

## РЕПРИНТ

**Дидрогестерон как пероральная альтернатива вагинальному прогестерону для поддержки лютеиновой фазы в программе ЭКО: систематический обзор и метаанализ индивидуальных данных пациенток**

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

*Georg Griesinger, Christophe Blockeel, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen, Herman Tournaye*

Печатается по изданию:

*PLoS ONE* 15(11): e0241044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044>



Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel. EU Ecolabel FR/011/003

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ СТАТЬЯ

# Дидрогестерон как пероральная альтернатива вагинальному прогестерону для поддержки лютеиновой фазы в программе ЭКО: систематический обзор и метаанализ индивидуальных данных пациенток

Georg Griesinger<sup>1\*</sup>, Christophe Blockeel<sup>2</sup>, Elke Kahler<sup>3</sup>, Claire Pexman-Fieth<sup>4</sup>, Jan I. Olofsson<sup>5,6</sup>, Stefan Driessen<sup>7</sup>, Herman Tournaye<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Hospital of Schleswig-Holstein, Любек, Германия

<sup>2</sup>Center for Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis Brussel, Брюссель, Бельгия

<sup>3</sup>Established Pharmaceuticals Division, Global Biometrics, Abbott Laboratories GmbH, Ганновер, Германия

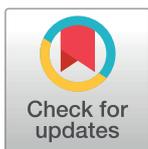
<sup>4</sup>Established Pharmaceuticals Division, Global Clinical Development, Abbott GmbH, Висбаден, Германия

<sup>5</sup>Established Pharmaceuticals Division, Global Medical Affairs, Abbott Products Operations AG, Альшвилль, Швейцария

<sup>6</sup>Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Стокгольм, Швеция

<sup>7</sup>Global Biometrics, Established Pharmaceuticals Division, Abbott Healthcare Products BV, Висп, Нидерланды

\*georg.griesinger@uni-luebeck.de



## ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

**Выходные данные:** 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>

**Редактор:** Alessio Paffoni, Infertility Unit, ASST Lariana, Италия

**Статья получена:** 4 августа 2020 г.

**Принята:** 7 октября 2020 г.

**Опубликована:** 4 ноября 2020 г.

### История экспертного рецензирования:

PLoS признает преимущества прозрачности экспертного рецензирования, в связи с чем опубликованные статьи дополнены рецензиями и соответствующими ответами авторов. Изменения, внесенные в статью, доступны по ссылке: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044>

**Copyright** © 2020 Griesinger и соавт. Статья находится в открытом доступе на условиях лицензии Creative Commons Attribution, разрешающей неограниченное использование, распространение, воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и выходных данных оригинальной публикации.

**Заявление о доступности данных.** Все имеющиеся отношение к статье данные содержатся в рукописи и приложении.

## Тезисы

Целью настоящего систематического обзора и метаанализа являлась всесторонняя оценка данных по эффективности и безопасности перорального дидрогестерона по сравнению с микронизированным вагинальным прогестероном (МВП) для поддержки лютеиновой фазы. В базах Embase и MEDLINE был проведен поиск исследований, в которых изучалось влияние ежедневного перорального приема дидрогестерона (от 20 до 40 мг) по сравнению с капсулами (600–800 мг) или гелем (90 мг) МВП в качестве поддержки лютеиновой фазы на частоту наступления беременности или частоту живорождения у женщин в программе ЭКО в свежем стимулированном цикле (протокол зарегистрирован в PROSPERO [CRD42018105949]). Для первичного анализа по возможности собирали индивидуальные данные пациенток, вторичный анализ проводили на основании совокупных данных. В целом девять исследований соответствовали критериям включения в метаанализ; в двух исследованиях были доступны индивидуальные данные пациенток (полная выборка для анализа:  $n = 1957$ ). В метаанализе индивидуальных данных на фоне терапии пероральным дидрогестероном отмечался более высокий шанс продолжающейся беременности на 12-й неделе гестации (отношение шансов [ОШ] 1,32; 95 %-ный доверительный интервал [ДИ] 1,08–1,61;  $p = 0,0075$ ) и живорождения (ОШ 1,28; 95 %-ный ДИ 1,04–1,57;  $p = 0,0214$ ) по сравнению с МВП. В метаанализе индивидуальных данных и совокупных данных всех девяти исследований также были показаны статистически значимые различия между

**Финансирование.** Авторы заявляют, что исследование проводилось при поддержке компании Abbott и что один или несколько авторов имеют отношение к компании. Организации G.G., Н.Т. и С.В. получали средства в поддержку исследований от компании Abbott во время проведения исследований Lotus I и Lotus II. Редакционную помощь оказал Josh Lilly, Alphamaxim Healthcare Communications, при финансировании Abbott Established Pharmaceuticals. Организация-спонсор выплачивала заработную плату нескольким авторам (Е.К., С.Р.-Ф., J.I.O., S.D.), но не принимала участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи. В разделе «Вклад авторов» содержится информация о роли каждого автора.

**Конфликт интересов.** Организация G.G. получила средства за участие в исследовании от компании Abbott во время проведения исследований Lotus I и Lotus II. G.G. получил нефинансовую поддержку от компаний MSD, Ferring, Merck Serono, IBSA, Finox, TEVA, Glycotope и Gedeon Richter, а также персональное вознаграждение от компаний MSD, Ferring, Merck Serono, IBSA, Finox, TEVA, Glycotope, Vitrolife, NMC Healthcare, ReprodWissen, Biosilu, Gedeon Richter и ZIVA за пределами настоящей работы. Организация С.В. получила средства за участие в исследовании от компании Abbot во время проведения исследований Lotus I и Lotus II. С.В. — президент Бельгийского общества репродуктивной медицины (Belgian Society of Reproductive Medicine) (не оплачиваемая должность) и редактор одного из разделов журнала *Reproductive BioMedicine Online*. С.В. получал гранты от компаний Ferring, участвовал в исследованиях, спонсированных компанией MSD, и получал вознаграждение за консультационные услуги от компаний Ferring, MSD, BioMerieux, Abbott and Merck. Е.К. — сотрудник компании Abbott Laboratories GmbH, Ганновер, Германия, и владеет акциями компании Abbott. С.Р.-Ф. — сотрудник компании Abbott GmbH & Co. KG, Висбаден, Германия, и владеет акциями компании Abbott. J.I.O. — сотрудник компании Abbott Products Operations AG, Альшвилль, Швейцария. S. D. — сотрудник компании Abbott Healthcare Products BV, Висп, Нидерланды, и владеет акциями компании Abbott. Организация Н.Т. получила средства за участие в исследовании от компании Abbott во время проведения исследований Lotus I и Lotus II. Организация Н.Т. получила гранты от компаний Merck, MSD, Goodlife, Cook, Roche, CooperSurgical, Besins, Ferring и Allergan. Н.Т. получил вознаграждение за консультации от компаний Gedeon Richter, Merck, Ferring, Abbott и ObsEva. Все вышеперечисленное не влияет на редакционную приверженность принципам PLOS ONE в отношении доступности данных и материалов.

пероральным дидрогестероном и МВП (беременность: ОШ 1,16; 95 %-ный ДИ 1,01–1,34;  $p = 0,04$ ; живорождение: ОШ 1,19; 95 %-ный ДИ 1,03–1,38;  $p = 0,02$ ). Параметры безопасности между двумя группами были также сопоставимы. В целом настоящее исследование продемонстрировало более высокую частоту беременности и частоту живорождения у женщин, получавших для поддержки лютеиновой фазы пероральный дидрогестерон по сравнению с МВП.

## Введение

Программы стимуляции яичников с использованием препаратов экзогенного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в комбинации с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона являются обязательным компонентом протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1]. Однако стимуляция яичников может оказывать негативное влияние на эндометрий и продолжительность лютеиновой фазы, снижая таким образом вероятность полноценной имплантации и беременности [2–4]. Для повышения частоты наступления беременности в программе ЭКО в настоящее время в стандартный протокол включена поддержка лютеиновой фазы экзогенными гестагенами [1,5,6].

Гестагены для поддержки лютеиновой фазы доступны в формах для перорального, внутримышечного, интравагинального [7], подкожного [8] или ректального применения [9]. Хотя пероральный прием наиболее удобен для пациенток, пероральный микрокристаллический прогестерон имеет относительно низкую биодоступность и подвергается значительному первичному метаболизму, что ограничивает его применение для поддержки лютеиновой фазы в программе ЭКО [7,10–12]. В настоящее время наиболее часто используются внутримышечные и интравагинальные формы прогестерона [7], кроме того, недавно на рынке был представлен прогестерон для подкожного введения [8]. По данным мирового интернет-опроса, микрокристаллический вагинальный прогестерон (МВП) в виде капсул или 8 %-ного геля назначается чаще по сравнению с внутримышечным прогестероном, поскольку эта форма позволяет избежать нежелательных побочных эффектов от внутримышечного введения (таких как боль и формирование абсцесса в месте инъекции) [13,14]. Однако применение МВП также характеризуется рядом недостатков, включая раздражение и выделения из влагалища [14,15]. У некоторых женщин дискомфорт при применении МВП связан с культурными аспектами [9]. Недавно были опубликованы данные ключевых исследований применения МВП в программе ЭКО и его влияния на микрофлору влагалища [16]. Было высказано предположение, что изменения микрофлоры после повреждения эндометрия в ответ на воспаление могут обусловить резистентность эндометрия к прогестерону [17].

Дидрогестерон представляет собой стереоизомер прогестерона, в котором атом водорода у 9-го атома углерода находится в  $\beta$ -положении, а метильная группа у 10-го атома в положении  $\alpha$ , то есть возникает обратная структура прогестерона (ретропрогестерон) [18]. Кроме того, присутствует дополнительная двойная связь между атомами углерода 6 и 7, таким образом вместо плоской стероидной структуры образуется «изогнутая» молекула с повышенной устойчивостью по сравнению с прогестероном [19,20]. Считается, что вышеперечисленные параметры приводят к более высокой селективности дидрогестерона к прогестероновым рецепторам и усилению гестагенной активности

при минимальном воздействии или его полном отсутствии в отношении андрогенных, глюкокортикоидных и минералкортикоидных рецепторов [21]. В отличие от прогестерона дидрогестерон характеризуется более высокой биодоступностью при пероральном приеме [22], что совместно с его активностью и высокой специфичностью к прогестероновым рецепторам, а также эффективностью при относительно небольшой дозировке способствует уменьшению побочных эффектов [18].

Пероральный дидрогестерон является альтернативой МВП для поддержки лютеиновой фазы [23]. Его химическая структура обеспечивает более высокую биодоступность при пероральном приеме и высокую специфичность к прогестероновым рецепторам по сравнению с прогестероном [18,24,25]. В нескольких исследованиях было показано, что пероральный дидрогестерон так же эффективен, как и МВП для поддержки лютеиновой фазы [26–32], но эти исследования не были спланированы для демонстрации терапевтической эквивалентности (или меньшей эффективности). Недавно в масштабных исследованиях меньшей эффективности III фазы Lotus I и Lotus II, включавших 2000 пациенток, была показана меньшая эффективность дидрогестерона в качестве препарата для поддержки лютеиновой фазы в программе ЭКО с переносом эмбрионов в свежем стимулированном цикле в отношении показателей частоты беременности на сроке 12 недель гестации по сравнению с капсулами или гелем МВП [33,34].

