

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Современные подходы к назначению add-back-терапии больным генитальным эндометриозом

М.И. Ярмолинская^{1, 2}, В.М. Денисова^{1, 3}

Адрес для переписки: Мария Игоревна Ярмолинская, m.yarmolinskaya@gmail.com

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона доказали высокую эффективность и широко применяются в комбинированном лечении генитального эндометриоза. Однако терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона ассоциирована с выраженными побочными эффектами, связанными с индуцированной гипоэстрогемией. Для нивелирования возникающих побочных эффектов предназначена add-back-терапия. В статье рассматривается эффективность и безопасность различных групп препаратов, используемых в качестве add-back-терапии.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, add-back-терапия

Введение

Основополагающая патогенетически обоснованная терапия наружного генитального эндометриоза как эстрогензависимого заболевания направлена не только на подавление овариального синтеза эстрогенов, но и на уменьшение их выработки в самих эндометриоидных гетеротопиях.

Правильно подобранная терапия генитального эндометриоза позволяет устранить болевой синдром, уменьшить степень распространенности заболевания, реализовать репродуктивную функцию, максимально увеличить безрецидивный период заболевания, а также улучшить качество жизни больных [1].

Послеоперационная медикаментозная терапия эндометриоза проводится с целью устранения

микроскопических очагов, которые не были удалены во время хирургического вмешательства, и подавления овуляции, которая, как считается в настоящее время, играет важную роль в развитии эндометриоидных кист [2, 3].

В консервативной терапии наружного генитального эндометриоза применяются различные группы гормональных препаратов: агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), антагонисты люлиберинов, антигонадотропины, прогестагены, андроген с антипрогестероновым и антиэстрогенным эффектами (гестринон), комбинированные эстроген-прогестагенные контрацептивы, ингибиторы ароматаз, антиэстрогены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов.

Патогенез эндометриоза и механизм действия агонистов ГнРГ

В 1971 г. A.V. Schally и соавт. [4] расшифровали структуру ГнРГ, эта работа позднее (в 1977 г.) была отмечена Нобелевской премией в области медицины. Гипоталамический декапептид играет важную роль в регуляции репродуктивной функции, он выделяется гипоталамусом в пульсирующем режиме (примерно один раз в 60 минут), стимулируя синтез и выработку лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.

Следует отметить, что агонисты ГнРГ используются более 30 лет и остаются золотым стандартом терапии наружного генитального эндометриоза. В настоящее время синтезировано более 3000 агонистов ГнРГ, наиболее активными являются те препараты, у которых замещены аминокислоты в положениях 6 и 10. Замещение аминокислоты в молекуле ГнРГ в положении 6 защищает ее от ферментативного распада, что приводит к замедлению скорости распада, а замещение в положении 10 повышает активность аналогов ГнРГ, что также снижает протеолиз. Например, особенности молекулы трипторелина (замена L-глицина на D-триптофан в положении 6) обеспечивают наибольший по сравнению с другими агонистами ГнРГ (гозерелином, лейпроре-



лином) период полураспада в сыворотке крови – 7,5 часа [4].

Применение агонистов ГнРГ приводит к уменьшению уровня мидкайна в фолликулярной и перитонеальной жидкостях пациенток с наружным генитальным эндометриозом [5, 6]. Мидкайн является фактором роста и связан с ангиогенезом, хемотаксисом, митотической активностью, принимает участие в воспалении [7], что обуславливает его важную роль в патогенезе эндометриоза.

Механизм действия агонистов ГнРГ включает две фазы. Первая – кратковременная фаза стимуляции или «вспышки», которая проявляется повышением содержания в крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и, как следствие, ведет к возрастанию эстрадиола и в меньшей степени прогестерона в крови. Вторая – фаза десенситизации гипофиза: гонадотрофы остаются резистентными к стимуляции, и уровень гонадотропинов в крови снижается. Интенсивность и длительность второй фазы зависят от дозы агонистов ГнРГ [8].

Описаны две формы высокоаффинных рецепторов гонадолиберина: ГнРГ I и ГнРГ II. Определено, что рецепторы типа I вовлечены в патогенез эндометриоза, так как могут ингибировать пролиферацию и стимулировать апоптоз эндометриоидных и эндометриальных клеток. P. Limonta и соавт. [9] установили, что ГнРГ I регулирует стероидогенез и ингибирует клеточный рост в клетках яичника человека. Присутствие мРНК ГнРГ I в гранулезных клетках первичных, вторичных и третичных фолликулов продемонстрировано в исследованиях гибридизации *in situ*.

