

С.-с. Ван¹, Ц. Ло², В. Бай¹, ¹ Кафедра акушерства и гинекологии Столичного медицинского университета, клиника Шиджитан, г. Пекин, ² Главная Государственная лаборатория молекулярной вакцинологии и молекулярной диагностики, Школа общественного здравоохранения, Университет Сямынь, г. Сямынь, Китай

Эффективность препаратов прогестерона в лечении угрожающего выкидыша

Самопроизвольный аборт является распространенным осложнением беременности, которое встречается в 15-20% случаев всех клинически подтвержденных беременностей [1] и может сопровождаться серьезными физическими и психологическими последствиями. Как правило, половина беременностей с угрозой аборта заканчиваются выкидышем, что оказывает большое психологическое влияние на женщин и их семьи [2]. В качестве стандартного препарата при лечении угрозы невынашивания в течение многих лет использовался прогестерон [4].

Угроза прерывания беременности манифестирует вагинальным кровотечением с абдоминальной болью или без нее при наличии закрытой шейки матки и жизнеспособного плода внутри полости матки. В физиологических исследованиях было показано, что прогестерон играет важную роль в процессах репродукции — начиная с предимплантационного этапа и в течение всей беременности: способствует трансформации и децидуализации эндометрия, регулирует инвазию ворсин трофобласта, контролирует сократительную активность матки, защищает полуаллогенный плод от иммунной системы матери и т. д. [3]. Поэтому прогестерон использовался в качестве стандартного лечения при угрозе невынашивания в течение последних десятилетий [4].

Эффективность прогестерона в лечении угрожающего аборта изучалась в ходе многочисленных клинических исследований, однако результаты их были неоднозначными. Такая ситуация существенно влияет на выбор тактики лечения пациенток с угрозой выкидыша, что в результате может привести к необратимым последствиям. Лучшее понимание этой проблемы может иметь важное значение для системы здравоохранения в целом и клинических исходов, поскольку терапия прогестероном позволила бы снизить количество потерь беременности при лечении угрожающих выкидышей.

С учетом недавно появившихся доказательств нашей целью было оценить эффективность прогестерона при угрозе прерывания беременности путем проведения метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Методы

Методы отбора статей, аналитических данных, отчетов по результатам метаанализов были первоначально определены на основании положений, указанных в рекомендациях «Предпочтительные пункты отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA) [5].

Метаанализ был проведен двумя исследователями (Х.-х. Wang и Q. Luo) в соответствии с протоколом, рекомендованным для систематических обзоров [5]. Мы провели систематический поиск в базах данных PubMed, Embase, Кокрановской библиотеки и Web of Science, используя комбинацию из Медицинской предметной рубрики терминов, заголовков или абстрактов, в соответствии со следующими поисковыми запросами: «аборт, угроза», «аборт, угроза», «угрожающий аборт», «угрожающие аборты», «осложнения беременности», «аборт спонтанный», «аборт», «выкидыш», «прогестерон», «прегнандиол», «17-ОНРС»,

«17 α -гидроксипрогестерона капроат», «17р», «17 α -гидроксипрогестерон» и «гестагены» — с января 1980-го по июнь 2017 года. Во избежание упущений дополнительно использовали поиск вручную в перечне всех статей и более ранних обзоров по данной тематике.

В процессе отбора публикаций руководствовались следующими критериями включения:

- (i) — РКИ, оценивающие эффективность прогестерона в лечении угрозы выкидыша в сравнении с плацебо или отсутствием лечения;
- (ii) — беременные женщины, перенесшие угрозу выкидыша и симптомы угрожающего аборта, в зависимости от дизайна исследования и сроком гестации меньше 28 недель;

(iii) — без ограничений относительно типа прогестерона, включая микронизированный прогестерон и синтезированные гестагены, без учета пути введения, длительности и дозы (исключая профилактический прием прогестерона при привычном невынашивании или проведении ЭКО);

(iv) — первичным исходом был выкидыш, вторичным — преждевременные роды, уменьшение боли и другие задокументированные результаты;

(v) — не было языковых или географических ограничений.