В 2015 г. в Кокрейновском систематическом обзоре и метаанализе совокупных данных исследований перорального дидрогестерона (обозначенного «синтетическим гестагеном») в сравнении с МВП для поддержки лютеиновой фазы в программе ЭКО с переносом эмбрионов в свежем стимулированном цикле не было отмечено различий между группами по частоте живорождения или продолжающейся беременности (два исследования, 470 пациенток) [5]. Однако было выдвинуто предположение, что дидрогестерон ассоциируется с более высокой частотой клинической беременности по сравнению с микронизированным прогестероном (четыре исследования, 2388 пациенток) [5]. После публикации данных исследований Lotus [33,34] целесообразно всесторонне рассмотреть эффективность и безопасность перорального дидрогестерона по сравнению с МВП.

Метаанализ индивидуальных данных пациентов, подразумевающий использование необработанных данных отдельных пациентов из каждого пригодного исследования, обладает многочисленными преимуществами по сравнению с традиционными метаанализами совокупных данных [35]. Например, метаанализ индивидуальных данных позволяет провести более последовательный анализ по всем исследованиям, учесть воздействие факторов, не являющихся предметом исследования, но потенциально способных повлиять на его результаты, проанализировать лечение с учетом взаимодействия различных переменных и провести анализ в подгруппах [35]. Кроме того, можно более точно оценить эффект лечения с учетом значимых прогностических факторов [35]. Одноэтапный подход, при котором индивидуальные данные анализируют одновременно в единой статистической модели с учетом группировки пациентов в рамках исследований, в целом предпочтительнее двухэтапного подхода [36–38].

Для обобщения имеющихся данных по эффективности и безопасности перорального дидрогестерона в сравнении с МВП с использованием объединенных данных из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), а также для определения прогностических факторов, влияющих на исход беременности и частоту живорождения, был запланирован и проведен одноэтапный метаанализ. Дополнительно был

проведен прямой метаанализ совокупных данных, позволивший объединить данные исследований, в которых необходимые индивидуальные данные не были доступны, а также метаанализ, в котором индивидуальные и совокупные данные были объединены для уточнения результатов предыдущего анализа.

В общем, целью настоящего исследования являлась систематизация и всестороннее обобщение данных по эффективности и безопасности перорального дидрогестерона по сравнению с МВП для поддержки лютеиновой фазы в программе ЭКО.

## Материалы и методы

### Регистрация протокола

Протокол настоящего исследования зарегистрирован в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO; CRD42018105949). Исследование выполнено согласно перечню Предпочтительных параметров отчетности для систематических обзоров и метаанализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) [39].

### Критерии включения

Критериям включения в анализ соответствовали: 1) проспективные РКИ (двойные слепые, слепые с формированием одной группы или открытые); 2) исследования у женщин, участвующих в программах ЭКО с переносом эмбрионов в свежем стимулированном цикле, и 3) сравнительные исследования эффективности перорального дидрогестерона (20–40 мг/сутки), капсул МВП (от 600 до 800 мг/сутки) или 8 %-ного геля МВП (90 мг/сутки) в отношении беременности (частота продолжающейся беременности для основного метаанализа индивидуальных данных; частота продолжающейся и клинической беременности для вторичного метаанализа совокупных данных) или частоты живорождения. В метаанализ индивидуальных данных включали только те исследования, в которых эти данные были доступны и в которых пациентки предоставили информированное согласие на использование этих сведений другими исследователями. Все исследования, соответствовавшие критериям включения, даже при отсутствии индивидуальных данных участвовали в метаанализе совокупных данных.

Данные исследований, где программы ЭКО подразумевали перенос замороженных-оттаянных эмбрионов, не анализировали. Также в анализ не включали обзорные статьи, исследования на животных, ретроспективные, наблюдательные, нерандомизированные исследования и тезисы конференций.

### Источники информации и параметры поиска

Всесторонний поиск литературы проходил на платформе Dialog с использованием баз данных Embase и MEDLINE и ограничивался статьями, опубликованными до 31 марта 2020 г. и соответствовавшими критериям включения. Для поиска по базам данных Embase и MEDLINE использовались следующие поисковые запросы: ((dydrogesterone или duphaston или dabroston или dufaston или terolut или isopregnenone или dehydrogesterone) и (mesh.exact («progesterone») или emb.exact («progesterone») или (progesterone))) и (luteal) и (mesh.exact («in vitro fertilization») или emb.exact («in vitro fertilization») или («in vitro fertilization» или «in-vitro fertilization» или «test-tube fertilization» или «test tube fertilization» или IVF или ICSI или embryo или blastocyst или oocyte или egg)), но не ((frozen или «meta-analysis») и тип d (clinical trial)).

## Отбор исследований

Первоначальные результаты поиска по литературе соотносили с заранее установленными критериями включения, для чего два или более участников исследовательской группы оценивали заголовки и тезисы публикаций. В анализ не включали статьи, которые не содержали отчета о предварительно определенных исходах, представляющих интерес для целей настоящего обзора, обзорные статьи, ретроспективные исследования, клинические случаи и тезисы конференций. Полные тексты оставшихся статей тщательно изучали на предмет их соответствия критериям включения. Авторам исследований, которые соответствовали критериям включения (см. раздел «Критерии включения»), были направлены запросы на предоставление доступа к индивидуальным данным пациентов.

## Сбор данных

Данные о стране, дизайне исследования, размере выборки, вмешательствах, доступных показателях, частоте продолжающейся беременности и частоте живорождения собирали из всех доступных исследований. В исследованиях с индивидуальными данными собирали результаты в полной выборке для анализа (ПВА) и выборке для оценки безопасности (ВОБ), наборы данных объединяли. Первичной конечной точкой эффективности в метаанализе индивидуальных данных была частота продолжающейся беременности (ПВА). Вторичной конечной точкой эффективности являлись: частота живорождения (ПВА), частота нежелательных явлений (НЯ) у матери  $\geq 2\%$  (ВОБ), частота НЯ  $\geq 2\%$  у плода или новорожденного, а также частота НЯ, связанных с врожденными, семейными и генетическими заболеваниями (ПВА). С использованием совокупных данных вычисляли абсолютные различия в лечении и отношения шансов (ОШ) для частоты беременности и частоты живорождения.

## Анализ и обобщенные показатели

**Индивидуальные данные пациентов.** Для выявления потенциальных прогностических факторов в соответствующих исследованиях каждый из факторов (возраст, страна, исследовательский центр, индекс массы тела [ИМТ] по категориям:  $< 24$ , от  $\geq 24$  до  $< 28$ ,  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>, число перенесенных эмбрионов, день переноса эмбрионов, группа лечения и применение интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [ИКСИ] сравнивали отдельно между пациентами, достигшими или не достигшими продолжающейся беременности на сроке 12 недель гестации или живорождения (применяли модель логистической регрессии, в которой переменная была фактором) (таблица S1 в приложении S1). Для модели логистической регрессии с пошаговым отбором применялось следующее правило: если предельное значение вероятности составляло  $\leq 0,3$ , прогностический фактор включали в модель; при предельном значении вероятности 0,35 фактор исключали из модели. Исследовательский центр (не страну) включали в модель из-за высокой корреляции (коллинеарности). Анализ логистической регрессии проводили отдельно для частоты продолжающейся беременности и частоты живорождения как зависимых показателей эффективности. Кроме того, взаимодействие группы лечения с факторами возраста, места проведения исследования и дня переноса было добавлено в процедуру выбора модели для определения различных эффектов лечения в зависимости от значимости фактора.

Для переменных, выбранных в качестве значимых прогностических факторов продолжающейся беременности или живорождения при пошаговом отборе, ОШ,

95 %-ные доверительные интервалы (ДИ) и значения  $p$  рассчитывали в модели пошаговой логистической регрессии, которая включала как значимые, так и незначимые факторы ( $p < 0,35$ ). Для переменных, не выбранных в качестве значимых, прогностические факторы, ОШ, 95 %-ные ДИ и значения  $p$  вычисляли в отдельной регрессионной модели с включением значимых факторов, а также соответствующих незначимых факторов. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Параметры безопасности представлены только в объединенном виде с использованием методов описательной статистики результатов.

**Совокупные данные.** Абсолютные различия, а также их 95 %-ные ДИ для частоты наступления беременности или частоты живорождения между группой перорального дидрогестерона и МВП вычисляли для каждого исследования. Общая разница рисков (RR; 95 %-ный ДИ) между группами лечения и ОШ (95 %-ный ДИ) вычисляли методом обратной дисперсии с фиксированными и случайными эффектами. Для сравнения был проведен метаанализ совокупных данных тех исследований, которые содержали необходимые индивидуальные данные пациентов, а также всех исследований, изначально соответствовавших критериям включения в обзор.

**Объединение индивидуальных и совокупных данных.** Применяли двухступенчатый подход. На первом этапе доступные индивидуальные данные пациентов уменьшали для объединения данных (ОШ и 95 %-ный ДИ) в каждом исследовании с использованием пошаговой логистической регрессии, как описано ранее в разделе об индивидуальных данных. На следующем этапе совокупные данные, преобразованные из индивидуальных, методом обратной дисперсии с фиксированными и случайными эффектами были объединены с совокупными данными исследований, не содержащих индивидуальных данных [40].

### Риск систематической ошибки

Риск систематической ошибки между исследованиями минимизировали путем проведения обширного поиска подходящих исследований и предотвращения дублирования данных. Риск систематической ошибки для каждого исследования определяли в соответствии с параметрами Кокрейновского инструмента оценки риска систематической ошибки в РКИ [41]: генерация случайной последовательности, сокрытие распределения по группам терапии, ослепление участников и персонала, ослепленная оценка исходов, неполные данные, выборочная отчетность и любые другие систематические ошибки. Риск систематической ошибки оценивали два или более членов исследовательской группы, проблему различия оценок разрешали в дискуссии.

## Результаты

### Выбор исследований

Процесс отбора исследований представлен на рисунке 1. В целом из базы данных были извлечены 84 публикации, которые проверили на соответствие критериям включения. Девять исследований изначально соответствовали критериям включения; из них доступные индивидуальные данные содержались только в двух [33,34] (ПВА:  $n = 1957$ ; ВОБ:  $n = 2059$ ). Семь исследований не содержали индивидуальных данных, или эти индивидуальные данные оказались непригодными для анализа, что выяснилось после коммуникации с исследователями.



