

Терапия невынашивания беременности

Частота и структура выкидышей при естественном зачатии

Точная статистика частоты невынашивания беременности затруднена ввиду того, что во многих случаях выкидыш происходит еще до того, как женщина поймет, что беременна, — так называемые доклинические выкидыши. По данным одного из исследований, этот исход имеет место в 22% всех беременностей (Macklon N.S. et al., 2002). В исследованиях указывается, что частота невынашивания беременности составляет примерно:

- 30% до имплантации (отсутствие имплантации);
- 30% после имплантации, но до наступления задержки менструации (ранний выкидыш);
- 10% как обычный выкидыш (клинический) (Macklon N.S. et al., 2002).

Таким образом, около 70% зачатий прерываются до рождения живого плода (Larsen E.C. et al., 2013) (рис. 1).

Результаты двух проспективных исследований исходов беременности у женщин с подтвержденной беременностью, проведенных в Великобритании, показали сходную частоту выкидышей (клинического невынашивания на сроке до 20 нед беременности):

- 12% (67 из 550) закончились невынашиванием (в исследование были включены женщины (средний возраст — 26,7 года) с подтвержденной беременностью независимо от предыдущего анамнеза (Everett C., 1997);
- 12% (50 из 407) закончились невынашиванием (в исследование были включены пациентки, леченющиеся в клиниках по лечению репродуктивной недостаточности, а также их более широкая популяция, но в целом доля участниц с ранними выкидышами была высока (Regan L. et al., 1989).

Возможные причины выкидыша

1. Аномалии эмбриона:

- структурные аномалии, несовместимые с жизнью;
- хромосомные аномалии: трисомия (52%), полиплоидия (21%), моносомия X (13%), структурные аномалии отдельных хромосом (6%) (половина этих нарушений — наследственные).

2. Факторы риска со стороны матери:

- аномалии матки (врожденные аномалии, спайки, лейомиома);
- курение, старший возраст, невынашивание беременности в анамнезе;
- хронические заболевания (плохо контролируемый сахарный диабет, целиакия);
- нарушения иммунной системы (антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит);
- эндокринные заболевания (дефицит прогестерона, нарушения функции щитовидной железы) (Griebel C.P. et al., 2005; Larsen E.C. et al., 2013; Zhang H.X. et al., 2014).

Роль прогестерона на ранних сроках беременности

При оплодотворении работа желтого тела стимулируется хорионическим гонадотропином человека, который вырабатывается трофобластом вновь имплантированной беременности, чтобы сохранить секрецию прогестерона и таким образом предотвратить отслоение эндометрия (Nováková L., Blancková B., 2016) (рис. 2). На более поздней стадии беременности функцию продуцирования прогестерона берет на себя плацента.

Повышение уровня прогестерона, а также эстрогена и кортизола, является неотъемлемым фактором гормональных изменений, необходимых для перехода к физиологическому состоянию, которое поддерживало бы вынашивание плода (Chang K., Lubo Zhang, 2008). Первоначально прогестерон выделяется яичниками для подготовки к секреторным изменениям эндометрия, которые способствуют имплантации, а впоследствии вырабатывается плацентой (Schindler A.E., 2004; Naturalstandard, 2014). Ключевая

роль прогестерона состоит в защите плода от иммунологического отторжения (Naturalstandard, 2014). Кроме того, прогестерон оказывает влияние на кровообращение в матке, а также на состояние эндотелия маточной артерии и гладких мышц, что способствует имплантации плодного яйца и развитию беременности (Schindler A.E., 2004; Chang K., Lubo Zhang, 2008). В период беременности он снижает сократительную активность гладких мышц матки (Naturalstandard, 2014).

Эффекты прогестерона:

- подготовка эндометрия к имплантации (секреторная трансформация);
- снижение сократительной способности гладких мышц матки;
- регуляция клеточного иммунитета;
- влияние на маточный кровоток и адаптация эндотелия сосудов матки к беременности (увеличение выработки оксида азота) (Schindler A.E., 2004; Chang K., Lubo Zhang, 2008).