Два автора (Х.-х. Wang и Q. Luo) независимо друг от друга отобрали исследования, соответствующие критериям включения. Возникшие разногласия в выборе исследований были разрешены путем консенсуса и, при

необходимости, привлечения третьего лица. Оригинальные данные из каждого выбранного исследования были сгруппированы в таблицы, включая исходные характеристики пациенток (возраст, регион проживания, период наблюдения, срок гестации, наличие выкидыша в прошлом и их количество в каждой группе) и общую информацию об использовании прогестерона, включая дозу, тип и путь введения.

Перед извлечением данных первичный исход был определен как случай самопроизвольного аборта, установленный автором исследования. Если в исследовании фиксировали осложнения беременности, исход беременности, состояние новорожденного и другие особые случаи, их также включали в таблицу анализа данных.

Мы оценивали качество исследований, используя Кокрановское руководство для систематических обзоров и вмешательств [6]. Для оценки риска системных ошибок были проанализированы семь доменов, включая генерацию случайной

Таблица. Характеристика исследований, включенных в метаанализ								
Автор и год исследования	Страна проведения исследования	Количество пациенток (вмешательство/контроль)	Критерии включения	Срок гестации	Вмешательство (лечение)	Контроль	Ослепление	Длительность лечения
Palaglaio 2004	Италия	50 (25/25)	Женщины с недостаточностью лютеиновой фазы в прошлом и симптомами угрожающего выкидыша (кровянистые выделения, сокращения матки и УЗ-признаки жизнеспособного плода)	Между 6-й и 12-й неделями	Прогестерон в дозе 90 мг интравагинально	Плацебо	Двойное слепое	До момента состоявшегося выкидыша или в течение 60 дней с момента включения в исследование
Boza 2016	Турция	150 (77/73)	Незначительное или умеренное вагинальное кровотечение	Менее 20 недель	Прогестерон (65% перорально, 26% внутримышечно и 9% интравагинально)	Отсутствие лечения	Нет информации	До момента состоявшегося выкидыша
Sondergaard 1985	Дания	42 (23/19)	Уровень прогестерона в сыворотке крови <33 нмоль	Первые 10 недель беременности	Прогестерон в дозе 200 мг 3 раза в сутки	Плацебо	Двойное слепое	До момента состоявшегося выкидыша
Yassaei 2014	Иран	60 (30/30)	Беременные с вагинальным кровотечением на сроке до 20 нед гестации	До 20 недель беременности	Прогестерон 400 мг интравагинально	Отсутствие лечения	Простое слепое	До момента состоявшегося выкидыша или до прекращения кровотечения в течение 1 недели
Omar 2005	Малайзия	154 (74/80)	Незначительное или умеренное вагинальное кровотечение	До 13 недель беременности	Дидрогестерон 40 мг одномоментно, затем по 10 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед	Отсутствие лечения	Открытое	До момента состоявшегося выкидыша или до 20-й недели гестации
El-Zibdeh 2009	Иордания	146 (86/60)	Незначительное или умеренное вагинальное кровотечение в первом триместре беременности	До 13 недель беременности	Дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки	Отсутствие лечения	Нет информации	До момента состоявшегося выкидыша
Pandian 2009	Малайзия	191 (96/95)	Вагинальное кровотечение	До 16-й недели беременности	Дидрогестерон 40 мг одномоментно, затем по 10 мг 2 раза в сутки	Отсутствие лечения	Простое слепое	До момента состоявшегося выкидыша или до конца 16-й недели гестации
Gerhard 1987	Германия	52 (26/26)	Вагинальное кровотечение	5-я и 11-я недели гестации	Прогестерон в дозе 25 мг интравагинально	Плацебо	Двойное слепое	До момента состоявшегося выкидыша

Продолжение на стр.16.

С.-с. Ван¹, Ц. Ло², В. Бай¹, ¹ Кафедра акушерства и гинекологии Столичного медицинского университета, клиника Шиджитан, г. Пекин, ² Главная Государственная лаборатория молекулярной вакцинологии и молекулярной диагностики, Школа общественного здравоохранения, Университет Сямынь, г. Сямынь, Китай

Эффективность препаратов прогестерона в лечении угрожающего выкидыша

Продолжение. Начало на стр. 15.