Рисунок 1. Диаграмма процесса отбора и исключения исследований для метаанализа.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044.g001>

### Характеристика исследований и риск систематической ошибки

Два исследования, включенные в метаанализ индивидуальных данных, были рандомизированными многоцентровыми клиническими исследованиями III фазы эффективности и безопасности перорального дидрогестерона 30 мг (10 мг 3 раза/сутки) в сравнении с капсулированным МВП 600 мг (200 мг 3 раза/сутки) (Lotus I; NCT01850030) [34] или 8 %-ным гелем МВП 90 мг 1 раз/сутки (Lotus II; NCT02491437) [33] для поддержки лютеиновой фазы в программе ЭКО с переносом эмбрионов в свежем стимулированном цикле; в обоих исследованиях авторы настоящего метаанализа участвовали в качестве исследователей. Lotus I – двойное слепое исследование с двойным контролем [34], Lotus II было открытым исследованием, поскольку не представлялось возможным подготовить плацебо для аппликации вместо 8 %-ного геля МВП [33]. В целом в исследованиях приняли участие 2065 женщин в пременопаузе (> 18 и < 42 лет) с подтвержденным бесплодием, которые планировали участие в программе ЭКО/ИКСИ [33,34]. День переноса эмбриона определял исследователь на основании принятого в клинике протокола. Первичной конечной точкой обоих исследований являлась частота продолжающейся беременности на 12-й неделе гестации, под которой подразумевалось наличие сердцебиения плода при трансвагинальном ультразвуковом исследовании; основной вторичной конечной точкой была частота живорождения [33,34]. Показатели безопасности включали оценку НЯ у плода/новорожденного и матери за исследуемый период [33,34]. Характеристики всех девяти пригодных исследований представлены в таблице 1, в таблице S2 приложения S1 содержится краткое описание индивидуальных, совокупных данных и индивидуальных и совокупных данных, объединенных в рамках настоящего метаанализа. В исследованиях использовали несколько различных доз перорального дидрогестерона. В четырех исследованиях препарат

Таблица 1. Характеристика включенных исследований

Исследование	Страна	Дизайн исследования	Объем исследования	Вмешательство	Контроль	Продолжительность вмешательства	Показатели эффективности	Доступность пригодных индивидуальных данных
Chakravarty и соавт. (2005) [26]	Индия	Рандомизированное исследование в параллельных группах	N = 430	Пероральный дидрогестерон 2 раза/сут. 20 мг/сут. (n = 79)	МВП капсулы 3 раза/сут. 600 мг/сут. (n = 351)	День ПЭ до 12 недель гестации	Клиническая беременность Живорождение	Нет
Patki и соавт. (2007) [28]	Индия	Рандомизированное исследование в параллельных группах	N = 675	Пероральный дидрогестерон 3 раза/сут. 30 мг/сут. (n = 366)	МВП капсулы 3 раза/сут. 600 мг/сут. (n = 309)	Со дня пункции фолликулов <sup>a</sup>	Клиническая беременность Живорождение	Нет
Ganesh и соавт. (2011) [30]	Индия	Рандомизированное одностороннее слепое исследование в параллельных группах	N = 1363	Пероральный дидрогестерон 2 раза/сут. 20 мг/сут. (n = 422)	МВП капсулы 3 раза/сут. 600 мг/сут. (n = 459); МВП 8%-ный гель 1 раз/сут. 90 мг/сут. (n = 482)	День ПЭ до 12 недель гестации	Клиническая беременность	Нет
Salehpour и соавт. (2013) [32]	Иран	Рандомизированное одностороннее слепое исследование в параллельных группах	N = 80	Пероральный дидрогестерон 4 раза/сут. 40 мг/сут. (n = 40)	МВП капсулы 2 раза/сут. 800 мг/сут. (n = 40)	День пункции фолликулов до 12 недель гестации	Клиническая беременность	Нет
Tomic и соавт. (2015) [29]	Хорватия	Рандомизированное двойное слепое <sup>b</sup> исследование в параллельных группах	N = 853	Пероральный дидрогестерон 2 раза/сут. 20 мг/сут. (n = 426)	МВП 8%-ный гель 1 раз/сут. 90 мг/сут. (n = 427)	День пункции фолликулов до 10 недель	Продолжающаяся беременность	Нет
Saharkhiz и соавт. (2016) [31]	Иран	Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах	N = 234	Пероральный дидрогестерон 2 раза/сут. 40 мг/сут. (n = 117)	МВП капсулы 2 раза/сут. 800 мг/сут. (n = 117)	День пункции до 12 недель гестации	Клиническая беременность	Нет
Zargar и соавт. (2016) [27]	Иран	Рандомизированное двойное слепое <sup>b</sup> исследование в параллельных группах	N = 612 <sup>c</sup>	Пероральный дидрогестерон 3 раза/сут. 30 мг/сут. (n = 212)	МВП капсулы 2 раза/сут. 800 мг/сут. (n = 200)	До 12 недель гестации <sup>d</sup>	Продолжающаяся беременность	Нет
Tournaye и соавт. (2017) [34]	Семь стран <sup>e</sup>	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое двойное контролируемое исследование в параллельных группах	N = 1031	Пероральный дидрогестерон 3 раза/сут. 30 мг/сут. (n = 520)	МВП капсулы 3 раза/сут. 600 мг/сут. (n = 511)	День пункции фолликулов до 10 недель	Продолжающаяся беременность Живорождение	Да
Griesinger и соавт. (2018) [33]	Десять стран <sup>f</sup>	Многоцентровое рандомизированное открытое исследование в параллельных группах	N = 1034	Пероральный дидрогестерон 3 раза/сут. 30 мг/сут. (n = 520)	МВП 8%-ный гель 1 раз/сут. 90 мг/сут. (n = 514)	День пункции фолликулов до 10 недель	Продолжающаяся беременность Живорождение	Да

МВП – микронизированный вагинальный прогестерон; ПЭ – перенос эмбрионов.

<sup>a</sup>Продолжительность приема неизвестна.

<sup>b</sup>Пациентки были осведомлены о том, какое лечение они получали, из-за различий в способах применения и отсутствия плацебо.

<sup>c</sup>Исследование включало группу с внутримышечным введением прогестерона (n = 200).

<sup>d</sup>Время начала исследования нечетко обозначено.

<sup>e</sup>Австрия, Бельгия, Германия, Финляндия, Израиль, Россия и Испания.

<sup>f</sup>Австралия, Бельгия, Китай, Германия, Гонконг, Индия, Россия, Сингапур, Таиланд и Украина.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044.t001>

назначали в дозе 30 мг/день [27,28,33,34]; в трех – в дозе 20 мг/сутки для поддержки лютеиновой фазы, что соответствовало зарегистрированному режиму дозирования для «лечения бесплодия, вызванного недостаточностью лютеиновой фазы» [26,29,30]. В двух исследованиях, в которых дидрогестерон назначали в дозе 40 мг/сутки, МВП также назначали в более высокой дозировке [31,32]. Маловероятно, что различия режимов дозирования повлияли на результаты данного анализа, поскольку основные выводы связаны со способом доставки и типом препарата, а не его дозировкой.

Исследование	Риск систематической ошибки (по параметрам)						
	A	B	C	D	E	F	G
Chakravarty и соавт. (2005) [26]	Неясный	Неясный	Высокий	Высокий <sup>a</sup>	Высокий <sup>b</sup>	Низкий	Высокий <sup>c</sup>
Patki и соавт. (2007) [28]	Неясный	Неясный	Высокий	Высокий <sup>a</sup>	Высокий <sup>b</sup>	Низкий	Низкий
Ganesh и соавт. (2011) [30]	Низкий	Низкий	Высокий <sup>d</sup>	Высокий <sup>a</sup>	Высокий <sup>b</sup>	Высокий	Низкий
Salehpour и соавт. (2013) [32]	Неясный	Низкий	Высокий <sup>d</sup>	Высокий <sup>a</sup>	Высокий <sup>b</sup>	Низкий	Низкий
Tomic и соавт. (2015) [29]	Низкий	Низкий	Высокий <sup>e</sup>	Высокий <sup>a</sup>	Высокий <sup>b</sup>	Низкий	Низкий
Saharkhiz и соавт. (2016) [31]	Неясный	Неясный	Высокий <sup>f</sup>	Высокий <sup>a</sup>	Высокий <sup>b,g</sup>	Низкий	Низкий
Zargar и соавт. (2016) [27]	Низкий	Низкий	Высокий <sup>e</sup>	Высокий <sup>a</sup>	Высокий	Неясный	Низкий
Tournaye и соавт. (2017) [34]	Низкий	Низкий	Низкий <sup>h</sup>	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий
Griesinger и соавт. (2018) [33]	Низкий	Низкий	Высокий <sup>f</sup>	Высокий	Низкий	Низкий	Низкий

**Рисунок 2. Риск систематической ошибки в отобранных исследованиях.** Риск систематической ошибки: А – генерация случайной последовательности; В – сокрытие распределения по группам терапии; С – ослепление участников и персонала; D – ослепленная оценка исходов; E – неполные данные; F – выборочная отчетность; G – другие систематические ошибки. <sup>a</sup>Высокий риск систематической ошибки ожидался при оценке нежелательных явлений; риск систематической ошибки был ниже для показателей эффективности благодаря объективному методу оценки. <sup>b</sup>Риск систематической ошибки ожидался при составлении отчета о нежелательных явлениях. <sup>c</sup>В исследовании большую долю группы перорального дидрогестерона составляли пациентки > 40 лет. <sup>d</sup>Слепое исследование с формированием одной контрольной группы. <sup>e</sup>Двойное слепое исследование, но пациентки были осведомлены о том, какое лечение они получали, из-за различий в способах применения и отсутствия плацебо. <sup>f</sup>Открытое исследование. <sup>g</sup>10,3 % участниц были исключены из анализа, а число потерянных из-под наблюдения пациенток отличалось между группами лечения. <sup>h</sup>Двойное слепое исследование с двойным контролем.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044.g002>

В пяти из девяти доступных исследований поддержка лютеиновой фазы начиналась в день пункции фолликулов и продолжалась до 12-й недели гестации [29,31–34]. В исследовании Patki и соавт. [28] поддержка лютеиновой фазы также начиналась в день пункции фолликулов; однако ее длительность неизвестна. В двух исследованиях она начиналась в день переноса эмбрионов и продолжалась до 12-й недели гестации [26,30]. В исследовании Zargar и соавт. [27] дата начала поддержки лютеиновой фазы не была задокументирована, но лечение продолжалось до 12-й недели гестации.

