

ДИЕНОГЕСТ КАК СПЕЦИФИЧЕСКИЙ БЛОКАТОР

3-4 июня 2010 года в Москве в конференц-зале Клинической больницы № 83 ФМБА России состоялась I научно-практическая конференция «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», участниками которой стали акушеры-гинекологи и врачи смежных специальностей (эндокринологи, онкогинекологи, иммунологи, неонатологи и другие специалисты) больниц и ЛПУ Москвы, Московской области и других регионов России. В программу конференции были включены лекции ведущих специалистов: акушеров-гинекологов, онкологов, иммунологов РФ по диагностике и лечению заболеваний женской репродуктивной системы. Научная тематика первого дня была посвящена проблемам современного акушерства, второго – профилактики и лечения социально значимых заболеваний репродуктивной системы и гинекологической эндокринологии. Ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, д.м.н., профессор Лариса Андреевна Марченко обсуждала со слушателями тактику ведения больных с эндометриозом в поликлинической и стационарной практике и преимущества терапии диеногестом (входящим в состав препарата Жанин) в сравнении с большинством известных терапевтических режимов.



Л.А. Марченко, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии НЦАГиП им. В.И. Кулакова, Москва

Эндометриоз – доброкачественное разрастание по морфологическим и функциональным свойствам ткани, подобной эндометрию, которое характеризуется способностью к инфильтрирующему росту, проникновением в окружающие ткани и деструкцией последних, метастазированием, отсутствием вокруг очага соединительной капсулы. Изучение эндометриоза имеет более чем 100-летнюю историю, но эта проблема остается актуальной и сегодня, что объясняется всевозрастающей частотой эндометриоза и, соответственно, учащением бесплодия при нем; формированием стойкого болевого синдрома. Для клиницистов аксиомой является-

ся то, что в генезе развития эндометриоза иммунологическая и генетическая теории сегодня играют ведущую роль. С их помощью возможно объяснить, почему у одних женщин развивается эндометриоз, а у других – нет. Существуют и другие теории развития эндометриодных поражений, множество их дискутируются в литературе: экологическая, метапластическая, дизонтогенетическая, диссеминационная, транслокационная, теория окислительного стресса и другие, общим является наличие гетеротопических очагов, состоящих из эпителиального компонента эндометриодного типа и окружающей его цитогенной стромы.

Так, имплантационная теория, описанная в 1921 году J.A. Sampson, базируется на возможности переноса эндометрия из полости матки через маточные трубы в брюшную полость. Существует вероятность также транслокации эндометрия при хирургических вмешательствах на матке и диссеминации эндометриальных клеток гематогенным и/или лимфогенным путем. Именно гематогенный путь «метастазирования» приводит к развитию редких форм эндометриоза с поражением легких, кожи, мышц.

Метапластическая теория объясняет появление эндометриоподобной ткани за счет метаплазии мезотелия брюшины и плевры, эндотелия лимфатических сосудов, эпителия канальцев почек и ряда других тканей в результате различных нарушений (гормональных,

воспалительных, механической травмы). Однако строгих научных доказательств данная теория не получила.

Дизонтогенетическая теория основывается на возможности нарушения эмбриогенеза и развития эндометриодной ткани из аномально расположенных зачатков Мюллера канала. Приверженцы данной теории подчеркивают, что эндометриодные поражения часто сочетаются с врожденными аномалиями половых органов (двуругая матка, добавочный рог матки, затрудняющие нормальный отток менструальной крови), что подтверждает правильность их теоретических предположений. Известно, что при аномалиях развития, вызывающих затруднение оттока менструальной крови из матки во влагалище, эндометриоз встречается в 2 раза чаще, чем при этих же пороках без затрудненного оттока крови.

Иммунологические теории формирования эндометриодной гетеротопии включают теорию разнообразия макрофагальных популяций, теорию Oosteilynk. Первая утверждает, что у больных, страдающих эндометриозом, в перитонеальной жидкости преобладают гиперактивные долгоживущие популяции макрофагов, секретирующие множество ростовых факторов и воспалительных цитокинов, тогда как у больных, толерантных по отношению к эндометриозу, в перитонеальной жидкости преобладают короткоживущие популяции моноцитов-макрофагов. Вторая

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

указывает на преобладание в перитонеальной жидкости NK-клеток со сниженной цитотоксичностью по отношению к эндометриоидной ткани и гемопоэтическим клеткам. Другие теории описывают роль локальной продукции E2, что способствует повышению активности ароматазных систем за счет увеличения экспрессии единичного ядерного рецептора Steroidogenik factor-1 (SF-1), дефицит продукции 17-β дегидрогеназы II приводит к прогестероновой резистентности за счет дисрегуляции изоформы В прогестеронового рецептора в некоторых эндометриоидных гетеротопиях (генетическая основа эндометриоза – если женщине генетически не повезло, у нее сформируется тяжелый процесс), а также роль gartoglobulin (ENDO1) – увеличение местной продукции ИЛ-6, ИЛ-8, VEGF, PDGF.