последовательности, скрытое распределение, ослепление исследования (в отношении участников и персонала), ослепление оценки исходов, неполные данные по исходам, избирательное информирование и другие отклонения [5].

Анализ данных проведен с использованием программ STATA 12.0 и Менеджер ревью 5.3 (Северный Кокрановский центр, Кокрановское сообщество,

в том числе 286 дублирующихся. При прочтении названия и реферата статьи были предварительно отобраны 18 источников [2, 4, 7-22]. При детальном изучении полного текста 10 исследований были исключены [7-11, 13, 16, 17, 20, 21]. Для окончательного анализа были выбраны восемь рандомизированных исследований, включающих 845 беременных женщин с угрозой выкидыша [2, 4, 12, 14, 15, 18, 19, 22].

Результаты трех РКИ были опубликованы в Европейском регионе [15, 18, 19] и пяти РКИ — в Азиатском [2, 4, 14, 22]. Из восьми исследований три были двойными слепыми [15, 18, 19], два — простыми слепыми [2, 4,], одно было открытым [14] и в двух не было информации касательно ослепления [12, 22]. Три исследования включали плацебо-контролируемое лечение [15, 18, 19], а в пяти исследованиях лечение не проводилось [2, 4, 12, 14, 22].

Синтез результатов

Эффективность прогестерона в лечении угрожающего выкидыша

В целом, в метаанализ было включено 845 женщин. Обобщенный анализ первичных исходов (например, случаев выкидыша) представлен на рис. 1. Статистическая гетерогенность среди

беременности (OR=0,49; 95% ДИ 0,33-0,75) в сравнении с микронизированным прогестероном (OR=0,69; 95% ДИ 0,40-1,19). Пероральное применение препарата ассоциировалось с меньшим риском спонтанного аборта (OR=0,55; 95% ДИ 0,38-0,79) в сравнении с интравагинальным использованием (OR=0,58; 95% ДИ 0,28-1,12). Были отмечены интересные результаты при проведении анализа в подгруппе участниц из различных географических регионов.

Применение прогестерона, как микронизированного, так и дидрогестерона достоверно снижало частоту самопроизвольного аборта в Азиатском регионе (OR=0,62; 95% ДИ 0,45-0,85) в сравнении с Европейским (OR=0,75; 95% ДИ 0,37-1,50). При применении микронизированного прогестерона в лечении беременных с угрожающим абортom (в странах Азиатского и Европейского регионов) терапевтический эффект не отмечался (OR=0,62; 95% ДИ 0,45-0,85). Дальнейший анализ результатов показал, что в Европейском регионе не отмечено значимого эффекта ни при пероральном (OR=0,85; 95% ДИ 0,37-1,94), ни при интравагинальном (OR=0,55; 95% ДИ 0,15-2,07) применении микронизированного прогестерона.

В странах Азиатского региона микронизированный прогестерон также не имел эффекта при интравагинальном введении. Однако прием дидрогестерона сопровождался выраженным положительным эффектом (OR=0,49; 95% ДИ 0,33-0,75) по сравнению с плацебо, что также подтверждает наши вышеизложенные выводы о том, что в общем эффект дидрогестерона в лечении угрожающего аборта превосходит таковой микронизированного прогестерона.

Предвзятость публикаций

Визуальная оценка, ранговый корреляционный тест Бегга и регрессионный анализ Эггера не выявили доказательств в пользу предвзятости публикаций среди исследований по применению прогестерона при угрожающем абрте (Бегг, P=0,902; Эггер, P=0,924).

Обсуждение

Угроза выкидыша — достаточно распространенная патология беременности, которая легко диагностируется, но лечение которой является сложной задачей. В течение более чем полувека мы применяли прогестерон и гестагены для лечения угрожающего аборта, не имея сильных доказательств, оправдывающих их применение. В различных метаанализах, изучавших эффективность прогестерона при угрозе выкидыша, были представлены противоречивые результаты. Так, в Кокрановском метаанализе 2011 года [23], включавшем четыре исследования, было показано, что назначение прогестерона при угрозе невынашивания снижает риск потери беременности на 47%. Однако в выводах Кокрановского метаанализа 2013 года [24] отмечалась неэффективность прогестерона, когда объект исследования расширялся и включал в себя беременных с выкидышем. Чтобы выяснить, значима ли роль прогестерона в лечении угрожающего выкидыша, мы провели этот обновленный метаанализ.