Краткое описание риска систематической ошибки [41] для всех девяти исследований представлено на рисунке 2. В исследовании Lotus I отмечен низкий риск систематической ошибки по всем параметрам [34], тогда как для исследования Lotus II характерен высокий риск систематической ошибки по двум параметрам (ослепление участников и персонала и ослепленная оценка исходов), обусловленный открытым дизайном исследования [33]. Для других семи исследований [26–32] высокий риск систематической ошибки зарегистрирован по крайней мере по трем параметрам (ослепление

**Таблица 2. Метаанализ индивидуальных данных: общие демографические характеристики, характеристики лечения и результаты беременности в двух исследованиях (полная выборка для анализа, ПВА)**

Категория	Пероральный дидрогестерон (n = 991)	МВП (n = 966)	Общее (n = 1957)
Возраст, годы, среднее (СО)	32,2 (4,5)	32,1 (4,5)	32,1 (4,5)
Возрастная категория, n (%)			
< 35 лет	664 (67,0)	647 (67,0)	1311 (67,0)
≥ 35 лет	327 (33,0)	319 (33,0)	646 (33,0)
Раса или этническое происхождение, n (%)			
Европа	721 (72,8)	699 (72,4)	1420 (72,6)
Азия	253 (25,5)	245 (25,4)	498 (25,4)
Другое	17 (1,7)	22 (2,3)	39 (2,0)
ИМТ, среднее (СО), кг/м <sup>2</sup>	23,2 (3,1)	23,1 (3,0)	23,1 (3,1)
Пациентки с переносом эмбрионов, n	988 <sup>a</sup>	966	1954
Пациентки с переносом эмбрионов после ИКСИ, n (%) <sup>b</sup>	689 (69,7)	642 (66,5)	1331 (68,1)
День переноса эмбрионов после пункции фолликулов, n (%) <sup>b</sup>			
< 5 дней (стадия дробления)	669 (67,7)	614 (63,6)	1283 (65,7)
≥ 5 дней (стадия бластоцисты)	319 (32,3)	352 (36,4)	671 (34,3)
Число перенесенных эмбрионов, n (%) <sup>b</sup>			
1	374 (37,9)	381 (39,4)	755 (38,6)
2	602 (60,9)	576 (59,6)	1178 (60,3)
> 2 <sup>c</sup>	12 (1,2)	9 (0,9)	21 (1,1)
Пациентки, у которых родился хотя бы один новорожденный, n	342	302	644
Один новорожденный, n (%) <sup>d</sup>	267 (78,1)	257 (85,1)	524 (81,4)
Два новорожденных, n (%) <sup>d</sup>	74 (21,6)	44 (14,6)	118 (18,3)
Больше двух новорожденных, n (%) <sup>d</sup>	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Пациентки, родившие в срок (≥ 37 недель гестации), n (%) <sup>d</sup>	266 (77,8)	247 (81,8)	513 (79,7)
Пациентки, родившие преждевременно (> 22 и < 37 недель гестации), n (%) <sup>d</sup>	76 (22,2)	55 (18,2)	131 (20,3)
Преждевременные роды одним плодом, n (%) <sup>e</sup>	34 (44,7)	25 (45,5)	59 (45,0)
Многоплодные преждевременные роды, n (%) <sup>e</sup>	42 (55,3)	30 (54,5)	72 (55,0)
Общее число новорожденных, n	418	348	766

ИМТ – индекс массы тела; ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида; МВП – микронизированный вагинальный прогестерон; СО – стандартное отклонение.

<sup>a</sup>Три пациентки из группы перорального дидрогестерона из исследования Lotus II вышли из исследования раньше из-за проблем с исследуемым препаратом; эти пациентки были включены в ПВА как неудача терапии (не забеременели).

<sup>b</sup>Проценты вычислялись на основании числа пациенток в полной выборке с переносом эмбриона в группах перорального дидрогестерона и МВП.

<sup>c</sup>Более двух переносов эмбрионов рассматривались как отклонение от протокола в обоих исследованиях.

<sup>d</sup>Процентное соотношение рассчитано в соответствии с числом пациенток, у которых родился хотя бы один новорожденный.

<sup>e</sup>Процентное соотношение рассчитано в соответствии с числом пациенток, у которых были хотя бы одни преждевременные роды.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044.t002>

участников и персонала, ослепленная оценка исходов и неполные данные). Кроме того, из этих семи исследований в четырех отмечена неясная генерация случайной последовательности [26,28,31,32], в трех продемонстрировано нестрогое сокрытие распределения по группам [26,28,31], в одном исследовании высокий риск систематической ошибки был связан с избирательной отчетностью [30], в другом был неясен принцип представления отчетности [27] и в одном исследовании высокий риск систематической

**Таблица 3. Метаанализ индивидуальных данных: влияние прогностических факторов на частоту продолжающейся беременности (полная выборка для анализа, ПВА)<sup>a</sup>**

Переменная	Параметр		Беременность <sup>b</sup>		ОШ (95%-ный ДИ)	Значение <i>p</i>
			да	нет		
<i>Значимые прогностические переменные<sup>c</sup></i>						
Лечение	Пероральный дидрогестерон	<i>n/N</i> (%)	378/991 (38,1)	613/991 (61,9)	Пероральный дидрогестерон и МВП: 1,32 (1,08–1,61)	0,0075
	МВП	<i>n/N</i> (%)	329/966 (34,1)	637/966 (65,9)		
Возраст, годы	<i>N</i> среднее (СО)		707 31,5 (4,3)	1250 32,5 (4,6)	0,95 (0,93–0,98)	< 0,0001
Исследовательский центр	НЗ <sup>d</sup>					< 0,0001
День переноса эмбрионов	< 5 дня	<i>n/N</i> (%)	437/707(61,8)	849/1250 (67,9)	≥ 5 и < 5 дня: 1,25 (1,11–1,41)	0,0003
	≥ 5 дня	<i>n/N</i> (%)	270/707 (38,2)	401/1250 (32,1)		
<i>Незначимые переменные</i>						
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<i>N</i> среднее (СО)		707 23,1 (2,9)	1248 23,2 (3,2)	ИМТ < 24 и ≥ 28: 1,05 (0,72–1,52)	0,0820
					ИМТ ≥ 24 и < 28 и ≥ 28: 1,35 (0,91–2,01)	

ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; МВП – микронизированный вагинальный прогестерон; НЗ – незначимо; ОШ – отношение шансов; СО – стандартное отклонение.

<sup>a</sup>Три пациентки из группы перорального дидрогестерона вышли из исследования раньше из-за проблем с исследуемым препаратом; эти пациентки были включены в анализ полной выборки как неудача (беременность не наступила).

<sup>b</sup>На 12-й неделе гестации.

<sup>c</sup>ОШ, 95%-ный ДИ, и значение *p* вычислялись методом логистической регрессии для всех переменных, включенных в окончательную модель пошаговой процедуры.

<sup>d</sup>75 исследовательских центров в базе данных.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044.t003>

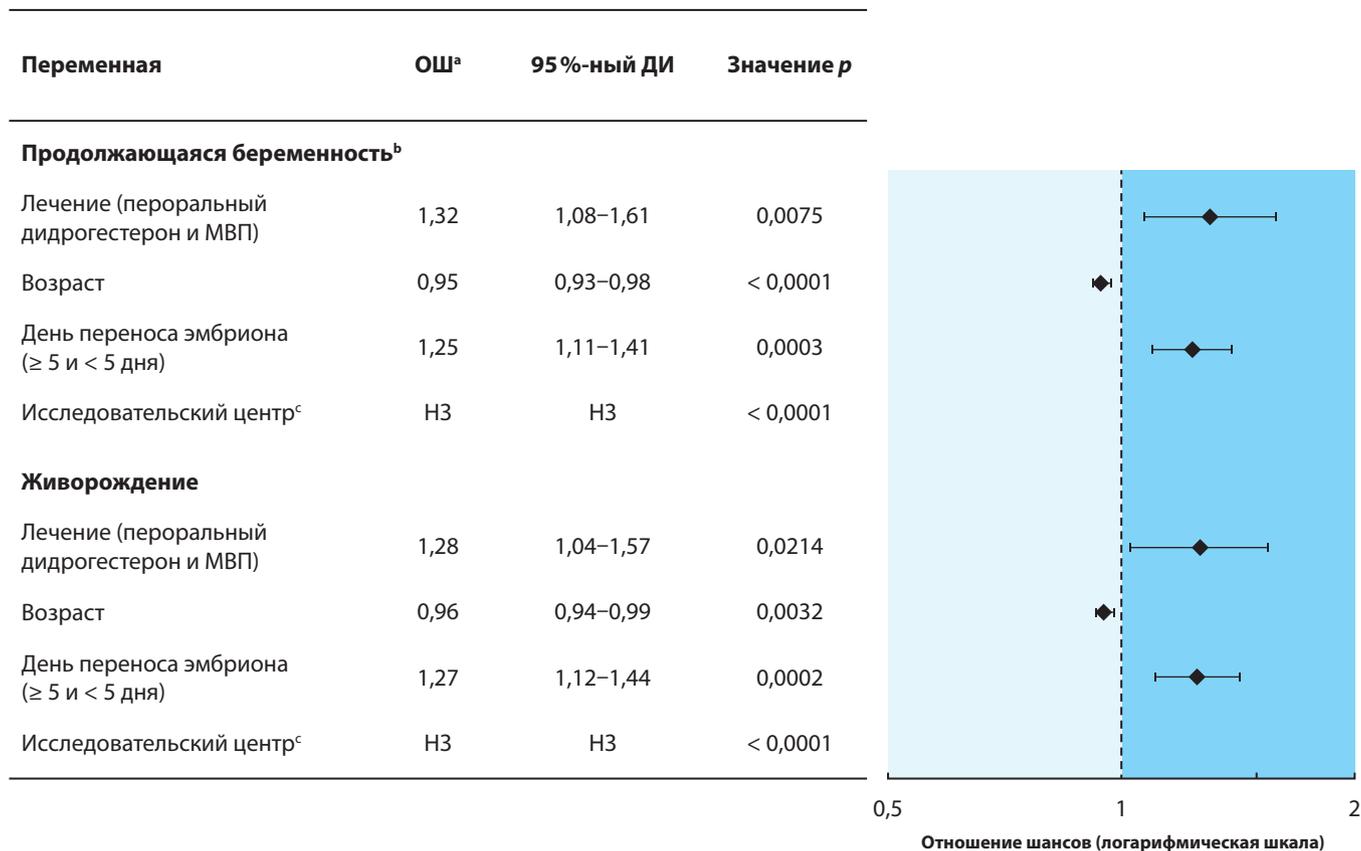
ошибки был связан с другими параметрами [26]. Во всех исследованиях, за исключением Lotus I и II, отмечался высокий или неуточненный риск систематической ошибки, связанный с предоставлением неполной отчетности по НЯ.

### Метаанализ индивидуальных данных

**Демографические характеристики и характеристики лечения.** При объединении индивидуальных данных двух включенных исследований демографические характеристики пациенток между двумя группами лечения были сопоставимы (таблица 2). Большинство пациенток были моложе 35 лет (67,0 %) и европеоидной расы (72,5 %), средний ИМТ составил 23,1 кг/м<sup>2</sup>. Характеристики лечения между двумя группами были также сопоставимы (см. таблицу 2). У большей части пациенток была проведена ИКСИ (68,1 %), перенос эмбрионов состоялся менее чем через 5 дней (стадия дробления) после забора ооцитов (65,7 %) и было перенесено два эмбриона (60,3 %).

**Частота продолжающейся беременности.** В исследованиях с доступными данными 38,1 % (378 из 991) пациенток группы дидрогестерона и 34,1 % (329 из 966) группы МВП имели продолжающуюся беременность на 12-й неделе гестации (таблица 3). В метаанализе индивидуальных данных было показано, что пациентки из группы перорального дидрогестерона статистически значимо чаще имели продолжающуюся беременность по сравнению с группой МВП (рисунок 3; таблица 3; ОШ 1,32; 95 %-ный ДИ 1,08–1,61; *p* = 0,0075).

