Реферат на тему: Препараты прогестерона в клинических рекомендациях

Выполнила: врач-ординатор кафедры Акушерства и гинекологии ИПО Кабацура М.П.

Оглавление:

1. Актуальность
2. Клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (2016)
3. Невынашивание: место препаратов прогестерона
4. Лучше раньше, чем позже
5. Просчёт Кумарасами
6. Клинические рекомендации «Преждевременные роды» (2016)
1. Двойной риск потери
2. Последний шанс
3. Заключение

Актуальность:

Лента новостей, касающихся оказания медицинской помощи, временами напоминает криминальную сводку. В 2017 году более 6 тыс. человек сообщили в Следственный комитет России, что пострадали «от рук врачей», и почти каждая третья такая жалоба стала поводом для возбуждения уголовного дела.
Знания врачей в области медицинского права, увы, «хромают». Результаты 3-дневной «Школы юридической самообороны», прошедшей в рамках московских
«Весенних чтений» в марте 2018 года, продемонстрировали, что далеко не все доктора знают и выполняют клинические рекомендации, а это (наряду с Международной классификацией болезней и Государственным реестром лекарственных средств) — документы, опираясь на которые современные служители Фемиды оценивают действия врачей. В этой связи нужно понять одну простую, но чрезвычайно важную мысль: следование протоколам лечения может защитить клинициста.
Препараты прогестерона, пожалуй, одни из самых популярных в акушерской практике. Доверие к ним со стороны врачей обусловлено клиническим опытом и доказательствами, полученными в научных исследованиях. Не случайно прогестины рекомендованы при лечении всех тех состояний, когда клиницисты возлагают особую надежду на гормональную поддержку: при невынашивании беременности и при преждевременных родах. Легитимность применения биоидентичного прогестерона по обоим этим показаниям подтверждена в Государственном реестре лекарственных средств, а целесообразность отмечена в клинических рекомендациях.

Клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (2016)

Этот протокол лечения применяют при заболеваниях, кодируемых следующими шифрами МКБ-10: O03 «Самопроизвольный аборт», O02.1 «Несостоявшийся выкидыш», O20.0 «Угрожающий аборт».

В документе упомянуты:

- Транексамовая кислота (при акушерском кровотечении);
- Препараты прогестерона (микронизированный прогестерон и дидрогестерон);
- Мифепристон и мизопростол (при выполнении медикаментозного прерывания беременности или для завершения самопроизвольного аборта);
- Доксициклин (при хориоамнионите и эндометрите);
- анти-Rh(D)-иммуноглобулин (профилактика резус-сенсибилизации); фолиевая кислота (как стимулятор гемопоэза);
- Дротаверина гидрохлорид.

В зависимости от клинической ситуации цели медицинского вмешательства отличаются: пролонгирование гестации или же её завершение при подтверждённой гибели эмбриона и/или некупируемом кровотечении, угрожающем жизни матери. Сохранение беременности возможно при угрожающем или начавшемся выкидыше при обязательном подтверждении жизнеспособности эмбриона и его локализации в полости матки.

Медикаментозная терапия в первую очередь направлена на снятие болевого синдрома и остановку кровотечения. Для купирования боли допустимо использование дротаверина гидрохлорида (40–80 мг внутримышечно или внутривенно), а при геморрагии доказала свою эффективность транексамовая кислота — это средство назначают в дозе 750–1500 мг/сут при кровянистых выделениях из половых путей. При обильном кровотечении возможны внутривенные инфузии препарата по 500–1000 мг/сут в течение 3 дней, а при умеренном — по 250–500 мг/сут.

Лечение начавшегося самопроизвольного аборта проводят в стационаре (в гинекологическом отделении). При этом от мер, давно ставших привычными, — постельного режима, применения сернокислой магнезии и т.д. — давно пора отказаться, поскольку они не повышают вероятность благоприятного исхода беременности.

Невынашивание: место препаратов прогестерона

При выкидыше (угрожающем и привычном) могут быть использованы гестагены — микронизированный прогестерон и дидрогестерон. Согласно утвержденным инструкциям по медицинскому использованию, внесенным в Государственный реестр лекарственных средств, указанные препараты в данной клинической ситуации назначают по следующим схемам:

- Микронизированный прогестерон — интравагинально по 100–200 мг 2 раза в сутки или внутрь в дозе 200–600 мг/сут в I и II триместрах беременности, далее — по назначению лечащего врача в соответствии с клинической ситуацией;
- Дидрогестерон — при угрожающем выкидыше в дозе 40 мг однократно, далее по 10 мг каждые 8 ч. до исчезновения симптомов; при привычном невынашивании — по 10 мг 2 раза в день до 20-й недели с последующим постепенным снижением дозы .

Важно! Выбирая прогестеронотерапию, врач не должен назначать одновременно два препарата с однонаправленным действием (например, микронизированный и дидрогестерон). Недопустимо также превышать рекомендуемые дозы и продолжительность лечения: вместо терапевтического эффекта такая «самодеятельность» приводит лишь к суммации побочных эффектов .

Размыкаем механизм

Частые механизмы реализации бесплодия и невынашивания — расстройства рецептивности и васкуляризации эндометрия, иммунная агрессия против плодного яйца, связанная со смещением баланса цитокинов в сторону провоспалительных фракций с цитотоксическим действием. В этой связи интересны научные данные, подтверждающие возможность препаратов прогестерона повышать синтез прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ), основная задача которого — «настройка» иммунной системы матери на сохранение гестации (смещает баланс цитокинов в сторону противовоспалительной фракции, снижает синтез простагландинов). На Конгрессе Американской коллегии акушеров-гинекологов (American college of obstetricians and gynecologists, ACOG) результаты своей работы представили Ш. Сью и соавт. (Siew S.): они выяснили, что применение микронизированного прогестерона по сравнению с дидрогестероном позволяет достичь более высокого уровня ПИБФ независимо от его исходного показателя. В аспекте невынашивания следует упомянуть ещё об одном важнейшем эффекте прогестерона — противовоспалительном, который у гормона, идентичного натуральному, изучен в эксперименте in vivo. Вагинальный прогестерон уменьшает количество и блокирует активность интерферона-g в матке, снижает системную концентрацию ИЛ-1β, активность матричной металлопротеиназы-9, количество нейтрофилов и моноцитов в цервикальной слизи. В современной литературе описана действенность микронизированного прогестерона **в улучшении кровотока эндометрия** у беременных с угрозой невынашивания и у пациенток с выкидышами в анамнезе. Подобное действие отмечено и у дидрогестерона. Ещё один интересный факт о механизме действия экзогенного гормона: он повышает экспрессию генов HOXA10 и HOXA11 в децидуальной ткани, обеспечивая **полноценную рецепцию**. Однако для реализации этого эффекта уровень прогестерона должен быть оптимальным ещё до наступления гестации, что подтверждает выгоду преконцепционного старта прогестероновой поддержки при рецидивирующем выкидыше. К настоящему времени **действие на гены** группы HOXA10 и HOXA11 доказано