В ряде исследований было показано, что рецепторы ГнРГ II также вовлечены в патогенез наружного генитального эндометриоза. Группа японских ученых [10] определила, что ГнРГ II ингибируют пролиферацию клеток стромы эндометрия, а также индуцированную интерлейкином 1-бета экспрессию интерлейкина 8 и циклооксигеназы 2 в клетках стромы эндометрия.

Однако уровни экспрессии ГнРГ II были ниже в эндометриоидных гетеротопиях и эндометрии больных эндометриозом по сравнению с таковыми у женщин без данного заболевания независимо от фазы менструального цикла [10], и этот факт может служить одним из звеньев развития заболевания. I.S. Hong и соавт. [11] подтвердили экспрессию ГнРГ II в гранулезно-лютеиновых клетках, в поверхностном эпителии яичников, а также при раке яичников. Кроме того, была обнаружена высокая экспрессия ГнРГ II в экстрагипоталамических областях, включая эндометрий [12] и молочные железы [13]. Известно, что агонисты ГнРГ, в частности трипторелин, обладают высокой аффинностью к рецепторам ГнРГ, превосходя активность нативного гонадолиберина в 100 раз.

Долгое время считалось, что основным механизмом действия агонистов ГнРГ является подавление секреции эстрадиола яичниками. Однако в последние годы описано разнонаправленное влияние данного класса препаратов на очаг эндометриоза – антипролиферативное, проапоптотическое, антиангиогенное [6, 14–18].

Эффективность агонистов ГнРГ также может быть связана с уменьшением на фоне их применения чувствительности эндометриоидных очагов к тромбину, что сопровождается уменьшением воспалительной реакции и прекращением кровотечения. Известно, что тромбин и его специфические, активируемые протеазой, рецепторы участвуют в воспалении, пролиферации клеток и кровотечениях [6].

Получила подтверждение роль в патогенезе генитального эндометриоза фермента ароматазы, осуществляющего конвертацию андрогенов в эстрогены. Определено, что эндометриоидные гетеротопии могут продуцировать собственные эстрогены и поэтому существовать и самоподдерживаться автономно в связи с повышенной экспрессией ароматазы в очаге эндометриоза [19, 20]. Согласно нашим данным [21], у женщин с эндометриозом в раннюю фолликулярную фазу

менструального цикла (до инициации доминантного фолликула) отмечается гиперэстрогемия, которая может нарушать функцию яичников за счет преждевременного пика гонадотропинов. Базальная гиперэстрогемия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом обусловлена повышенной ароматазной активностью антральных фолликулов, что может способствовать развитию и прогрессированию заболевания [21]. Таким образом, терапия агонистами ГнРГ, несомненно, является патогенетически обоснованной, поскольку приводит к подавлению ароматазной активности [22, 23]. Наружный генитальный эндометриоз как эстрогензависимая воспалительная реакция может сопровождаться повышением уровня цитокинов: интерлейкинов 1-бета, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли альфа, хемокинов (хемоаттрактантного белка моноцитов (monocyte chemoattractant protein 1 – MCP-1), монокина, индуцируемого интерфероном гамма (monokin induced by IFN-gamma – MIG), хемокина, регулирующего активацию, экспрессию и секрецию нормальных T-клеток (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted – RANTES)), факторов роста (фактора роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного фактора роста), ангиогенина, а также матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 7, 9, 10, причем уровень ферментов возрастает с увеличением тяжести и распространенности заболевания [24–26].

Эффективность агонистов ГнРГ также обусловлена снижением уровня провоспалительных интерлейкинов 2, 6, 8 [27], фактора роста эндотелия сосудов [5, 28], ряда хемокинов (MCP-1, MIG и RANTES), матриксных металлопротеиназ [29]. Определена роль трансформирующего фактора роста бета, который, будучи вовлеченным в клеточную дифференциацию и ремоделирование тканей, является плейотропным фактором развития и прогрессирования эндометриоза. Вероятно, терапевтический эффект агонистов ГнРГ может быть опосредован инги-

биторным влиянием на сигнальные пути трансформирующего фактора роста бета [30].

Add-back-терапия как метод преодоления нежелательных явлений, сопровождающих прием агонистов ГнРГ

Большинство побочных эффектов, возникающих при терапии агонистами ГнРГ, связаны с гипострогемией и включают нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы (приливы жара, потливость, нарушения сна, эмоциональную лабильность, депрессию, утомляемость, раздражительность) и атрофию слизистых мочеполового тракта. Среди других частых побочных эффектов можно отметить головные боли, снижение либидо, кровянистые выделения из половых путей, артралгию, миалгию и снижение эластичности кожи [18].