При нормальной беременности секреция прогестерона переходит от желтого тела к плаценте в период 7–11 нед беременности. Эндокринные нарушения могут быть связаны с привычным самопроизвольным абортом (невынашиванием). Они могут происходить из-за недостаточности желтого тела, нарушения лютеиново-плацентарного сдвига, задержки или уменьшения выработки прогестерона после чрезмерной стимуляции функции желтого тела. Показатель уровня прогестерона в плазме крови может быть использован для прогнозирования исхода беременности. Низкий уровень указывает на высокую вероятность самоизвольного аборта (Schindler A.E., 2004) (рис. 3).

Привычный выкидыш (привычное невынашивание беременности)

Определения привычного невынашивания беременности различаются в разных странах. В руководстве Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании (Royal Col-



Рис. 1. Частота и структура выкидышей при естественном зачатии (адаптировано по: Larsen E.C. et al., 2013)

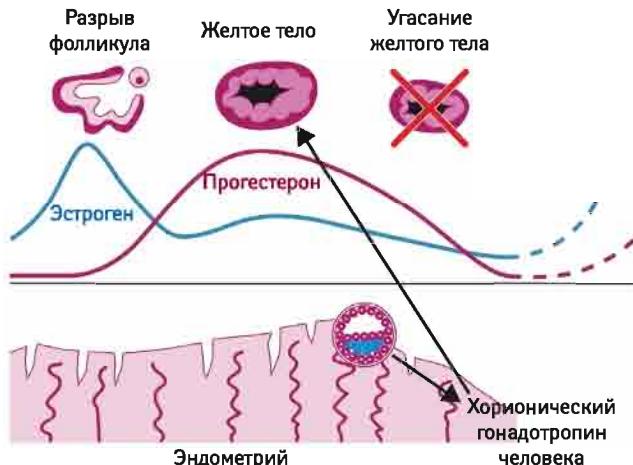


Рис. 2. Прогестерон на ранних сроках беременности

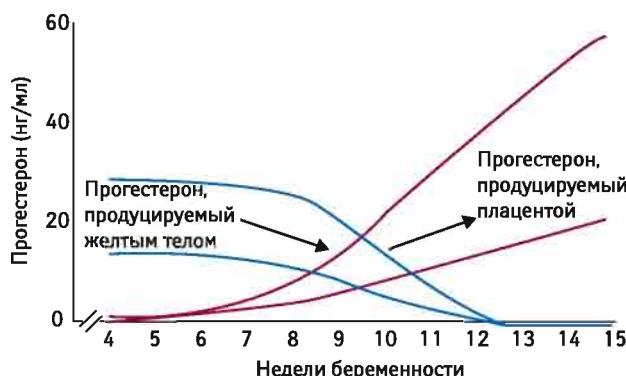


Рис. 3. Продукція прогестерону: лютео-плацентарний переход (адаптовано по: Schindler A.E., 2004)

lege of Obstetricians and Gynaecologists — RCOG) 2011 г. привычное невынашивание беременности определяется как потеря ≥ 3 последовательных беременностей. Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine — ASRM) определяет привычное невынашивание беременности как ≥ 2 неудачных беременностей (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). Последние рекомендации Европейского общества репродуктивной медицины и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology — ESHRE) 2017 г. также квалифицируют привычное невынашивание как ≥ 2 неудачных беременностей. RCOG рекомендует ряд исследований для женщин с привычным невынашиванием беременности с целью определить возможные причины и обеспечить, там, где это возможно, условия для соответствующего лечения. Эти исследования включают:

- анализы на антифосфолипидные антитела до наступления беременности (необходимо два положительных анализа с разрывом по меньшей мере в 12 нед, чтобы диагностировать антифосфолипидный синдром);
- кариотипирование для определения цитогенетических аномалий при наличии трех выкидышей подряд в течение года;
- оценку анатомии матки с помощью ультразвукового исследования органов малого таза;
- скрининг наследственных тромбофилий (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011).

Варианты терапии привычного выкидыша

В зависимости от причин для пациенток с привычным невынашиванием беременности существуют различные варианты лечения. При антифосфолипидном синдроме и наследственной тромбофилии применяют антикоагулянты, например ацетилсалicyловую кислоту и/или гепарин. Это лечение является стандартным, несмотря на ограниченные свидетельства эффективности и риска тромбозитопении, остеопении и кровотечения при длительной гепаринотерапии (Jauniaux E. et al., 2006).

