



ПРОГЕСТИНЫ

Практические вопросы применения

Анна Владимировна Зайченко

д. мед. н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии ИПКСФ Национального фармацевтического университета (г. Харьков)

Дифференцированные подходы к выбору и применению прогестинов определяются физико-химическими, биофармацевтическими, фармакологическими (селективность), фармакокинетическими свойствами препарата.

Принципы рационального выбора препарата для лечения являются основополагающими для достижения успеха наиболее эффективным и безопасным путем. При этом немаловажным является вопрос происхождения лекарственного препарата и особенности его технологии в процессе производства.

Выбор препарата

Одной из главных характеристик применяемого препарата является показатель биодоступности. К сожалению, натуральный прогестерон в кристаллической форме практически не абсорбируется при введении пероральным способом. Связано это с тем, что метаболизм такого прогестерона начинается сразу при его попадании в желудочно-кишечный тракт. Пероральные формы прогестерона подвергаются ряду последовательных этапов метаболических превращений в стенке тонкой кишки и в печени. Еще 80 лет тому назад стало известно, что прогестерон очень быстро (период полураспада – 40 мин.) метаболизируется в организ-

ме человека. Таким образом, получение препаратов прогестерона путем прямой экстракции из животного сырья принесло только разочарование. В связи с этим ученые продолжили поиск новых прогестинов с высокой биодоступностью, эффективных при пероральном введении. Было предложено большое количество синтетических производных прогестерона, однако такой существенный недостаток как плохая переносимость (андрогенизация; задержка жидкости в организме; изменение уровня липопротеинов высокой плотности; головная боль; нарушения настроения; достаточно высокая вероятность тератогенного действия) ограничивал их применение.

В настоящее время все препараты прогестерона, представленные на фармацевтическом рынке, получают полусинтетическим методом из диосгенина растительного происхождения, с последующими химическими и технологическими преобразованиями (микронизация, УФ-облучение и др.). Но добившись таким путем хорошего всасывания и получения терапевтического эффекта, ученые не смогли убрать дополнительные нежелательные эффекты прогестерона, которые при высоких дозах, применяемых в клинической практике, могут стать побочными (токсическими) эффектами. Поэтому возникла клиническая по-

Внедрение препаратов прогестерона в клиническую практику стало одним из важнейших достижений фармакологии XX века. В этой статье мы поговорим о принципах рационального выбора, фармакодинамике, фармакокинетике и профилактике побочных реакций при назначении прогестагенных лекарственных препаратов (прогестинов)

требность найти оптимальный путь создания препарата, подобного прогестерону, но обладающего высокой биодоступностью и исключительно гестагенным действием. И такой путь был найден! В 1950 г. впервые был синтезирован дидрогестерон (Дуфастон®). Сырьем для его синтеза послужили соя и ямс.

Соя/Ямс → Диосгенин → Прогестерон → УФ-облучение → Дидрогестерон

Мы чуть позже вернемся к тому, какие преимущества дает клиницисту высокая биодоступность для гестагенного действия, а пока рассмотрим, какие есть гестагены, и какие критерии нам помогут определиться с оптимальным выбором.

Достижение максимального эффекта в лечении при минимальном нежелательном системном воздействии прогестагенов на организм всецело зависит от правильного выбора препарата, оптимальной дозы и режима его введения в каждом конкретном случае. Для пациентки и лечащего врача очень важно, наряду с терапевтическим эффектом, отсутствие побочных эффектов, что обусловлено особенностями химической структуры и степенью избирательности (селективности) препарата.

Классификация прогестинов

В арсенале современного врача имеется большой выбор препаратов, обладающих прогестагенным действием, но все они различаются химической структурой и особенностями биологических эффектов. Спектр прогестагенов, применяющихся в клинической практике, можно разделить на три группы: природные, которые по химической структуре идентичны эндогенному прогестерону, ретропрогестерон (дидрогестерон) и синтетические препараты.

