



ТЕРАПИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

МНОГОЦЕНТРОВОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*

Н.М. ПОДЗОЛКОВА

д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ, г. Москва

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев
ORCID: 0000-0002-5498-4143

А.М. ДОЩАНОВА

д. мед. н., профессор, главный внештатный гинеколог-эндокринолог Минздрава Республики Казахстан, г. Астана

Г.З. ЕШИМБЕТОВА

д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Ташкентского института последипломного медицинского образования, г. Ташкент

К. ПЕКСМАН-ФЕЙС

Abbott GmbH & Co. KG,
Людвигсхафен, Германия
ORCID: 0000-0002-9181-9913

ВВЕДЕНИЕ

Менструальное кровотечение у женщин обычно наступает каждый 28-й день, но продолжительность нормального менструального цикла (МЦ) в норме варьируется от 21 до 35 дней [1]. Согласно опубликованным данным, распространенность аномальных маточных кровотечений (АМК) составляет от 11 до 13% от общей популяции [2], и данное состояние ассоциируется со снижением показателей, характеризующих качество жизни женщин как в физическом, так и психическом аспектах [3]. В терапии нерегулярного МЦ обычно применяются прогестины [1], которые вызывают секреторную трансформацию эстроген-индуцированного эндометрия [4]. Терапия с применением прогестинов назначается циклически для того, чтобы кровотечение отмены происходило в пределах нормального диапазона продолжительности МЦ [5].

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дидрогестерон является ретропрогестероном с молекулярной структурой, аналогичной прогестерону, но имеющей несколько измененную конфигурацию [4]. Данное отличие дидрогестерона обеспечивает его более высокую селективность к рецепторам прогестерона, а также приводит к повышению его

биодоступности. Метаболиты дидрогестерона обладают прогестагенными эффектами; он имеет повышенную способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия [4] и применяется во всем мире для терапии различных состояний, ассоциируемых с недостаточностью прогестерона [6–10].

Различные, преимущественно небольшие, постмаркетинговые исследования показали, что терапия дидрогестероном может значительно улучшить регуляцию МЦ, сократить продолжительность менструального кровотечения и интенсивность боли [5, 11–14]. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные о роли дидрогестерона в достижении и поддержании нормальных МЦ в рутинной клинической практике. **Целью** настоящего многоцентрового наблюдательного исследования была оценка влияния терапии дидрогестероном на нормализацию МЦ и сохранение эффектов данной терапии после прекращения лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Проспективное неинтервенционное нерандомизированное неконтролируемое несравнительное постмаркетинговое наблюдательное исследование было проведено в 64 исследовательских центрах на территории России, Украины, Казахстана и Узбекистана. В

* Оригинал статьи "Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study" опубликован в журнале Gynecological Endocrinology 32.3 (2016): 246–9. DOI: 10.3109/09513590.2015.1115832
Перевод и публикация статьи осуществлены при поддержке компании Абботт Лабораториз. UADUST0160187

него были включены женщины, принимающие дидрогестерон (Duphaston®, Abbott Healthcare Products B.V., Нидерланды) с целью терапии нерегулярных МЦ вследствие прогестероновой недостаточности. Препарат назначался в соответствии с локально одобренной инструкцией по медицинскому применению, продолжительность лечения определялась лечащим врачом-исследователем. В исследование включались женщины в возрасте 18-40 лет с нерегулярными МЦ по крайней мере на протяжении 3 месяцев, которым был назначен дидрогестерон перорально в таблетках по 10 мг 1 или 2 раза в сутки с 11 по 25 день МЦ для терапии недостаточности прогестерона (в соответствии с локально одобренными инструкциями по медицинскому применению препарата). Критерии исключения: имеющаяся повышенная чувствительность к дидрогестерону или компонентам препарата; имеющиеся или подозреваемые прогестерон-зависимые опухоли; вагинальные кровотечения неясной этиологии; применение оральных контрацептивов.

