотечения к 4-6 дню терапии

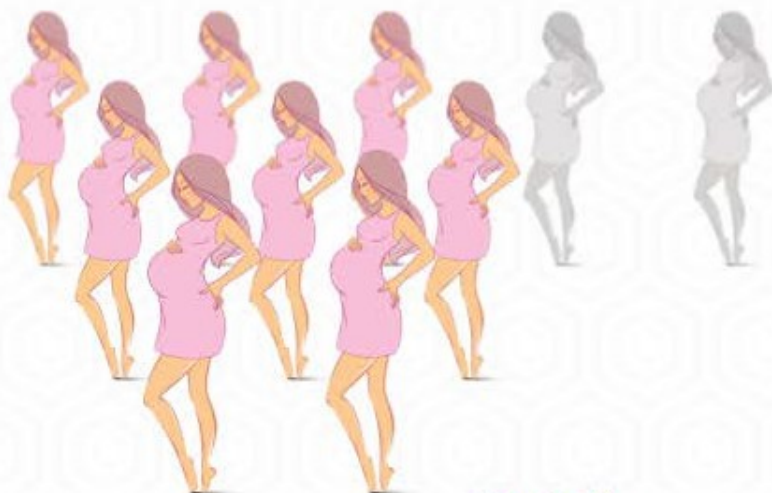
# ИССЛЕДОВАНИЕ SIEW 2014: РЕЗУЛЬТАТЫ, ВЫВОДЫ



«Прогестагены в терапии угрожающего аборта:  
рандомизированное контролируемое исследование по сравнению  
микронизированного прогестерона и дидрогестерона»

Число женщин, у которых удалось остановить кровотечение на 4-6 сутки <sup>1</sup>

57 нмоль/л



Группа Дюфастона **83,3%**

113 нмоль/л



Группа Утрожестана **50%**

p=0,05

## Европейский Клуб гестагенов 2015:

Только дидрогестерон рекомендован для терапии и профилактики угрозы прерывания беременности



EVIDENCE-BASED  
MEDICINE

**Рекомендация 1.**  
**«Угрожающий выкидыш»:**  
При применении дидрогестерона наблюдается сокращение частоты самопроизвольного выкидыша

**Рекомендации на основе консенсуса**  
  
[Wahabi 2011, Carp 2012]

**Рекомендация 2.**  
**«Привычное невынашивание беременности»:**  
При применении дидрогестерона снижается частота выкидышей

**Рекомендации на основе консенсуса**  
  
[Haas & Ramsey 2013, Kumar 2014]

## REVIEW ARTICLE

## Dydrogesterone use in early pregnancy

Fadi Ghazi Mirza<sup>1</sup>, Ameet Patki<sup>2</sup>, and Claire Pexman-Fieth<sup>3</sup><sup>1</sup>American University of Beirut Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Beirut, Lebanon, <sup>2</sup>Fertility Associates, Mumbai, India, and<sup>3</sup>Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany**Abstract**

Successful oocyte implantation and a favorable pregnancy outcome rely on optimal progesterone levels. Therefore, progesterone deficiencies associated with infertility and miscarriage have commonly been treated with progestogens that mimic the activity of progesterone. Among those is dydrogesterone, an oral retrosteroid with a structure closely related to that of progesterone yet with a greater bioavailability and higher selectivity for the progesterone receptor. This review describes the efficacy of dydrogesterone for the treatment of threatened and recurrent miscarriage, and infertility due to luteal phase insufficiency. Data from clinical trials evaluating dydrogesterone in assisted reproductive technology are also discussed. Prospective clinical trials, systematic reviews and meta-analyses have demonstrated that dydrogesterone significantly improves pregnancy outcomes in women with threatened miscarriage or with a history of miscarriage. Although this is not yet a registered indication, dydrogesterone was as effective as vaginal micronized progesterone for luteal phase support in the setting of assisted reproductive technology. The safety and tolerability of dydrogesterone treatment in pregnant women are also briefly addressed and the data support a well-established and favorable benefit-risk profile.

**Keywords**

Assisted reproductive technology, dydrogesterone, luteal phase support, pregnancy, progestogen, threatened or recurrent miscarriage

**History**

Received 5 November 2015

Accepted 15 November 2015

Published online 12 January 2016

Дидрогестерон, является эффективным средством для лечения угрозы выкидыша (УВ) и привычного невынашивания (ПН), что было доказано, значительным улучшением исходов беременности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Дидрогестерон был столь же эффективным, как вагинальный микронизированный прогестерон для терапии НЛФ при ВРТ. Однако, согласно последним систематическими обзорами и мета-анализами, дидрогестерон превосходит вагинальный микронизированный прогестерон для лечения УВ и ПН.