В него были включены 8 РКИ, отличных от предыдущих метаанализов

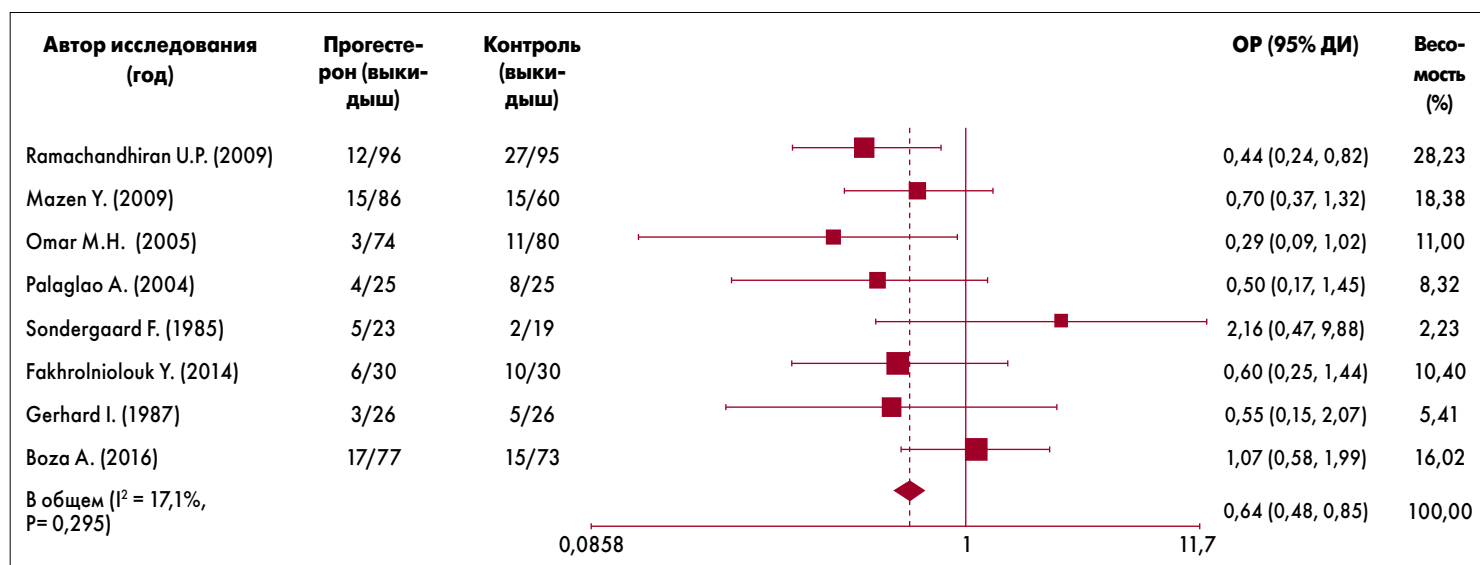


Рис. 1. Назначение прогестерона снижает риск выкидыша. Результаты метаанализа исследований (модель со случайными эффектами), в которых сравнивали исходы в группах, получавших/не получавших прогестерон

2014) [6]. В связи с включением РКИ были использованы анализ модели случайных эффектов и статистический метод Мантеля — Хенцеля. Статистическая гетерогенность между исследованиями оценивалась путем определения I² (Higgins JPT, 2011). Сводные данные были представлены как относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимым считалось значение P<0,05. Отчет по метаанализу был представлен в соответствии с положениями PRISMA [5].