Визиты пациенток проводились в соответствии с рутинной клинической практикой: первый (исходный) – скрининговый; второй – после трех циклов терапии дидрогестероном (если продолжительность лечения составляла более 3 МЦ); третий – окончание лечения; четвертый – окончание 3-месячного периода последующего наблюдения (ПН), если у пациентки произошла нормализация МЦ в конце лечения, и пятый – окончание 6-месячного периода ПН, если у пациентки сохранялся регулярный МЦ через 3 месяца наблюдения. Визиты 2–5 были запланированы на 6 или 7 день МЦ (разрешалось отклонение ± 7 дней от идеальной даты посещения).

Регулярный МЦ определялся как МЦ продолжительностью от 21 до 35 дней. На основе типа имеющегося нарушения МЦ были сформированы три подгруппы пациенток: с полименореей (МЦ менее 21 дня), с олигоменореей (МЦ свыше 35 дней) или нарушениями неопределенного характера.

Протокол исследования был одобрен локальными регуляторными органами (согласно национальным требованиям), национальными и/или локальными независимыми комитетами по этике до набора пациенток. Пациентки предоставляли письменное согласие на участие в исследовании. При проведении исследования учитывались требования Хельсинкской декларации [15].

Переменные эффективности

Основной целью данного исследования являлось определение взаимосвязи между продолжительностью лечения и сохранением регу-

лярности МЦ. **Вторичными целями** являлись: определение доли пациенток, сообщивших об 1 или более регулярных МЦ в течение периода терапии и доли пациенток, которые сообщили о 6 или более регулярных МЦ во время периода ПН; оценка изменений в продолжительности МЦ в конце периода терапии, а также изменений в интенсивности менструальных болей и связанным с ними уровнем тревоги в конце периода терапии и в конце периода ПН; оценка общей удовлетворенности пациенток лечением и клинической эффективности в конце периода терапии.

Для получения информации о продолжительности МЦ, интенсивности боли и уровне тревоги во время менструального кровотечения пациенткам были предоставлены дневники. Интенсивность боли и уровень тревоги во время менструального кровотечения оценивались посредством 11-балльной шкалы Лайкерта (где 0 = отсутствие боли; 10 = самая интенсивная боль и 0 = отсутствие тревоги; 10 = крайняя степень тревоги). Удовлетворенность пациенток оценивалась по 5-балльной шкале общей клинической оценки тяжести (где 1 = крайне недовольна; 5 = очень довольна). Общий клинический ответ оценивался по 4-балльной шкале (1 = слабо выраженный; 4 = отличный).

Безопасность

Никакие дополнительные лабораторные обследования или процедуры, выходящие за пределы рутинной клинической практики, участникам исследования не проводились. Мониторинг побочных явлений (ПЯ) и случаев наступления беременностей осуществлялся в течение всего периода терапии и на протяжении 30 дней после приема последней дозы дидрогестерона. Сообщения о ПЯ и серьезных ПЯ документировались в электронных индивидуальных регистрационных картах. Степень тяжести ПЯ, в том числе серьезных, оценивалась как легкая (кратковременные и легко переносимые пациенткой), умеренная (вызывали дискомфорт у пациентки и нарушали ее повседневную деятельность) или тяжелая (создавали значительные препятствия повседневной деятельности пациентки и могли вызвать потерю трудоспособности или подвергнуть опасности ее жизнь). Также оценивалось наличие обоснованной вероятности причинно-следственной связи между препаратом и ПЯ. Все пациентки, забеременевшие во время исследования, исключались из него, однако исходы беременностей отслеживались. Случай наступления беременности в качестве ПЯ не учитывался. Для оценки ка-



По данным постмаркетинговых исследований, терапия дидрогестероном может значительно улучшить регуляцию МЦ, сократить продолжительность менструального кровотечения и интенсивность боли. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные о роли дидрогестерона в достижении и поддержании нормальных МЦ в рутинной клинической практике

Контакты:
Татарчук Татьяна Феофановна
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,
отделение эндокринной
гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87;
+38 (044) 272 10 72
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ких-либо осложнений беременности применялась стандартная практика фармаконадзора, и такие осложнения учитывались как серьезные ПЯ.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC), версия 9.4. Непрерывные данные обобщались с помощью описательных параметров (среднее, стандартное отклонение и медиана). Двустороннее значение $p \leq 0,05$ считалось статистически значимым.