Table 1. Dydrogesterone in the treatment of threatened miscarriage.

Study	Design	Treatment arms	Miscarriage rate	Safety data
<b>Dydrogesterone versus standard of care</b>				
Omar <i>et al.</i> 2005 [26]	Open-label, randomized	<i>N</i> = 74 Dydrogesterone (40 mg initial dose then 10 mg BID) until bleeding stopped, plus bed rest and folic acid	3/74 (4.1%) ( <i>p</i> = 0.037 vs control group)	Not reported in the study
El-Zibleh and Youef 2009 [27]	Open-label, randomized	<i>N</i> = 80 Bed rest and folic acid	11/80 (13.8%)	No AEs reported in the dydrogesterone group No statistically significant differences in pregnancy complications or congenital abnormalities between groups
		<i>N</i> = 86 Dydrogesterone (10 mg BID) until 1 week after bleeding stopped plus bed rest, folic acid, iron, multivitamins	15/86 (17.5%) ( <i>p</i> ≤ 0.05 vs control group)	
Pandian 2009 [25]	Open-label, randomized	<i>N</i> = 60 Bed rest, folic acid, iron, multivitamins	15/66 (25.0%)	No statistical differences in pregnancy complications between groups No report of intrauterine death or congenital abnormalities in either group
		<i>N</i> = 96 Dydrogesterone (40 mg initial dose, then 10 mg BID) until 16 weeks of gestation	12/96 (12.5%) ( <i>p</i> < 0.05 vs control group)	
		<i>N</i> = 95 Bed rest	21/95 (28.4%)	
<b>Dydrogesterone versus placebo</b>				
Ehrensjoeld <i>et al.</i> 1967 [28]	Double-blind, placebo-controlled	<i>N</i> = 72 Dydrogesterone (20 mg initial dose, 20 mg 12 hours later, then 20 mg TID until symptoms remit then 10 mg BID for 5 days and 5 mg BID for ≥ 7 days, plus strict bed rest)	14/72 (19.4%) (miscarriage or stillborn)	No unpleasant side effects were reported No malformations or visualization reported in the dydrogesterone group; two babies born with malformation in the placebo group
		<i>N</i> = 81 Placebo plus strict bed rest	21/81 (28.4%) (miscarriage or stillborn)	
Misó 1967 [29]	Double-blind, placebo-controlled	<i>N</i> = 7 Dydrogesterone (20–40 mg daily for 6–15 days depending on clinical conditions and laboratory data)	0/7 (0%)	No masculinization of female babies in the dydrogesterone group
		<i>N</i> = 9 Placebo	2/9 (22.2%)	
<b>Dydrogesterone versus vaginal micronized progesterone</b>				
Czajkowski <i>et al.</i> 2007 [30]	Double-blind, double-dummy, parallel, randomized	<i>N</i> = 24 Dydrogesterone (30 mg daily) and vaginal placebo for 6 weeks	2/24 (8.3%)	Not reported in the study
		<i>N</i> = 29 Vaginal micronized progesterone (300 mg daily) and oral placebo for 6 weeks	4/29 (13.8%)	
Vincze <i>et al.</i> 2006 [32]	Randomized	<i>N</i> = 86 Dydrogesterone (40 mg initial dose, then 10 mg TID) until 13 weeks of gestation	7/86 (8.1%)	No abnormal fetal development reported
		<i>N</i> = 63 Vaginal micro-crystallized progesterone (300 mg TID) until 13 weeks of gestation	5/63 (7.9%)	

AE, adverse event; BID, twice daily; N, number of patients included in the efficacy analysis; TID, three-times daily.

# ВЫВОДЫ

1. В мировой практике отсутствует единое мнение о тактике клинического ведения угрожающего выкидыша.
2. При кровянистых выделениях в первом триместре беременности, перед назначением терапии, следует убедиться в жизнеспособности беременности.
3. Основным принципом назначения терапии предопределен отсутствием психологической готовности беременных не получать терапию и консерватизмом акушер-гинекологов.
4. В проведенных клинических исследованиях была доказана эффективность дидрогестерона при кровянистых выделениях в первом триместре беременности:  
*достоверное уменьшение количества выкидышей;*  
*остановка кровянистых выделений, уменьшение болевого синдрома;*  
*успех вынашивания беременности до 20 недель.*
5. В приведенных исследованиях не отмечалось негативное влияние дидрогестерона на организм матери и плода.



**Благодарю за  
внимание!**