Результаты

В соответствии с заданными поисковыми запросами в общей сложности было найдено 1113 исследований,

Характеристика исследований

В таблице представлены данные по включению, исключению и проводимым вмешательствам для каждого анализируемого исследования, а также исходные данные беременных женщин, включенных в исследование. Участницы четырех исследований получали лечение микронизированным прогестероном [2, 15, 18, 19]. В трех исследованиях беременным назначали дидрогестерон [4, 14]. В одном исследовании пациентки получали дидрогестерон и микронизированный прогестерон [22]. В двух исследованиях препарат применялся интравагинально [2, 18], в пяти — перорально [2, 4, 12, 14, 19] и в одном — перорально и интравагинально [22].

исследований была низкой (I²=17%), что свидетельствует о том, что наши данные являются приемлемыми для метаанализа. Обобщенные данные восьми исследований показали, что у беременных с угрозой выкидыша, которых рандомизировали в группу приема прогестерона, риск потери беременности был меньшим (OR=0,64; 95% ДИ 0,48-0,85) в сравнении с теми, кто получал плацебо или не получал лечения.

Анализ по подгруппам

В целях получения более точных результатов мы провели более детальный анализ по отдельным подгруппам (рис. 2). Прием дидрогестерона сопровождался меньшим риском потери

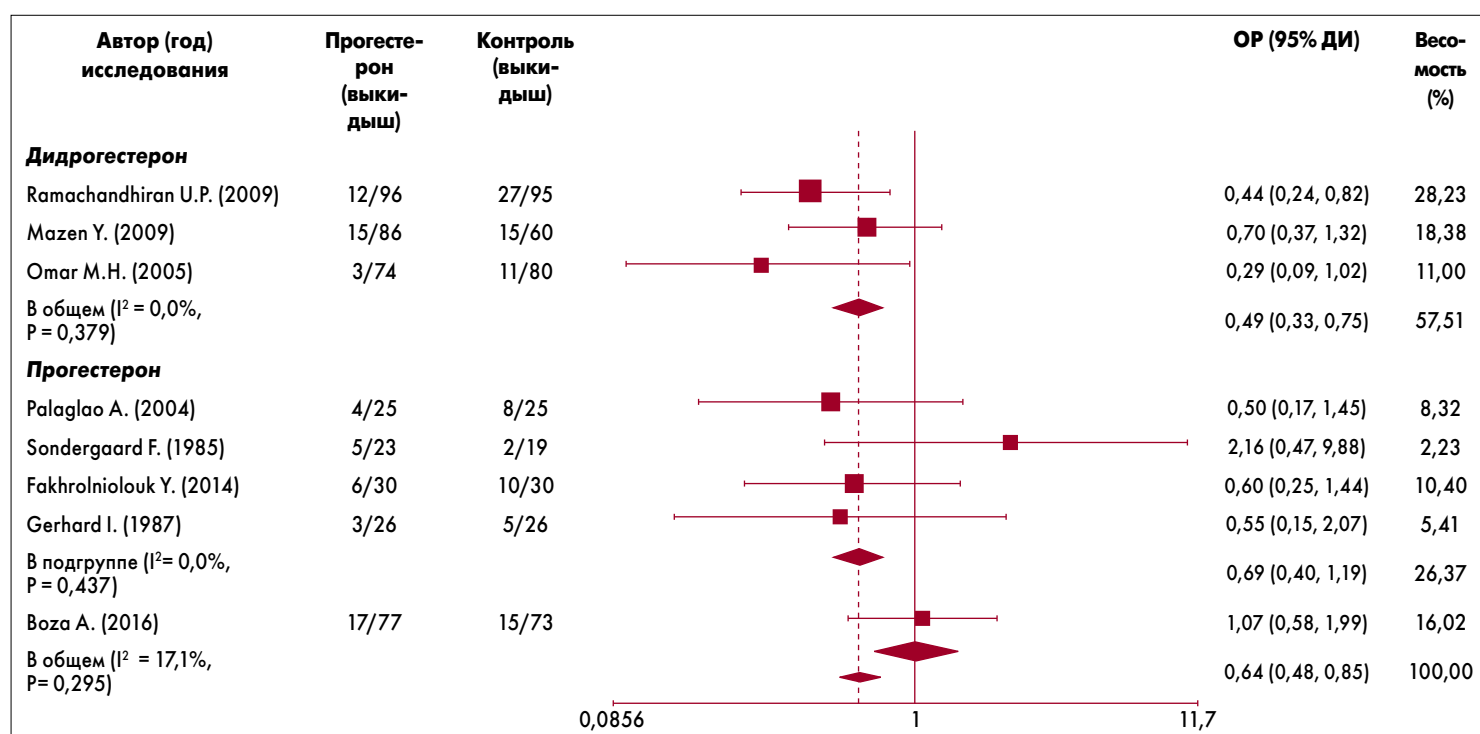


Рис. 2. Анализ по подгруппам: сравнительная эффективность дидрогестерона и микронизированного прогестерона в лечении угрожающего выкидыша;

Продолжение на стр. 18.

С.-с. Ван¹, Ц. Ло², В. Бай¹, ¹Кафедра акушерства и гинекологии Столичного медицинского университета, клиника Шиджитан, г. Пекин, ²Главная Государственная лаборатория молекулярной вакцинологии и молекулярной диагностики, Школа общественного здравоохранения, Университет Сямынь, г. Сямынь, Китай

Эффективность препаратов прогестерона в лечении угрожающего выкидыша

Продолжение. Начало на стр. 15.

(большинство из них включали данные, опубликованные 60 лет назад) [23-25]. Это позволило оценить более новые исследования и данные, а также принять во внимание более надежные выводы об эффективности. Результаты продемонстрировали, что назначение прогестерона женщинам с угрозой выкидыша ассоциировалось с меньшим риском потери плода (ОР=0,64; 95% ДИ 0,48-0,85), что соотносится с предыдущим Кокрановским системным обзором, опубликованным в 2011 году (ОР=0,35; 95% ДИ 0,35-0,79) [23].