Для анализа данных проводились следующие распределения пациенток: популяция для анализа безопасности – все пациентки, которые получили ≥ 1 дозу дидрогестерона; популяция для полного анализа (ППА) – все включенные пациентки, получившие ≥ 1 дозу дидрогестерона и прошедшие ≤ 6 циклов лечения; популяция для анализа периода ПН (ПАПН) – пациентки из ППА, для которых последний МЦ в конце лечения был регулярным.

Первичная цель анализировалась на ПАПН и тестировалась с помощью точного теста хи-квадрат Мантеля-Хэнзеля. Все вторичные цели были проанализированы на ППА в конце лечения и ПАПН в конце периода ПН. Значимость изменений в конце лечения (по сравнению с исходными показателями) и в конце ПН (по сравнению с исходными показателями и показателями на конец лечения) была выполнена с помощью рангового критерия Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Популяция и распределение

Всего в исследование были включены 996 женщин; в том числе 955 – в ППА, 915 – в ПАПН и 986 – в популяцию для анализа безопасности. В ППА полименорея была у 110 пациенток (11,5%), олигоменорея – у 726 (76,0%), нарушения неопределенного характера – у 119 (12,5%).

Средний возраст пациенток в анализах всех популяций составил 28,3 года. В ППА возраст большинства пациенток составил 21–25 лет (28,0%), 26–30 лет (27,7%) или 31–35 лет (20,7%). Распределение пациенток по расам в ППА было таким: 72,5% принадлежали европеоидной, 27,4% монголоидной и 0,1% негроидной расам. Индекс массы тела пациенток варьировался от 15,9 до 42,1 кг/м² (среднее = 22,9).

Эффективность

В общей сложности у 99,1% (946 из 955) пациенток был отмечен один или более регулярный МЦ в течение периода лечения (ППА) и у 79,1% (680 из 860) пациенток сохранялись 6 или более регулярных МЦ в периоде ПН (ПАПН; рис. 1). Общая доля пациенток с 6 или более последовательными регулярными МЦ во время периода ПН составила 78,5% (675 из 860).

Продолжительность МЦ была достоверно приближена к норме ($p \leq 0,0001$ по сравнению с исходными показателями) во всех подгруппах пациенток (рис. 2). Продолжительность МЦ (медиана) в конце периода терапии во всех подгруппах составила 28–29 дней (среднее: 27,9–29,6 дней), что находится в пределах диапазона нормальной продолжительности МЦ (21–35 дней). Изменение продолжительности МЦ по



Рисунок 1. Достижение и сохранение регулярного МЦ при терапии дидрогестероном

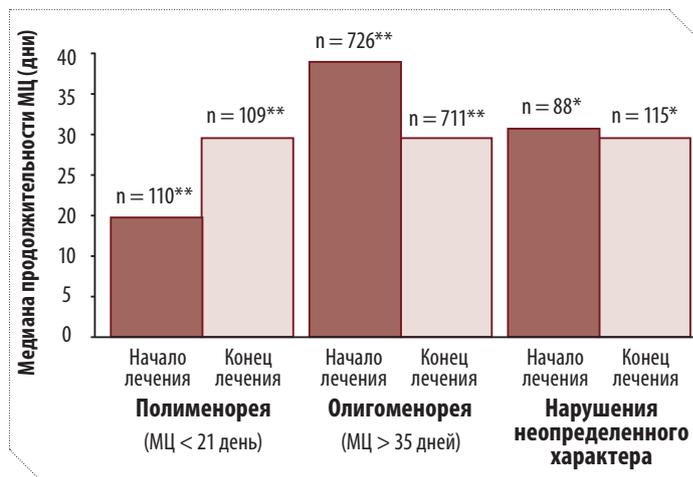


Рисунок 2. Изменения в продолжительности МЦ во время лечения

* разница достоверна по сравнению с исходными показателями, $p = 0,0001$;
** разница достоверна по сравнению с исходными показателями, $p < 0,0001$

медиане для пациенток с полименореей составило +7 дней, для пациенток с олигоменореей – -11 дней и для пациенток с нарушениями неопределенного характера – -2 дня. Средняя длительность МЦ в начале/конце лечения соответственно составила 23,1/27,9 дней для пациенток с полименореей, 44,6/28,9 для пациенток с олигоменореей и 29,7/29,6 – для пациенток с нарушениями неопределенного характера.