Главный ожидаемый эффект прогестинов — сохранение гестации — опосредован тремя основными механизмами: снижением сократимости матки, модулированием иммунного ответа пациентки и улучшением маточно-плацентарного кровотока. Стоит отметить, что возможности прогестеронотерапии при осложнениях беременности клинически значимы, но не безграничны (особенно при спонтанном выкидыше). Результаты научных работ, в целом подтвердивших эффективность применения гестагенов с профилактической и лечебной целями при невынашивании, легли в основу клинических рекомендаций. Однако число таких исследова- ний ограниченно, их качество не безупречно, а доказательная база преимуществ прогестеронотерапии самопроизвольного прерывания беременности противоречива. В этой связи понятно, что выводы Кокрейновских обзоров и метаанализов также могут иметь погрешности.

Д. Хаас и соавт. (Haas D. et al., 2013), оценив результаты 14 исследований (n=2158)17, установили, что рутинное назначение препаратов прогестерона для профилактики самопроизвольного прерывания беременности без учета факторов риска количества выкидышей в прошлом не дает преимуществ по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Различий при разных способах введения гестагенов (перорально, интравагинально или внутримышечно) также не выявили. В то же время в четырёх исследованиях было показано, что у женщин с привычным невынашиванием прогестеронотерапия позволяет существенно снизить частоту этого осложнения (ОШ по методу Пето* 0,39; 95% ДИ 0,21–0,72). Авторы Кокрейновского обзора пришли к заключению, что у женщин с повторным выкидышем прогестеронотерапия всё-таки может быть оправданной, но в рутинном назначении (без показаний) гестагенов с ранних сроков беременности и до её середины смысла нет.

[Лечение начавшегося самопроизвольного аборта проводят в стационаре. При этом от постельного режима, применения сернокислой магнезии и т.д. пора отказаться.]

Согласно выводам систематического обзора с метаанализом Х. Ли и соавт. (Lee H.J. et al., 2017), препараты прогестерона позволяют значительно снизить частоту выкидыша (13 против 21,7% в группе контроля; ОШ=0,53; 95% ДИ 0,36–0,78). Авторы отметили, что самопроизвольные аборты реже регистрировали в группе дидрогестерона, чем в контрольной (11,7 против 22,6%, исследования низкого качества) и интравагинального прогестерона (15,4 против 20,3% в контроле, высокое качество доказательств). Частота выкидышей не различалась при использовании дидрогестерона и препарата для интравагинального введения (17,1 против 16,7%, исследования низкого качества).

Результаты крупной отечественной работы (2018) продемонстрировали действенность и безопасность лечения угрожающего выкидыша препаратами прогестерона. В открытом проспективном сравнительном неинтервенционном исследовании19 (с участием 114 центров) проанализировали исходы терапии угрожающего спонтанного выкидыша у 1241 беременной (возраст 18–35 лет, срок гестации 8–22 нед). Все пациентки предъявляли жалобы на скудные кровянистые выделения из половых путей и тянущие боли внизу живота.

В зависимости от назначенного лечения женщины были распределены в три группы.

- Участницы 1-й группы (n=399) получали микронизированный прогестерон («Утрожестан») перорально по 200 мг 3 раза в день до купирования симптомов выкидыша, а далее — в комбинированном режиме (по 200 мг утром и вечером интравагинально и 200 мг внутрь).
- Пациентки 2-й группы (n=436) с 1-го дня лечения использовали микронизированный прогестерон по той же комбинированной схеме.
- Беременные 3-й группы (n=406) принимали дидрогестерон — 40 мг однократно, далее по 10 мг каждые 8 ч.

Препараты назначали согласно указанным в инструкции способам применения и рекомендуемым дозам. В ходе исследования отмечали изменение тяжести состояния участниц; скорость купирования симптомов угрожающего выкидыша; особенности психоэмоционального статуса (тревогу и депрессию); необходимость назначения дополнительных лекарственных средств и наличие побочных эффектов.

Средняя длительность терапии составила во всех группах 8,5±0,1 сут, сроки госпитализации и время до прекращения кровяных выделений из половых путей были близки. Скорость купирования тянущих болей внизу живота оказалась значимо выше у пациенток, применявших микронизированный прогестерон, по сравнению с теми, кто получал дидрогестерон (p=0,019). В психоэмоциональном состоянии пациенток были отмечены различия: в 1-й и 2-й группах на 3-й день терапии уровни тревожности и депрессии были ниже, чем в 3-й, но к моменту выписки этот показатель нормализовался у всех обследованных. Побочные эффекты регистрировали одинаково часто. Согласно выводам авторов, микронизированный прогестерон и дидрогестерон показали сопоставимую эффективность и безопасность в терапии угрожающего выкидыша.

Нужно или нет бороться за каждую беременность при впервые возникшей угрозе прерывания на ранних сроках? В странах Западной Европы этот вопрос решен давно и однозначно: лучший вариант ведения пациенток со спонтанным угрожающим выкидышем — стратегия невмешательства. В нашей стране ответ на этот вопрос неочевиден. С одной стороны, катастрофическая ситуация с рождаемостью порой заставляет российских врачей предпринимать активные попытки сохранения любой гестации. С другой — на причины многих спорадических репродуктивных потерь невозможно повлиять ни одним методом лечения.