При нормальной беременности прогестерон стимулирует продукцию лимфоцитами прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ). Это предотвращает иммунологическую реакцию в отношении плода, изменяя цитокиновый баланс от Th1 в сторону преобладания Т-хелперов 2-го типа (Th2), что приводит к снижению активности естественных Т-киллеров и обеспечивает таким образом защитную иммуномодуляцию [26, 27].

Согласно результатам клинических исследований, включенных в метаанализ, прогестерон существенно снижал частоту выкидышей — на 36% в сравнении с контролем. Этот факт является достаточно серьезным основанием для назначения данного препарата в качестве эмпирического лечения при угрозе аборта.

В клинической практике обычно используют два типа препаратов прогестерона: микронизированный и дидрогестерон. В нашем анализе по подгруппам лечение дидрогестероном

сопровождалось достоверным снижением (ОР=0,49; 95% ДИ 0,33-0,75) частоты выкидышей в сравнении с микронизированным прогестероном (ОР=0,69; 95% ДИ 0,40-1,19). Механизм защитного действия дидрогестерона при невынашивании был доказан в исследованиях на мышах и у людей. В условиях эксперимента на мышах под действием дидрогестерона происходило повышение процентного содержания рецепторов натуральных киллеров (NK-1R⁺), в результате чего снижался уровень Th1 и увеличивалось содержание цитокинов Th2. В конечном итоге данные изменения сопровождались протективным эффектом при угрозе невынашивания [28].

Исследование с участием 27 пациенток с угрозой выкидыша и 16 — со здоровой беременностью выявило, что дидрогестерон проявляет защитные эффекты: повышение уровня ПИБФ и увеличение продукции противовоспалительных цитокинов [29].

Влияние на процессы синтеза оксида азота — это другой возможный механизм действия дидрогестерона, повышающий выживаемость эмбриона. Под действием дидрогестерона, в дополнение к его токолитическому эффекту на миометрий, может улучшаться кровоток и насыщение кислородом [30, 31]. Эффективность дидрогестерона также была отмечена в предыдущем систематическом обзоре (ОР=0,47; 95% ДИ=0,31-0,7), и, таким образом, наши выводы подкрепили достоверность более ранних результатов [25].