Показатели, характеризующие интенсивность боли и уровень тревоги пациенток во время менструального кровотечения, достоверно уменьшились в конце периода терапии и в течение периода ПН ($p \leq 0,0001$ по сравнению с исходными величинами, рис. 3). Интенсивность боли сократилась с 4 (исходная величина) до 1 и 0 баллов в конце периода лечения и во время периода ПН (медиана) соответственно. Уровень тревоги сократился с 3 (исходная величина) до 0 баллов в конце лечения (медиана), и данное улучшение сохранялось в течение периода ПН.

Удовлетворенность результатами терапии (удовлетворены или очень удовлетворены) наблюдалась у 89,6% (856 из 955) пациенток в конце периода лечения. По оценке врачей-исследователей, клинический ответ на лечение рассматривался как хороший или отличный у 85,8% (819 из 955) пациенток.

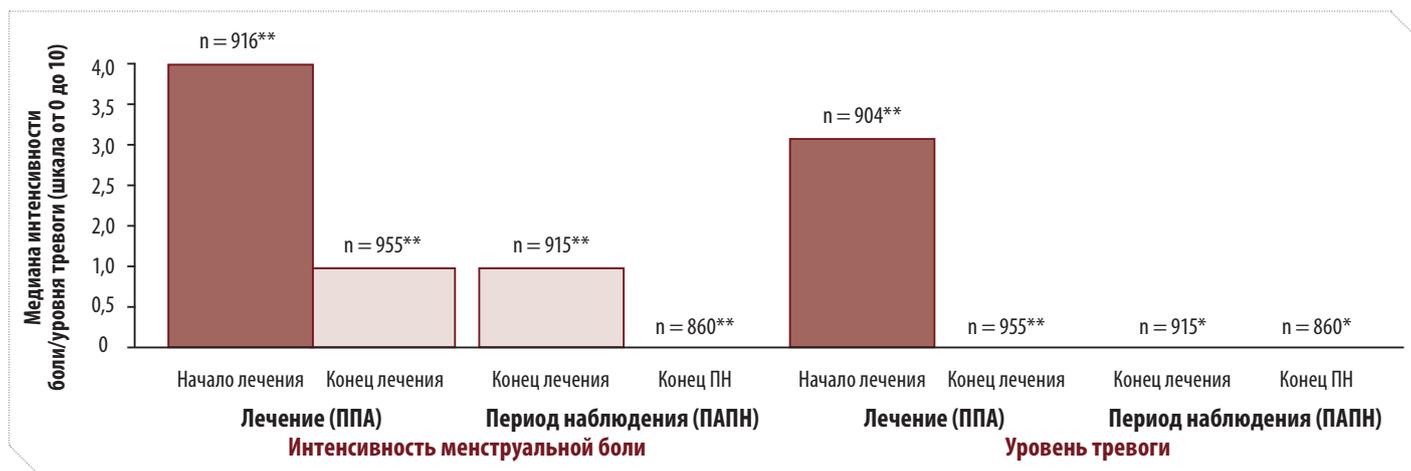


Рисунок 3. Изменения в интенсивности менструальной боли и уровня тревоги в результате терапии дидрогестероном

* разница достоверна по сравнению с исходными показателями, $p = 0,0001$;

** разница достоверна по сравнению с исходными показателями, $p < 0,0001$

ППА – популяция для полного анализа; ПН – последующее наблюдение; ПАПН – популяция для анализа последующего наблюдения.

Интенсивность боли и уровень тревоги во время менструального кровотечения оценивались по 11-балльной шкале Лайкерта от 0 (отсутствие боли, отсутствие тревоги) до 10 (сильная боль, сильная тревога).

Регулярный МЦ сохранялся у большинства пациенток (545/860) в течение 6 и более циклов после окончания терапии. Большая часть пациенток получала терапию на протяжении трех или шести циклов ($n = 132$ или 357 соответственно). Вместе с тем статистически достоверной взаимосвязи между продолжительностью лечения и сохранением регулярности МЦ обнаружено не было ($p = 0,32$).

