

Эндометриоз: на пути к решению проблемы

В рамках форума «Мать и дитя» обсуждались различные проблемы, касающиеся здоровья женщины. Одно из секционных заседаний было посвящено эндометриозу, который занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных процессов и миомы матки. Эндометриоз приводит к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе, отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние женщины, значительно снижая их качество жизни.



Профессор, д.м.н.
Н.В. Артымух

Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Вопросы и решения

(предлежания плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов) и может быть одной из причин бесплодия¹. Так, у большинства женщин, страдающих бесплодием, наблюдается эндометриоз с минимальными или незначительными изменениями.

С учетом того что между первыми симптомами заболевания и постановкой диагноза проходит в среднем 8,6 года, большое значение имеет своевременное обнаружение и терапия эндометриоза². Гинекологическое исследование не всегда информативно. Ни один биохимический маркер, в том числе СА-125, не обладает достаточной точностью для выявления эндометриоза. Высокоспецифичными методами диагностики признаны ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Рекомендовано также выполнение лапароскопии с дальнейшим гистологическим анализом. При этом положительный гистологический результат подтверждает диагноз эндометриоза, отрицательный – не исключает его.

До настоящего времени вопросы эффективного лечения наружного генитального эндометриоза остаются спорными. Однако большинство клиницистов едины в том, что хирургическое вмешательство повышает частоту наступления беременности. При бесплодии, вызванном эндометриозом, большинство практикующих врачей отдают предпочтение комбинированной терапии. На первом этапе с помощью лапароскопии удаляются очаги эндометриоза, на втором этапе назначаются гормональные препараты, для того чтобы снизить риск развития рецидива. Однако если пациентка планирует беременность, не следует проводить лечение, подавляющее функцию яичников. В таких случаях могут применяться не все прогестагены, а только агонисты прогестероновых рецепторов – прогестерон и дидрогестерон, который в терапевтических дозах не подавляет овуляцию.

В работе G.M. Makhmudova и соавт. 300 бесплодных пациенток с эндометриозом перенесли диагностическую и оперативную лапароскопию, после чего их раз-

По данным, которые представила д.м.н., профессор Кемеровского государственного медицинского университета Наталья Владимировна АРТЫМУХ, одна из десяти женщин репродуктивного возраста страдает эндометриозом – хроническим прогрессирующим рецидивирующим заболеванием, которое характеризуется эктопическим разрастанием эндометрия. Среди основных проявлений эндометриоза дисменорея, диспареуния и хроническая тазовая боль, при этом интенсивность боли не зависит от распространенности процесса. Эндометриоз повышает риск акушерских и неонатальных осложнений

¹ Mannini L., Sorbi F., Noci I. et al. New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study // Arch. Gynecol. Obstet. 2017. Vol. 295. № 1. P. 141–151.

² Barbieri R.L. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? // OBG Manag. 2017. Vol. 29. № 3. P. 8, 10–11.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

делили на группы³. Первой группе был назначен дидрогестерон 10 мг один раз в сутки на 5–25-й день цикла в течение шести месяцев. Вторая группа послеоперационного лечения прогестагенами не получала. Частота наступления беременности при приеме дидрогестерона составила 50%, а в группе сравнения – 30%.

V. Liang и соавт. сравнивали терапевтические и побочные эффекты, а также молекулярные механизмы действия дидрогестерона и диеногеста⁴. Оценивались размер очагов, их объем, гистологические показатели, а также биохимические маркеры пролиферации и апоптоза на фоне лечения и после отмены препаратов. Оказалось, что дидрогестерон и диеногест угнетают развитие очагов эндометриоза, селективно воздействуют на пролиферацию, апоптоз, молекулярные механизмы развития эндометриоза, значительно уменьшают размер и препятствуют развитию клеток в очагах эндометриоза. Отмечено, что антипролиферативный эффект и индуцирование апоптоза при применении диеногеста менее выражены, чем при приеме дидрогестерона.

