

Приволжский исследовательский медицинский
университет

Современные подходы к ведению женщин с
генитальным эндометриозом с позиций
клинических рекомендаций

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии,
д.м.н., профессор Боровкова Л.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

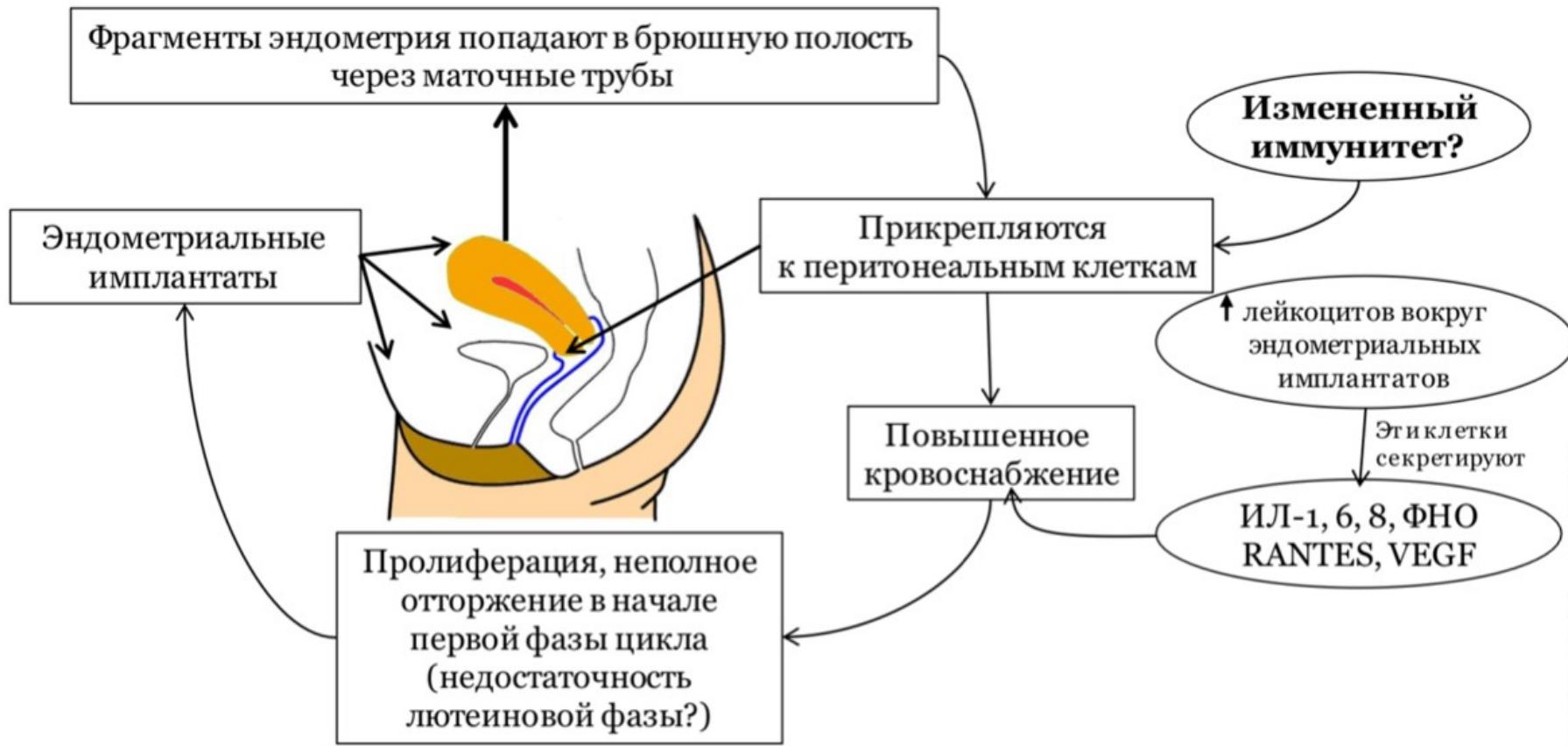
Эндометриоз - это наличие ткани, подобной эндометрию, за пределами матки, которое индуцирует хроническую воспалительную реакцию^{1,2}