Кроме используемого препарата (прогестерон) при метаанализе индивидуальных данных было выявлено, что возраст матери (*p* < 0,0001), исследовательский центр (*p* < 0,0001) и день переноса эмбрионов (*p* = 0,0003) являются значимыми прогностическими факторами продолжающейся беременности (см. рисунок 3; таблицу 3). У женщин



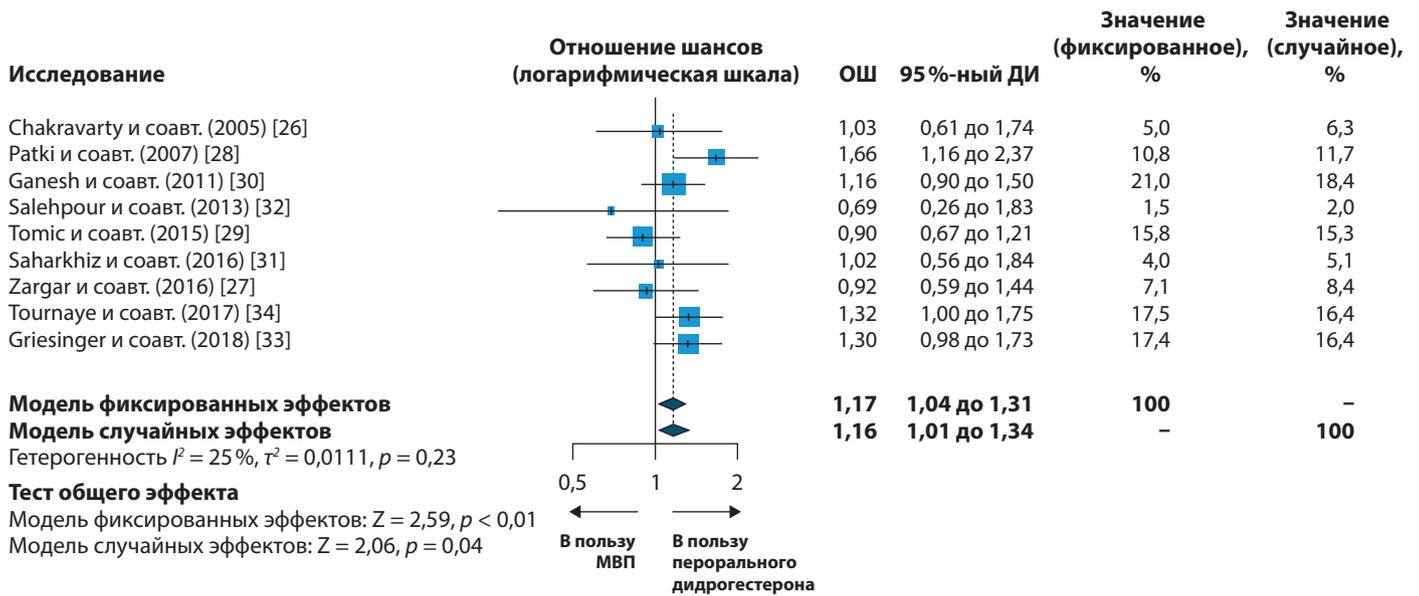
**Рисунок 3. Метаанализ индивидуальных данных: влияние значимых прогностических переменных (включая лечение) на продолжающуюся беременность и живорождение (полная выборка для анализа, ПВА).** ДИ – доверительный интервал; МВП – микронизированный вагинальный прогестерон; НЗ – незначимо; ОШ – отношение шансов. <sup>a</sup>Корректировка по возрасту, исследовательскому центру и дню переноса эмбриона. <sup>b</sup>На 12-й неделе гестации. <sup>c</sup>75 исследовательских центров в базе данных, что дает 74 ОШ и 95%-ных ДИ.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044.g003>

более старшего возраста частота продолжающейся беременности была ниже по сравнению с более молодыми пациентками (ОШ 0,95; 95%-ный ДИ 0,93–0,98). При переносе эмбрионов позже 5 дней после пункции фолликулов (стадия бластоцисты) частота продолжающейся беременности была выше по сравнению с переносом эмбрионов раньше 5 дней после пункции фолликулов (стадия дробления) (ОШ 1,25; 95%-ный ДИ 1,11–1,41). ИМТ не расценивался как значимый прогностический фактор продолжающейся беременности (см. таблицу 3). Из окончательной аналитической модели исключили количество перенесенных эмбрионов и применение ИКСИ, поскольку уровень значимости превышал 0,35. Не отмечено статистически значимой взаимосвязи между группой лечения и возрастом, исследовательским центром или днем переноса эмбрионов ( $p > 0,10$  для всех взаимодействий), что усиливает значимость модели и стабильность эффектов лечения вне зависимости от других факторов.

**Частота живорождения.** В исследованиях с доступными индивидуальными данными (таблица S3 в приложении S1) частота живорождения составила 34,5% (342 из 991 пациентки) в группе перорального дидрогестерона и 31,2% (301 из 966 пациенток) в группе МВП. В метаанализе индивидуальных данных у пациенток, получавших пероральный дидрогестерон, выявленная частота живорождения превышала аналогичный

**A**



**B**

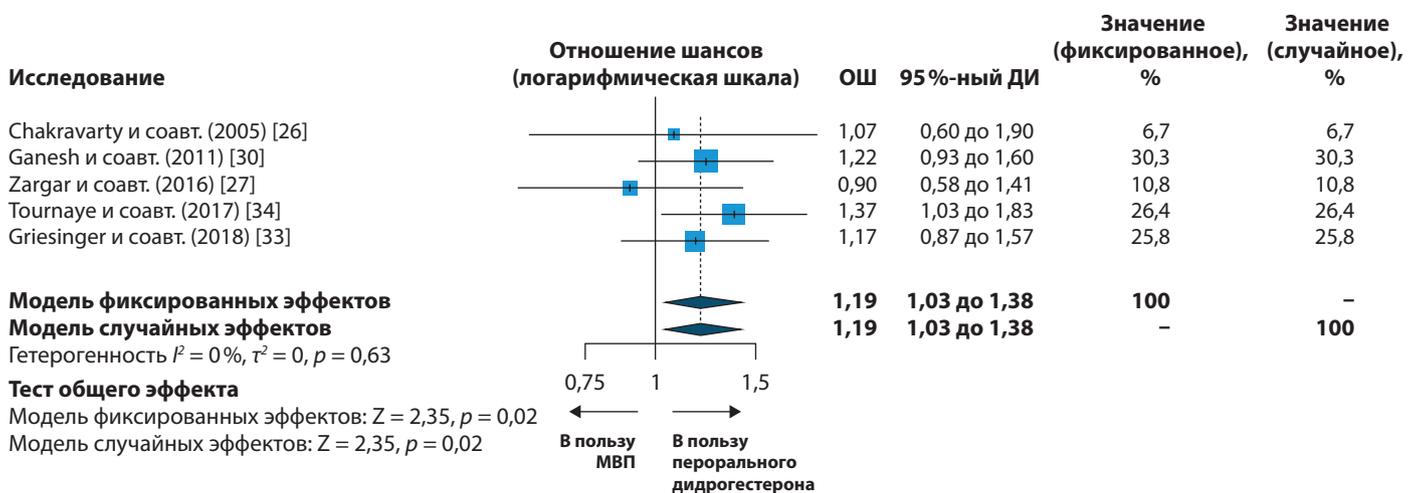


Рисунок 4. Модель фиксированных и случайных эффектов метаанализа индивидуальных и совокупных данных: отношения шансов для (A) частоты наступления беременности и (B) живорождения (пероральный дидрогестерон и МВП). ДИ – доверительный интервал; МВП – микронизированный вагинальный прогестерон; ОШ – отношение шансов.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241044.g004>

показатель группы МВП (рисунок 3; таблица S3 в приложении S1; ОШ 1,28; 95 %-ный ДИ 1,04–1,57;  $p = 0,0214$ ).

Другими значимыми прогностическими факторами живорождения помимо терапии (гестагенами) являлись возраст матери ( $p = 0,0032$ ), исследовательский центр ( $p < 0,0001$ ) и день переноса эмбрионов ( $p = 0,0002$ ) (см. рисунок 3; таблица S3 в приложении S1). У пациенток более старшего возраста шанс рождения живого ребенка был ниже по сравнению с более молодыми женщинами (ОШ 0,96; 95 %-ный ДИ 0,94–0,99). При переносе эмбрионов более чем через 5 дней после пункции (стадия бластоцисты) отмечались более

высокие шансы рождения живого ребенка по сравнению с переносом эмбрионов менее чем через 5 дней после пункции (стадия дробления) (ОШ 1,27; 95 %-ный ДИ 1,12–1,44). Количество перенесенных эмбрионов не было значимым прогностическим фактором живорождения (таблица S3 в приложении S1), а из окончательной аналитической модели были исключены ИМТ и применение ИКСИ, поскольку уровень значимости превышал 0,35. Статистически значимой взаимосвязи между группой лечения и возрастом, исследовательским центром или днем переноса эмбриона ( $p > 0,10$  для всех взаимосвязей) не отмечено.

### Метаанализ объединенных индивидуальных и совокупных данных

В двух исследованиях с доступными индивидуальными данными ОШ и 95 %-ные ДИ совокупного эффекта лечения рассчитывали посредством пошаговой логистической регрессии. Затем эти ОШ объединяли с совокупными данными оставшихся семи исследований. Этот анализ продемонстрировал статистическую значимость ОШ в модели фиксированных и случайных эффектов как для частоты беременности, так и для частоты живорождения (рисунок 4; частота беременности: ОШ 1,16; 95 %-ный ДИ 1,01–1,34;  $p = 0,04$ ; частота живорождения: ОШ 1,19; 95 %-ный ДИ 1,03–1,38;  $p = 0,02$ ; модель случайных эффектов).

### Метаанализ совокупных данных

Для двух исследований с доступными индивидуальными данными был также проведен метаанализ совокупных данных. В этом анализе выявлено числовое преимущество РР и шансов для продолжающейся беременности (рисунок S1 в приложении S1; РР 0,04 [4 %], 95 %-ный ДИ 0,00–0,08;  $p = 0,06$ ; ОШ 1,19; 95 %-ный ДИ 0,99–1,44;  $p = 0,06$ ) и живорождения (рисунок S2 в приложении S1; РР 0,03 [3 %], 95 %-ный ДИ от –0,01 до 0,08;  $p = 0,11$ ; ОШ 1,16; 95 %-ный ДИ 0,96–1,41;  $p = 0,11$ ) в группе дидрогестерона по сравнению с МВП, хотя эти показатели и не были статистически значимыми.

Метаанализ совокупных данных был расширен для включения всех подходящих исследований (девять из них содержали сведения о частоте наступления беременности и пять – о частоте живорождения). При приеме перорального дидрогестерона была отмечена тенденция к более высокой частоте наступления беременности по сравнению с МВП, однако РР и ОШ не были статистически значимыми (рисунок S3 в приложении S1; РР 0,03 [3 %]; 95 %-ный ДИ 0,00–0,05;  $p = 0,08$ ; ОШ 1,13; 95 %-ный ДИ 1,00–1,28;  $p = 0,06$ ; модель случайных эффектов). Похожие результаты были получены для частоты живорождения (рисунок S4 в приложении S1; РР 0,03 [3 %]; 95 %-ный ДИ 0,00–0,06;  $p = 0,07$ ; ОШ 1,14; 95 %-ный ДИ 0,99–1,32;  $p = 0,06$ ; модель случайных эффектов).