Привычный выкидыш — совсем другое дело: его профилактика — цель исключительно благая, при этом препараты прогестерона доказали своё право на клиническое применение. В октябре 2018 года были опубликованы результаты новейшего Кокрейновского обзора Д. Хааса и соавт., включившего 11 исследований с участием 2359 жен- щин: в работах сравнивали эффект препаратов прогестерона с плацебо или с отсутствием лечения женщин с выкидышами в анамнезе. Авторы отметили низкий уровень предвзятости в большинстве работ. Сопоставив результаты, исследователи сообщили о снижении риска рецидива невынашивания на 31% (ОР=0,69; 95% ДИ 0,51–0,92, умеренное качество доказательств) при назначении прогестинов по сравнению с плацебо/отсутствием лечения.

[Нужно или нет бороться за каждую беременность при впервые возникшей угрозе прерывания на ранних сроках? В странах Европы этот вопрос решён однозначно: лучший вариант ведения пациенток со спонтанным угрожающим выкидышем — стратегия невмешательства.]

У пациенток с тремя повторными самопроизвольными абортами прогестеронотерапия оказывала более значимый клинический эффект, чем при одной-двух репродуктивных неудачах подряд. У женщин, получавших лечение, показатель рождаемости был выше. При анализе подгрупп не выявлены различия в эффективности при разных путях введения препаратов.

Ни в одном из исследований не были зарегистрированы какие-либо нежелательные явления у матери или плода во время и после лечения. В заключение авторы сообщили, что у женщин с необъяснимыми рецидивирующими самопроизвольными абортами назначение прогестинов со всей вероятностью снижает риск нового выкидыша.

В ретроспективном исследовании М. Хуссейна и соавт. (Hussain M., 2012) участвовали женщины с привычным выкидышем и недостаточной секрецией эндогенного прогестерона. Для восполнения недостатка гормона пациентки на ранних сроках гестации получали гормональное лечение — 400 мг микронизированного прогестерона каждые 12 ч до 12-й недели. Такая прогестиновая дотация обеспечила благополучный исход беременности у 63%. Рецидив репродуктивной потери зарегистрирован у 36%: это существенно ниже, чем популяционная частота этого осложнения при отсутствии лечения у пациенток с тремя последовательными выкидышами и более.

Лучше раньше, чем позже

Максимальный терапевтический эффект можно получить при использовании прогестерона во время прегравидарной подготовки женщин с привычным выкидышем. Это вполне логично: таких пациенток надо готовить к новому зачатию — преодолеть печальную «привычку» потери беременности можно только в этом случае.

По данным М. Стефенсон (Stephenson M., 2017), при назначении гестагена в прегравидарном периоде чаще регистрируют позитивные репродуктивные исходы, чем в группе контроля: у 68% женщин против 51% (ОШ=2,1; 95% ДИ 1,0–4,4). Авторы пришли к выводу, что вагинальное применение микронизированного прогестерона в лютеиновую фазу цикла улучшает результат беременности у пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе.

Просчёт Кумарасами

Результаты одной из крупнейших работ по изучению микронизированного прогестерона в некоторой степени компрометируют возможности прогестинов в профилактике выкидыша и влияют на выводы последующих метаанализов и обзоров. Дизайн этого исследования на первый взгляд внушает доверие — многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное, с участием 836 женщин, — однако критерии отбора пациенток, время старта и продолжительность прогестеронотерапии фактически предопределили негативный результат. Речь идёт об исследовании PROMISE, нюансы которого давно пора проанализировать критически.

Итак, А. Кумарасами с соавт. (Coomarasamy A.) предприняли попытку изучить эффективность прогестерона у женщин с необъяснимым повторным выкидышем в сравнении с плацебо. Участницы группы вмешательства (n=404) получали микронизированный прогестерон для интравагинального введения в дозе 400 мг дважды в день с момента лабораторного подтверждения беременности (но не позднее 6 нед). Гормональная дотация продолжалась до 12 нед гестации, а первичной конечной точкой считали живорождение после 24 нед. При подведении итогов оказалось, что эффект прогестерона был сопоставим с таковым у плацебо: рождение живого младенца не ранее установленного срока произошло у 65,8 и 63,3% участниц соответственно.

Такой разочаровывающий итог научной работы был вполне предсказуем: авторы допустили к участию женщин с анэмбрионией, неразвивающейся беременностью и хромосомными аномалиями (а показатели «генетического сброса» максимальны в сроки 4–6 нед), а в таких ситуациях даже самый эффективный препарат будет бесполезен. Таким образом, воздействие аномалий эмбриона на исход гестации не было учтено. На это обстоятельство указывал Говард Карп ещё до окончания исследования PROMISE. Интересен ещё один нюанс: средний возраст участниц PROMISE составлял почти 33 года, а в целом критериям включения соответствовали женщины до 39 лет.

Старт терапии пришёлся на 6 нед, а выкидыш у женщин, как правило, регистрировали до 8 нед гестации (7,3 нед в группе прогестерона и 7,1 нед в группе плацебо) — спустя буквально несколько дней после начала лечения. В 12 нед медикаментозное вмешательство уже прекращали, не получив отдалённых преимуществ от введения прогестерона.

Явно диссонируют с PROMISE результаты работы индийских авторов, изучавших дидрогестерон: критерием включения в исследование А. Кумара и соавт. (Kumar A. et al.) было наличие фетальной сердечной деятельности, а медикаментозное вмешательство продолжали до 20 нед гестации. Часть беременных с уже погибшим эмбрионом («генетический сброс» на самых ранних сроках) «отсеивались» при heartbeat-контроле. Кроме того, возраст участниц не превышал 35 лет, а в среднем составлял 25,3 года, т.е. был максимально благоприятным для репродукции. Итог наблюдения закономерен — достоверное и значимое снижение частоты выкидыша в группе лечения исследуемым препаратом.

Справедливости ради нужно отметить, что к настоящему времени при непосредственном сравнении микронизированного прогестерона и дидрогестерона достоверных различий не обнаружено, а сопоставление результатов исследований А. Кумара и А. Кумарасами не корректно. «Отрицательные» итоги PROMISE ещё раз подтвердили непреложную истину — гестагенотерапия бессильна в предотвращении «генетического сброса», а также при запоздавшем старте терапии выкидыша. Данные других исследований подтверждают: микронизированный прогестерон, имеющий такое же строение молекулы действующего вещества, как и эндогенный гормон, эффективен в предотвращении нового эпизода невынашивания при обоснованном/своевременном назначении и соблюдении схемы приёма.