Антибиотики (в частности клиндамицин) применяют при подтвержденном бактериальном вагинозе (Tiep J.C., Tan T.Y., 2007). Последний провоцирует выкидыш во II триместр беременности (относительный риск — 3,1–3,9) и отмечается у 21,4–32,5% беременных.

Поддерживающая терапия у пациенток с привычным выкидышем включает: постельный режим, витаминотерапию, применение фолиевой кислоты, адаптацию образа жизни, консультирование, эмоциональную поддержку, тщательное наблюдение. Результаты небольшого количества нерандомизированных исследований указывают на снижение частоты выкидышей у женщин с необъяснимым привычным невынашиванием беременности (Jauniaux E. et al., 2006; Tiep J.C., Tan T.Y., 2007).

При анатомической этиологии привычного невынашивания беременности может быть эффективна хирургическая коррекция аномалий матки, например резекция внутриматочных перегородок, гистероскопический лизис внутриматочных спаек, удаление полипов эндометрия (Dhont M., 2003). Тем не менее подтверждения пользы хирургического лечения привычного невынашивания беременности в рандомизированных исследованиях отсутствуют.



Рис. 4. Сниження частоти выкидышей при привычном выкидыше (адаптовано по: Kumar A. et al., 2014)

Может быть предложено применение прогестагенов, таких как дидрогестерон и прогестерон. Так, в исследовании A. Kumar и соавторов (2014) дидрогестерон достоверно снижал частоту выкидышей при привычном выкидыше. В ходе исследования в группах контроля, плацебо и лечения дидрогестероном определяли частоту выкидышей на сроке 20 нед беременности. Установлено, что частота выкидышей была значительно выше в группе плацебо по сравнению с контрольной группой здоровых участниц (16,8 и 3,5% соответственно; $p=0,0001$). Отмечено статистически значимое уменьшение числа выкидышей в группе дидрогестерона по сравнению с плацебо (6,9 и 16,8% соответственно; $p=0,004$). Риск выкидыша был в 2,4 раза выше в группе плацебо, чем в группе дидрогестерона (95% доверительный интервал 1,3–5,9; $p<0,001$). Средний внутриутробный возраст плода при родах (за исключением прерванной беременности на сроке <20 нед) значительно увеличился в группе дидрогестерона по сравнению с плацебо ($38,0\pm 2,0$ и $37,2\pm 2,4$ нед соответственно; $p=0,002$). Терапия дидрогестероном продемонстрировала тенденцию к уменьшению числа преждевременных родов, кесарева сечения, рождению младенцев с низкой массой тела, хотя изменение не было статистически значимым ($p>0,05$) (рис. 4).

Эффективность дидрогестерона в терапии при привычном выкидыше отмечена экспертами ESHRE в рекомендациях 2017 г. по менеджменту привычного выкидыша, а именно указано: «**Есть доказательства того, что пероральная терапия дидрогестероном, начатая после подтверждения сердцебиения плода, может быть эффективной**». В то же время «прогестерон, применяемый интравагинально, не улучшает частоты живорождения у женщин с идиопатическим привычным невынашиванием беременности». Для женщин с ≥ 3 повторными выкидышами в анамнезе в настоящее время имеются данные метаанализа нескольких небольших исследований и обширного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах, свидетельствующие о том, что прогестагены, в частности дидрогестерон, более эффективны, по сравнению с плацебо, в отношении снижения частоты выкидышей (Schindler A.E. et al., 2015).

Дидрогестерон: уникальная молекула с высоким сродством к прогестероновым рецепторам

Дидрогестерон получен из натурального сырья с применением уникальной технологии обработки ультрафиолетовыми лучами (Schindler A.E., 2009) и представляет собой ретропрогестерон. По сравнению с прогестероном он имеет дополнительную двойную связь между 6-м и 7-м атомами углерода, и вместо соединения всех четырех колец в трансオリентации два средних кольца соединены в цисориентации, что приводит к изгибу молекулы под углом 60°, а не расположенной в одной плоскости конформации природного прогестерона. Это означает, что дидрогестерон «изогнут» по сравнению с «плоской» формой прогестерона (рис. 5). Дидрогестерон обладает улучшенной биодоступностью, а также повышенной специфичностью и сродством в отношении прогестероновых рецепторов в сравнении с прогестероном:

- не оказывает эстрогенных, андрогенных и глюкокортикоидных эффектов;

- не угнетает овуляции при применении в терапевтических дозах;
- антиандrogenный потенциал его менее выражен, чем у препаратов прогестерона (Fischer M., 1978; Kuhl H., 2005; Schindler A.E., 2009).