- У 50-70% женщин с эндометриозом могут наблюдаться симптомы, тогда как у 30-50% заболевание может быть бессимптомным^{1,2}:
 - тазовая боль (дисменорея, диспареуния и хроническая тазовая боль) – в 25-70% случаев;
 - аномальных маточных кровотечений (АМК) различных типов – в 30-50% случаев;
 - бесплодие – в 40-50% случаев.
- Точная распространенность эндометриоза неизвестна, по разным данным около 10% женщин репродуктивного возраста (то есть в России примерно 33 млн женщин 18-50 лет * 10% = 3,3 млн больных)²

1. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412
2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОМЕТРИОЗА

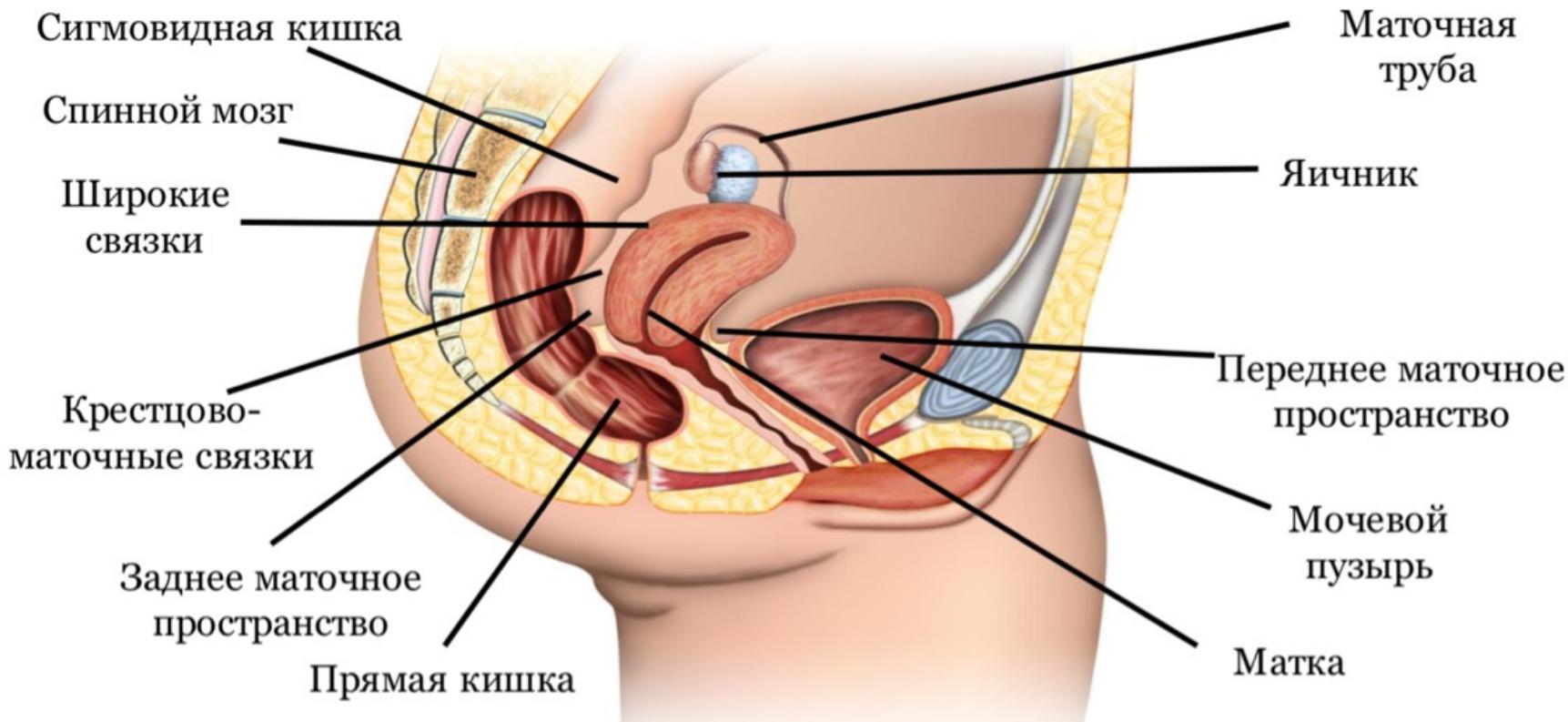
Самая общепринятая теория: эндометриоз является следствием «ретроградной менструации»^{1,2}