Препараты прогестерона выпускаются в форме мазей, гелей и инъекций для

Табл. 1. Биологические эффекты прогестагенов (по Neumann и Duestenberg, 1998)

Биологические эффекты	Прогестерон	Дидрогестерон	NE	LN	G	DG	CA	МПА
Эндометриальный	+	+	+	+	+	+	+	+
Антигонадотропный	+	-	+	+	+	+	+	+
Антиэстрогенный	+	+	+	+	+	-	+	+
Эстрогенный	-	-	+	-	-	-	-	-
Феминизация	-	-	-	-	-	+	+	+-
Антиандрогенный	+-	-	-	-	-	+	+	-
Анаболический	-	-	+	+	+	-	-	+-
Вирилизация	-	-	+	+	+	-	-	+
Глюкокортикоидный	+	-	-	-	+	-	+	+
Антиминералкортикоидный	+	-	-	-	+	-	-	-

Сокращения: P – прогестерон, D – дидрогестерон, NE – норэтистерон, LN – левоноргестрел, G – дезогестрел, DG – диеногест, CA – ципротерона ацетат, МПА – медроксипрогестерона ацетат.

парентерального применения, а также в форме капсул для перорального и интравагинального применения. Современные технологии получения препаратов такого прогестерона включают экстракцию из растительного сырья (ямс, соя, батат и др.) с последующей фармацевтической технологической «доработкой».

Дуфастон (ретропрогестерон) является стереоизомером прогестерона. Его молекулярная структура практически идентична структуре природного прогестерона, при этом имеет уникальные особенности, которые делают его фармакологически активным прогестагеном, эффективно «работают» при пероральном применении. Небольшие различия в стереоизомерии структуры дают клиницисту такие важные преимущества как устойчивость при пероральном применении, хорошее всасывание, метаболическую стабильность, быстрое наступление эффекта и его удержание на более длительное время, чем при применении обычного прогестерона, и отсутствие побочных эффектов, вызванных взаимодействием с эстрогенными, андрогенными и минералокортикоидными рецепторами.

Синтетические прогестагены, относящиеся к третьей группе, делятся на структурно сходные прогестерону и структурно сходные тестостерону.

Среди структурно сходных прогестерону можно выделить прегнановые производные. Они бывают ацетилированные, такие как медроксипрогестерона ацетат, и неацетилированные. Среди непрегановых производных – демегестон, промегестон, номегестрола ацетат.

Классификация структурно сходных тестостерону прогестагенов включает этилированные, эстрогеновые производные (примолютнор, норэтинодрел), гонановые производные (левоноргестрел, дезогестрел), неэтилированные (диеногест).

В гинекологии может в разной степени использоваться весь этот спектр гестагенов, в акушерстве же нашли применение

все всего два — прогестерон, идентичный эндогенному по строению молекулы, и его стереоизомер, ретропрогестерон — дидрогестерон (Дуфастон®).

Дискуссия относительно «натуральности» прогестинов с позиции современных научных взглядов и фармацевтических технологий считается исчерпанной, ведь растительное сырье подвергается обработке в условиях производства. Мировая фармацевтика идет по пути разработки и внедрения полусинтетических и синтетических препаратов прогестерона и его аналогов. При этом независимо от особенности технологии производства главным остается степень очистки, физико-химические, биофармацевтические свойства, и особо важное место занимает селективность гестагена. Все эти факторы обеспечивают комплекс фармакокинетических, фармакологических свойств и побочных эффектов препаратов прогестерона.

Фармакология прогестинов

Селективность — свойство лекарственного препарата избирательно взаимодействовать со специфическими прогестероновыми рецепторами — определяет эффективность прогестина. Способность препарата связываться другими стероидными рецепторами — андрогеновыми, эстрогеновыми, кортизоловыми, альдостероновыми, а также влияние на энзимы, участвующие в метаболизме стероидов, определяет спектр побочных реакций прогестина, т. е. безопасность.

Поговорим подробнее про селективность и почему она так важна для гестагена. Как видно из табл. 1, спектр биологических эффектов весьма велик. Чем менее селективен (избирателен) препарат, тем больше комбинаций побочных эффектов он может дать. Именно комбинации этих эффектов могут обуславливать побочные эффекты прогестинов (ПЭ).

Как предотвратить ПЭ в процессе терапии?