С целью уменьшения гипострогенных побочных эффектов, индуцированных агонистами ГнРГ, назначается так называемая add-back-терапия (возвратная терапия, или терапия прикрытия). Add-back-терапия подразумевает применение различных лекарственных средств на фоне лечения агонистами ГнРГ с целью минимизации либо устранения гипострогенных побочных эффектов, но, что является принципиально важным, при сохранении терапевтической эффективности аналогов ГнРГ. Купирование вазомоторных побочных эффектов способствует тому, что лечение легче переносится, следовательно, повышается приверженность терапии. Нивелирование негативного влияния на костную ткань и снижение риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы позволяют увеличить продолжительность лечения [31].

Применение add-back-терапии основано на гипотезе «пороговой концентрации эстрогенов», которая была предложена R.L. Barbieri в 1992 г. и заключается в том, что ткани имеют различную чувствительность к эстрогенам. Согласно этой теории для роста эндометрий-подобной ткани необходимы

высокие концентрации эстрадиола (от 100 до 300 пг/мл), тогда как для нормального процесса ремоделирования костной ткани достаточны относительно невысокие дозы эстрадиола (менее 50 пг/мл). Таким образом создается так называемое терапевтическое окно при концентрации эстрадиола от 20 до 50 пг/мл, в рамках которого эндометриодные ткани подвергаются атрофии без негативного влияния на костную ткань [32].

В рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, опубликованных в 2014 г., также отмечается необходимость назначения add-back-терапии для предотвращения потери костной ткани и гипострогенных побочных эффектов во время лечения агонистами ГнРГ [33].

Считается, что при применении агонистов ГнРГ продолжительностью более трех месяцев необходимо назначение add-back-терапии [31]. Мы также придерживаемся данной точки зрения и считаем целесообразным назначение препаратов менопаузальной гормональной терапии в качестве add-back-терапии через три месяца от начала приема агонистов ГнРГ. В нашей практике женщинам, получающим агонисты ГнРГ, рутинно мы рекомендуем использование фитоэстрогенов (Феминал, Иноклим, Менорил, Климадинон), комбинированных препаратов (Эстровэл), гомеопатических препаратов (Климактоплан Н), возможно, Клималанина. Однако вышеперечисленные препараты следует принимать не ранее чем через две-три недели после первой инъекции агонистов ГнРГ, учитывая механизм действия и длительность фазы «вспышки» [34, 35]. Пациенткам с наружным генитальным эндометриозом при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях легкой или средней степени выраженности, не имеющих факторов риска остеопороза, можно продолжать прием вышеперечисленных препаратов до конца курса лечения агонистами ГнРГ [36]. Следует отметить, что выраженность нейровегетативных и психоэмоциональных

проявлений, связанных с применением агонистов ГнРГ, может быть различной.

В Российских рекомендациях по ведению больных с эндометриозом 2013 г. указано, что агонисты ГнРГ в виде монотерапии могут назначаться на срок не более шести месяцев, в дальнейшем данный вид лечения можно продолжать только в сочетании с add-back-терапией.

В российском многоцентровом наблюдательном исследовании больных с эндометриозом (n = 1000, средний возраст 34 года) на фоне терапии трипторелином в дозе 3,75 мг на протяжении четырех – шести месяцев только у 11,3% пациенток были отмечены приливы, однако ни в одном случае не возникло необходимости в назначении add-back-терапии. При этом уровень эстрадиола в плазме крови на фоне лечения трипторелином приближен к терапевтическому окну с максимальным профилем эффективности лечения эндометриоза [37].

В литературе описаны следующие виды add-back-терапии: монотерапия прогестагенами, монотерапия эстрогенами, комбинированная терапия натуральными эстрогенами и прогестагенами, применение тиболона, ралоксифена, бисфосфонатов, кальцитонина, витамина D, паратиреоидного гормона [31, 38]. Большинство исследований было посвящено терапии прогестагенами, эстрогенами, биоидентичными натуральным, и их комбинациями. Так, изучалась эффективность медропрогестерона ацетата и норэтиндрона в качестве монокомпонентной add-back-терапии при назначении агонистов ГнРГ.