Сродство дидрогестерона к рецепторам прогестерона в ≈1,5 раза сильнее по сравнению с прогестероном (75 и 50% соответственно). ДигидроДидрогестерон, основной метаболит дидрогестерона, также имеет прогестагенное действие (Schindler A.E. et al., 2008; Schindler A.E., 2009).

Дидрогестерон или микронизированный прогестерон для интравагинального применения с точки зрения безопасности и переносимости

Микронизированный прогестерон как для перорального, так и для интравагинального применения метаболизируется в печени. Пероральное применение микронизированного прогестерона связано с риском холестаза в период беременности, по этой причине препарат разрешен к применению, в частности в Великобритании, лишь для заместительной гормональной терапии, а при наступлении беременности его немедленно отменяют. Интравагинальное применение микронизированного прогестерона также связано с возможным риском холестаза в период беременности, поэтому в Великобритании он одобрен для вспомогательных репродуктивных технологий и только до 12-й недели беременности (Besins Healthcare, 2019).

Согласно статистическим данным, >20 млн женщин получали перорально дидрогестерон в период беременности, при этом не зарегистрировано каких-либо признаков неблагоприятного воздействия препарата (Mirza F.G. et al., 2016). В обзоре данных 21 исследования с участием в общей сложности 1380 женщин, получавших дидрогестерон по поводу угрозы выкидыша, не выявлено никаких значимых побочных реакций (Carp H., 2012). В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 853 бесплодных женщин сравнивали эффективность и переносимость (вторичная конечная точка) перорального дидрогестерона или 90 мг 8% геля прогестерона для интравагинального введения, применяемых для поддержки лuteиновой фазы. Меньшее количество побочных эффектов отмечено в группе лечения дидрогестероном. В частности, при применении дидрогестерона в сравнении с интравагинальным прогестероном отмечено меньше случаев раздражения промежности, выделений из влагалища, вагинальных кровотечений и затруднений при половом акте (Tomic V. et al., 2015).

В 2017 г. было завершено глобальное клиническое исследование III фазы Lotus I (>1000 пациенток) применения дидрогестерона для поддержки лuteиновой фазы в течение первых 12 нед беременности после экстракорпорального оплодотворения/вспомогательных репродуктивных технологий (Tourneau H. et al., 2017), в котором дидрогестерон продемонстрировал аналогичный профиль безопасности по сравнению с микронизированным прогестероном. Также дидрогестерон показал эффективность в поддержке лuteиновой фазы при вспомогательных репродуктивных технологиях. Благодаря этому у дидрогестерона появилось новое показание — «поддержка лuteиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий».

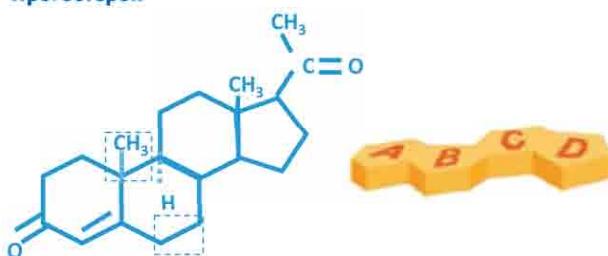
Дидрогестерон: анализ безопасности

Дидрогестерон применяют уже в течение >55 лет при прогестероновой недостаточности, а совокупное количество пациенток, принимавших этот препарат в период с апреля 1960 г. по апрель 2014 г., составляет >94 млн, среди которых >20 млн беременных (Podzolkova N. et al., 2016).

Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости во многих клинических исследованиях, включая рандомизированные клинические испытания (Carp H., 2012; 2015). Обзор побочных эффектов за период 1977–2005 гг. не выявил никакой связи между применением дидрогестерона и врожденными пороками развития плода (Queisser-Luft A., 2009).

Дидрогестерон одобрен в >100 странах мира, по меньшей мере, с одним показанием к применению в период беременности в >20 странах Европы.