Профилактика побочных эффектов

Поскольку гестагены обычно назначаются более-менее длительными курсами, следует обязательно учитывать имеющиеся противопоказания, встречающиеся побочные явления, своевременно обеспечивая их устранение, медикаментозную и алиментарную коррекцию.

Широко применяя гестагены в последние годы, клиницисты встретились с развитием патологического симптомокомплекса, возникающего при длительном применении или передозировке прогестинов и описанного в литературе, как синдром непереносимости гестагенов (СНГ). Этот синдром включает психопатологический, метаболический и физикальный компоненты, обусловленные системным действием различных гестагенов или их метаболитов на организм женщины.

Психопатологический компонент СНГ обусловлен особенностями метаболизма гестагенов в ЦНС. Метаболиты препаратов прогестерона прегнанолон и его сульфат являются антагонистами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), излишняя блокада которых вызывает полиморфизм проявлений СНГ. Кроме воздействия на рецепторы, прегнанолон повышает активность ферментов, ингибирующих катехоламины (норадреналин, адреналин и дофамин), индоламини (серотонин) и увеличивает обратный захват серотонина. Этим объясняются депрессивные состояния, развивающиеся на фоне применения некоторых прогестагенов. Целесообразная альтернатива — применение дидрогестерона (Дуфастона), не имеющего такого метаболита, и, соответственно, не обладающего действием на ЦНС.

Чаще побочные эффекты прогестагенов отмечаются при длительном применении достаточно высоких доз препаратов. Очень чувствительны к ПЭ гестагенов пациентки с нарушениями липидного обмена, сахарным диабетом, ожирением,

а также при повышенном риске развития этой патологии. Именно для этой категории больных особенно важен тщательный выбор типа прогестагена, его оптимального дозирования и длительности лечения, т. е. показан препарат, не влияющий на липидный метаболизм и метаболизм углеводов, такой как дидрогестерон.

"Видимые" побочные эффекты прогестагенов, такие как себорея, акне, алопеция, связаны с их андрогенным действием за счет связывания с андрогенными рецепторами. Минералокортикоидные эффекты прогестагенов проявляются периферическими отеками, прибавкой массы тела, метеоризмом, мигренью. Опять же, альтернативой может стать дидрогестерон (Дуфастон®), не обладающий андрогенным влиянием.

Поэтому научные исследования, направленные на поиск путей преодоления СНГ, развивались в двух направлениях:

1. Применение препарата с максимально селективным прогестероновым действием, таких как дидрогестерон.
2. Использование новых путей введения гормональных препаратов, в частности, вагинального, что может уменьшить системное влияние на организм.

Кроме высокой селективности, позволяющей избежать множества побочных эффектов и добиться большей эффективности терапии, важны также и пути введения препарата, особенности его применения. Режимы, схемы применения и пути введения различных прогестинов определяются биологическими эффектами различных доз препаратов.

Для примера рассмотрим преимущества и недостатки существующих путей введения препаратов прогестерона, идентичных эндогенному.

Внутримышечное введение

Главное преимущество внутримышечного пути введения прогестерона (масляный р-р для инъекций) — это относительно высокая биодоступность. Недостатки данного пути — риск возникновения постинъекционных осложнений, дополнительное использование персонала, травматичность, нежелательные реакции (выраженная седация).

Интравагинальный путь введения

Этот путь для микронизированного прогестерона выгоднее перорального его применения вследствие снижения печеночного метаболизма, но только при условии применения невысоких доз. Однако возможно раздражающее действие на слизистую влагалища, приводящее к изменению его биоценоза, что мо-

жет быть неблагоприятно для беременной женщины из-за риска инфекционных осложнений. Также для данного пути введения характерна большая вариабельность индивидуальных значений концентрации активного вещества как в плазме крови, так и в органе-мишени, что влияет на ожидаемый эффект. Например, микронизированный прогестерон, по данным *Bulletti C. et al. (Hum. reprod., 1997)* проникает в матку на протяжении 4–5 часов, а спустя 5 часов его концентрация уменьшается, при этом, по мнению авторов, «прогестерон, вводимый вагинально, аккумулируется в матке непропорционально в сравнении с пероральным приемом».