M.I. Cedars и соавт. [39] обнаружили, что вазомоторные симптомы и потеря костной ткани уменьшались на фоне стандартной дозы медропрогестерона ацетата по сравнению с контрольной группой, однако купирование симптомов эндометриоза было недостаточным. Когда L. Makagainen и соавт. [40] ввели большую дозу медропрогестерона ацетата, симптомы эндометриоза контролировались лучше, но были более выражены побочные эффекты прогестаге-



нов, а именно задержка жидкости. Между тем были получены данные о том, что использование депо-формы медрпрогестерона ацетата у подростков с эндометриозом сопровождалось уменьшением минеральной плотности костной ткани [41, 42]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США не рекомендует депо-формы медрпрогестерона ацетата из-за отрицательного влияния на костную ткань [43]. E.S. Surrey и соавт. [44] определили, что на фоне применения норэтиндрона уменьшалась выраженность вазомоторных проявлений и отсутствовали симптомы эндометриоза, потеря костной ткани не прогрессировала.

Монотерапия эстрогенами в качестве add-back-терапии несколько противоречива. Согласно гипотезе «пороговой концентрации эстрогенов» данная терапия сопровождается эффективным устранением нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений, а также позитивно влияет на минеральную плотность костной ткани. Однако этот вид лечения может приводить к стимуляции роста эндометрия и эндометрий-подобных тканей. N.Y. Kim и соавт. [45] сравнивали монотерапию низкими дозами эстрадиола валерата (1 мг) и тиболона в качестве add-back-терапии, была продемонстрирована достаточная эффективность и хорошая переносимость обоих методов. Тем не менее было отмечено, что толщина эндометрия после окончания терапии была больше у женщин, принимавших в качестве add-back-терапии эстрадиола валерат, по сравнению с пациентками, получавшими тиболон [45].

В настоящее время в качестве add-back-терапии наиболее популярен и хорошо изучен режим комбинированной терапии эстрогенами, биоидентичными натуральным, в сочетании с гестагенами [31]. На фоне комбинации конъюгированных экин-эстрогенов с медрпрогестерона ацетатом эффективность терапии агонистами ГнРГ сохранялась, а также уменьшалась степень негативного влияния

на костную ткань [46]. Сочетанное применение эстрадиола и норэтиндрона также оказалось эффективным и минимизировало вазомоторные симптомы и снижение минеральной плотности костной ткани [47]. Согласно результатам рандомизированного исследования E.S. Surrey и соавт., терапия агонистами ГнРГ и норэтиндрона ацетатом в качестве монотерапии (в дозе 5 мг ежедневно) или в комбинации с низкой дозой конъюгированных эстрогенов (0,625 или 1,25 мг ежедневно), назначаемая пациенткам с эндометриозом в течение 12 месяцев, способствовала пролонгированному уменьшению болевого синдрома и сохранению минеральной плотности костной ткани после завершения терапии [48].

По данным исследования E. Zupi и соавт., add-back-терапия позволяет проводить эффективное лечение женщин с рецидивом наружного генитального эндометриоза и эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом в течение более продолжительного периода времени по сравнению с женщинами, получающими монотерапию агонистами ГнРГ или принимающими оральные контрацептивы [49]. При этом на фоне терапии прикрытия отмечались хорошие контроль симптомов эндометриоза, более высокое качество жизни пациенток и протективный эффект в отношении костной ткани [49].

С целью изучения эффективности и безопасности лечения хронической тазовой боли у больных эндометриозом было проведено проспективное исследование, оценивающее применение агонистов ГнРГ в течение 18 месяцев [50]. Больные были разделены на две группы: пациенткам первой группы тиболон в качестве терапии прикрытия был назначен сразу, во второй группе – шесть месяцев спустя. В дальнейшем пациентки наблюдались в течение 12 месяцев, отслеживались такие показатели, как качество жизни и минеральная плотность костной ткани. Через шесть месяцев терапии у больных из первой группы было отмечено меньшее сниже-

ние минеральной плотности костной ткани, у них реже возникали приливы по сравнению со второй группой. Однако динамика болевого синдрома, качества жизни и минеральной плотности костной ткани оказалась сходной в обеих группах женщин.

Таким образом, длительное лечение агонистами ГнРГ на фоне раннего назначения add-back-терапии зарекомендовало себя как безопасный и приемлемый подход у больных наружным генитальным эндометриозом с болевым синдромом, нуждающихся в долговременной терапии аналогами ГнРГ [50, 51].

По данным ряда метаанализов, в качестве add-back-терапии возможно применение монотерапии гестагенами либо комбинации эстрогенов и гестагенов, а также тиболона, причем существенных отличий в эффективности какого-либо режима выявлено не было [18, 52].