### Безопасность – индивидуальные данные

**НЯ у матери.** В общей популяции двух исследований с доступными индивидуальными данными у 342 женщин, получавших дидрогестерон, родились 418 детей, у 302 женщин, получавших МВП, – 348 (см. таблицу 2). Большинство родов были в срок ( $\geq 37$  недель гестации) в группах перорального дидрогестерона и МВП (77,8 % [266 из 342] и 81,8 % [247 из 302] соответственно [см. таблицу 2]). В целом частота развития НЯ у матери между двумя группами лечения была сопоставимой; материнские НЯ, встречающиеся с частотой  $\geq 2\%$  в ВОБ, представлены в таблице S4 в приложении S1. Наиболее частыми НЯ у матери в группе перорального дидрогестерона и МВП были вагинальные кровотечения (11,6 % [120 из 1036] и 9,5 % [97 из 1023]), выкидыши (самопроизвольные

аборты) (8,4% [87 из 1036] и 10,3% [105 из 1023]), боль в животе (7,0% [73 из 1036] и 7,7% [79 из 1023]), тошнота (5,8% [60 из 1036] и 4,1% [42 из 1023]), боль во время выполнения вмешательств (5,4% [56 из 1036] и 5,7% [58 из 1023]), мигрень/головная боль (4,5% [47 из 1036] и 4,9% [50 из 1023]) и рвота (4,3% [45 из 1036] и 3,7% [38 из 1023]).

**Акушерские исходы и НЯ у плода/новорожденного.** В целом у женщин, принимавших пероральный дидрогестерон, родились 418 детей и 348 – у женщин в группе МВП (см. таблицу 2).

Оценивали влияние группы лечения на частоту многоплодных беременностей. В группе дидрогестерона 78,1% (267 из 342) пациенток родили одного ребенка, 21,6% (74 из 342) – двойню и 0,3% (1 из 342) – тройню (см. таблицу 2). В группе МВП 85,1% (257 из 302) женщин родили одного ребенка, 14,6% (44 из 302) – двойню и 0,3% (1 из 302) – тройню (см. таблицу 2).

В целом 20,3% (131 из 644) родов были преждевременными (> 22 и < 37 недель гестации на основании даты переноса эмбриона), из них 58,0% (76 из 131) наблюдались в группе перорального дидрогестерона и 42,0% (55 из 131) в группе МВП (см. таблицу 2). В 131 преждевременных родах родились 205 недоношенных детей, из них 58,0% (119 из 205) в группе перорального дидрогестерона и 42,0% (86 из 205) в группе МВП (таблица S5 в приложении S1). Среди преждевременных родов 45,0% (59 из 131) были одноплодные, 55,0% (72 из 131) – многоплодные (см. таблицу 2). У детей из одноплодных беременностей вес при рождении (среднее  $\pm$  СО) составил 3,2 $\pm$ 0,6 и 3,2 $\pm$ 0,5 кг, в группе многоплодных беременностей вес при рождении (среднее  $\pm$  СО) составил 2,4 $\pm$ 0,5 и 2,3 $\pm$ 0,6 кг в группе перорального дидрогестерона и МВП соответственно (таблица S5 в приложении S1). В целом 179 детей родились с низкой массой тела (< 2,5 кг): 26,6% (111 из 418) в группе перорального дидрогестерона и 19,5% (68 из 348) в группе МВП (см. таблицу S5 в приложении S1). Неудивительно, что большинство новорожденных с низкой массой тела зарегистрировано при преждевременных родах несколькими плодами (двойни/тройни) (58,1% [104 из 179]); 70,2% (78 из 111) и 82,4% (56 из 68) недоношенных новорожденных с низкой массой тела были из группы перорального дидрогестерона и МВП соответственно (см. таблицу S5 в приложении S1). Рожденные в срок дети с низкой массой тела в группе дидрогестерона (29,7% [33 из 111]) были в основном из многоплодных беременностей (двойни/тройни) по сравнению с одноплодными (23,4% [26 из 111] и 6,3% [7 из 111] соответственно) (см. таблицу S5 в приложении S1). В группе МВП 17,6% (12 из 68) рожденных в срок младенцев имели низкую массу тела с более равномерным распределением между группами многоплодных (двойни/тройни) и одноплодных беременностей (10,3% [7 из 68] и 7,4% [5 из 68] соответственно) (см. таблицу S5 в приложении S1).

В целом частота НЯ в группе перорального дидрогестерона и МВП в популяции новорожденных была сопоставимой (см. таблицу S5 в приложении S1). Наиболее частыми НЯ у новорожденных в группах перорального дидрогестерона и МВП были неонатальная желтуха (2,9% [12 из 418] и 2,9% [10 из 348]) и неонатальный респираторный дистресс-синдром (2,4% [10 из 418] и 3,2% [11 из 348]) соответственно (см. таблицу S5 в приложении S1). В двух исследованиях с пригодными индивидуальными данными врожденные, семейные и генетические заболевания отмечены в 35 беременностях, затронув 24 новорожденных, при этом было произведено 11 прерываний беременности, обусловленных пороками развития плода (таблица S6 в приложении S1). В целом частота врожденных, семейных и генетических заболеваний была сопоставимой – 19 случаев в группе перорального дидрогестерона и 16 случаев в группе МВП. Врожденные

пороки сердца зарегистрированы в 8 и 11 случаях соответственно, поскольку у одного новорожденного или плода могли развиваться несколько НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы.

## Обсуждение

Для объединения данных по эффективности и безопасности перорального дидрогестерона и МВП при поддержке лютеиновой фазы в программе ЭКО в свежем стимулированном цикле и определения прогностических факторов положительных клинических исходов (частота беременностей и живорождения) был проведен одноэтапный метаанализ индивидуальных данных с использованием обобщенных данных РКИ. По результатам анализа лечение являлось независимым значимым прогностическим фактором продолжающейся беременности и живорождения, при этом пероральный дидрогестерон ассоциировался со статистически значимо более высокой частотой продолжающейся беременности и частотой живорождения по сравнению с МВП в форме капсул или геля.

В метаанализе индивидуальных данных помимо поддержки лютеиновой фазы выявлены другие прогностические факторы, влияющие на вероятность наступления беременности и живорождения, – это возраст матери, день переноса эмбрионов и исследовательский центр. В метаанализе индивидуальных данных также оценивали взаимодействие между способом поддержки лютеиновой фазы и другими выявленными прогностическими факторами, но статистически значимых взаимодействий не обнаружено. Таким образом, взаимосвязь между возрастом матери, днем переноса эмбрионов, местом исследования и клиническими исходами не была статистически значимой между группами лечения.

В настоящем исследовании не отмечено различий по числу перенесенных эмбрионов, ИМТ или применению ИКСИ в двух группах, а также не выявлено независимых прогностических факторов, влияющих на вероятность наступления продолжающейся беременности или живорождения.

Другие факторы, способные оказать влияние на исходы беременности, но системно не оценивавшиеся в исследованиях Lotus I и II, – это овариальный резерв [42], протокол стимуляции яичников, использование агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, триггер финального созревания фолликулов и эмбриологические данные в программе ЭКО [43]. Эти сведения недоступны, а значит, сделать заключение о любых взаимодействиях между этими факторами и поддержкой лютеиновой фазы не представляется возможным. Однако, поскольку программа Lotus охватила более 2000 пациенток в 14 странах и характеризуется качественно проведенной рандомизацией, можно предположить, что она отражает общую клиническую практику проведения ЭКО в свежем стимулированном цикле с использованием как агонистов, так и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Результаты по безопасности, включенные в наш метаанализ индивидуальных данных (объединенные результаты, проанализированные с использованием метода описательной статистики), были сопоставимы между группой перорального дидрогестерона и МВП как в материнской популяции, так и в популяции плодов/новорожденных. Известно, что такие специфические осложнения, как низкий вес при рождении и преждевременные роды, характерны при применении вспомогательных репродуктивных технологий. В 2017 г. в обзоре Kushnir и соавт. [44] было показано, что низкий вес при рождении встречался у 12,7% новорожденных (6,7% из одноплодных беременностей

после переноса одного эмбриона и 7,3% после переноса двух эмбрионов, 56,3% для двоен и 97,4% для многоплодных беременностей с числом плодов больше 2), а частота преждевременных родов составила 16,6% (10,5% для одноплодных беременностей, 67,3% для двоен и 92,3% для многоплодных беременностей с числом плодов больше 2). Практика переноса нескольких эмбрионов по-прежнему распространена во многих странах, что обусловлено стремлением к максимальному увеличению частоты наступления беременности – по данным ранних исследований ЭКО, перенос одного эмбриона сопровождается более низкой частотой наступления беременности на один перенос по сравнению с переносом двух эмбрионов [45,46]. Однако немаловажно, что результативность переноса одного эмбриона существенно возросла за последние годы [45,47]. Многоплодная беременность при переносе двух эмбрионов ассоциируется с высоким риском развития осложнений для матери и плода, в связи с чем во всем мире все большее распространение имеет тенденция к переносу одного эмбриона у пациенток с хорошим прогнозом и криоконсервации избыточных эмбрионов для переноса в последующих криоциклах [44].

Анализ в подгруппах врожденных пороков сердца среди новорожденных и прерывания беременности, обусловленного пороками развития плода, продемонстрировал сопоставимые результаты между группами перорального дидрогестерона и МВП как в материнской популяции, так и в популяции плодов и новорожденных, что соответствовало общим результатам по безопасности. Однако в ретроспективном исследовании случай–контроль в регионе Газа [48] отмечен вероятный риск пороков развития у новорожденных после внутриутробного воздействия дидрогестерона, что противоречит ранее упомянутым результатам. Стоит отметить, что Zaqout и соавт. [48] не придерживались научных принципов эпидемиологического исследования в отношении базы исследования, контроля вмешивающихся факторов и точности сопоставлений [49]; исследование не позволяет установить причинно-следственные связи, о чем было подробно написано в недавнем обзоре [18]. Напротив, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что за длительную историю клинического применения дидрогестерона (с начала 1960-х гг.) профиль его безопасности хорошо изучен [24,50]. Анализ масштабного набора индивидуальных данных из двух РКИ III фазы, представленный в этой статье, не выявил новых сигналов безопасности в отношении матери или плода.

В настоящее время это единственный метаанализ индивидуальных данных, принятый для сравнения перорального дидрогестерона с МВП. Более ранние метаанализы совокупных данных [5,51,52] не включали крупные клинические исследования III фазы Lotus I и II. В Кокрейновском систематическом обзоре и метаанализе было установлено положительное воздействие перорального дидрогестерона по сравнению с микронизированным прогестероном на частоту клинической беременности в небольших исследованиях в протоколе ЭКО в свежем стимулированном цикле [5]. В другом метаанализе выявлена тенденция, свидетельствующая о положительном эффекте применения перорального дидрогестерона по сравнению с МВП в протоколе ЭКО в свежем стимулированном цикле, хотя различия не достигли статистической значимости [51]. Недавно был осуществлен метаанализ исследований, в которых ЭКО проводили как в свежем стимулированном цикле, так и с использованием замороженных-оттаянных эмбрионов [52]; однако в этих исследованиях не учитывалась возможная клиническая гетерогенность, обусловленная эндокринологическими особенностями при ЭКО в свежем стимулированном цикле и с использованием криоконсервации (в частности, наличие или отсутствие желтого тела) [53], поэтому подобные результаты следует интерпретировать с осторожностью.