Пероральный прием

Этот вариант (ципротерона ацетат, МПА) удобен в применении, эффективен за счет большой всасывающей способности тонкого кишечника. Для указанных препаратов характерны побочные эффекты, связанные с дополнительной стероидной активностью. Последнее не относится к селективному прогестину — дидрогестерону.

Анализируя особенности фармакологии различных гестагенов, можно прийти к выводу, что **оптимальный гестаген с точки зрения фармаколога должен отвечать таким критериям: исключительная селективность в сочетании с пероральным приемом.** Именно это обеспечит высокую биодоступность, прогнозируемую стабильную концентрацию в крови, удобство применения и высокий комплайенс пациенток.

Дидрогестерон — высокоселективный прогестин

Почему так важна и ценна селективность для любого лекарственного препарата? Потому что «селективность» = «безопасность»: чем выше селективность препарата, тем меньше следует ожидать побочных эффектов в ходе его приема. При использовании же препаратов у беременных селективность приобретает особое, нетривиальное значение. Образно можно сказать, что Дуфастон® имеет единственный «ключик» (см. рис. 1) для взаимодействия только с рецепторами прогестерона, а препараты прогестерона, включая микронизированный, целых три «ключа» — помимо сродства к рецепторам прогестерона, еще два — к минерало- и глюкокортикоидным.

Поэтому гестаген с высокой селективностью в виде связывания только с одним видом стероидных рецепторов, и полное отсутствие связывания с остальными — это оптимальный

профиль безопасности. Именно таким гестагеном является дидрогестерон (Дуфастон®).

Как мы уже упоминали выше, дидрогестерон — стереоизомер прогестерона — был получен в 1950 году в результате ультрафиолетового облучения прогестерона в течение 9 месяцев, как бы повторяя срок физиологической беременности.



Рис. 1.

Если молекула прогестерона почти полностью «плоская», то молекула ретропрогестерона Дуфастона изогнута за счет изменения положения метиловой группы на атоме углерода 10 из β-положения в α-положение, и водорода на атоме углерода C9 из положения α в положение β. Также существует дополнительная двойная связь между C6 и C7. В результате метаболизма образуется фармакологически активный метаболит, обладающий исключительно прогестагенной активностью. Этот метаболит, 20-дигидродидрогестерон, обладает в 20 раз более высокой прогестагенной активностью, чем прогестерон, что позволяет существенно снизить, также в 20 раз, используемую для лечения пациенток дозу препарата и избежать значительной стероидной нагрузки на печень.

В отличие от дидрогестерона, микронизированный прогестерон не обладает селективностью. Высокие дозы прогестерона (более 600 мг в сутки) оказывают побочное действие из-за большого количества метаболитов, что делает возможным возникновение отечного синдрома, гестозов, гестационного диабета, внутрипеченочного холестаза. Например, основной метаболит прогестерона, аллопрегненолон, обладает нежелательным воздействием на ЦНС, описанным выше. А 11-дезоксикортикостерон вызывает отеки, головную боль, повышает АД, снижает диурез. Сам же прогестерон снижает толерантность материнских тканей к глюкозе, стимулирует глюконеогенез и является антагонистом инсулина, тем самым провоцируя возникновение гестационного диабета. Прогестерон может вызвать закупорку желчевыводящих

каналцев и некроз гепатоцитов, что приводит к холестатическому гепатиту беременных. Также высокие дозы прогестерона могут привести к повышению печеночных ферментов, что особо нежелательно в условиях беременности, когда печень будущей матери трудится за двоих (J. L. Benifla et al. *Contracept. Fert. Sexo*—1997)

Дидрогестерон (Дуфастон®) среди всех прогестинов, показанных при беременности, обладает самым высоким сродством к прогестероновым рецепторам, что повышает эффективность препарата, особенно у пациенток, имеющих на момент проведения лечения сниженную чувствительность прогестероновых рецепторов.

Т. к. дидрогестерон не обладает кортикоидным и андрогенным действием, то у этого препарата отсутствует маскулинизирующий эффект на плод женского пола и антиандрогенный эффект на плод мужского пола. Отсутствие связи у дидрогестерона с андрогенными, глюкокортикоидными, минералокортикоидными рецепторами обуславливает отсутствие у этого препарата целой группы нежелательных реакций.