Принципы назначения add-back-терапии на фоне агонистов ГнРГ во многом основываются на правилах подбора менопаузальной гормональной терапии у больных с эндометриозом. На сегодняшний день не существует единой тактики выбора менопаузальной гормональной терапии у пациенток с эндометриозом в анамнезе. Основными рекомендациями являются отказ от монотерапии эстрогенами, преимущественное использование комбинированной менопаузальной гормональной терапии с гестагенами, даже после перенесенной гистерэктомии, и прекращение терапии при подозрении на рецидив заболевания. М.И. Ярмолинская (2009) проанализировала истории болезни женщин с наружным генитальным эндометриозом в пери- и постменопаузе, получавших менопаузальную гормональную терапию по поводу климактерического синдрома различной степени тяжести. Период назначения менопаузальной гормональной терапии варьировал от восьми месяцев до полутора лет. Особый интерес представляли пациентки, у которых было выполнено оперативное лечение по поводу рецидива наружного генитального

эндометриоза (преимущественно третьей-четвертой степени) на фоне менопаузальной гормональной терапии. Больные получали различные гормональные препараты (в пременопаузе в циклическом режиме, в постменопаузе – монофазные в непрерывном режиме). Несмотря на большое разнообразие препаратов, применявшихся для лечения климактерического синдрома у больных наружным генитальным эндометриозом в перименопаузе, общей для всех была доза эстрогенного компонента 2 мг. Таким образом, женщинам с наружным генитальным эндометриозом в анамнезе, нуждающимся в менопаузальной гормональной терапии, целесообразно назначать минимальные дозы (0,5–1,0 мг) эстрогенов, биоидентичных натуральным [35].

Индивидуальный выбор гормональных препаратов, в том числе дозы, типа и пути введения, подразумевает обеспечение оптимальной клинической эффективности и безопасности с учетом возможности рецидива наружного генитального эндометриоза и экстрагенитальных заболеваний. Сопутствующие экстрагенитальные заболевания печени, поджелудочной железы, расстройства коагуляции, риск венозного тромбоза, гипертриглицеридемия, мигренозные головные боли являются показанием для выбора парентерального пути введения гормональных средств.

Наш опыт назначения возвратной терапии на фоне применения агонистов ГнРГ включал препараты для монофазного комбинированного режима менопаузальной гормональной терапии: 1 мг 17-бета-эстрадиола в сочетании с 5 мг дидрогестерона, 1 мг 17-бе-

та-эстрадиола в сочетании с 2 мг дроспиренона, а также трансдермальные формы 17-бета-эстрадиола 0,5, 0,75 или 1 мг/сут в качестве монотерапии или в ряде случаев на фоне интравагинального непрерывного введения микронизированного прогестерона в дозе 200 мг (у больных с противопоказаниями для перорального применения менопаузальной гормональной терапии) [35]. Полученные данные показали, что вышеперечисленные препараты в качестве add-back-терапии более быстро и эффективно по сравнению с фитоэстрогенами и гомеопатическими препаратами устраняют тяжелые нейровегетативные и психоэмоциональные проявления, вызванные приемом агонистов ГнРГ. Важно отметить, что 17-бета-эстрадиол в дозе 0,5 мг был чуть менее эффективным, чем в дозе 1 мг. Несомненно, альтернативные препараты, используемые в менопаузальной гормональной терапии, с гораздо меньшей активностью, чем у натуральных эстрогенов, более безопасны с точки зрения возможного рецидива заболевания, однако менее эффективны в устранении гипоестрогенных проявлений [35]. Поддержание концентрации эстрадиола в пределах определенной пороговой нормы способствует профилактике остеопении или остеопороза.

Целесообразно назначать с профилактической целью на фоне терапии агонистами ГнРГ препараты кальция с витамином D₃ (обычно начиная со второго-третьего месяца лечения), а также проводить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию перед началом терапии агонистами ГнРГ у пациенток, имеющих факторы риска развития остеопороза. У больных

наружным генитальным эндометриозом с выраженной остеопенией или остеопорозом на фоне терапии агонистами ГнРГ и препаратами кальция с витамином D₃ возможно применение бисфосфонатов.