Таким образом, в процессах контроля механизмов пролиферации неоангиогенеза, в регуляции апоптоза ведущую роль играют цитотоксические лимфоциты, интерфероны и макрофаги. Поэтому, конечно, лечение будущего – это использование и моноклональных специфических антител, и различные иммунологические и другие подходы.

Перед клиницистами стоят следующие основные цели при лечении эндометриоза: прежде всего – это уменьшение болевого синдрома как маркера эндометриоза, ликвидация, по возможности, очагов эндометриоидных гетеротопий, противорецидивная терапия и восстановление фертильности.

В России и на Западе в отношении восстановления фертильности существуют разные точки зрения. На Западе страдающих эндометриозом и бесплодием после лапароскопии и удаления очага эндометриоза направляют на программу ЭКО. Я думаю, что и в России настанет время, когда мы будем поступать таким же образом. Но пока эндометриоз как показание не включен в программу бесплатного ЭКО. Профессор Л.В. Адамян и другие ученые все-таки предлагают женщинам поду-

мать и решить вопрос о донации яйцеклеток при наследственных формах эндометриоза. Конечно, это решение остается за пациентками и врачом, но стоит принять во внимание, что такая точка зрения существует.

Сегодня возможны различные лечебные подходы к тому, чтобы ограничить неукротимый рост эндометриоидных гетеротопий (рисунок 1). Патогенетические механизмы блокады эндометриоидного очага заключаются в подавлении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, селективной модуляции содержания эстрогенов и прогестагенов, подавлении ангиогенеза, взаимодействии с факторами воспаления или иммунологическими факторами (блокирование хемокиновых рецепторов). Поиск идеального метода лечения эндометриоза продолжается, существует два пути для разработки новых продуктов: создание таких лекарственных средств, которые затрагивают гормональную регуляцию, и таких, которые способствуют изменению эндометриоидных очагов на молекулярном уровне.

Однако, в клинической практике ввиду того, что эндометриоз – болезнь пожизненная, применяют комбинированные контрацептивы, хотя они не позиционированы для использования по прямым показаниям для лечения эндометриоза, как, например, Даназол. Весь мир очень широко ими пользуется не только как препаратами для регуляции рождаемости. Более чем в 80% случаев для лечения эндометриоза применяются прогестагены и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Идеальным методом лечения можно считать медикаментозный, потому как при хирургическом лечении рецидивы возникают через 3 года, как бы хорошо хирург не прооперировал, в 8% случаев, а через 5 лет – в 50%. Эндометриальные гетеротопии чаще располагаются в области малого таза (яичники, фал-



Рисунок 1. Возможные пути для подавления эндометриоза

лопиевы трубы, внешняя поверхность матки, связки, поддерживающие матку, брюшина, Дугласовое пространство), реже – в области прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, вульвы, кишечника, уретры, шейки матки и хирургических швов, в крайне редких случаях – вне малого таза и живота, а именно в области бедер, рук, в легких и даже в глазах. Такая частота рецидива устрашающая. Опять идти к хирургу, понимая, что уже был отрицательный опыт?! Потому то и развиваются тяжелые формы эндометриоза – к сожалению, больные очень запущенные, они долго не обращаются к врачам.

Говоря о медикаментозном методе лечения, необходимо учитывать все три вершины треугольника, обозначающего идеальный препарат (рисунок 2): эффективность, безопасность лекарственного средства и его цену.

Что значит добиться эффективности? Во-первых, уменьшить боли, потому что это основная жалоба, с которой обращаются больные. Во-вторых, блокировать рост эндометриоидных гетеротопий. В-третьих, избежать рецидивов заболевания. При этом надо использовать безопасные препараты, так как лечение эндометриоза – пожизненная программа. Соответственно, цена препарата при длительном лечении имеет значение, так как, к сожал-



нию, при эндометриозе пациентки не получают бесплатного лечения. Механизм терапевтического действия прогестагенов (в основном это производные 19-нортестостерона): торможение овуляции – блокада децидуальной трансформации очагов эндометриоза – некроз и абсорбция. Эффективность лечения достигает 82%. Режимы: с 5 по 25 дни менструального цикла, но лучше назначать в непрерывном режиме. Однако прогестагены имеют огромное количество побочных действий, как то прибавка в весе, негативное воздействие на липидный профиль, тошнота, болезненное нагрубание молочных желез, развитие инсулинорезистентности. Самая большая ошибка – назначение их во второй фазе менструального цикла: улучшая функцию яичников, они способствуют тем самым развитию эндометриозной гетеротопии. Вот поэтому новый гестаген диеногест – «гибридный» гестаген, объединяющий преимущества производных нортестостерона и прогестерона, – стал объектом пристального внимания в поиске терапевтических альтернатив в лечении эндометриоза.

