

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Терапия дидрогестероном
для нормализации
менструального цикла
в рутинной клинической
практике: многоцентровое
наблюдательное
исследование**



Репринт

№ 7 (85), 2017

Гинекология



Терапия дидрогестероном для нормализации менструального цикла в рутинной клинической практике: многоцентровое наблюдательное исследование*

Н. Подзолкова¹, Т. Татарчук², А. Доцанова³, Г. Ешимбетова⁴, К. Пексман-Фейс⁵

¹ Медицинская академия последипломного образования, г. Москва, РФ

² Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН, г. Киев, Украина

³ Медицинский университет Астаны, г. Астана, Казахстан

⁴ Ташкентский институт последипломного медицинского образования, г. Ташкент, Узбекистан

⁵ Abbott GmbH & Co. KG, г. Людвигсхафен, Германия

Дидрогестерон является пероральным ретропрогестероном, широко используемым для терапии прогестероновой недостаточности, включая нерегулярные менструальные циклы (МЦ). В настоящем проспективном, неинтервенционном, несравнительном, постмаркетинговом, наблюдательном исследовании проводилась оценка влияния терапии дидрогестероном на нормализацию МЦ. В исследование были включены женщины в возрасте 18–40 лет, которым был назначен дидрогестерон для терапии нерегулярных МЦ, связанных с недостаточностью прогестерона, в 64 исследовательских центрах России, Украины, Казахстана и Узбекистана. Цели исследования включали: оценить наступление 1 и/или более регулярных МЦ в период терапии; количество регулярных МЦ после окончания терапии и в течение 6-месячного периода последующего наблюдения (ПН). В общей сложности в исследование были включены 996 женщин. Среди пациенток, завершивших терапию (955), у 946 (99,1%) наблюдался 1 и более регулярный МЦ. В течение периода ПН у 680 из 860 пациенток (79,1%) наблюдалось 6 и более регулярных МЦ. 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 ПН. 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%). В общей сложности, 16 из 986 пациенток (1,6%) сообщили о побочных явлениях; у двух пациенток наблюдались серьезные побочные явления (не связанные с терапией) и трое прекратили лечение досрочно из-за несерьезных побочных явлений. Терапия дидрогестероном продемонстрировала свою эффективность в нормализации МЦ и снижении интенсивности менструальной боли и уровня тревоги в период терапии и 6-месячного периода ПН.

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

Введение

Менструальное кровотечение у женщин обычно наступает каждый 28-ой день, но продолжительность нормального менструального цикла (МЦ) в норме варьируется от 21 до 35 дней [1]. Согласно опубликованным данным, распространенность аномальных маточных кровотечений 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 эндометрия [4]. Терапия с применением прогестин

назначается циклически для того, чтобы кровотечение отмены происходило в пределах нормального диапазона продолжительности МЦ [5].

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

* 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.

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 было оценить влияние терапии дидрогестероном на нормализацию МЦ и сохранение эффектов данной терапии после прекращения лечения.

Методы

Дизайн исследования

Проспективное, неинтервенционное, нерандомизированное, неконтролируемое, несравнительное постмаркетинговое наблюдательное исследование было проведено в 64 исследовательских центрах на территории России, Украины, Казахстана и Узбекистана. В настоящее исследование были включены женщины, принимающие дидрогестерон (Duphaston[®], Abbott Healthcare Products B.V., Weesp, the Netherlands) с целью терапии нерегулярных МЦ вследствие прогестероновой недостаточности. Продолжительность лечения определялась лечащим врачом-исследователем и препарат назначался в соответствии с локально одобренной инструкцией по медицинскому применению.

Описанные ниже визиты проводились в соответствии с рутинной клинической практикой: (1) скрининг/исходный; (2) после трех

циклов терапии дидрогестероном (если продолжительность лечения составляла >3 МЦ); (3) окончание лечения (ОЛ); (4) окончание 3-месячного периода последующего наблюдения (ПН; если у пациентки произошла нормализация МЦ в конце лечения) и (5) окончание 6-месячного периода последующего наблюдения (ПН; если у пациентки сохранялся регулярный МЦ через 3-месяца периода ПН). Посещения со 2 по 5 были запланированы на 6 или 7 день МЦ (разрешалось отклонение ± 7 дней от идеальной даты посещения).

Набор пациенток и скрининг

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. Требования Хельсинкской Декларации были учтены при проведении исследования [15].

Критерии включения: женщины в возрасте 18–40 лет с нерегулярными МЦ, по крайней мере, на протяжении 3 месяцев, которым дидрогестерон, таблетки для перорального применения, был назначен по 10 мг один или два 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.