1. Johnson NP, et al. Consensus on current management of endometriosis. *Human Reprod*, 2013; 28 (6): 1552–1568

2. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

ТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОЧАГОВ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ¹

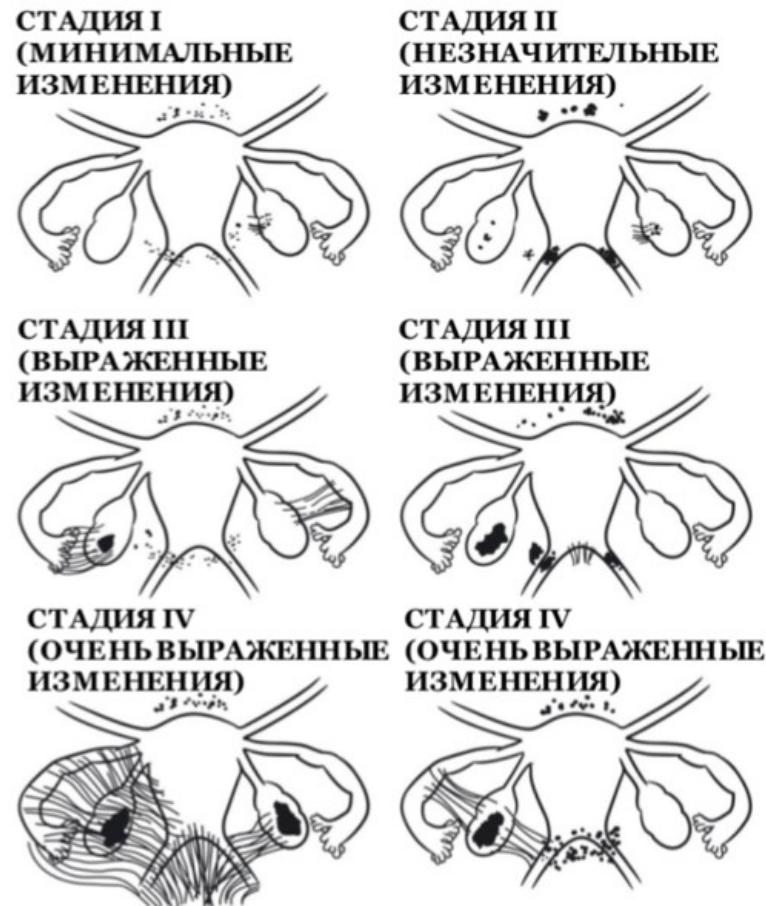


1. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39 (4): 535–549.

СТАДИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Система стадирования от Американского общества репродуктивной медицины (2012)¹

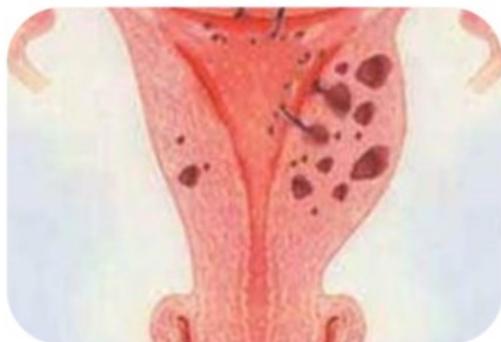
- Стадии зависят от локализации, распространенности и глубины имплантатов, спаек, эндометриом^{1,2}
- У **большинства женщин** имеет место **эндометриоз с минимальными** или незначительными изменениями^{1,2}
- Стадия эндометриоза не коррелирует с наличием или тяжестью симптомов; при IV стадии эндометриоза очень вероятно бесплодие²



1. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39 (4): 535–549.