Доказанные постулаты прогестеронотерапии:

- Применение прогестерона у женщин группы риска по невынашиванию на ранних сроках гестации целесообразно;
- Прогестероновую поддержку следует начинать как можно раньше.

В другой работе (Ismail A.M. et al., 2017) при назначении микронизированного прогестерона женщинам с привычным выкидышем на этапе прегравидарной подготовки также получены положительные результаты. Исследование продолжалось с 2012 по 2015 год, участие в нём приняли 700 человек: половина из них (n=350) применяли пессарии с 400 мг микронизированного прогестерона с лютеиновой фазы до зачатия (по показаниям — до 28-й недели гестации), остальные (n=350) — плацебо. Авторы обнаружили, что у пациенток, пролеченных прогестероном, частота выкидышей была практически в 2 раза ниже, чем в группе сравнения, — 12,4 и 23,3% соответственно (p=0,001), а показатель живорождения — достоверно выше (91,6 и 77,4%; p<0,05). При лечении микронизированным прогестероном кровотечения из половых путей регистрировали в 2 раза реже (15,7 и 33,5%; p=0,0001). Таким образом, у женщин с привычным невынашиванием назначение микронизированного прогестерона с преконцепционного периода оказалось гораздо эффективнее плацебо.

Ведущие российские специалисты в многоцентровом исследовании ТРИСТАН-1 оценили зависимость течения гестации на фоне применения биоидентичного прогестерона от гестагенной поддержки в преконцепционном периоде. В работе участвовали 800 женщин с привычным невынашиванием; срок беременности варьировал от 8 до 22 нед.

Микронизированный прогестерон и в прегравидарном периоде, и во время гестации (интравагинально 200–400 мг/сут) получали 383 пациентки; 417 женщин начали приём исследуемого препарата только после клинического подтверждения беременности (интравагинально 200–400 мг/сут). С 8 до 22 нед специалисты оценивали наличие осложнений, госпитализаций (и их продолжительность), применение дополнительных лекарственных средств, а также нежелательные эффекты, возникающие у пациенток на фоне лечения. Основным критерием эффективности вмешательства считали пролонгирование гестации до полных 22 нед.

В группе женщин, прошедших прегравидарную подготовку микронизированным прогестероном, частота самопроизвольного прерывания беременности на сроке 8–22 нед составила 2,3%, а участницы, начавшие приём гестагена после клинического подтверждения гестации, теряли её в 3 раза чаще (7,7%; $p<0,001$).

Таким образом, авторы подтвердили эффективность и безопасность микронизированного прогестерона при его назначении с преконцепционного этапа, когда возможно благотворное влияние на сам процесс имплантации, для предупреждения нового эпизода привычного выкидыша.

Очевидно, что для дальнейшего изучения роли прогестеронотерапии нужны тщательно спланированные исследования с большим числом участниц. Однако уже сегодня два постулата можно считать доказанными:

- Применение прогестерона у женщин группы риска по невынашиванию на ранних сроках гестации целесообразно;
- Прогестероновую поддержку следует начинать как можно раньше, в идеале — с прегравидарного периода.

Клинические рекомендации «Преждевременные роды» (2016)

Данный протокол лечения применяют при патологических состояниях, кодируемых следующими шифрами в МКБ-10: O60 «Преждевременные роды и родоразрешение»; O42.0 «Преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 ч»; O42.1 «Преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов после 24-часового безводного периода»; O42.2 «Преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией».

В документе упомянуты:

- глюкокортикоиды (дексаметазон, бетаметазон);
- блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин);
- магния сульфат;
- селективные агонисты b2-адренорецепторов (гексопреналин);
- антагонисты окситоцина (атозибан);
- гестагены (прогестерон);
- ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин).

Оптимальная врачебная тактика при угрозе преждевременных родов представлена в таблице. При этом важно:

- учитывать гестационный срок, клиническую картину и состояние плодного пузыря;
- осуществлять мероприятия по пролонгированию гестации и профилактике респираторного дистресс-синдрома (РДС);
- предупреждать и своевременно лечить инфекционные осложнения (например, связанные с преждевременным разрывом плодных оболочек);
- информировать пациентку о её состоянии и статусе плода, о планируемых вмешательствах на всех этапах оказания медицинской помощи.

Лечебные и организационные мероприятия при появлении регулярных схваток (четыре за 20 мин) на сроке менее 38

Открытие маточного зева	Мероприятия на сроке гестации	
	Менее 34 нед	34–37 нед
Менее 3 см	• Перевод в стационар III уровня; • профилактика РДС; • токолиз	• Перевод в стационар II уровня; • токолиз на время транспортировки
3 см и более	• При нахождении женщины в стационаре I уровня нужно вызвать мобильную неонатологическую реанимационную бригаду; • родоразрешение	• Вызов неонатолога; • родоразрешение

Глюкокортикоиды применяют для профилактики РДС плода; нифедипин и магния сульфат — в комплексной терапии артериальной гипертензии. Последний, к слову, не считают собственно антигипертензивным средством: основная задача препарата — предупреждение судорог на фоне артериальной гипертензии. В этой связи сернокислую магнезию вводят на первом этапе оказания медицинской помощи при повышении артериального давления у беременной. Токолитическое действие при преждевременных родах оказывают препараты прогестерона, селективные b 2-адреномиметики, антагонисты окситоцина и кальциевых блокаторов.

Беременные с преждевременными родами в анамнезе имеют повышенный риск рецидива этого события. Именно эти пациентки, пожалуй, самая «благодарная» таргетная группа для гестагенопрофилактики. Им следует назначать прогестерон для снижения вероятности повторных родов раньше срока (улучшает результаты на 35%).

**Витаминопрофилактика, антиоксиданты и постельный режим женщи-
нам группы риска не показаны. Синтетические производные прогестерона и 17-оксипрогестерона капроат для профилактики преждевременных родов назначать не следует: у масляного раствора такое показание отсутствует, а действенность других гестагенов убедительно не доказана.**

Применение микронизированного прогестерона для профилактики этого акушерского осложнения целесообразно при следующих условиях:

- короткая шейка матки (25 мм и менее при цервикометрии);
- преждевременные роды в анамнезе;
- преждевременный разрыв плодных оболочек до 34 нед.

Преимущества рутинного назначения препарата при многоплодной беременности не доказаны, но при сочетании с укорочением шейки матки это может быть клинически эффективно.