Прогестерон



Дидрогестерон



Рис. 5. Дидрогестерон – стереоизомер прогестерона с дополнительной двойной связью между 6-м и 7-м атомами углерода

Дидрогестерон при привычном выкидыше: выводы

Дидрогестерон обладает доказанной эффективностью в снижении риска привычного выкидыша на 29% (Carp H., 2015).

Микронизированный прогестерон не рекомендовано применять при привычном выкидыше ввиду отсутствия доказательств его эффективности; только дидрогестерон указан в Рекомендациях European Progestin Club для профилактики привычного выкидыша (Schindler A.E. et al., 2015).

Эффективность дидрогестерона в терапии при привычном выкидыше отмечена экспертами ESHRE (2017), тогда как прогестерон для интравагинального применения, по их мнению, не повышает частоты живорождения.

Список использованной литературы

- Besins Healthcare (2019) UTROGESTAN VAGINAL® 200 mg capsules progestrone (<https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.3244.pdf>).
- Carp H. (2012) A systematic review of hydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gynecol. Endocrinol., 28(12): 983–990.
- Carp H. (2015) A systematic review of hydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. Gynecol. Endocrinol., 31(6): 422–430.
- Chang K., Lubo Zhang (2008) Review article: steroid hormones and uterine vascular adaptation to pregnancy. Reprod. Sci., 15(4): 336–348.
- Dhont M. (2003) Recurrent miscarriage. Curr. Womens Health Rep., 3(5): 361–366.
- ESHRE (2017) Guideline on the management of recurrent pregnancy loss (<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>).
- Everett C. (1997) Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. BMJ, 315(7099): 32–34.
- Fischer M. (1978) Industrial Applications of Photochemical Syntheses (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.197800161>).
- Griebel C.P., Halvorsen J., Golemon T.B., Day A.A. (2005) Management of spontaneous abortion. Am. Fam. Physician., 72(7): 1243–1250.
- Jauniaux E., Farquharson R.G., Christiansen O.B., Exalto N. (2006) Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum. Reprod., 21(9): 2216–2222.
- Kuhl H. (2005) Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric, 8 Suppl. 1: 3–63.
- Kumar A., Begum N., Prasad S. et al. (2014) Oral hydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. Fertil. Steril., 102(5): 1357–1363.
- Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N. (2013) New insights into mechanisms behind miscarriage. BMC Med., 11: 154.
- Macklon N.S., Geraedts J.P., Fause B.C. (2002) Conception to ongoing pregnancy: the «black box» of early pregnancy loss. Hum. Reprod. Update, 8(4): 333–343.

- Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieh C.** (2016) Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol. Endocrinol.*, 32(2): 97–106.
- Naturalstandard** (2014) Progesterone and Progestin Therapy for Miscarriage Prevention (<http://www.naturalstandard.com/news>).
- Nováková L., Blanková B.** (2016) Functions of Cells and Human Body (<http://fbtl.cz/en/skripta/viii-rozmnozovaci-soustavy/1-zenske-pohlavnii-organy-tehotenstvi-a-porod/>).
- Podzolkova N., Tatarchuk T., Doshchanova A. et al.** (2016) Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. *Gynecol. Endocrinol.*, 32(3): 246–249.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine** (2008) Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.*, 90(5 Suppl.): S60.
- Queisser-Luft A.** (2009) Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum. Dev.*, 85(6): 375–377.
- Regan L., Braude P.R., Trembath P.L.** (1989) Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ*, 299(6698): 541–545.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)** (2011) The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage (https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf).
- Schindler A.E.** (2004) First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure. *Gynecol. Endocrinol.*, 18(1): 51–57.
- Schindler A.E.** (2009) Progestational effects of hydrogesterone *in vitro*, *in vivo* and on the human endometrium. *Maturitas*, 65 Suppl. 1: S3–S11.
- Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al.** (2008) Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 61(1–2): 171–180.
- Schindler A.E., Carp H., Druckmann R. et al.** (2015) European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol. Endocrinol.*, 31(6): 447–449.
- Tien J.C., Tan T.Y.** (2007) Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages. *Singapore Med. J.*, 48(12): 1074–1090.
- Tomic V., Tomic J., Klaic D.Z. et al.** (2015) Oral hydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 186: 49–53.
- Tournaye H., Sukhikh G.T., Kahler E., Griesinger G.** (2017) A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral hydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in *in vitro* fertilization. *Hum. Reprod.*, 32(5): 1019–1027.
- Zhang H.X., Qin Y.Z., Liu W.H., Hao R.** (2014) Hypothyroidism and first-trimester spontaneous miscarriages. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 41(2): 182–185.