Более того, анализ по подгруппам показал, что в странах Европейского

региона микронизированный прогестерон не эффективен при пероральном применении (ОР=0,85; 95% ДИ 0,37-1,94), так же как и при интравaginaльном (ОР=0,55; 95% ДИ 0,15-2,07). Хотя только в одной статье в Азиатском регионе были представлены результаты лечения микронизированным прогестероном, авторы также склоняются к выводу о том, что он не оказывает значимого эффекта. Это может быть обусловлено особенностями процессов метаболизма микронизированного прогестерона, который мгновенно метаболизируется в печени и, как результат, характеризуется низкой биодоступностью.

Учитывая возможное влияние этнических факторов на действие препаратов, мы также провели анализ подгрупп в различных регионах. Применение обоих типов прогестерона (микронизированный и дидрогестерон) в странах Азиатского региона сопровождалось более низким риском (ОР=0,62; 95% ДИ 0,45-0,85), чем в Европейском регионе (ОР=0,75; 95% ДИ 0,37-1,50). Возможная причина этого, скорее всего, объясняется географическими различиями или этническим происхождением, что отражено в исследовании Schweikert et al. [32]. Авторы высказали предположение, что редко встречающийся аллель рецептора прогестерона может быть ассоциирован с повторными случаями невынашивания беременности, внося таким образом определенный вклад в мультифакторность данной патологии. Однако, учитывая, что во включенных в метаанализ исследованиях из Азиатского региона применяли в основном дидрогестерон, а в Европейском регионе выборка по применению микронизированного прогестерона была относительно малой, мы все еще не можем утверждать, что эффекты прогестерона имеют этнические различия, поскольку это требует большей выборки и мультицентровых исследований в будущем.

Ограничения нашего исследования соответствуют ограничениям включенных РКИ. В проведенном нами метаанализе только три включенных исследования были двойными слепыми [15, 18, 19], а остальные являлись либо простыми слепыми, либо без детализации метода, что обуславливало риск погрешности.

Как известно, возраст матери и срок гестации — важнейшие факторы, которые следует учитывать при проведении таких исследований. Неоднородность сравниваемых групп по этим показателям может быть причиной различного ответа на прогестерон. Хотя оба эти фактора учитывались в исследованиях, к сожалению, участницы не были разделены на соответствующие группы. Кроме того, при проведении поиска в базах данных нами обнаружены исследования, в которых применяли прогестерон или дидрогестерон, без каких-либо упоминаний о других гестагенах.

Результаты проведенного метаанализа позволяют сделать вывод о том, что применение препаратов прогестерона эффективно в лечении угрожающего выкидыша. При этом действие дидрогестерона превосходит микронизированный прогестерон. Однако остается до конца не выясненным вопрос о наличии связи между эффективностью прогестерона и расовой принадлежностью. Учитывая небольшое количество включенных РКИ и трудности, связанные с дизайном исследований по угрозе выкидыша, необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством участниц и исследовательских центров.

Список литературы находится в редакции.

Xiao-xue Wang, Qing Luo, Wen-pei Bai. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019

Печатается с сокращениями.



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



Дуфастон®

дидрогестерон

БУДУЩЕЕ СТАНДАРТОВ В ПОДДЕРЖКЕ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ ВРТ^{1,2}

Дуфастон® повышал частоту
наступления беременности[§]
и живорождения*

в сравнении с микронизированным
прогестероном³

№1
БРЕНД В МИРЕ
для терапии прогестероновой
недостаточности⁴



§ подтвержденную на 12 нед беременности

*на 4,7% и 4,9% соответственно в исследовании наименьшей эффективности
ЛФ- лютеиновая фаза; ВРТ- вспомогательные репродуктивные технологии

Краткая информация о препарате Дуфастон®.