Толчком для применения диеногеста при эндометриозе послужили данные, полученные в экспериментальных исследованиях, позволившие высказать предположение, что механизм его действия может быть не просто прогестагенным, но и специфическим антипролиферативным (нормализация вызванных имплантатами нарушений внутриклеточных сигнальных систем и иммунных поражений) (Ottel M. и соавт., 1995; Kisuri Y. и соавт., 1999). Диеногест является антагонистом ангиогенеза и оказывает антипролиферативное действие, не связанное с его прогестагенным воздействием (за счет ингибирования протеинкиназы C).

Единственный препарат на российском рынке – Жанин – содержит диеногест в дозе, эффективной для терапии эндометриоза (2 мг/сут.). Как и натуральный прогестерон, диеногест обладает преимущественно периферическим гестагенным эффектом в отличие от других синтетических гестагенов. Его способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия выше,



Рисунок 2. Идеальный метод лечения эндометриоза

чем у других прогестагенов (левоноргестрела, медроксипрогестерона, дроспиренона, норэтистерона), диеногест обладает выраженным антиэстрогенным действием на эндометрий.

Диеногест нормализует иммунологические показатели в перитонеальной жидкости: снижает количество мононуклеаров в перитонеальной жидкости, повышает их естественную киллерную активность, снижает продуцирование брюшинными макрофагами интерлейкина-1β.

Эффективность 2 мг диеногеста, принимаемого ежедневно в течение 24 недель, сравнима с традиционным терапевтическим режимом Даназола или агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Однако в отношении безопасности и переносимости терапия диеногестом имеет явные преимущества: хорошая переносимость и меньшее количество побочных эффектов, чем при большинстве известных терапевтических режимов (Moore C., Kohler G. et al., 1999).

Большим с эндометриозом показано длительное лечение (независимо от наличия болей, бесплодия, ациклических кровотечений или меноррагий). Используя непрерывный режим применения Жанин (63 таблетки), мы повышаем эффективность лечения эндометриоза за счет отсутствия переноса частиц эндометрия во время менструальноподобной реакции после каждого курса, если бы назначали другой режим. Преимуществом пролонгированного режима является

стойкая аменорея, что важно для пациенток после хирургического лечения как противорецидивная терапия. Очень важно также и то, что такой режим приема препарата способствует нормализации эмоционального состояния, настроения, так как повышается уровень серотонина и снижается уровень моноаминоксидазы.

Жанин обладает двойным механизмом действия при эндометриозе: содержит адекватную дозу диеногеста для терапии эндометриоза и характеризуется отсутствием эстрогенной стимуляции эндометрия.

Если обратиться к доказательной медицине, изученные гормональные препараты (КОК, Даназол, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона и др.) являются одинаково эффективными в лечении эндометриоза, хотя разнятся по цене и по выраженности побочных эффектов. И только врач должен выбрать препарат, который он будет использовать. Согласно систематическому обзору базы данных Cochrane, назначение низкодозированных КОК в течение в среднем 28 циклов снижает риск рецидивов до 6% по сравнению с контрольной группой женщин, не получавших этого лечения, где риск рецидивов составил 49%.

В ближайшее время, когда мы проведем исследования и зарегистрируем в России препарат диеногеста по показанию эндометриоз, мы сможем использовать и более безопасные режимы лечения этой тяжелой патологии.

Жанин®

30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг диеногеста

Диеногест - гибридный гестаген с выраженным антипролиферативным действием на эндометрий



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



НИЗКОДОЗИРОВАННЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ

ЖАНИН® (JEANINE®)

Лекарственная форма: драже, 0,03 мг этинилэстрадиола и 2,0 мг диеногеста.

Показания к применению: Контрацепция.

Противопоказания: Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе. Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе. Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями. Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца; неконтролируемая артериальная гипертензия, курение в возрасте старше 35 лет. Пакреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до тех пор, пока печеночные тесты не придут в

норму); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; вагинальное кровотечение неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период кормления грудью; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; длительная иммобилизация, серьезное хирургическое вмешательство, хирургические операции на ногах, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии; заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия, заболевания печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период. Жанин не назначается во время беременности и в период кормления грудью. Если беременность выявляется во время приема препарата Жанин, препарат сразу же

отменяется. Использование комбинированных пероральных контрацептивов противопоказано при лактации.

Побочное действие: Могут отмечаться нарушения менструального цикла, такие как нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов у женщин наблюдались и другие нежелательные эффекты, связь которых с приемом препаратов не подтверждена, но и не опровергнута. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Способ применения и дозы: Драже следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, с небольшим количеством воды. Принимают по одному драже в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме драже, во время которого обычно имеет место кровотечение отмены. В случае пропуска приема препарата необходимо руководствоваться правилами приема пропущенных драже. Регистрационный номер: ПНО13757/01 от 02.04.2009. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Россия, Москва, ул. 3-я Рыбинская д.18, стр. 2.

Санкт-Петербург (812) 331 36 00

Ростов-на-Дону (863) 206 20 47

Казань (843) 267 61 27

Екатеринбург (343) 355 31 76

Москва (495) 231 12 00

Новосибирск (383) 222 18 27

Хабаровск (4212) 41 42 29

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10

www.bayerscheringpharma.ru

09.09-0564-RU