Микронизированный прогестерон (например, «Утрожестан») имеет официальное показание — предупреждение (профилактика) преждевременных родов у женщин группы риска. С этой целью капсулы препарата вводят интравагинально на ночь в дозе 200 мг с 22-й по 34-ю неделю.

Важно понимать, что витаминопрофилактика, антиоксиданты, постельный и усиленный питьевой режимы женщинам группы риска не показаны. Синтетические производные прогестерона и 17-оксипрогестерона капроат для профилактики преждевременных родов назначать не следует: у масляного раствора такое показание в инструкции по применению не отражено, а действенность других гестагенов при угрозе недонашивания убедительно не доказана, в связи с чем они не включены в действующие рекомендации.

Таким образом, микронизированный прогестерон — фактически единственный препарат из группы гестагенов, показания к применению которого могут возникнуть во все периоды гестации и при подготовке к ней: в преконцепционный период, на ранних сроках беременности, во II и III триместрах.

Преждевременные роды: доказательное досье
на биоидентичный прогестерон

Оценить возможности прогестеронопрофилактики преждевременных родов у женщин группы риска взялись Дж. Додд и соавт. (Dodd J. et al., 2013), включив в Кокрейновский обзор 36 исследований (8523 беременные, 12 515 детей)30.

Согласно результатам проведённого ими анализа, прогестеронотерапия ассоциирована со снижением:

- перинатальной и неонатальной смертности — на 50% (ОР=0,5; 95% ДИ 0,33–0,75) и на 55% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,27–0,76) соответственно;
- преждевременных родов до 34 нед — на 64% (ОР=0,36; 95% ДИ 0,14– 0,99), до 37 нед — на 45% (ОР=0,55; 95% ДИ 0,42–0,74);
- рождения маловесных детей (2500 г и менее) — на 42% (ОР=0,58; 95% ДИ 0,42–0,79).

Одновременно авторы отметили увеличение продолжительности беременности в среднем на 4,5 нед и уменьшение числа ситуаций, требующих реанимационных мероприятий и интенсивной терапии новорождённых (на 60–76%). При этом эффективность дотации прогестерона не зависела от пути введения препарата.

Назначение прогестерона беременным с повышенным риском преждевременных родов (соответствующий анамнез или сонографические признаки укорочения шейки матки) ассоциировано с улучшением исходов беременности для матери и ребёнка. Однако специалисты отметили важность дальнейших исследований, поскольку оценить отдалённые последствия прогестероновой терапии для детей не удалось.

В метаанализе Р. Ромеро и соавт. (Romero R. et al., 2016) показаны преимущества прогестиновой поддержки при сонографических признаках короткой шейки матки (25 мм и менее): такое вмешательство позволяет сократить частоту преждевременных родов в 28–33 нед на 36% (ОР=0,64; 95% ДИ 0,45–0,9), до 28 нед — на 41% (ОР=0,59; 95% ДИ 0,37–0,93) по сравнению с плацебо.

Кроме того, применение прогестерона интравагинально во II триместре ассоциировано с уменьшением:

- частоты РДС (ОР=0,47; 95% ДИ 0,27–0,81);
- заболеваемости и смертности новорождённых (ОР=0,59; 95% ДИ 0,38– 0,91);
- вероятности рождения ребёнка с массой тела 1500 г и менее (ОР=0,52; 95% ДИ 0,34–0,81);
- необходимости интенсивной терапии (ОР=0,67; 95% ДИ 0,5–0,91)31.

Причины для укорочения шейки матки отнюдь не ограничены дефицитом эндогенного гормона: это осложнение может наступить в результате травм шейки матки (в анамнезе), инфекционно-воспалительных изменений, нарушений перфузии — и тогда назначение прогестерона не повлияет на исход беременности.

НЕВЫНАШИВАНИЕ И НЕДОНАШИВАНИЕ: АЛГОРИТМЫ В СООТВЕТСТВИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ[1]

ВЫКИДЫШ

ЛЕЧЕНИЕ

Пролонгирование беременности

Купирование болевого синдрома:
- дротаверина гидрохлорид

Остановка кровотечения:
- транексамовая кислота;
- прогестины

Прерывание беременности

«Медикаментозный кюретаж»:
- мизопростол;
- мифепристон

Хирургическое опорожнение матки

Аспирационный кюретаж предпочтительнее инструментального выскабливания полости матки: он менее травматичен и может быть выполнен амбулаторно под местной анастезией. Рутинное использование **металлической кюретки** после вакуумной аспирации в I триместре беременности не даёт **никаких дополнительных преимуществ!**

Профилактика осложнений:
- инфекционных — антибиотики;
- резус-сенсибилизации — введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина женщинам с резус-отрицательной кровью

ПРОФИЛАКТИКА

Прогестеронотерапия при привычном невынашивании

Антибактериальная терапия ИППП, генитальных инфекций, ВЗОМТ; бактериального вагиноза у женщин с невынашиванием в анамнезе

Фолиевая кислота для **предупреждения пороков развития**

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

ЛЕЧЕНИЕ

Профилактика РДС*

Профилактика РДС после 34 нед неэффективна

Назначение глюкокортикоидов при:
- угрозе преждевременных родов с 24 до 34 нед 0 дней;
- ПРПО** с 24 до 34 нед 0 дней;
- необходимости досрочного родоразрешения

Токолиз

Выигрыш времени для профилактики РДС и/или транспортировки женщины в стационар II–III уровня

Назначение селективных β_2-адреномиметиков, блокаторов кальциевых каналов, **антагонистов окситоцина** при:
- угрожающих преждевременных родах;
- начавшихся преждевременных родах

ПРОФИЛАКТИКА

Прогестеронопрофилактика (вагинальный прогестерон) у женщин группы риска при:
- наличии в анамнезе преждевременных родов или ПРПО** до 34 нед;
- короткой шейке матки (25 мм и менее по данным УЗИ)

Антибактериальная терапия при:
- бессимптомной бактериурии;
- ИППП;
- бактериальном вагинозе у женщин с преждевременными родами в анамнезе;
- выявлении при микробиологическом исследовании β-гемолитического стрептококка

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Назначение антибиотиков во время преждевременных родов; **первую дозу** вводят минимум за 4 ч до рождения ребёнка

ВЫВОД: Внедрение **клинических рекомендаций** в рутинную практику обеспечивает защиту и врача, и пациентки. Первый получает варианты **действий с подтверждённой эффективностью**, вторая — **уменьшение рисков, связанных с неверной тактикой ведения.**

* РДС — респираторный дистресс-синдром.
** ПРПО — преждевременный разрыв плодных оболочек.

