Безпека прогестинів в акушерстві: старі підозри, нові застереження



Володимир Медведь,

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений лікар України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

«Природа знає краще», — казав відомий учений Баррі Коммонер, автор 4 законів екології. З прогестинів, дозволених до застосування під час вагітності, мікронізований прогестерон повністю повторює хімічну структуру ендогенного гормону і може бути віднесений до категорії «натуральний».

Безпека застосування мікронізованого прогестерону (Утрожестан®) у дозі 800 мг на добу вагінально в I триместрі вагітності підтверджена висновками рандомізованих клінічних досліджень (РКД). PROMISE та PRISM — мультицентрові подвійні сліпі РКД застосування вагінального мікронізованого прогестерону в I триместрі вагітності з оцінкою живонародження як первинної кінцевої точки. Частота вроджених аномалій статистично не відрізнялася у групі вагінального прогестерону та плацебо [Coomarasamy A. et al., 2019 (PRISM); Coomarasamy A. et al., 2015 (PROMISE)].

Безпека впливу оригінального вагінального мікронізованого прогестерону в капсулах на здоров'я новонароджених та немовлят доведена з найвищим рівнем доказовості в РКД за участю понад 9 000 пацієнтів.

Оскільки дидрогестерон є синтетичним гестагеном, структура якого суттєво відрізняється від природного прогестерону, необхідні переконливі докази його короткотривалої і довготривалої безпеки, перш ніж розглядати його використання в клінічній практиці.

У той же час наразі питання безпеки застосування дидрогестерону являє повну невизначеність. Так, 2015 року ретроспективне дослідження випадок-контроль Zaqout et al. за участю 202 дітей, народжених з дефектом серцевої перегородки, виявило асоціацію з впливом дидрогестерону на матір під час вагітності та й застосування під час критичного періоду (перший триместр вагітності) підвищує ймовірність причинно-наслідкового зв'язку. А мета-аналізи Katalinic et al. (2022, 2024), які враховували як обсерваційні, так і експериментальні дослідження, не виявили підвищення ризику, пов'язаного з дидрогестероном (відносний ризик 0,9; 95 % довірчий інтервал 0,6–1,6). Однак інша команда Quadros et al. (2024) оцінила представлені дані як ненадійні, аби зробити висновок про безпеку дидрогестерону, а саме про причинно-наслідкові зв'язки щодо вроджених аномалій: «Відсутність доказів не є доказом відсутності вроджених дефектів, спричинених дидрогестероном, у першому триместрі». Нарешті, у 2024 році Китайське дослідження Li et al. на національній когорті з понад 100 000 вагітних, включно з ~12 % жінок, які отримували дидрогестерон на ранніх термінах вагітності, виявило значний зв'язок із мертвонародженням та вродженими дефектами. У цьому ж дослідженні не було виявлено асоціації з прогестероном, який був другим за частотою застосування препаратом у когорті.

Звіт про вроджені дефекти та застосування дидрогестерону було оприлюднено в січні 2025 року у виданні «Human Reproduction Open» [Alexandra Henry et al., 2025]. Це був ретроспективний, спостережний аналіз диспропорційності (випадок – не-випадок) спонтанних повідомлень з найбільшої у світі бази даних щодо безпеки ліків ВООЗ (VigiBase). Розглядалися звіти з моменту створення бази даних VigiBase (1968 р. після талідомідної катастрофи) до моменту проведення дослідження (31.12.2021). Наразі база даних містить близько 29 млн. повідомлень про побічні реакції на лікарські засоби зі 150 країн.

Аналіз включав:

- порівняння дидрогестерону з будь-якими іншими медикаментами, що використовуються під час вагітності;
- порівняння дидрогестерону з іншими препаратами, що використовуються в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ);
- порівняння дидрогестерону з прогестероном.

Результати представлені у вигляді коефіцієнта відношення шансів репортування (ROR) та їх 95 % довірчих інтервалів (ДІ).