Подготовлено и опубликовано по заказу ООО «Аббott Украина». Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. Частота невынашивания беременности, по данным исследований, составляет примерно:

- 30% до имплантации (отсутствие имплантации), 30% после имплантации, но до наступления задержки менструации (ранний выкидыш), 10% как обычный выкидыш (клинический)
- 10% до имплантации (отсутствие имплантации), 10% после имплантации, но до наступления задержки менструации (ранний выкидыш), 30% как обычный выкидыш (клинический)
- 30% до имплантации (отсутствие имплантации), 30% после имплантации, но до наступления задержки менструации (ранний выкидыш), 30% как обычный выкидыш (клинический)

2. Каковы возможные причины выкидыша?

- аномалии эмбриона (структурные аномалии, несовместимые с жизнью, хромосомные аномалии)
- факторы риска со стороны матери (аномалии матки, курение, старший возраст, невынашивание беременности в анамнезе, хронические заболевания, нарушения иммунной системы, эндокринные заболевания)
- все вышеперечисленные

3. Эффекты прогестерона:

- подготовка эндометрия к имплантации
- снижение сократительной активности гладких мышц матки
- повышение сократительной активности гладких мышц матки
- регуляция клеточного иммунитета
- влияние на маточный кровоток и адаптация эндотелия сосудов матки к беременности
- защита плода от иммунологического отторжения

4. В какой период при нормальной беременности секреция прогестерона переходит от желтого тела к плаценте?

- 7–11 нед
- 11–13 нед
- 13–16 нед

5. Эндокринные нарушения, связанные с привычным самопроизвольным абортом (невынашиванием), могут происходить из-за:

- недостаточности желтого тела
- нарушения лютеиново-плацентарного сдвига

6. Как показатель уровня прогестерона в плазме крови может быть использован для прогнозирования исхода беременности?

- высокий уровень указывает на высокую вероятность самопроизвольного аборта
- низкий уровень указывает на высокую вероятность самопроизвольного аборта
- уровень прогестерона не влияет на прогноз исхода беременности

7. Эксперты ESHRE определяют привычное невынашивание беременности как:

- ≥2 неудачных беременностей
- потерю ≥3 последовательных беременностей

8. ASRM определяет привычное невынашивание беременности как:

- ≥2 неудачных беременностей
- потерю ≥3 последовательных беременностей

9. Какие исследования рекомендовано проводить женщинам с привычным невынашиванием беременности?

- анализ на антифосфолипидные антитела до наступления беременности
- кариотипирование для определения цитогенетических аномалий при наличии трех выкидышей подряд в течение года
- оценку анатомии матки с помощью ультразвукового исследования органов малого таза
- скрининг наследственной тромбофилии

10. Перечислите варианты терапии привычного выкидыша в зависимости от его причины:

- при антифосфолипидном синдроме и наследственной тромбофилии — антикоагулянты
- при бактериальном вагинозе — антибиотики
- при анатомической этиологии — хирургическая коррекция
- поддерживающая терапия

- применение прогестагенов
- все вышеперечисленные

11. Выберите правильное утверждение:

- дидрогестерон обладает доказанной эффективностью по сравнению с глаукобо в снижении риска привычного выкидыша на 29%
- эффективность дидрогестерона в терапии при привычном выкидыше отмечена экспертами ESHRE (2017)
- по данным исследования Lotus I дидрогестерон продемонстрировал аналогичный профиль безопасности по сравнению с микронизированным прогестероном
- все ответы верны

12. По сравнению с прогестероном дидрогестерон:

- не оказывает эстрогенных, андрогенных и глюкокортикоидных эффектов
- оказывает эстрогенные, андрогенные и глюкокортикоидные эффекты
- не угнетает овуляции при применении в терапевтических дозах
- угнетает овуляцию при применении в терапевтических дозах
- имеет менее выраженный антиандrogenный потенциал
- имеет более выраженный антиандrogenный потенциал

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:
01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____