При вынашивании близнецов прогестины бессильны и назначать пациенткам прогестерон нецелесообразно. Однако при сочетании многоплодной беременности с короткой шейкой матки такое вмешательство более эффективно.

Авторы метаанализа оценили также развитие нервной системы у детей до 2 лет, матери которых принимали участие в исследовании (в группе прогестерона и плацебо): существенных различий не обнаружено. Таким образом, специалисты отметили эффективность интравагинального прогестерона в снижении частоты преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности и отсутствие неблагоприятного влияния на формирующуюся нервную систему плода. Р. Ромеро с коллегами предлагают выполнять цервикометрию в 18–24 нед, а при укорочении шейки матки до 25 мм и менее — назначать прогестерон per vaginam
В клиническом наблюдении, проведённом в Саудовской Аравии (n=518), оценили эффективность гормона при разных путях введения — при интравагинальном (90 мг/сут) и внутримышечном (250 мг/нед). Стартовала терапия в 14–18 нед и продолжалась до 37 нед (или до преждевременных родов). Топическое использование оказалось более эффективным и безопасным:

- количество родов в 28–32 нед в группе женщин, применявших интравагинальный препарат, было в 2 раза меньше, чем при внутримышечном введении, — 5,1 и 10,4% соответственно; в 32–34 нед — 8,1 и 11,6%;
- число родов до 28 нед было сопоставимым в обеих группах;
- частота побочных эффектов составила 7 и 14% соответственно

.

Существенный нюанс: причины для укорочения шейки матки отнюдь не ограничены дефицитом эндогенного гормона: это осложнение может наступить в результате травм шейки матки (в анамнезе), инфекционно-воспалительных изменений, нарушений перфузии — и тогда назначение прогестерона не повлияет на исход беременности.

«Немодифицируемый» фактор риска преждевременных родов — вынашивание близнецов. В такой клинической ситуации прогестины бессильны, что отражено в протоколе лечения — пациенткам назначать прогестерон нецелесообразно, его действенность сопоставима с плацебо. Однако при сочетании многоплодной беременности с короткой шейкой матки эффективность гестагенотерапии значительно возрастает.

Как показали результаты обновлённого метаанализа Р. Ромеро и соавт. (2017), назначение интравагинального прогестерона позволяет сократить акушерские и неонатальные риски у женщин, вынашивающих близнецов и имеющих короткую шейку матки:

- частоты преждевременных родов до 33 нед по сравнению с плацебо (31,4 и 43,1% соответственно; ОР=0,69; 95% ДИ 0,51–0,93);
- смерти новорождённых (ОР=0,53; 95% ДИ 0,35–0,81);
- РДС (ОР=0,7; 95% ДИ 0,56–0,89);
- неонатальной заболеваемости (ОР=0,61; 95% ДИ 0,34–0,98) и смертности (ОР=0,54; 95% ДИ 0,36–0,81);
- частоты рождения детей с массой тела 1500 г и менее (ОР=0,53; 95% ДИ 0,35–0,8).

Данные ещё одного многоцентрового международного исследования подтвердили эффективность и безопасность микронизированного прогестерона при ведении женщин с высокой вероятностью преждевременных родов35. В работе участвовали 24 клинических центра из России, Украины и Беларуси. Общее число пациенток — 220 (по 110 в группе женщин с УЗ-признаками короткой шейки матки и с преждевременными родами в анамнезе).

В исследовании оценили акушерские исходы (роды до 34 нед) при профилактическом назначении микронизированного прогестерона («Утрожестан») в дозе 200 мг/сут интравагинально на сроке 19–34 нед беременным группы риска (роды раньше срока в анамнезе и/или укорочение шейки матки). В целом доля преждевременных родов в обеих группах вмешательства составила 5,9% (95% ДИ 3,5–9,9), у беременных с короткой шейкой матки — 5,5% (95% ДИ 2,6–11,5), у пациенток с отягощённым анамнезом — 6,4% (95% ДИ 3,1–12,5%).

Частота преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов повышена у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе: относительный риск возрастает у таких пациенток почти в 1,74 раза.

Двойной риск потери

Важно отметить, что частота преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов повышена у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. Так, согласно данным Говарда Карпа, относительный риск возрастает у таких пациенток почти в 1,74 раза (ОР=1,74; 95% ДИ 1,38–2,19).

В этой связи логичным и ожидаемым продолжением многоцентрового исследования ТРИСТАН-1 стала работа ТРИСТАН-2. Авторы наблюдали за участницами ТРИСТАН-1 и оценили способность микронизированного прогестерона предупреждать преждевременные роды у пациенток с привычным выкидышем, а также зависимость терапевтического эффекта от прегравидарной подготовки микронизированным прогестероном.

В исследование ТРИСТАН-2 вступили 743 беременные на сроке 22–24 нед с привычным выкидышем. Все участницы наблюдения применяли микронизированный прогестерон: у 369 пациенток старт терапии пришёлся на лютеиновую фазу менструального цикла, у 374 гестагенотерапия началась только после клинического подтверждения гестации. Биоидентичный прогестерон назначали интравагинально в дозе 200–400 мг/сут, а при наличии соответствующих показаний гормональная поддержка продолжалась до родов.

Для подведения итогов исследовательской работы специалисты оценивали течение и исходы беременности: её срок на момент родов, состояние здоровья и выживаемость новорождённых; применение дополнительных лекарственных средств, осложнения и госпитализации, побочные эффекты терапии со стороны матери и ребёнка.

Первичной конечной точкой в исследовании ТРИСТАН-2 была частота преждевременных родов до 34 нед (полных). В группе женщин, прошедших прегравидарную подготовку, этот показатель составил 8,9%, у пациенток без преконцепционной прогестеронотерапии — 9,6%, что в целом соответствует общепопуляционному уровню. При этом случаи очень ранних (до 28 нед) и ранних (с 28 до 30 нед + 6 дней) преждевременных родов в обеих группах не зарегистрированы. И это очень важный показатель: родоразрешение именно в столь малые сроки самым негативным образом влияет на выживаемость плодов и новорождённых.