Какие еще преимущества дает клиницисту малая терапевтическая доза дидрогестерона? Она не подавляет овуляцию: сохраняет двухфазный характер динамики базальной температуры тела; в ходе ряда исследований продемонстрировано нормальное повышение концентрации эстрогена и прегнандиола, характерное при овуляции; по данным биопсии описаны характерные гистологические признаки овуляции; при лапароскопии подтверждено формирование желтого тела. Это его уникальное отличие как от аналогов прогестерона, так и от синтетических гестагенов.

Еще одно отличительное фармакологическое свойство дидрогестерона – доказанный иммуномодулирующий эффект. В многочисленных исследованиях было показано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки вырабатывают особое соединение, прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который, воздействуя на иммунные клетки в эндометрии, способствует нормализации иммунных взаимоотношений мать–плод. В противном случае происходит активация киллерных клеток, увеличение продукции провоспалительных цитокинов и активация локальной тромбофилии. Это ведет к образованию микротромбозов в хорионе, его отслойкам, формированию ретрохориальных гематом и развитию плацентарной недостаточности, если

беременность не прерывается. Ранние потери беременности в большинстве наблюдений являются иммунообусловленными, поэтому применение Дуфастона является не только оправданным, но крайне необходимым компонентом терапии при риске потери беременности.

Все же фармакологические уникальные свойства препарата – это всего лишь предпосылка для его возможной клинической эффективности. Давайте посмотрим, сдержал ли Дуфастон «обещание» в виде доказательств эффективности и безопасности в предотвращении потери беременности, обусловленной дефицитом прогестерона.

В 2012 году проф. Говардом Карпом (Израиль) был проведен метаанализ исследований по применению дидрогестерона при невынашивании беременности, соответствующий самым высоким требованиям уровня доказательности I (A). Целью этого систематического обзора было определить, снижает ли пероральный прогестаген дидрогестерон частоту невынашивания беременности у женщин с угрозой прерывания беременности.

По базам данных Medline, Embase и Ovid Medline был проведен компьютерный поиск оригинальных работ, в которых упоминались бы препарат «Дуфастон» или «дидрогестерон». Была найдена 21 публикация о терапии дидрогестероном у 1380 пациенток.

Результаты этого систематического обзора показывают, что применение дидрогестерона на 47% снижает вероятность прерывания беременности по сравнению со стандартным лечением и обеспечивает абсолютное снижение частоты спонтанных аборт на 11%.

Также по всем найденным исследованиям анализировалась безопасность Дуфастона. Данные дальнейшего наблюдения 1380 пациенток говорят о том, что частота побочных эффектов, в том числе врожденных пороков, минимальна.

Очень важны данные исследования Башмаковой Н. В. (2004 г.), которые позволили оценить, как раннее назначение Дуфастона при угрозе аборта влияет на более поздние исходы, т. е. прогноз. У пациенток, применявших дидрогестерон в I триместре в комплексной терапии, по сравнению с контрольной группой, отмечено:

- снижение частоты развития хронической фетоплацентарной недостаточности в 2 раза (40% и 77,3%);

- менее тяжелое течение гестоза (количество пациенток с тяжелым течением в 2,3 раза ниже по сравнению с контрольной группой (3,9 и 8,6%);
- кроме того, применение Дуфастона в ранних сроках позволило снизить риск такого грозного осложнения как преждевременные роды два раза (10,4% и 20%, соответственно).

Таким образом, дидрогестерон (Дуфастон®) имеет ряд фармакологических и клинических преимуществ по сравнению с другими препаратами прогестерона:

- хороший профиль безопасности применения, обусловленный высочайшей селективностью препарата, который дает возможность использовать более низкие дозы;
- доказанная клиническая эффективность и безопасность в сохранении беременности при угрозе ее прерывания;
- пероральный способ приема, повышающий комплаенс пациенток;

Дидрогестерон применяется в акушерской практике при следующих состояниях:

- привычная потеря беременности, обусловленная неполноценной лютеиновой фазой гормонального геза;
- привычная потеря беременности, обусловленная наличием хронического эндометрита;
- при невынашивании беременности, обусловленной тромбозом;
- угроза прерывания беременности с наличием ретрохориальной гематомы;
- аллоиммунные нарушения как причина ранних потерь беременности.