Регулярный МЦ определялся как МЦ продолжительностью от 21 до 35 дней. Три подгруппы пациенток были сформированы на основе типа имеющегося нарушения МЦ: пациентки с полименореей (МЦ <21 дня), с олигоменореей (МЦ >35 дней) или нарушениями неопределенного характера.

Переменные эффективности

Основной целью данного исследования являлось определение взаимосвязи между продолжительностью лечения и сохранением регулярности МЦ. Вторичными целями являлись: определить долю пациенток, сообщивших об одном (1) или более регулярном МЦ в течение периода терапии и долю пациенток, которые сообщили о шести (6) или более регулярных МЦ во время периода ПН; оценить изменения в продолжительности МЦ в конце периода терапии; изменения в интенсивности менструальных болей и связанным с ними уровнем тревоги в конце периода терапии и в конце периода ПН; общая удовлетворенность пациенток лечением и клиническая эффективность в конце периода терапии.

Для получения информации о продолжительности МЦ, интенсивности боли и уровне тревоги во время менструального кровотечения пациенткам были предоставлены Дневники. Характер 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 недоволен; 5 = очень доволен). Общий клинический ответ оценивался исследователем по 4-балльной шкале (1 = слабо выраженный; 4 = отличный).

Безопасность

Никакие дополнительные лабораторные обследования или процедуры, выходящие за пределы рутинной клинической практики, участницам исследования не проводились. Мониторинг побочных явлений и случаев наступления беременностей проводился в течение всего периода терапии и 30 дней после приема последней дозы дидрогестерона. Сообщения о побочных явлениях и серьезных побочных явлениях документи-

ровались в электронных индивидуальных регистрационных картах. Степень тяжести побочных явлений, в том числе серьезных побочных явлений, 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 жизнь пациентки), а также оценивалась наличие обоснованной вероятности причинно-следственной связи между препаратом и побочным явлением. Все пациентки, забеременевшие во время исследования, исключались из исследования, однако исходы беременностей отслеживались. Случай наступления беременности не учитывался в качестве побочного явления. Для оценки каких-либо осложнений беременности применялась стандартная практика фармаконадзора и такие осложнения учитывались как серьезные побочные явления.

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.

Проводились следующие распределения пациенток для анализа данных: 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 периода ПН (по сравнению с исходными показателями и показателями на конец лечения) была выполнена с помощью рангового критерия Уилкоксона.

Результаты

Популяция исследования и распределение

Всего в исследование были включены 996 женщин; 955 были включены 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%) и 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 1 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; Рисунок 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 (Рисунок 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 для пациенток с полименореей составило «+7 дней» (медиана), для пациенток с олигоменореей – «-11 дней» (медиана) и для пациенток с нарушениями неопределенного характера – «-2 дня» (медиана).

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; Рисунок 3). Интенсивность боли сократилась с 4 баллов (исходная величина) до 1 балла и 0 баллов в конце периода лечения и во время периода ПН (медиана), соответственно. Уровень тревоги сократился с 3 баллов (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 терапии. Клинический ответ на лечение, по оценке врачей-исследователей, рассматривался как хороший или отличный у 85,8% (819 из 955) пациенток.

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). Однако, 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 побочных явлениях. Степень тяжести всех побочных явлений была оценена

как легкая или умеренная; 14 из 19-ти побочных явлений относились к категории «расстройства репродуктивной системы и молочной железы» и наиболее часто встречающимся основным термином была меноррагия (5 из 19). В общей сложности, наблюдалось два серьезных побочных явления и оба были расценены врачом как не связанные с лечением (несостоявшийся выкидыш и внематочная беременность). Три пациентки прекратили лечение досрочно из-за несерьезных побочных явлений. Количество забеременевших пациенток составило 56 (5,6%).

Для пациенток, с ≥ 1 регулярным МЦ, наступившим во время лечения $n=955$. Для пациенток с регулярными МЦ, наступившими в течение ПН $n=860$. ПН – последующее наблюдение; МЦ – менструальный цикл.

В начале/конце лечения соответственно, $n=110/109$ для полименореи (МЦ < 21 дня), $n=726/711$ для олигоменореи (МЦ > 35 дней) и $n=88/115$ для нарушений неопределенного характера.

Средняя длительность МЦ в начале/конце лечения, соответственно, составила 23,1/27,9 для пациенток с полименореей, 44,6/28,9 для пациенток с олигоменореей и 29,7/29,6 дней для пациенток с нарушениями неопределенного характера. МЦ – менструальный цикл.