Полученные результаты позволяют сделать принципиально важные выводы. Во-первых, назначение микронизированного прогестерона можно считать эффективной мерой профилактики преждевременных родов у пациенток группы риска с привычным выкидышем. Во-вторых, превентивный эффект в отношении родов раньше срока не зависит от проведённой ранее прегравидарной подготовки.

Опираясь на доказательный данные, полученные в клинических исследованиях, эксперты Европейской ассоциации перинатальной медицины (2017) рекомендуют:

- пациенткам с самопроизвольным выкидышем в конце II триместра или преждевременными родами в анамнезе предложить лечение с помощью инъекций 17а-гидроксипрогестерона капроата еженедельно с начала II триместра либо интравагинального введения прогестерона;
- асимптомным женщинам с укороченной шейкой матки (25 мм и менее) вне зависимости от акушерского анамнеза целесообразно назначить прогестерон per vaginam (например, микронизированный прогестерон в мягких капсулах по 200 мг или в виде геля 90 мг);
- к прогестероновой поддержке при многоплодии следует прибегать, если длина шейки матки укорочена до 25 мм и менее, — в такой клинической ситуации имеет смысл рекомендовать интравагинальный прогестерон, а 17а-гидроксипрогестерона капроат использовать нежелательно.

В 2015 году были опубликованы новые руководящие принципы Международной ассоциации акушеров-гинекологов (International federation of gynecology and obstetrics, FIGO), один из разделов которых посвящён преждевременным родам. Основные постулаты документа:

1) всем беременным с 19-й по 23-ю неделю гестации следует выполнять трансвагинальную цервикометрию; целесообразно сочетать её с фетометрией;

2) при укорочении шейки матки до 25 мм и менее применять микронизированный прогестерон — эта мера позволяет снизить риск преждевременных родов и улучшить перинатальные исходы;

3) преимущество имеет интравагинальный путь введения прогестерона (в виде капсул 200 мг на ночь или геля 90 мг);

4) цервикальный скрининг и вагинальное поступление микронизированного прогестерона экономически выгодно и клинически обосновано;

5) при недоступности трансвагинальной цервикометрии можно использовать трансабдоминальное УЗИ либо визуальную оценку длины видимой части шейки матки при осмотре с помощью двустворчатых зеркал; данные, полученные при пальпации, менее показательны.

Последний шанс

Попытку забеременеть посредством ЭКО женщины предпринимают при безрезультатности консервативных методов преодоления бесплодия. Непременный «лекарственный атрибут» ВРТ — применение прогестерона для поддержки лютеиновой фазы цикла, предшествующего подсадке эмбриона. К сожалению, медикаментозная стимуляция яичников влечёт за собой серьёзный побочный эффект — блокаду синтеза ЛГ и развитие ятрогенного прогестеронодефицита. Это — прямое показание для дотации экзогенного гормона. Действенность прогестеронотерапии возрастает при начале медикаментозного вмешательства во II фазу цикла, поэтому оптимальное время для старта гестагенной поддержки — день забора ооцитов. При отсутствии дополнительных показаний длительность применения гормонального средства можно ограничить 8–12 нед гестации.

По данным опроса репродуктологов из 408 центров ВРТ, 77% специалистов предпочитают назначать интравагинальный прогестерон для поддержки лютеиновой фазы, 4,6% — препарат для внутримышечных инъекций, 0,5% — для перорального приёма. Такой выбор неслучаен: именно препараты для введения per vaginam давно и успешно применяют в клинической практике, их действие хорошо изучено, а в современных исследованиях интравагинальный прогестерон используют как эталон для сравнения эффективности и безопасности.

Например, в исследовании LOTUS1 специалисты сравнили дидрогестерон (30 мг/сут, по 10 мг 3 раза в день) с микронизированным прогестероном (600 мг/сут, по 200 мг трижды в день) в поддержке лютеиновой фазы.

Конечной точки (регистрация фетального сердцебиения при УЗИ на сроке 12 нед гестации) достигли 37,6 и 33,1% участниц соответственно, но при использовании «эталон- ного препарата» регистрировали чуть меньше нежелательных явлений. В целом различия результатов в обеих группах оказались недостоверными, и авторы работы справедливо заключили: дидрогестерон столь же эффективен и безопа- сен, как и микронизированный прогестерон.

Не натуральный — биоидентичный!

Все препараты прогестерона так или иначе имеют природное происхождение. Например, у применяемых в акушерстве гестагенов один предшественник — диосгенин: стерол, получаемый из растения Dioscorea mexicana, произрастающего в Мексике. Диосгенин преобразуется в прогестерон, который сам по себе неэффективен. Для успешного клинического применения растительный гормон нужно «улучшить»: с этой целью его измельчают до очень мелких частиц (микронизируют), видоизменяют с помощью УФО (до дидрогестерона) или дополняют структуру молекулы гидроксильным радикалом, преобразуя в 17-окси- прогестерон.

Однако именно за микронизированным прогестероном прочно закрепился эпитет «натуральный». Почему? Это «определение» основано не на природном происхождении средства, а на абсолютном сходстве молекул действующего вещества в лекарственном препарате и самого́ эндогенного гормона. Однако для того, чтобы избежать путаницы, корректнее называть микронизированный прогестерон не натуральным, а биоидентичным.

В России с середины 2017 года допустимо применять капсулы микронизированного прогестерона как интравагинально, так и внутрь.

Заключение:

Безусловно, протоколы лечения ограничивают самостоятельность врача при принятии клинических решений, зато полностью исключают «самодеятельность», которая может сыграть для него роковую роль при трагическом развитии событий (или же при материальной заинтересованности юридически «подкованных» пациентов). В то же время новинки лекарственного рынка могут оказаться весьма перспективными, и некоторые совсем недавно разработанные медикаменты спустя несколько лет совершат настоящую революцию в лечении тех или иных состояний. Так могут ли клинические рекомендации оставаться незыблемыми? Конечно, нет. Их содержание будет меняться каждые 3 года — в соответствии с обновлениями научных данных.