Безопасность и переносимость

Всего 1,6% (16/986) пациенток в популяции для анализа безопасности сообщили о 19 ПЯ. Степень тяжести всех ПЯ была оценена как легкая или умеренная; 14 из 19 ПЯ относились к категории «расстройства репродуктивной системы и молочной железы», а наиболее часто встречающимся основным термином была меноррагия (5 из 19). В общей сложности наблюдалось два серьезных ПЯ, и оба были расценены врачом как не связанные с лечением (несостоявшийся выкидыш и внематочная беременность). Три пациентки прекратили лечение досрочно из-за несерьезных ПЯ. Количество забеременевших пациенток составило 56 (5,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты данного постмаркетингового наблюдательного исследования, проведенного в России, Украине, Казахстане и Узбекистане, продемонстрировали эффективность дидрогестерона в достижении нормализации МЦ при его нарушении. К концу лечения нормализация МЦ (1 или более регулярный МЦ) наблюдалась у 99,1% пациенток. Достигнутая регулярность МЦ сохранялась в течение 6 и более МЦ после лечения у 79,1% пациенток.

Данные результаты согласуются с результатами предыдущих проспективных исследований, в которых нормализация МЦ при терапии дидрогестероном наблюдалась у 86,8–96,7% пациенток [12–14]. Представленные результаты исследования демонстрируют эффективность дидроге-

стерона в достижении регулярных МЦ в рамках рутинной клинической практики и сохранение эффекта терапии в течение 6 месяцев после ее прекращения для всех наблюдаемых видов нарушений МЦ (полименорея, олигоменорея, нарушения неопределенного характера).

Продолжительность МЦ (медиана) для пациенток с полименореей, олигоменореей или нарушениями неопределенного характера в данном исследовании составила 28–29 дней (среднее: 27,9–29,6) в конце лечения. Это соответствует предыдущему опыту применения дидрогестерона, где средняя продолжительность МЦ, составившая 27,7–29,8 дней, наблюдалась во всех подгруппах пациенток, получавших терапию [11–13]. В исследовании В. Anklesaria и коллег [5] средняя продолжительность МЦ составила 24,7–33,3 дня после 3 месяцев лечения и 28,1–28,5 дней после 3-месячного периода ПН, из чего можно предположить, что нормализация длительности МЦ может продолжаться после окончания терапии дидрогестероном.

Дидрогестерон продемонстрировал эффективность в достоверном снижении интенсивности менструальных болей и связанной с ними тревоги во время терапии, особенно в период до 6 месяцев после окончания лечения. Эти результаты имеют большое значение в контексте ухудшения показателей качества жизни, с которым сталкиваются женщины, страдающие АМК [3]. Недавнее наблюдательное исследование показало, что доля пациенток с отсутствием менструальной боли в конце терапии составила 22,0% по сравнению с 15,3% в начале лечения [14], предоставив дополнительные доказательства того, что положительный эффект лечения дидрогестероном может сохраняться после окончания терапии.

В настоящем исследовании 65,5% пациенток, удерживающих 6 и более МЦ в периоде ПН, получали терапию в течение шести циклов; однако статистически достоверной взаимосвязи между продолжительностью лечения и сохранением регулярности МЦ установлено не было. Воз-

можно, это было следствием того, что продолжительность периода ПН была недостаточной для наблюдения значимого эффекта.

Терапия дидрогестероном ассоциировалась с высокой удовлетворенностью пациенток и врачей результатом лечения. В конце терапии 89,6% пациенток были удовлетворены или очень удовлетворены лечением, в то время как врачи-исследователи оценивали общий ответ на терапию как хороший или отличный у 85,8% пациенток. Это сопоставимо с результатами предыдущих исследований [11, 14] и еще раз подтверждает, что эффективность терапии АМК с применением дидрогестерона высоко оценивается пациентами и врачами в рутинной клинической практике.