Регистрационное удостоверение МЗ Украины: UA/3074/01/01 от 16.08.2017, действительно бессрочно. **Состав.** 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания.** Нерегулярные менструальные циклы; эндометриоз; дисменорея; бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью; поддержка лютеиновой фазы при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); угрожающий и привычный выкидыш, связанный с прогестероновой недостаточностью. Дуфастон® можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы; при дисфункциональных маточных кровотечениях; при вторичной аменорее. **Противопоказания.** Недиagnostированное вагинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, в случае, если показатели функции печени не нормализовались; следует учитывать противопоказания для эстрогенов, при их применении в сочетании с прогестагенами, такими как дидрогестерон; установленная повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (например менингиома). Лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован аборт/выкидыш. **Способ применения и дозы.** **Нерегулярные менструальные циклы.** Длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в сутки с 11-го по 25-й день цикла. **Эндометриоз.** От 1 до 3 таблеток Дуфастон® в сутки с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно в течение всего цикла. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует распределить равномерно в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения. **Дисменорея.** От 1 до 2 таблеток Дуфастон® в сутки с 5-го по 25-й день цикла. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует распределить равномерно в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения. **Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью.** 1 таблетка Дуфастон® в сутки с 14-го по 25-й день цикла. Это лечение следует продолжить в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первых месяцев беременности в тех же дозах, как и для привычного аборта. **Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)** 1 таблетка Дуфастон® 3 раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают со дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель, если беременность подтверждается. **Угроза аборта.** Начальная доза: 4 таблетки Дуфастон® сразу, затем по 1 таблетке Дуфастон® каждые 8 часов. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует равномерно распределить в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку Дуфастон® каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранять в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшить. Если симптомы появляются снова, лечение должно быть немедленно возобновлено с дозировкой, которая оказалась эффективной. **Привычный аборт.** Лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в сутки до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, лечение следует продолжить, как это описано в случае угрозы аборта. **Дисфункциональные маточные кровотечения.** 2 таблетки Дуфастон® в сутки в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. Через несколько дней после окончания такого лечения появится кровотечение отмены. С целью профилактики кровотечения Дуфастон® назначать по 1 таблетке в сутки с 11-го по 25-й день цикла. В случае кистозной геморрагической метропатии назначать 1 таблетку Дуфастон® в сутки с 11-го по 25-й день цикла. В некоторых случаях может оказаться необходимым назначение эстрогена в течение первой половины цикла. Через несколько дней после прекращения такого лечения появится кровотечение отмены. Такое лечение следует продолжить в течение нескольких циклов. **Вторичная аменорея.** Для лечения одновременно необходимо назначить эстроген. Эстроген назначить с 1-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в сутки. Для создания предпосылок для последующих циклов терапии начинать на 5-й день после начала кровотечения путем назначения эстрогенов (с 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг назначать с 11-го по 25-й день. **Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы.** В течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами принимать только эстроген в течение первых 14 дней, и в течение последующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. В случае дозирования 10 мг дидрогестерона 2 раза в сутки прием таблеток следует распределить в течение суток. Кровотечение отмены обычно возникает при применении дидрогестерона. **Побочные реакции.** При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: мигрень/головная боль, тошнота, менструальные расстройства и боль/чувствительность молочных желез*. *Полный перечень побочных реакций представлен в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Дуфастон® от 20.09.2017. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Дидрогестерон можно применять в период беременности по четким показаниям. Не следует принимать Дуфастон® в период кормления грудью. **Дети.** Из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности применения Дуфастон® детям не рекомендуется назначать препарат этой категории пациентов. **Особенности применения.** В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить и проверить в период лечения жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается и эмбрион живой. Если любое из указанных ниже нарушений возникает впервые или ухудшается во время применения препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; возникновение венозной тромбоэмболии. **Упаковка.** По 14, или 20, или 28 таблеток в блистере; по 1 блистеру в картонной коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. Полная информация о препарате находится в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Дуфастон® от 20.09.2017.

Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

1. Griesinger G., Fertility and Sterility® Vol. 109, No. 5, May 2018, 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон®, 3. H. Tournaye H., Hum Reprod 2017; 32 (5): 1019–1027, 4. Internal calculations by Abbott based on IQVIA Database, Analytics Link MAT12 2017.

**Женщина
ПРЕЖДЕ ВСЕГО**

За дополнительной информацией Вы можете обратиться
в представительство компании «Абботт Лабораториз ГмБх» в Украине:
01010, Киев, ул.Московская 32/2, 7 этаж, тел. +380444986080, факс: +380444986081

Abbott
UADUSTO180177