Принимая во внимание вышеперечисленные факторы эффективности и переносимости различных режимов add-back-терапии, наиболее целесообразным представляется назначение низких доз эстрогенов, биоидентичных натуральным (не более 1 мг/сут), как в качестве монотерапии, так и в сочетании с гестагенами. Минимизация количества эстрогенов не снижает эффективности add-back-терапии, не увеличивает частоту побочных эффектов, а комбинация эстрогенов с гестагенами позволяет избежать риска роста эндометрий-подобных тканей. Безопасно также в качестве возвратной терапии у больных наружным генитальным эндометриозом можно использовать тиболон. Кроме того, важными элементами в поддержании необходимого состояния костной ткани во время приема агонистов ГнРГ (в сочетании с add-back-терапией или без нее) являются изменение режима, адекватная физическая нагрузка, прием препаратов кальция и витамина D₃.

Заключение

Add-back-терапия, сохраняя эффективность лечения, позволяет улучшить качество жизни пациенток с эндометриозом, повысить их приверженность терапии, особенно при необходимости длительного курса приема агонистов ГнРГ (Диферелин®) или при агрессивном рецидивирующем характере течения эндометриоза. ❧

Литература

1. Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие. СПб., 2013.
2. Lee D.Y., Bae D.S., Yoon B.K., Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 12. P. 3050–3054.
3. Vercellini P., Somigliana E., Daguati R. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. № 5. P. 504; e1–e5.
4. Schally A.V., Kastin A.J., Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies // Fertil. Steril. 1971. Vol. 22. № 11. P. 703–721.
5. Nirgianakis K., Bersinger N.A., McKinnon B. et al. Regression of the inflammatory microenvironment of the

Краткая информация из инструкции
по медицинскому применению препарата
Диферелин® 3,75 мг и 11,25 мг

 **Диферелин®**
трипторелин
3.75 мг / 11.25 мг

**ДЕЛИКАТНАЯ
СИЛА И
РЕШЕНИЕ
ЖЕНСКИХ
ПРОБЛЕМ**

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:
Диферелин® 3,75 мг: П N011452/01 от 13.08.10; Диферелин® 11,25 мг:
ЛСР-005557/08 от 17.07.08.
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Трипторелин
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для
внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг и 11,25 мг.
Фармакотерапевтическая группа.

Противоопухолевое средство - гонадотропин - рилизинг гормона аналог.

Код АТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: трипторелин является синтетическим
декапептидом, аналогом природного гонадотропин - рилизинг гормона
(высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода
стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию
гонадотропинов и, соответственно, функцию яичников. В начальном периоде
применения трипторелина временно повышается концентрация лютеинизирующего
гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови, соответственно
у женщин повышается концентрация эстрадиола. Длительное лечение снижает
концентрацию ЛГ и ФСГ, что приводит к уменьшению показателей эстрадиола (до
уровней, соответствующих состоянию постменопаузы). Постоянное
применение препарата ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния
менопаузы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Диферелин® 3,75 мг: генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I-IV стадия),
фибромиома матки (перед оперативным вмешательством), женское бесплодие (в
программе экстракорпорального оплодотворения);

Диферелин® 11,25 мг: генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I-IV стадия).
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к Диферелину или другим
аналогам гонадотропин - рилизинг гормона, беременность и период кормления
грудью.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У больных остеопорозом, у женщин с синдромом
поликистозных яичников, у ладантов с депрессией.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Диферелин® 3,75 мг и 11,25 мг вводит внутримышечно в первые 5 дней
менструального цикла:

Диферелин® 3,75 мг; 1 инъекция 1 раз в 28 дней; Диферелин® 11,25 мг 1 инъекция 1
раз в 3 месяца. Как правило, лечение проводится на протяжении 3-6 месяцев (не
более 6 месяцев).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Диферелин® 11,25 мг (в начале лечения): усиление тазовых болей и дисменореи,
которые исчезают через 1-2 недели. Меноррагия и метроррагия через месяц после
первой инъекции.

- Во время лечения Диферелином 3,75 мг и 11,25 мг: аллергические реакции
(крапивница, сыпь, зуд, очень редко отек Квинке), тошнота, рвота, увеличение массы
тела, артериальная гипертензия, повышенная эмоциональная лабильность,
нарушение зрения, боль и воспаление в месте инъекции и повышение температуры
тела, ощущение "приливов", сухость во влагалище, приливы, снижение либидо,
увеличение и боль молочных желез, диспареуния, СГЯ.

- Длительное применение аналогов ГнРГ может привести к деминерализации костей
и является возможным фактором риска развития остеопороза, а также могут
развиться побочные эффекты характерные для аналогов ГнРГ.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: При температуре не выше 25°C в недоступном для детей
месте.

СРОК ГОДНОСТИ: Диферелин® 3,75 мг: 2 года; Диферелин® 11,25 мг: 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Ипсен Фарма Биотек, Франция, 63870, Силь.
Декапептил® является товарным знаком, зарегистрированным компанией "Ипсен
Фарма" на территории РФ.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению
препарата.