Дидрогестерон представлен на рынке свыше 55 лет и доступен в более чем 100 странах для терапии прогестероновою недостаточности при различных показаниях, таких как нерегулярные МЦ, дисфункциональные маточные кровотечения, дисменорея, эндометриоз, вторичная аменорея, предменструальный синдром, угроза выкидыша и привычный выкидыш, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности и гормональная заместительная терапия. Основываясь на данных о продажах дидрогестерона, кумулятивное воздействие данного препарата в период с апреля 1960 г. по апрель 2014 г. оценивается в более чем 94 млн пациенток, из которых более 20 млн применяли дидрогестерон во время беременности.

Дидрогестерон продемонстрировал хорошо изученный профиль безопасности и эффективность в различных клинических исследованиях, в том числе в рандомизированных контролируемых исследованиях [5, 6, 8–14]. Это подтверждается постмаркетинговыми дан-

ными по безопасности. Наблюдаемые в данном исследовании ПЯ соответствуют установленному профилю безопасности дидрогестерона. В общей сложности небольшое количество пациенток (1,6%) сообщили о ПЯ (легкой или умеренной степени тяжести), а два серьезных ПЯ были расценены как не связанные с терапией дидрогестероном.

Ограничения настоящего исследования включали отсутствие результатов стратификации по возрасту или репродуктивному статусу и относительно короткую продолжительность периода ПН, что, возможно, ограничило толкование тенденций в контексте взаимосвязи продолжительности лечения и устойчивости регулярных МЦ. Будущие исследования могли бы сосредоточить свое внимание на долгосрочном периоде ПН пациенток и дать объяснение данным переменным.

ВЫВОД

Настоящее многоцентровое исследование предоставило важные постмаркетинговые наблюдательные данные о большой популяции женщин с нерегулярным МЦ. Терапия дидрогестероном продемонстрировала свою эффективность в нормализации нерегулярных МЦ, показав значимое снижение интенсивности боли и уровня тревоги, связанных с менструальными кровотечениями (в конце лечения и в течение периода наблюдения до 6 месяцев после окончания лечения), и ассоциировалась с высокой удовлетворенностью лечением со стороны пациенток и исследователей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ely, J.W., Kennedy, C.M., Clark, E.C., Bowdler, N.C. "Abnormal uterine bleeding: a management algorithm." *J Am Board Fam Med* 19 (2006): 590–602.
- Marret, H., Fauconnier, A., Chabbert-Buffet, N., et al. "Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 152 (2010): 133–7.
- Matteson, K.A., Raker, C.A., Clark, M.A., Frick, K.D. "Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey." *J Womens Health (Larchmt)* 22 (2013): 959–65.
- Schindler, A.E., Campagnoli, C., Druckmann, R., et al. "Classification and pharmacology of progestins." *Maturitas* 46 (2003): 7–16.
- Anklesaria, B., Balamba, P., Banerjee, B., et al. "Cycle regularization with dydrogesterone in Indian women." *Obstet Gynaecol* 4 (1999): 559–64.
- Panay, N., Pritsch, M., Alt, J. "Cyclical dydrogesterone in secondary amenorrhea: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study." *Gynecol Endocrinol* 23 (2007): 611–8.
- Schindler, A.E. "Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium." *Maturitas* 65 (2009): 3–11.
- Carp, H. "A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage." *Gynecol Endocrinol* 28 (2012): 983–90.
- Carp, H. "A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage." *Gynecol Endocrinol* 31 (2015): 422–30.
- Patki, A., Pawar, V.C. "Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone." *Gynecol Endocrinol* 23 (2007): 68–72.
- Tabaste, J.L., Servaud, M., Steiner, E., et al. "Action of dydrogesterone in postpubertal menstruation disorders." *Rev Fr Gynecol Obstet* 79 (1984): 19–25.
- Saldanha, E.F., Tank, D.K., Chainani, M.S. "Dydrogesterone in the management of dysfunctional uterine bleeding." *Int J Gynecol Obstet India* 1 (1997): 36–9.
- Naib, J.M., Siddiqui, M.I., Ajmal, W. "The role of dydrogesterone in the medical management of 100 cases of dysfunctional uterine bleeding (DUB) above 35 years of age." *J Postgrad Med Inst (Peshawar)* 17 (2003): 189–93.
- Duphaston in cycle regularization: a postmarketing, prospective, multicenter, observational study. Available from [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01525563?sect%4Xb0156>], last accessed Nov 26, 2016.
- World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013). Available from [<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>], last accessed Nov 26, 2016. □

ТЕРАПИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

МНОГОЦЕНТРОВОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.М. Подзолкова, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ, г. Москва
Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев
А.М. Дошанова, д. мед. н., профессор, главный внештатный гинеколог-эндокринолог Минздрава Республики Казахстан, г. Астана
Г.З. Ешимбетова, д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Ташкентского института последипломного медицинского образования, г. Ташкент
К. Пексман-Фейс, Abbott GmbH & Co. KG, Людвигсхафен, Германия

Дидрогестерон является пероральным ретрогестероном, широко используемым для терапии прогестероновой недостаточности, включая нерегулярные менструальные циклы. В настоящем проспективном неинтервенционном несравнительном постмаркетинговом наблюдательном исследовании, проводившемся в 64 исследовательских центрах России, Украины, Казахстана и Узбекистана, осуществлялась оценка влияния терапии дидрогестероном на нормализацию менструального цикла.

В исследование были включены женщины в возрасте 18–40 лет, которым был назначен дидрогестерон для терапии нерегулярных менструальных циклов, связанных с недостаточностью прогестерона. Цели исследования включали оценку наступления 1 и/или более регулярных менструальных циклов в период терапии, а также количество регулярных менструальных циклов после ее окончания и в течение 6-месячного периода последующего наблюдения.

В общей сложности в исследование были включены 996 женщин. Среди 955 пациенток, завершивших терапию, у 946 (99,1%) наблюдался 1 и более регулярный менструальный цикл. В течение периода последующего наблюдения у 680 (79,1%) из 860 пациенток наблюдалось 6 и более регулярных менструальных циклов. По оценке пациенток, интенсивность менструальных болей и уровень тревоги значительно снизились во время терапии ($p \leq 0,0001$ по сравнению с исходными значениями); данная тенденция сохранялась также во время 6-месячного периода последующего наблюдения.

Дидрогестерон ассоциировался с высокой или очень высокой удовлетворенностью пациенток лечением (856 из 955, 89,6%); клинический ответ был оценен как хороший или отличный у 819 из 955 пациенток (85,8%). Это сопоставимо с результатами предыдущих исследований и еще раз подтверждает, что эффективность терапии аномальных маточных кровотечений с применением дидрогестерона высоко оценивается пациентами и врачами в рутинной клинической практике.

В общей сложности 16 (1,6%) из 986 пациенток сообщили о побочных явлениях; у двух пациенток наблюдались серьезные побочные явления, не связанные с терапией, и три женщины прекратили лечение досрочно из-за несерьезных побочных явлений.

Терапия дидрогестероном продемонстрировала свою эффективность в нормализации менструального цикла и снижении интенсивности менструальной боли и уровня тревоги в период терапии и 6-месячного периода последующего наблюдения.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, дидрогестерон, нормализация менструального цикла, качество жизни.

ТЕРАПІЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ В РУТИННІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

БАГАТОЦЕНТРОВЕ НАГЛЯДОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Н.М. Подзолкова, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства та гінекології Російської медичної академії післядипломної освіти МОЗ РФ, м. Москва
Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ
А.М. Дошанова, д. мед. н., професор, головний позаштатний гінеколог-ендокринолог МОЗ Республіки Казахстан, м. Астана
Г.З. Ешимбетова, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатальної медицини Ташкентського інституту післядипломної медичної освіти, м. Ташкент
К. Пексман-Фейс, Abbott GmbH & Co. KG, Людвігсхафен, Німеччина

Дидрогестерон – це пероральний ретрогестерон, який широко використовується для терапії прогестеронової недостатності, включаючи нерегулярні менструальні цикли. У цьому проспективному неінтервенційному неперівняльному постмаркетинговому наглядному дослідженні, що проводилося в 64 дослідницьких центрах Росії, України, Казахстану та Узбекистану, здійснювалася оцінка впливу терапії дидрогестероном на нормалізацію менструального циклу.