В недавнем обзоре и метаанализе было показано, что внутримышечное введение прогестерона для поддержки лютеиновой фазы при ЭКО в свежем стимулированном цикле клинически более эффективно по сравнению с другими способами доставки [54]. В этом метаанализе было показано увеличение средней частоты наступления беременности с 14,7% в группе без лечения до 30,7, 36,4, 36,6 и 44,0% в группах перорального, вагинального, подкожного и внутримышечного введения гестагенов соответственно [54]. Неудивительно, что для достижения наиболее высокой частоты клинической беременности поддержку лютеиновой фазы следует начинать в период между пункцией фолликулов и переносом эмбрионов (ОШ 1,31), при этом наиболее благоприятным является следующий день после пункции фолликулов. При поддержке гестагенами в период между  $\leq 3$ -й и 12-й неделями (ОШ 1,06) гестации была показана сходная частота клинической беременности [54]. Эти данные сопоставимы с данными восьми из девяти исследований, включенных в настоящий метаанализ. Важно отметить, что в недавнем метаанализе применялась модель биномиальной догистической регрессии, которая не позволяет сравнить группу лечения с контрольной группой и также не позволяет сравнить гетерогенность исследований; кроме того, были включены как ретроспективные, так и нерандомизированные исследования [54]. Известно, что частота наступления беременности в циклах ЭКО в Европе и Северной Америке отличается [55], в связи с этим данные исследований, включенных в недавний метаанализ [54], вероятно, характеризуются значительной гетерогенностью между исследованиями, что не было принято во внимание. Примечательно, что ключевое исследование Lotus II не было включено в этот метаанализ [54]; более того, по результатам настоящего метаанализа индивидуальных данных, частота продолжающейся беременности в группе перорального дидрогестерона (38,1%) намного превышает показатели, приведенные в более ранней работе [54].

Метаанализ индивидуальных данных имеет многочисленные потенциальные преимущества по сравнению с метаанализом совокупных данных. Важно, что индивидуальные данные облегчают стандартизацию результатов анализа между исследованиями, что означает большую надежность результатов в сравнении с метаанализом совокупных данных [35]. Это также увеличивает точность оценки эффекта лечения, поскольку позволяет учесть основные исходные прогностические факторы [35]. Примечательно, что в настоящем метаанализе индивидуальных данных при приеме перорального дидрогестерона отмечено статистически значимое преимущество в отношении продолжающейся беременности по сравнению с МВП (ОШ 1,32; 95%-ный ДИ 1,08–1,61), хотя метаанализ совокупных данных исследований Lotus не показал значимого эффекта лечения (ОШ 1,19; 95%-ный ДИ 0,99–1,44) при схожей тенденции. Более того, совокупные данные могут быть по-разному представлены в исследованиях, что увеличивает риск систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования и выборочной отчетностью [35]. Наконец, пропущенные данные у пациентов могут повлиять на общие оценки в метаанализе совокупных данных [56].

Кроме потенциальных преимуществ использование индивидуальных данных характеризуется некоторыми ограничениями (недостаток доступных или пригодных индивидуальных данных из интересующих исследований) [35]. В настоящей работе, несмотря на наличие девяти исследований, пригодных для включения, только два содержали необходимые индивидуальные данные. Таким образом, с использованием двухступенчатого подхода был проведен метаанализ, в котором индивидуальные данные

из исследований Tournaue и соавт. [34] и Griesinger и соавт. [33] объединили с совокупными данными других семи исследований. Важно, что результаты этого метаанализа также продемонстрировали статистически значимые различия как в отношении частоты беременности, так и в отношении частоты живорождения в пользу перорального дидрогестерона в сравнении с МВП.

Наконец, был проведен метаанализ совокупных данных всех девяти исследований, который продемонстрировал численное преимущество дидрогестерона в отношении частоты наступления беременности и живорождения по сравнению с МВП, хотя эти результаты и не отличались статистической значимостью. Для обоих типов метаанализов совокупных данных в настоящей работе, а также для ранее опубликованных метаанализов [5,51,52] ограничением являлось отсутствие четко описанной методологии во многих из включенных исследований, оценка частоты наступления беременности в разных контрольных точках и применение различных доз перорального дидрогестерона и МВП. Хотя метаанализ индивидуальных данных включал только два исследования, это были крупные клинические исследования III фазы с точно описанной методологией и постоянной дозировкой перорального дидрогестерона [33,34]. Таким образом, метаанализ индивидуальных данных в настоящее время можно считать наиболее точной методикой оценки основных различий эффективности МВП и перорального дидрогестерона.

Выбор перорального препарата вместо препарата в форме для интравагинального введения основан на предпочтениях пациенток и врача. Кроме различий в эффективности перорального дидрогестерона и МВП, выявленных в данном исследовании, пероральное применение дидрогестерона сопровождается рядом преимуществ: пациентки обычно предпочитают его интравагинальному введению [26,57,58] в связи с общими неудобствами при применении последнего [59], побочными эффектами от введения [14,15], а также культурными аспектами, препятствующими применению МВП [9]. Хотя МВП чаще других форм применяется для поддержки лютеиновой фазы [7], он не обеспечивает самый удобный способ введения, поскольку женщины часто находят вагинальные препараты менее удобными, чем пероральные, из-за вызываемого ими дискомфорта [60]. Важно отметить, что для лучшего понимания потребностей и предпочтений пациенток может понадобиться междисциплинарный подход [61].

Ранее мы выдвинули гипотезу, что концентрация МВП во влагалище может изменять местную микрофлору, которая в последнее время стала объектом пристального внимания в контексте ЭКО [23,62]. Для изучения этой проблематики некоторые из авторов данного исследования в настоящее время проводят проспективное рандомизированное двойное слепое, двойное контролируемое перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев – доноров ооцитов и формированием двух групп для оценки различий вагинальной микрофлоры при пероральном приеме дидрогестерона в сравнении с МВП [63].

Также важно отметить, что режим дозирования перорального дидрогестерона (3 раза/сутки) был идентичен режиму дозирования МВП в четырех из девяти исследований в этом обзоре [26,28,30, 34]. Как альтернатива МВП дидрогестерон обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме, а также селективностью в отношении рецепторов прогестерона [18,25]; это свойство обеспечивает эффективность перорального применения и позволяет избежать побочных эффектов, связанных с интравагинальным введением (таких как раздражение и выделения) [14,15]. Еще одним потенциальным преимуществом перорального дидрогестерона является экономическая

эффективность его применения – в Китае и России этот показатель превышает аналогичный показатель капсул МВП, о чем свидетельствует более низкая стоимость медицинской помощи для рождения живого ребенка в этих странах [23,64,65].

Режимы поддержки лютеиновой фазы при ЭКО в значительной степени были выработаны эмпирически. По существу, в большинстве случаев отсутствуют достаточно мощные РКИ высокого методологического качества, которые могли бы с достаточной степенью обоснованности выявлять клинически значимые различия результатов между препаратами, дозами и способами применения [5]. Необходимо отметить, что наиболее крупная программа по исследованию поддержки лютеиновой фазы на сегодняшний день [33,34] разработана как исследование наименьшей эффективности, при этом обнаружено, что стандартное лечение МВП может приводить к недостаточно высокой эффективности программы ЭКО. Основные причины недостаточной эффективности прогестерона в форме для интравагинального введения и преимуществ пероральной формы еще не изучены; однако можно предположить недостаточное системное воздействие на пациенток гестагенного компонента, а также влияние механизма действия дидрогестерона или его специфических свойств [18].

В нашем исследовании прием перорального дидрогестерона ассоциировался со статистически значимо более высокой частотой наступления беременности и живорождения по сравнению с МВП в виде капсул или геля. Метаанализ индивидуальных данных показал, что на 1000 женщин, получивших пероральный дидрогестерон или МВП, у 381 и 314 соответственно наступила продолжающаяся беременность. Результаты этого исследования могут оказать влияние на стандартные методы проведения ЭКО. Учитывая широкое использование МВП и большое количество во всем мире циклов ЭКО/ИКСИ, необходимы дальнейшие исследования существующих гестагенов и способов их применения для поддержки лютеиновой фазы, при этом в дополнение к эффективности и безопасности необходимо принимать во внимание и удобство для пациенток.

## Дополнительная информация

Приложение S1  
(DOCX)

## Благодарности

Авторы благодарят всех основных исследователей в каждой клинике – участнице программы Lotus и соавторов Lotus I и II Геннадия Т. Сухих (Россия), Ameet Patki (Индия), Bharati Dhorepatil (Индия), Dong-Zi Yang (Китай) и Zi-Jiang Chen (Китай) за их бесценную поддержку.

## Вклад авторов

**Разработка концепции:** Georg Griesinger, Christophe Blockeel, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen, Herman Tournaye.

**Проверка данных:** Georg Griesinger, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen.

**Основной анализ:** Georg Griesinger, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen.

**Получение финансирования:** Claire Pexman-Fieth.

**Исследование:** Georg Griesinger, Christophe Blockeel, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen, Herman Tournaye.

**Методология:** Georg Griesinger, Christophe Blockeel, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen, Herman Tournaye.

**Администраторы проекта:** Georg Griesinger, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson

**Ресурсы:** Georg Griesinger, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson.

**Программное обеспечение:** Elke Kahler, Stefan Driessen.

**Наблюдение:** Georg Griesinger, Claire Pexman-Fieth.

**Валидация данных:** Georg Griesinger, Christophe Blockeel, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen, Herman Tournaye.

**Визуализация данных:** Georg Griesinger, Christophe Blockeel, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen, Herman Tournaye

**Создание текста – первый вариант:** Georg Griesinger, Claire Pexman-Fieth

**Создание текста – критический обзор и редактирование:** Georg Griesinger, Christophe Blockeel, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen, Herman Tournaye.

## Список литературы

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril.* 2008; 89(4):789–92. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.012> PMID: 18406835.
2. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(9):4186–92. Epub 2003/09/13. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021953> PMID: 12970285.
3. Kolibianakis EM, Bourgain C, Platteau P, Albano C, Van Steirteghem AC, Devroey P. Abnormal endometrial development occurs during the luteal phase of nonsupplemented donor cycles treated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril.* 2003; 80(2):464–6. Epub 2003/08/12. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00663-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00663-0) PMID: 12909519.
4. Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J Reprod Fertil Suppl.* 2000; 55: 101–8. Epub 2000/07/13. PMID: 10889839.
5. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 7(7):CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3> PMID: 26148507.
6. ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human Reproduction Open.* 2020: hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009> PMID: 32395637
7. Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reproductive biomedicine online.* 2012; 25(2):139–45. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.04.005> PMID: 22683150.
8. Dobliger J, Cometti B, Trevisan S, Griesinger G. Subcutaneous progesterone is effective and safe for luteal phase support in IVF: an individual patient data meta-analysis of the phase III trials. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0151388. Epub 2016/03/19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151388> PMID: 26991890; PubMed Central PMCID: PMC4798618.
9. Khrouf M, Slimani S, Khrouf MR, Braham M, Bouyahia M, Berjeb KK, et al. Progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization: comparison of vaginal and rectal pessaries to vaginal capsules: a randomized controlled study. *Clin Med Insights Womens Health.* 2016; 9:43–7. Epub 2017/01/18. <https://doi.org/10.4137/CMWH.S32156> PMID: 28096703; PubMed Central PMCID: PMC5217976.

10. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progesterone used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013; 34(2): 171–208. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1008> PMID: 23238854; PubMed Central PMCID: PMC3610676.
11. Simon JA, Robinson DE, Andrews MC, Hildebrand JR 3rd, Rocci ML Jr, Blake RE, et al. The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil Steril.* 1993; 60(1):26–33. PMID: 8513955.
12. Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas.* 1993; 16(3):185–202. Epub 1993/05/01. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(93\)90064-o](https://doi.org/10.1016/0378-5122(93)90064-o) PMID: 8515718.
13. Beltsos AN, Sanchez MD, Doody KJ, Bush MR, Domar AD, Collins MG. Patients' administration preferences: progesterone vaginal insert (Endometrin®) compared to intramuscular progesterone for luteal phase support. *Reprod Health.* 2014; 11:78. Epub 2014/11/12. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-78> PMID: 25385669; PubMed Central PMCID: PMC4414383.
14. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update.* 2000; 6(2):139–48. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.2.139> PMID: 10782572.
15. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertil Steril.* 2014; 101(1): 112–9.e3. Epub 2013/10/22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.010> PMID: 24140033.
16. Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, Canosa S, Cosma S, Borella F, et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 37(9):2315–26. Epub 2020/07/17. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01878-4> PMID: 32671734.
17. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med.* 2014; 32(1):35–42. Epub 2014/01/07. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361821> PMID: 24390919; PubMed Central PMCID: PMC4137456.
18. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2019; 38(2): 249–59. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.11.017> PMID: 30595525.
19. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003; 46 Suppl 1:S7–s16. Epub 2003/12/13. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.014> PMID: 14670641.
20. Colombo D, Ferraboschi P, Prestileo P, Toma L. A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006; 98(1):56–62. Epub 2005/10/12. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.07.009> PMID: 16216490.
21. Rižner TL, Brožič P, Doucette C, Turek-Etienne T, Müller-Vieira U, Sonneveld E, et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids.* 2011; 76(6):607–15. Epub 2011/03/08. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.043> PMID: 21376746.
22. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progesterone used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013; 34(2):171–208. Epub 2012/12/15. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1008> PMID: 23238854; PubMed Central PMCID: PMC3610676.
23. Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? *Fertil Steril.* 2018; 109(5):756–62. Epub 2018/05/21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.034> PMID: 29778368.
24. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(2):97–106. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1121982> PMID: 26800266.
25. Rižner TL, Brožič P, Doucette C, Turek-Etienne T, Müller-Vieira U, Sonneveld E, et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids.* 2011; 76(6):607–15. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.043> PMID: 21376746.
26. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97(5):416–20. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.08.012> PMID: 16213136.
27. Zargar M, Saadati N, Ejtahed MS. Comparison the effectiveness of oral dydrogesterone, vaginal progesterone suppository and progesterone ampule for luteal phase support on pregnancy rate during ART cycles. *Int J Pharm Res Allied Sci.* 2016; 5(3):229–36.
28. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23((Suppl 1)):68–72. <https://doi.org/10.1080/09513590701584857> PMID: 17943542.

29. Tomic V, Tomic J, Klaić DZ, Kasum M, Kuna K. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 186:49–53. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.002> PMID: 25622239.
30. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril.* 2011; 95(6):1961–5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.148> PMID: 21333984.
31. Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, Zadehmodarres S, Hoseini S, Cheraghi L, et al. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(3):213–7. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1110136> PMID: 26486011.
32. Salehpour S, Tamimi M, Saharkhiz N. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med.* 2013; 11(11): 913–8. PMID: 24639716; PubMed Central PMCID: PMC3941387.
33. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2018; 33(12):2212–21. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey306> PMID: 30304457.
34. 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; 32(5):1019–27. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex023> PMID: 28333318; PubMed Central PMCID: PMC5400051.
35. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ.* 2010; 340:c221. Epub 2010/02/09. <https://doi.org/10.1136/bmj.c221> PMID: 20139215.
36. Riley RD. Commentary: like it and lump it? Meta-analysis using individual participant data. *Int J Epidemiol.* 2010; 39(5):1359–61. Epub 2010/07/28. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq129> PMID: 20660642.
37. Kontopantelis E. A comparison of one-stage vs two-stage individual patient data meta-analysis methods: a simulation study. *Res Synth Methods.* 2018; 9(3):417–30. Epub 2018/05/23. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1303> PMID: 29786975; PubMed Central PMCID: PMC6175226.
38. Thomas D, Platt R, Benedetti A. A comparison of analytic approaches for individual patient data metaanalyses with binary outcomes. *BMC Med Res Methodol.* 2017; 17(1):28. Epub 2017/02/17. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0307-7> PMID: 28202011; PubMed Central PMCID: PMC5312561.
39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7):e1000097. Epub 2009/07/22. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097> PMID: 19621072; PubMed Central PMCID: PMC2707599.
40. Riley RD, Simmonds MC, Look MP. Evidence synthesis combining individual patient data and aggregate data: a systematic review identified current practice and possible methods. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60(5):431–9. Epub 2007/04/11. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.09.009> PMID: 17419953.
41. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343:d5928. Epub 2011/10/20. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928> PMID: 22008217; PubMed Central PMCID: PMC3196245.
42. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci.* 2016; 9(2):63–9. Epub 2016/07/07. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.183514> PMID: 27382229; PubMed Central PMCID: PMC4915288.
43. Vaegter KK, Lakić TG, Olovsson M, Berglund L, Brodin T, Holte J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril.* 2017; 107(3):641–8 e2. Epub 2017/01/22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.005> PMID: 28108009.
44. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004–2013. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017; 15(1):6. Epub 2017/01/11. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0225-2> PMID: 28069012; PubMed Central PMCID: PMC5223447.
45. Toner JP, Coddington CC, Doody K, Van Voorhis B, Seifer DB, Ball GD, et al. Society for Assisted Reproductive Technology and assisted reproductive technology in the United States: a 2016 update. *Fertil Steril.* 2016; 106(3):541–6. Epub 2016/06/16. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.026> PMID: 27301796.
46. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7): CD003416. Epub 2013/07/31. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003416.pub4> PMID: 23897513.
47. Klitzman R. Deciding how many embryos to transfer: ongoing challenges and dilemmas. *Reprod Biomed Soc Online.* 2016; 3:1–15. Epub 2016/12/01. <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2016.07.001> PMID: 29541689; PubMed Central PMCID: PMC5846681.
48. Zaqout M, Aslem E, Abuqamar M, Abughazza O, Panzer J, De Wolf D. The impact of oral intake of dydrogesterone on fetal heart development during early pregnancy. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36(7):1483–8. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1190-9> PMID: 25972284.

49. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol.* 1992; 135(9):1019–28. Epub 1992/05/01. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116396> PMID: 1595688.
50. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev.* 2009; 85(6):375–7. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.12.016> PMID: 19193503.
51. Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48(2):161–70. <https://doi.org/10.1002/uog.15814> PMID: 26577241.
52. Barbosa MWP, Valadares NPB, Barbosa ACP, Amaral AS, Iglesias JR, Nastri CO, et al. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2018; 22(2):148–56. Epub 2018/03/01. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180018> PMID: 29488367; PubMed Central PMCID: PMC5982562.
53. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7:CD003414. Epub 2017/07/05. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003414.pub3> PMID: 28675921.
54. Mohammed A, Woad KJ, Mann GE, Craigon J, Raine-Fenning N, Robinson RS. Evaluation of progestogen supplementation for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2019; 112 (3):491–502 e3. Epub 2019/06/16. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.04.021> PMID: 31200970.
55. Boostanfar R, Mannaerts B, Pang S, Fernandez-Sanchez M, Witjes H, Devroey P, et al. A comparison of live birth rates and cumulative ongoing pregnancy rates between Europe and North America after ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2012; 97(6):1351–8. Epub 2012/03/31. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.038> PMID: 22459628.
56. Jones AP, Riley RD, Williamson PR, Whitehead A. Meta-analysis of individual patient data versus aggregate data from longitudinal clinical trials. *Clin Trials.* 2009; 6(1):16–27. Epub 2009/03/04. <https://doi.org/10.1177/1740774508100984> PMID: 19254930.
57. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 123(1):87–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.02.019> PMID: 16260342.
58. Bingham JS. Single blind comparison of ketoconazole 200 mg oral tablets and clotrimazole 100 mg vaginal tablets and 1% cream in treating acute vaginal candidosis. *Br J Vener Dis.* 1984; 60(3):175–7. <https://doi.org/10.1136/sti.60.3.175> PMID: 6329405; PubMed Central PMCID: PMC1046294.
59. Ginsburg ES, Jellerette-Nolan T, Daftary G, Du Y, Silverberg KM. Patient experience in a randomized trial of a weekly progesterone vaginal ring versus a daily progesterone gel for luteal support after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2018; 110(6):1101–8.e3. Epub 2018/11/07. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.014> PMID: 30396554.
60. Palmeira-de-Oliveira R, Duarte P, Palmeira-de-Oliveira A, das Neves J, Amaral MH, Breitenfeld L, et al. Women's experiences, preferences and perceptions regarding vaginal products: results from a cross-sectional web-based survey in Portugal. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015; 20(4):259–71. Epub 2014/12/23. <https://doi.org/10.3109/13625187.2014.980501> PMID: 25529320.
61. Drumond N, van Riet-Nales DA, Karapinar-Carkit F, Stegemann S. Patients' appropriateness, acceptability, usability and preferences for pharmaceutical preparations: results from a literature review on clinical evidence. *Int J Pharm.* 2017; 521(1–2):294–305. Epub 2017/02/24. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.029> PMID: 28229945.
62. García-Velasco JA, Budding D, Campe H, Malferteiner SF, Hamamah S, Santjohanser C, et al. The reproductive microbiome—clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reproductive biomedicine online.* 2020; 41(3):443–53. Epub 2020/08/06. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.014> PMID: 32753361.
63. ClinicalTrials.gov. Oral dydrogesterone (OD) versus micronized vaginal progesterone (MVP) for luteal phase support (LPS) in IVF/ICSI (NCT03677336) 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03677336>.
64. Griesinger G, Tournaye H, Connolly MP, Pexman-Fieth C, editors. A comparison of live birth rates and cost-effectiveness analysis in luteal support based on a multicenter, double-blind RCT of oral dydrogesterone vs. micronized vaginal progesterone. 7th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2017); 2017 30 Mar–2 Apr 2017; Kuala Lumpur, Malaysia.
65. Yang DZ, Blockeel C, Smuts F, Kyoo K, Wang W, Gong FL, et al., editors. Cost comparative analysis for luteal phase support in IVF comparing oral dydrogesterone and 8% micronized vaginal progesterone gel: Chinese subgroup analysis from a randomized study. 9th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2019); 2019 2–5 May 2019; Hong Kong.