Литература

1. В СКР сообщили о кратном росте числа жалоб россиян на врачей. — URL: https://www.interfax.ru/russia/598033.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата «Утрожестан». — ГРЛС, 2017. — URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5841035f-b5b0-4796-9b50-7e07c20010b2&t=.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата «Дюфастон». — ГРЛС, 2016. — URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=56782759-22b3-4251-a044-4a669066e3e3&t=.
4. Лекарственное обеспечение клинических протоколов. Акушерство и гинекология / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 288 с.
5. Siew S., Yan Hui C.Y., Tan T.C. et al. Micronized progesterone compared with dydrogesterone for Threatened miscarriage: A randomized controlled trial // Obstetrics & Gynecology. — 2015. — URL: http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2015/05001/Micronized_Progesterone_Compared_With.349.aspx.
6. Kolte A.M., van Oppenraalj R.H., Quenby S. et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage // Hum. Reprod. — 2014. — Vol. 29. — №5. — P. 931–937. [PMID: 24603132]
7. Ghosh S., Chattopadhyay R., Goswami S. et al. Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: A pilot study // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2014. — Vol. 40. — №7. — P. 1871–1876. [PMID: 25056464]
8. Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone // Fertil. Steril. — 2007. — Vol. 87. — №3. — P. 613–618.
9. Cakmak H., Taylor H.S. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: The role of progesterone—hox gene interactions // Semin. Reprod. Med. — 2010. — Vol. 28. — №1. — P. 69–74. [PMID: 20104430]
10. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and the immunology of pregnancy // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2005. — Vol. 97. — №5. — P. 389–396. [PMID: 16198558]
11. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Par G. et al. Progesterone as an immunomodulatory molecule // Int. Immunopharmacol. — 2001. — Vol. 1. — №6. — P. 1037–1048. [PMID: 11407300]
12. Fanchin R., Ayoubi J.M., Olivennes F. et al. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 1. — P. 90–100. [PMID: 10928422]
13. Perusquia M., Jasso-Kamel J. Influence of 5α and 5β-reduced progestins on the contractility of isolated human myometrium at term // Life Sci. — 2001. — Vol. 68. — №26. — P. 2933–2944. [PMID: 11411793]
14. Chanrachakul B., Broughton Pipkin F., Warren A.Y. et al. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192. — №2. — P. 458–463. [PMID: 15695987]
15. Liu J., Matsuo H., Laoag-Fernandez J.B. et al. The effects of progesterone on apoptosis in the human trophoblast-derived HTR-8/SV neo cells // Mol. Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 13. — №12. — P. 869–874. [PMID: 17962376]
16. Schwartz N., Xue X., Elovitz M.A. et al. Progesterone suppresses the fetal inflammatory response ex vivo // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 201. — №2. — P. 211–219. [PMID: 19646573]
17. Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. — 2013. — Vol. 10. — Art. №CD003511. [PMID: 24173668]
18. Lee H.J., Park T.C., Kim J.H. et al. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: A systematic review and meta-analysis // Biomed. Res. Int. — 2017. — Vol. 2017. — P. 3616875. [PMID: 29392134]
19. Манухин И.Б., Доброхотова Ю.Э., Кулешов В.М. Лечение угрожающего выкидыша препаратами микронизированного прогестерона и дидрогестерона: Результаты многоцентрового открытого проспективного сравнительного неинтервенционного исследования // Проблемы репродукции. — 2018. — №24 (3). — С. 34–42.
20. Материалы выступления Питера Плато (Бельгия) / IX Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (10–13 сентября 2016 года, Сочи).
21. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology // Cochrane Database Syst. Rev. — 2018. — Vol. 10. — Art. №CD003511. [PMID: 30298541]
22. Hussain M., El-Hakim S., Cahill D.J. Progesterone supplementation in women with otherwise unexplained recurrent miscarriages // J. Hum. Reprod. Sci. — 2012. — Vol. 5. — №3. — P. 248–251. [PMID: 23533097]
23. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. — 800 с.
24. Stephenson M.D., McQueen D., Winter M. et al. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. — 2017. — Vol. 107. — №3. — P. 684.e2–690.e2. [PMID: 28081870]
25. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E. et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 373. — №22. — P. 2141–2148. [PMID: 26605928]
26. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контраверсии, лечение / Под ред. Г.ДжА. Карпа, В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 592 с.
27. Kumar A., Begum N., Prasad S. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: A double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial // Fertil. Steril. — 2014. — Vol. 102. — №5. — P. 1357–1363. [PMID: 25241364]
28. Ismail A.M., Abbas A.M., Ali M.K. et al. Peri-conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: A randomized double-blind placebo-controlled trial // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2017. — Vol. 15. — P. 1–7. [PMID: 28114846]
29. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д. и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном: Результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1 // Акушерство и гинекология. — 2017. — №11. — С. 44–55.
30. Dodd J.M., Jones L., Flenady V. et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth // Cochrane Database Syst. Rev. — 2013. — Vol. 7. — Art. №CD004947. [PMID: 23903965]
31. Romero R., Nicolaides K.H., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: An updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2016. — Vol. 48. — №3. — P. 308–317. [PMID: 27444208]
32. Maher M.A., Abdelaziz A., Ellaithy M. et al. Prevention of preterm birth: A randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2013. — Vol. 92. — №2. — P. 215–222. [PMID: 23016508]
33. Norman J.E., Mackenzie F., Owen P. et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): A randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — №9680. — P. 2034–2040. [PMID: 19523680]
34. Рекомендации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) 2015 года. Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине: Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 8 с.
35. Ходжаева З.С., Дембовская С.В., Доброхотова Ю.Э. и др. Медикаментозная профилактика преждевременных родов: Результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ // Акушерство и гинекология. — 2016. — №8. — С. 37–43.
36. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment / Ed. Howard J.A. Carp. — 2nd ed. — CRC Press, 2014. — P. 339–349.
37. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д. и др. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе: Результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-2 // Акушерство и гинекология. — 2018. — №8. — С. 111–121.
38. Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European association of perinatal medicine // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2017. — Vol. 30. — №17. — P. 2011–2030. [PMID: 28482713]
39. FIGO working group on best practice in maternal-fetal medicine; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2015. — Vol. 128. — №1. — P. 80–82. [PMID: 25481030]
40. Tournaye H., Sukhikh G.T., 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. — Vol. 32. — №5. — P. 1019–1027. [PMID: 28333318]