Интенсивность боли во время менструального кровотечения оценивалась по 11-балльной шкале Лайкерта от 0 (отсутствие боли) до 10 (сильная боль). Уровень тревоги во время менструального кровотечения оценивался по 11-балльной шкале Лайкерта от 0 (отсутствие тревоги) до 10 (сильная тревога). Для ППА в начале/конце терапии, соответственно: $n=916/955$ для интенсивности боли и $n=904/955$ для уровня тревоги. Для ПАПН в конце терапии/конце периода ПН соответственно, $n=915/860$ для интенсивности боли и $n=915/860$ для уровня тревоги. ППА – популяция для полного анализа; ПН – последующее

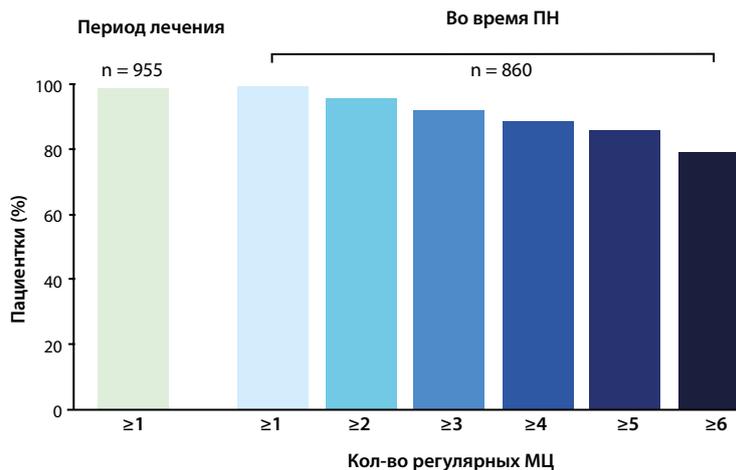
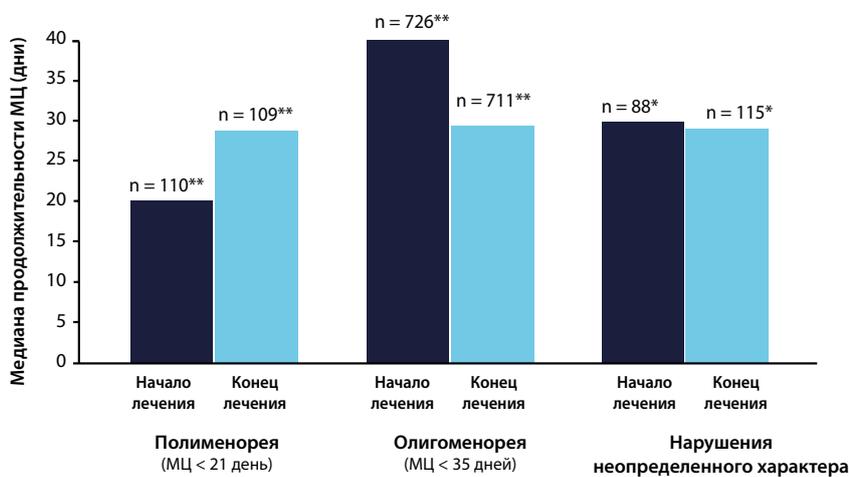
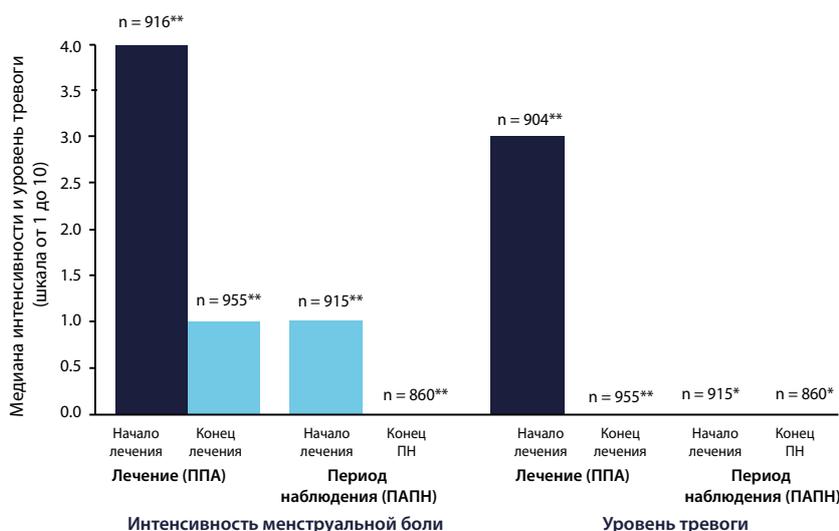


Рисунок 1. Достижение и сохранение регулярного МЦ при терапии дидрогестероном



* разница достоверна по сравнению с исходными показателями, $p = 0,001$;
** разница достоверна по сравнению с исходными показателями, $p < 0,001$;

Рисунок 2. Изменения в продолжительности МЦ во время лечения



* разница достоверна по сравнению с исходными показателями, $p = 0,001$;
** разница достоверна по сравнению с исходными показателями, $p < 0,001$
ППА – популяция для полного анализа; ПН – последующее наблюдение; ПАПН – популяция для анализа последующего наблюдения

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

наблюдение; ПАПН – популяция для анализа последующего наблюдения.