Дидрогестерон обладает дополнительными преимуществами при планировании беременности у пациенток с эндометриозом:

- обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия в терапевтических дозах

во время прегравидарной подготовки;

- снижает риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше более чем в два раза по сравнению с плацебо;
- повышает средний срок гестации на момент родоразрешения в среднем до 38 недель.

В заключение профессор Н.В. Артымук подчеркнула, что хирургический и медикаментозные методы не должны противопоставляться. Преимущества и недостатки каждого из них необходимо тщательно взвешивать до начала лечения с учетом индивидуальных особенностей. Это позволит достичь максимального положительного эффекта.

Гестагены в терапии эндометриоза

Как отметила д.м.н., профессор Светлана Олеговна ДУБРОВИНА (Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону), эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее плановой пожизненной терапии. Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных эндометриозом Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии⁵ и Российского общества акушеров-гинекологов⁶, лечение по возможности должно быть консервативным. К препаратам первой линии относятся гестагены (внутрь, внутримышечно или подкожно), нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики. Если в течение

шести месяцев не удается достичь положительного эффекта, следует решать вопрос о назначении второй линии терапии (агонистов гонадотропин-рилизинг гормона) или проведении оперативного вмешательства, которое эффективно облегчает боль у 80% пациенток (20% женщин к нему рефрактерны). К сожалению, частота рецидива более высока и достигает 40%.

Европейские эксперты рекомендуют в качестве вариантов стартового лечения прием нестероидных противовоспалительных препаратов, гестагенов или комбинированных гормональных контрацептивов (КОК). Однако способность КОК купировать боль при эндометриозе имеет весьма ограниченную доказатель-



Профессор, д.м.н.
С.О. Дубровина

ную базу. Кроме того, есть свидетельства о потенциально неблагоприятном влиянии долгосрочного использования КОК на прогрессию эндометриоза, включая глубокую инфильтративную форму⁷. Длительный прием КОК также может приводить к истончению эндометрия и снижению его эст-

³ Makhmudova G.M., Nazhmutdinova D.K., Gafarova D.Kh., Lukmanova Iu.D. Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery // Akush. Ginekol. (Sofia). 2003. Vol. 42. № 4. P. 42–46.

⁴ Liang B., Wu L., Xu H. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice // Reprod. Biol. Endocrinol. 2018. Vol. 16. № 1. ID 32.

⁵ Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. № 3. P. 400–412.

⁶ Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013.

⁷ Chapron C., Souza C., Borghese B. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. № 8. P. 2028–2035.

XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

рогеновых рецепторов, а значит, их нужно с осторожностью назначать женщинам, планирующим беременность⁸. В этой связи, по мнению профессора С.О. Дубровиной, преимущества в терапии эндометриоза имеют пероральные гестагены. Они обладают противовоспалительной и антиангиогенной активностью, в результате замедляется прогрессия эндометриозных гетеротопий и снижается выраженность боли, связанной с эндометриозом. В России для лечения эндометриоза зарегистрированы и применяются два пероральных гестагена: дидрогестерон и диеногест. Эффекты гестагенов в основном направлены на активацию рецепторов прогестерона и подавление клеточной пролиферации. Обнаружено, что дидрогестерон в большей степени, чем диеногест, подавляет пролиферацию как в стромальных, так и эпите-

лиальных клетках, значительно повышает апоптоз клеток в эндометриальных очагах. Установлено, что дидрогестерон при эндометриозе эффективно устраняет боль в малом тазу, диспареунию и дисменорею, не блокирует овуляцию в терапевтических дозах и может

применяться во время беременности⁹. Диеногест при беременности противопоказан, кроме того, на фоне его приема отмечены такие негативные эффекты, как некоторая гипоестрогения, в частности уменьшение минеральной плотности кости и появление акне.