 **IPSEN**
www.ipsepharma.com

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на качество или у Вас возник вопрос по применению препаратов компании «Ипсен Фарма», передайте информацию своему лечащему врачу или в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7(8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999 30 28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях); 8(800) 700 40 25 (служба медицинской информации для специалистов здравоохранения). Информация по препарату предоставляется для медицинских специалистов в соответствии с п. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

- peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 170. № 2. P. 550–554.
6. *Osuga Y.* Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. Vol. 66. Suppl. 1. P. 3–9.
 7. *Muramatsu T.* Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 171. № 4. P. 814–826.
 8. *Hugues J.-N., Cédric Durnerin I.C.* Revisiting gonadotropin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins // *Hum. Reprod. Update.* 1998. Vol. 4. № 1. P. 83–101.
 9. *Limonta P., Moretti R.M., Montagnani Marelli M., Motta M.* The biology of gonadotropin hormone-releasing hormone: role in the control of tumor growth and progression in humans // *Front. Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 24. № 4. P. 279–295.
 10. *Morimoto C., Osuga Y., Yano T. et al.* GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 11. P. 3212–3218.
 11. *Hong I.S., Klausen C., Cheung A.P., Leung P.C.* Gonadotropin-releasing hormone-I or -II interacts with IGF-I/Akt but not connexin 43 in human granulosa cell apoptosis // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2012. Vol. 97. № 2. P. 525–534.
 12. *Cheon K.W., Lee H.S., Parhar I.S., Kang I.S.* Expression of the second isoform of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH-II) in human endometrium throughout the menstrual cycle // *Mol. Hum. Reprod.* 2001. Vol. 7. № 5. P. 447–452.
 13. *Chen A., Kaganovsky E., Rahimipour S. et al.* Two forms of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) are expressed in human breast tissue and over expressed in breast cancer: a putative mechanism for the antiproliferative effect of GnRH by down-regulation of acidic ribosomal phosphoproteins P1 and P2 // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. № 4. P. 1036–1044.
 14. *Tesone M., Bilotas M., Barañao R.I., Meresman G.* The role of GnRH analogues in endometriosis-associated apoptosis and angiogenesis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. Vol. 66. Suppl. 1. P. 10–18.
 15. *Bilotas M., Barañao R.I., Buquet R. et al.* Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 3. P. 644–653.
 16. *Meresman G.F., Bilotas M., Buquet R.A. et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist induces apoptosis and reduces cell proliferation in eutopic endometrial cultures from women with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. Suppl. 2. P. 702–707.
 17. *Luo X., Xu J., Chegini N.* Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. Vol. 1. P. 125.
 18. *Olive D.L.* Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 2. P. 83–89.
 19. *Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Полякова В.О. и др.* Значение экспрессии ароматазы в патогенезе наружно-го генитального эндометриоза // *Молекулярная медицина.* 2012. № 4. С. 41–44.
 20. *Bulun S.E.* Endometriosis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 3. P. 268–279.
 21. *Денисова В.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И. и др.* Активность овариальной ароматазы при эндометриозе // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. Т. LXII. Вып. 2. С. 17–22.
 22. *Ishihara H., Kitawaki J., Kado N. et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. № 1. P. 735–742.
 23. *Kim Y.A., Kim M.R., Lee J.H. et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces aromatase cytochrome P450 and cyclooxygenase-2 in ovarian endometrioma and eutopic endometrium of patients with endometriosis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2009. Vol. 68. № 2. P. 73–81.
 24. *Ярмолинская М.И., Денисова В.М.* Роль регуляторных молекул в патогенезе нарушений репродуктивной функции у больных наружным генитальным эндометриозом // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015. Т. LXIV. Вып. 3. С. 81–91.
 25. *Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М.* Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза (обзор литературы) // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012. Т. LXI. Вып. 2. С. 92–100.
 26. *Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Павлов О.В. и др.* Системный и локальный уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2005. Т. LIV. Вып. 1. С. 20–28.
 27. *Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Селютин А.В. и др.* Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора «Галавит» в терапии наружного генитального эндометриоза // *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов.* 2008. № 4. С. 29–30.
 28. *Meresman G.F., Bilotas M.A., Lombardi E. et al.* Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1767–1771.
 29. *Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю. и др.* Эффективность применения протеолитического препарата «Лонгидаза» в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом // *Иммунология.* 2015. Т. 36. № 2. С. 116–121.
 30. *Liu Y.-G., Tekmal R.R., Binkley P.A. et al.* Induction of endometrial epithelial cell invasion and c-fms expression by transforming growth factor beta // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 15. № 10. P. 665–673.
 31. *Simpson P.D., McLaren J.S., Rymer J., Morris E.P.* Minimising menopausal side effects whilst treating endometriosis and fibroids // *Post Reprod. Health.* 2015. Vol. 21. № 1. P. 16–23.
 32. *Barbieri R.L.* Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 166. № 2. P. 740–745.



33. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. № 3. P. 400–412.
34. Ярмолинская М.И. Опыт применения гомеопатического препарата «Климактоплан Н» у больных наружным генитальным эндометриозом // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 19. С. 1204–1205.
35. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009.
36. Ярмолинская М.И. Применение фитоэстрогенов в качестве терапии прикрытия у больных с наружным генитальным эндометриозом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 2. С. 93–96.
37. Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л., Адамян Л.В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного рилизинг гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования // Проблемы репродукции. 2011. Т. 17. № 2. С. 50–62.
38. McLaren J.S., Morris E., Rymer J. Gonadotrophin receptor hormone analogues in combination with add-back therapy: an update // Menopause Int. 2012. Vol. 18. № 2. P. 68–72.
39. Cedars M.I., Lu J.K., Meldrum D.R., Judd H.L. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate // Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 75. № 4. P. 641–645.
40. Mäkäräinen L., Rönnberg L., Kaupilla A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis // Fertil. Steril. 1996. Vol. 65. № 1. P. 29–34.
41. Cromer B.A., Blair J.M., Mahan J.D. et al. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot-medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives // J. Pediatr. 1996. Vol. 129. № 5. P. 671–676.
42. Lara-Torre E., Edwards C.P., Perlman S., Hertweck S.P. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2004. Vol. 17. № 1. P. 17–21.
43. Pitts S.A., Feldman H.A., Dorale A., Gordon C.M. Bone mineral density, fracture, and vitamin D in adolescents and young women using depot medroxyprogesterone acetate // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2012. Vol. 25. № 1. P. 23–26.
44. Surrey E.S., Gambone J.C., Lu J.K., Judd H.L. The effects of combining norethindrone with a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of symptomatic endometriosis // Fertil. Steril. 1990. Vol. 53. № 4. P. 620–626.
45. Kim N.Y., Ryoo U., Lee D.-Y. et al. The efficacy and tolerability of short-term low-dose estrogen-only add-back therapy during post-operative GnRH agonist treatment for endometriosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011. Vol. 154. № 1. P. 85–89.
46. Moghissi K.S., Schlaff W.D., Olive D.L. et al. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: long-term follow-up // Fertil. Steril. 1998. Vol. 69. № 6. P. 1056–1062.
47. Franke H.R., van de Weijer P.H., Pennings T.M., van der Mooren M.J. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus 'add-back' hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomised, placebo-controlled, double-blind trial // Fertil. Steril. 2000. Vol. 74. № 3. P. 534–539.
48. Surrey E.S., Hornstein M.D. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up // Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 99. № 5. Pt. 1. P. 709–719.
49. Zupi E., Marconi D., Sbracia M. et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain // Fertil. Steril. 2004. Vol. 82. № 5. P. 1303–1308.
50. Al-Azemi M., Jones G., Sirkeci F. et al. Immediate and delayed add-back hormonal replacement therapy during ultra long GnRH agonist treatment of chronic cyclical pelvic pain // BJOG. 2009. Vol. 116. № 12. P. 1646–1656.
51. Fuldeore M.J., Marx S.E., Chwalisz K. et al. Add-back therapy use and its impact on LA persistence in patients with endometriosis // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26. № 3. P. 729–736.
52. Wu D., Hu M., Hong L. et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis // Arch. Gynecol. Obstet. 2014. Vol. 290. № 3. P. 513–523.

Modern Approaches to Add-Back Therapy in Patients with Genital Endometriosis

M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, V.M. Denisova^{1,3}

¹ Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Contact person: Mariya Igorevna Yarmolinskaya, m.yarmolinskaya@gmail.com

Gonadotropin-releasing hormone agonists have proved their efficacy and are widely used in combined treatment of genital endometriosis. However this approach is associated with marked side effects, which are induced by hypoestrogenaemia. Add-back therapy is used to diminish these side effects. The efficacy and safety of different groups of drugs which are used for add-back therapy are described in this article.

Key words: genital endometriosis, gonadotropin-releasing hormone agonists, add-back therapy