Обсуждение

Результаты данного постмаркетингового наблюдательного исследования, проведенного в России, Украине, Казахстане и Узбекистане, продемонстрировали эффективность дидрогестерона в достижении нормализации МЦ при его нарушении. Нормализация МЦ (1 или более регулярный МЦ) наблюдалась у 99,1% пациенток к концу лечения. 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, получавших терапию [12–14]. Представленные результаты исследования демонстрируют эффективность дидрогестерона в достижении регулярных МЦ в рамках рутинной клинической практики, и сохранение эффекта терапии в течение 6 месяцев после ее прекращения для всех наблюдаемых видов нарушения МЦ (полименорея, олигоменорея, нарушения неопределенного характера).

Продолжительность МЦ (медиана) для пациенток с полименореей, олигоменореей или нарушениями неопределенного характера 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, проведенном Anklesaria и его коллегами [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, и, особенно, в период до 6 месяцев после окончания терапии. Эти результаты имеют важное значение в контексте ухудшения показателей качества жизни, с которым сталкиваются женщины, страдающие аномальными маточными кровотечениями [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. Возможно, 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 аномальных маточных кровотечений с применением дидрогестерона высоко оценивается пациентами и врачами в рутинной клинической практике.

Дидрогестерон представлен на рынке в течение более 55 лет и доступен в более чем 100 странах для терапии прогестероновой недостаточности при различных показаниях, таких как нерегулярные менструальные циклы, 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 года по апрель 2014 года оценивается в более чем 94 млн. пациенток, из которых, более 20 миллионов являются случаями применения дидрогестерона 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 данными по безопасности. Наблюдаемые в данном исследовании побочные явления соответствуют установленному профилю безопасности дидрогестерона. В общей сложности, небольшое количество пациенток (1,6%) сообщили о побочных явлениях (все из них имели легкую или умеренную степень тяжести) и два серьезных побочных явления были расценены как не связанные с терапией дидрогестероном.

Ограничения настоящего исследования включали отсутствие результатов стратификации по возрасту или репродуктивному статусу и относительно короткая 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 продемон-

стрировала свою эффективность в нормализации нерегулярных МЦ; данная терапия продемонстрировала значимое снижение интенсивности боли и уровня тревоги, связанной 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.

Благодарность

Авторы хотели бы выразить свою благодарность д-ру John Timney из Alpharmaxim Healthcare Communications за поддержку в написании медицинского текста.

Декларация интересов

Клэр Пексман-Фейс является сотрудником и владельцем акций компании «Abbott». Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ely J.W., Kennedy C.M., Clark E.C., Bowdler N.C. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J Am Board Fam Med.* 2006; 19: 590–602.
2. 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.* 2010; 152: 133–7.
3. 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).* 2013; 22: 959–65.
4. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46: S7–16.
5. Anklesaria B., Balamba P., Banerjee B., et al. Cycle regularization with dydrogesterone in Indian women. *Obstet Gynaecol.* 1999; 4: 559–64.
6. Panay N., Pritsch M., Alt J. Cyclical dydrogesterone in secondary amenorrhea: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23: 611–8.
7. Schindler A.E. Progestational effects of dydrogesterone *in vitro*, *in vivo* and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009; 65: S3–11.
8. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28: 983–90.
9. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31: 422–30.
10. Patki A., Pawar V.C. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23: 68–72.
11. Tabaste J.L., Servaud M., Steiner E., et al. [Action of dydrogesterone in postpubertal menstruation disorders]. *Rev Fr Gynecol. Obstet.* 1984; 79: 19–25.
12. Saldanha E.F., Tank D.K., Chainani M.S. Dydrogesterone in the management of dysfunctional uterine bleeding. *Int J Gynecol. Obstet. India* 1997; 1: 36–9.
13. 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).* 2003; 17: 189–93.
14. ClinicalTrials.gov. Duphaston in cycle regularization: a postmarketing, prospective, multicenter, observational study. 2014 Dec.
15. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01525563?sect¼Xb0156>. [last accessed 26 Aug 2015].
16. World Medical Association (WMA). 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.pdf?print-media-type&footerright¼\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footerright¼[page]/[toPage]). [last accessed 3 Jul 2015].

*Статья переведена и напечатана при поддержке компании Абботт.

Оригинальная статья: Natalia Podzolkova, Tetiana Tatarchuk, Aikerm Doshchanova, Gulsara Eshimbetova & Claire Pexman-Fieth (2016). Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study, *Gynecological Endocrinology*, 32:3, 246–249, DOI: 10.3109/09513590.2015.1115832.