Заключение

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, к препаратам первой линии гормональной терапии эндометриоза относятся гестагены – дидрогестерон и диеногест. Клинический опыт и результаты исследований свидетельствуют о том, что дидрогестерон имеет некоторые преимущества по сравнению с диеногестом в лечении эндометриоза. Дидрогестерон не проявляет эстрогенной, андрогенной, анаболической, глюкокортикоидной и термо-

генной активности, при пероральном применении селективно воздействует на эндометрий, эффективно купирует боль, характеризуется хорошим профилем безопасности и может быть назначен на шесть месяцев и более. Кроме того, терапевтический эффект дидрогестерона достигается без подавления овуляции или нарушения менструальной функции, что делает возможным зачатие при лечении бесплодия, вызванного эндометриозом, и продолжение терапии во время беременности.

⁸ Talukdar N., Bentov Y., Chang P.T. et al. Effect of long-term combined oral contraceptive pill use on endometrial thickness // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 120. № 2. Pt. 1. P. 348–354.

⁹ Дубровина С.О., Берлим Ю.Д. Гестагены в терапии эндометриоза // Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 150–155.



Сокращенная информация по применению

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках собраний и иных мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д. ДЮФАСТОН®: таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг. МНН: дидрогестерон. Регистрационный номер: П N011387/01. Показания к применению: Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона: эндометриоз, бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы; угрожающий выкидыш; привычный выкидыш; предменструальный синдром; дисменорея; нерегулярные менструации; вторичная аменорея; дисфункциональные маточные кровотечения; поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции. Заместительная гормональная терапия: для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественными или хирургической менопаузой при интактной матке. Противопоказания: Противопоказаны: повышенная чувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата. Диагностикальные или подготавливаемые прегестационные новообразования (например, менингиома). Кровотечения из влагалища неясной этиологии. Нарушения функции печени, обусловленные острыми или хроническими заболеваниями печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени). Злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозогалактозы. Период грудного вскармливания. Порфирия, в настоящее время или в анамнезе. Возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у девочек-подростков младше 18 лет. Самопроизвольный аборт (выкидыш) или несостоявшийся выкидыш при проведении поддержки лютеиновой фазы в рамках вспомогательных методов репродукции. Артериальная и венозная тромбоз. При применении по показанию заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Нелеченная гиперлазия эндометрия. Артериальные и венозные тромбозы, тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, тромбофлебит, цереbroваскулярные нарушения по геморагическому и ишемическому типу). Выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу (резистентность к антикоагулянтному лечению С, гиперомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт)). С осторожностью: депрессия, в настоящее время или в анамнезе; состояние, ранее повышавшее или обострившееся во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, такие как: желчекаменная болезнь, гепатит во время беременности, тяжелый кожный зуд, остеопороз. При применении дидрогестерона в комбинации с эстрогенами необходимо соблюдать осторожность при наличии факторов риска развития тромбоэмболических состояний, таких как: стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²), пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, системная красная волчанка, рак, у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию с эндометриозом, миомой матки, наличием гиперлазии эндометрия в анамнезе, эндометриозом печени; сахарный диабет с наличием или без сосудистых осложнений; артериальной гипертензией; бронхиальной астмой; эпилепсией; мигреной или тяжелой головной болью в анамнезе; желчекаменной болезнью; хронической почечной недостаточностью; при наличии в анамнезе факторов риска развития эстрогензависимых опухолей (например, раком шейки матки, 1-ой линии родовая с раком молочной железы). Применение во время беременности и в период грудного вскармливания: Препарат может применяться во время беременности (см. раздел «Показания к применению»). Грудное вскармливание во время приема препарата Дюфастон® не рекомендуется. Способ применения и дозы: Препарат принимают внутрь. Эндометриоз: по 10 мг 2-3 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно. Бесплодие (обусловленное недостаточностью фазы): по 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение как минимум 6-ти, следующих друг за другом циклов. В первые месяцы беременности