У дослідження були включені жінки віком 18-40 років, яким був призначений дидрогестерон для терапії нерегулярних менструальних циклів, пов'язаних із недостатністю прогестерону. Цілі дослідження включали оцінку настання 1 та/або більше регулярних менструальних циклів в період терапії, а також кількість регулярних менструальних циклів після її закінчення та впродовж 6-місячного періоду подальшого спостереження.

Загалом у дослідження було включено 996 жінок. Серед 955 пацієнок, які завершили терапію, в 946 (99,1%) спостерігався 1 і більше регулярний менструальний цикл. Протягом періоду подальшого спостереження у 680 (79,1%) із 860 пацієнок спостерігалось 6 і більше регулярних менструальних циклів. За оцінкою пацієнок, інтенсивність менструальних болів і рівень тривоги значно знизилися під час терапії ($p \leq 0,0001$ у порівнянні з вихідними значеннями); дана тенденція зберігалась також під час 6-місячного періоду подальшого спостереження.

Дидрогестерон асоціювався з високою або дуже високою задоволеністю пацієнок лікуванням (856 з 955, 89,6%); клінічна відповідь була оцінена як хороша або відмінна в 819 з 955 пацієнок (85,8%). Це є порівнюваним з результатами попередніх досліджень і ще раз підтверджує, що ефективність терапії аномальних маткових кровотеч із застосуванням дидрогестерону високо оцінюється пацієнтами і лікарями в рутинній клінічній практиці.

В цілому 16 (1,6%) із 986 пацієнок повідомили про побічні явища; у двох пацієнок спостерігалися серйозні побічні явища, не пов'язані з терапією, і три жінки припинили лікування досрочно через несерйозні побічні явища.

Терапія дидрогестероном продемонструвала свою ефективність у нормалізації менструального циклу та зниженні інтенсивності менструального болю і рівня тривоги в період терапії і 6-місячного періоду подальшого спостереження.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, дидрогестерон, нормалізація менструального циклу, якість життя.

DYDROGESTERONE TREATMENT FOR MENSTRUAL-CYCLE REGULARIZATION IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

A MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY

N.M. Podzolkova, MD, professor, head of Obstetrics and Gynecology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the MOH of Russian Federation, Moscow, Russia
T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine
A.M. Doshchanova, MD, professor, chief specialist in Gynecology and Endocrinology at the MOH of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan
G.Z. Eshimbetova, MD, professor at the Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine Department of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan
C. Pexman-Fieth, Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany

Dydrogesterone is an oral retroprogesterone widely used to treat progesterone deficiencies, including irregular menstrual cycles. This prospective, non-interventional, single-arm, post-marketing, observational study evaluated the effects of dydrogesterone on menstrual cycle regularization. Women aged 18–40 years who had been prescribed dydrogesterone to treat irregular menstrual cycles due to progesterone deficiency were enrolled across 64 centers in Russia, Ukraine, Kazakhstan and Uzbekistan.

Study objectives included: patients reporting ≥ 1 regular menstrual cycle during treatment; the number of regular menstrual cycles after the end of treatment over a 6-month follow-up period. In total, 996 women were enrolled. Of those who completed treatment, 946 (99.1%) of 955 patients achieved ≥ 1 regular menstrual cycle. During follow-up period, 680 (79.1%) of 860 patients maintained ≥ 6 regular menstrual cycles. Patient grading of menstrual pain and anxiety decreased significantly during treatment ($p \leq 0.0001$ versus baseline); this persisted during follow-up period.

Dydrogesterone was associated with high or very high patient satisfaction – 856 (89.6%) of 955 women; the clinical response was considered good or excellent in 819 (85.8%) of 955 patients. This is comparable with the results of previous studies and confirms once again that the efficacy of treatment of abnormal uterine bleedings with dydrogesterone is highly appreciated by patients and physicians in routine clinical practice.

In total, 16 (1.6%) of 986 patients reported an adverse event; two had serious adverse events (unrelated to treatment) and three discontinued treatment due to non-serious adverse events.

Dydrogesterone therapy was effective in achieving menstrual cycle regularization and reducing menstrual pain and anxiety, during both treatment and 6-month follow-up period.

Keywords: abnormal uterine bleeding, dydrogesterone, menstrual-cycle regularization, quality of life.