Итак, мы пришли к выводу, что исходя из принципов рационального выбора, фармакодинамики, фармакокинетики и профилактики побочных реакций, при назначении прогестинов нужно учитывать именно высокую селективность препарата, обеспечивающую исключительно прогестагенный эффект.

Путем многочисленных исследований препарат, соответствующий всем этим требованиям, был найден. Дидрогестерон является вершиной эволюции гестагенов как эффективный и одновременно обладающий оптимальным профилем безопасности и переносимости препарат.

В следующей, заключительной, статье цикла мы рассмотрим вопросы рационального использования препаратов прогестинов при заместительной гормональной терапии.

Больше шансов сохранить беременность при угрозе прерывания*, чем в случае использования вагинального прогестерона¹⁻³

* угрожающий аборт и привычное невынашивание при доказанной прогестероновой недостаточности

Показания⁴:

- угрожающий и привычный аборт, связанный с прогестероновой недостаточностью
- бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью
- нерегулярные менструальные циклы
- дисменорея
- эндометриоз
- 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

Краткая информация о препарате Дуфастон®

Р^У в Украине: UA/3074/01/01 от 14.12.2012. **Состав.** 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона. **Код АТС.** G03D B01. Гормоны половых желез и препараты, которые применяются при патологии половой системы. Производные прегнадиена. Гестагены. **Применение в период беременности и кормления грудью.** Более 9 миллионов беременных женщин принимали дидрогестерон. До сих пор не обнаружено доказательств вредного воздействия дидрогестерона при применении в период беременности. Не следует принимать Дуфастон® во время кормления ребенка грудью. **Особенности применения.** В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается. Перед началом применения дидрогестерона для лечения патологического кровотечения следует выяснить причину кровотечения. В первые месяцы лечения могут возникать прерывные кровотечения или кровянистые выделения. Если любое из следующих нарушений происходит 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; появление венозной тромбоэмболии. **Дети.** Не рекомендуется назначать препарат детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что дидрогестерон и его основной метаболит дигидродидрогестерон могут метаболизироваться изоферментами цитохрома P 450. Поэтому метаболизм дидрогестерона может ускоряться при одновременной терапии с антиконвульсантами (фенобарбитал, фенитрин, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренц) и фитопрепаратами, содержащими зверобой. **Способ применения и дозы.** Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы: в течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами эстроген принимать самостоятельно в течение первых 14 дней, и в течение следующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. Дисфункциональные маточные кровотечения: 2 таблетки Дуфастон® в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дуфастон® назначается по 1 таблетке в день с 11-го по 25-й день цикла. При кистозной геморрагической метропатии назначать 1 таблетку Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Вторичная аменорея: для лечения одновременно необходимо назначить эстроген с 11-го по 25-й день цикла, в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в день. Нерегулярные менструальные циклы: длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Эндометриоз: от 1 до 3 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. **Дисменорея:** от 1 до 2 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью: 1 таблетка Дуфастон® в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжать лечение в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного аборта. Угроза аборта: начальная доза – 4 таблетки Дуфастон®, затем по 1 таблетке каждые 8 часов. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшить. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозированной, которая оказалась эффективной. Привычный аборт: лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в день до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжить, как это описано в случае угрозы аборта. **Противопоказания.** Недиагностированное вагинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; применение эстрогенов в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; установленная гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые новообразования, зависящие от половых гормонов. **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, боль/чувствительность молочных желез и другие (см. в полной инструкции по медицинскому применению). **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону + 380 44 498 60 80 (круглосуточно).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

1. Pelinescu-Oniciu D. *Gynecological Endocrinology*, 2007; 23(S1): 77-81. 2. Wahabi HA. *Progestogen for treating threatened miscarriage (Review)*, 2011; The Cochrane Library, Issue 12. 3. B.N. Chakravarty, *Oxford Journals, Human Reproduction*, Vol.27, Issue suppl. 2. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон®.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, Киев, ул. Жиланская, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

PR-UA-DUP-61(12/13)

Дуфастон®

дидрогестерон