рекомендовано продолжать лечение по схеме, описанной при привычном выкидыше. Угрожающий выкидыш: 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Привычный выкидыш: по 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы. Предупреждение рецидивов: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисменорея: по 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла. Нерегулярные менструации: по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Вторичная аменорея: эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг препарата Дюфастон® 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. Дисфункциональные маточные кровотечения (для стабилизации кровотечения): по 10 мг 2 раза в день с 1-го по 12-й день. Для предотвращения рецидивов кровотечения (в том числе при нарушении кровотока): по 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла. ЗГТ в сочетании с эстрогенами. При непрерывном последовательном режиме - по 10 мг дидрогестерона в день в течение 14-ти последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме терапии (когда эстрогены применяются 21-дневными курсами с 14-дневными перерывами) - по 10 мг дидрогестерона в день в течение последних 12-ти дней приема эстрогенов. Поддержка лютеиновой фазы: по 10 мг 3 раза в день с 14-го по 25-й день менструального цикла. При циклической схеме терапии, суточная доза дидрогестерона должна быть увеличена до 20 мг. Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять, как можно раньше, в течение 12 часов после обычного времени приема. Если прошло более 12 часов пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может уменьшить вероятность «прорывного» кровотечения или «мажущих» кровянистых выделений. Поддержка лютеиновой фазы в процессе применения вспомогательных методов репродукции: по 10 мг 3 раза в сутки, начиная со дня забора яйцеклетки и до 10 недели беременности (в случае, если беременность подтверждена). Если пациентка пропустила прием таблетки, эту таблетку необходимо принять как можно раньше, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Иммунизация в настоящее время ограничена данными о безопасности и эффективности дидрогестерона у девочек-подростков в возрасте от 13 до 18 лет не установлена. Иммунизация в настоящее время ограничена данными о безопасности и эффективности дидрогестерона у девочек-подростков в возрасте от 13 до 18 лет не установлена. Побочное действие*: головная боль/мигрень, тошнота, нарушение менструального цикла, болезненность/чувствительность молочных желез. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Переодически возможны клинические проявления перидозировки препарата: тошнота, рвота, головокружение и сонливость. Специфический антитокс отсутствует. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Метаболизм дидрогестерона и ДДТ может ускоряться при совместном применении веществ, являющихся индукторами ферментов системы цитохрома 450, таких как противосудорожные препараты (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), антибактериальные и противогрибковые препараты (например, рифамицины, рифабутин, неварин, эфавиренз) и препараты растительного происхождения, содержащие, например, зверобой продырявленный, Ритонавир и нефлютивир, известные как сильные ингибиторы ферментов системы цитохрома. При совместном применении со стероидными препаратами, обладающими ферментиндуцирующими свойствами, с клинической точки зрения, усиление метаболизма дидрогестерона может снизить его эффективность. Результаты исследований in vitro показывают, что дидрогестерон и ДДТ в клинически значимых концентрациях не ингибируют ферменты системы цитохрома, которые метаболизируют лекарственные препараты. Особые указания*: Перед началом лечения препаратом Дюфастон® при аномальных маточных кровотечениях необходимо выяснить причину кровотечения. При продолжительном применении препарата рекомендуются периодические осмотры врача-гинеколога, частота которых устанавливается индивидуально, но не реже 1-го раза в полгода. В первые месяцы лечения аномальные кровотечения могут возникнуть «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения. Если «прорывные» кровотечения или «мажущие» кровянистые выделения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжают после курса лечения, следует обратиться к лечащему врачу и провести соответствующее дополнительное обследование, при необходимости сделать биопсию эндометрия с целью исключения новообразований в эндометрии. В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами с целью заместительной гормональной терапии, необходимо ознакомиться с инструкциями и особыми указаниями, связанными с применением эстрогенов. Срок годности* 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. *Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 16.03.2018 на основании ИМП от 26.02.2018

Реклама

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1. Тел.: 8-495-258-42-80, факс: 8-495-258-42-81 www.abott-russia.ru



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