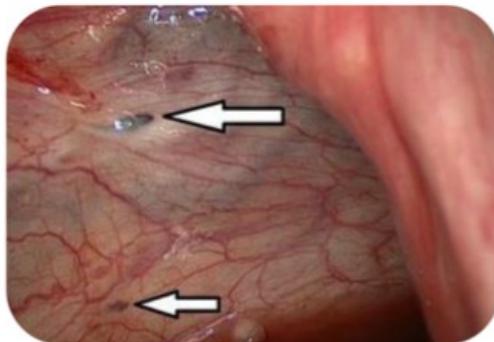
2. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

ФОРМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА

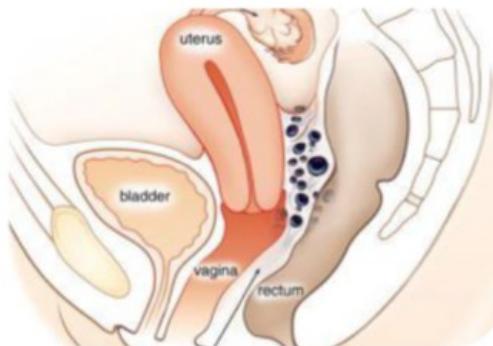


Внутренний эндометриоз
(аденомиоз)

- Диффузный
- Очаговый
- Узловый
- кистозный



Малые формы



Ретроцервикальный
эндометриоз

- 4 стадии

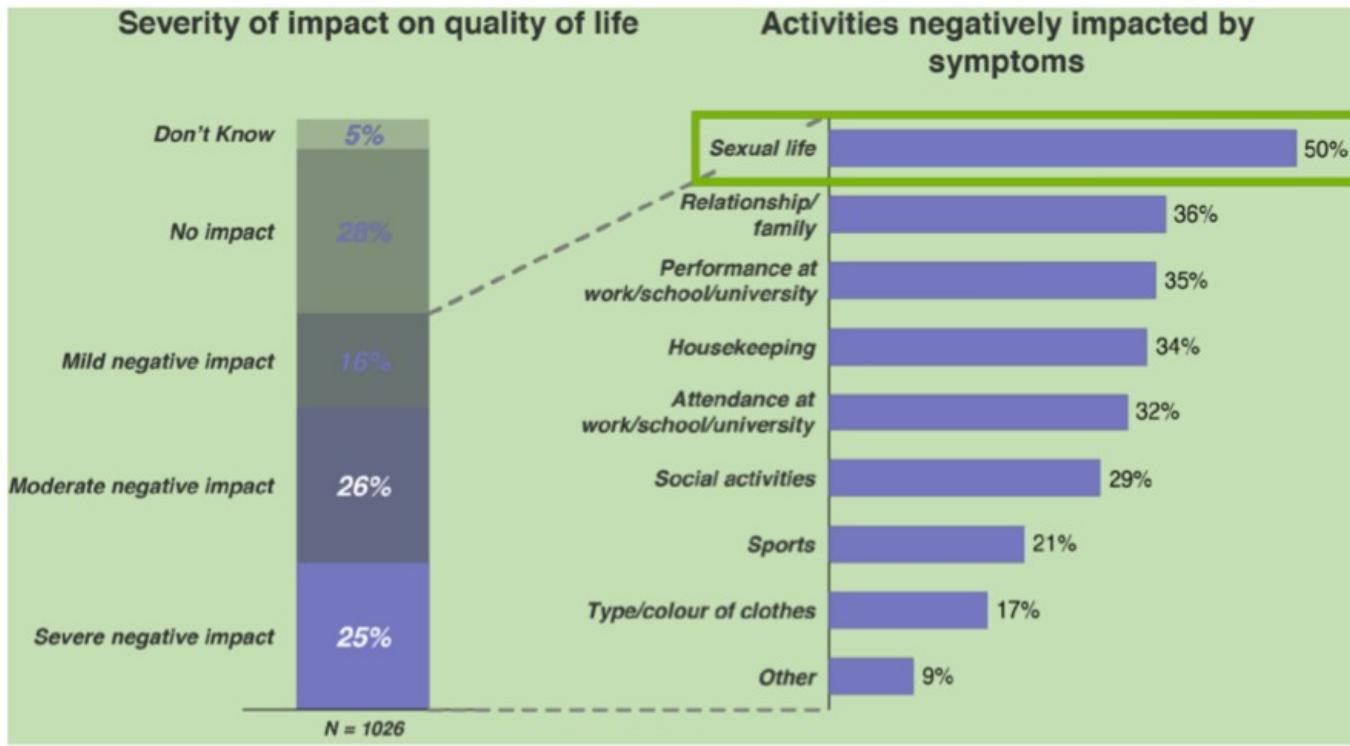


яичник с кистой

Яичниковый
эндометриоз

- 4 стадии

ЭНДОМЕТРИОЗ НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДАЖЕ СУДЬБУ ЖЕНЩИНЫ



ЭНДОМЕТРИОЗ – БОЛЕЗНЬ ОБОИХ ПАРТНЕРОВ¹

- Исследование ENDOPART – Великобритания, 2012– 2013 гг. - исследование по изучению влияния эндометриоза на партнеров женщин с эндометриозом и качество партнерских отношений - 22 пары.
- Мужчины сообщили, что эндометриоз затронул многие жизненные сферы, включая секс и интимные отношения, планирование беременности и наличие детей, трудовую жизнь и доход семьи.
- Мужчинам пришлось взять на себя дополнительные задачи по психологической поддержке своих партнерш.
- Эндометриоз у партнерш также оказал отрицательное влияние на их эмоциональное состояние, включая чувство беспомощности и безысходности, беспокойство и гнев.

ДИАГНОСТИКА ЭНДОМЕТРИОЗА: РУКОВОДСТВА ESHRE¹ И РОАГ²

Следует рассматривать диагноз эндометриоз при наличии следующих симптомов:

- Дисменорея
- Боль в малом тазе, не связанная с менструальным циклом
- Выраженная диспареуния
- Бесплодие
- Повышенная утомляемость
- Негинекологические циклические симптомы у женщин репродуктивного возраста (дисхезия, дизурия, гематурия и кровотечение из прямой кишки)
- Уплотнение и/или узелки, определяемые при исследовании малого таза
- Образования придатков (например, эндометриома яичника)

**Обычный клинический осмотр
не исключает эндометриоза**

ESHRE - Европейская ассоциация репродуктологов, РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов

1. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412
2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

СИМПТОМЫ И ДИАГНОЗ ЭНДОМЕТРИОЗА

Симптомы могут подтверждать диагноз эндометриоза¹

Вид исследования	Исследование случай/контроль: возраст 15–55 лет, случаи эндометриоза n = 5540, возраст и контроли из практики (без эндометриоза) n = 21 239 (4 контроля на 1 случай для большинства случаев)
Источник данных	GPRD (база данных исследований общей врачебной практики Великобритании)
Результаты	Распространенность диагностированного эндометриоза составила 1,5 %

Симптомы, зарегистрированные в течение 3 лет до индексной даты	Скорректированные показатели риска для отношения шансов по эндометриозу (доверительный интервал 95 %) ¹
Бесплодие/недостаточность репродуктивной функции	8,2 (6,9–9,9)
Дисменорея	8,1 (7,2–9,3)
Диспаурения/посткоитальное кровотечение	6,8 (5,7–8,2)
Боль в животе и малом тазе	5,2 (4,7–5,7)
Тяжелое менструальное кровотечение	4,0 (3,5–4,4)
Симптомы со стороны мочевыводящих путей	1,2 (1,0–1,3)

1. Ballard KD, et al. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1. BJOG, 2008; 115 (11): 1382–1391

ВРЕМЯ (В СРЕДНЕМ) ДО УСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НА ОСНОВАНИИ СИМПТОМОВ¹

Имеющийся симптом ^a	Средний период времени до установки диагноза (годы)	Межквартильный диапазон (годы)
Дисменорея	8,2	1,5–13,1
Выраженная диспареуния	2,4	0,4–7,4
Боль в малом тазе и/или боль в нижних отделах живота	6,8	2,2–11,1
Нарушение репродуктивной функции	1,5	0,7–6,0
Нерегулярное кровотечение	8,0	2,6–13,5
Меноррагия	4,3	1,4–10,0
Симптомы синдрома раздраженного кишечника	4,5	3,0–7,9

Выраженная диспареуния и нарушение репродуктивной функции чаще побуждали обратиться к врачу по сравнению с другими симптомами, ведущими к более быстрой постановке диагноза

^a Общая практика, Юго-Восточная Англия.

1. Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br J Gen Pract* 2007; 57 (539): 470–476.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН С НАРУШЕННОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ

- Согласно рекомендациям ESHRE, показатели распространенности эндометриоза варьируют от 2 до 10 % у женщин репродуктивного возраста и до 50 % у бесплодных женщин¹
- Распространенность эндометриоза у бесплодных женщин без предшествующего хирургического диагноза бесплодия и с регулярным менструальным циклом в Бельгии²:

Диагноз эндометриоза	Распространенность (случаи/общая популяция), %
Диагноз эндометриоза	(104/221) 47 %
Эндометриоз и боль в области малого таза	(61/113) 54 %
Эндометриоз без боли в области малого таза	(43/108) 40 %

Диагноз при лапароскопии, n = 221

Эндометриоз часто встречается при бесплодии

ДИАГНОСТИКА МЕТОДОМ ЛАПАРОСКОПИИ

«Золотой стандарт» диагностики эндометриоза

ESHRE рекомендует клиницистам¹:

- проводить лапароскопию
- подтверждать положительную лапароскопию гистологическим методом
- исключить злокачественное новообразование с помощью биопсии и гистологического исследования у женщин, проходящих хирургическое лечение в связи с эндометриомой яичника и/или глубоким инфильтрирующим заболеванием

ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА: СМЕНА ПАРАДИГМЫ

Вышли **новые клинические рекомендации ESHRE¹ (2014) и РОАГ² (2016)** по ведению больных эндометриозом: .

- Полностью **вылечить эндометриоз невозможно**: заболевание можно лишь приостановить и облегчить симптомы.
- Новая стратегия — **терапия по возможности должна быть консервативной**. Лишь при отсутствии положительного эффекта на протяжении 6 мес решать вопрос о целесообразности оперативного вмешательства.
- Препараты **первой линии лечения**:
 - **чистые прогестины** (и в российских протоколах, и в ESHRE);
 - нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики;
 - комбинированные гормональные контрацептивы (только ESHRE, в российских рекомендациях **их нет**).

1. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412
2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: КР259

Место гормональной терапии при эндометриозе^{1,2}

Терапия длительная – до наступления беременности, менопаузы, или стойкой ремиссии (>6 мес без симптомов).

В этих условиях **безопасность и качество жизни** выходит на первый план.

1. Консервативное лечение:

- при наличии симптомов у пациенток с эндометриозом;
- как эмпирическая терапия при наличии симптомов, с высокой вероятностью указывающих на эндометриоз.

2. Адъювантная терапия – для предоперационной подготовки и профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза.

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP259

2. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

КАКОЙ ТЕРАПИИ ОТДАТЬ ПРЕДПОЧТЕНИЕ ПРИ РАННЕМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ?

Медикаментозное лечение должно предотвратить потерю репродуктивного здоровья и качества жизни пациентки^{1,2}



1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP259

2. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА^{1,2}

Медикаментозная терапия

Этиологическая

Отсутствует
вследствие
неясности
этиологии

Патогенетическая

- дидрогестерон
- диеногест
- аГнРГ
- ингибиторы ароматазы
- антигонадотропины

Симптоматическая

- КОК
- НПВП

1 . Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP259

2 . Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ, СВЯЗАННОЙ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ¹⁻³

- Прогестины
- Противовоспалительные препараты
- Гормональные контрацептивные препараты
- Агонисты ГнРГ
- Хирургическая операция
- Беременность (неподтвержденная)
- Изменение образа жизни
- «Командный подход» со специалистами в области психиатрии и др.
- Исследуемые препараты
 - Антипрогестины (мифепристон, онапристон)
 - Ингибиторы ароматазы
 - Антагонисты лейкотриена
 - Иммуномодуляторы

ГнРГ, гонадотропин-рилизинг гормон; СМЭР, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

1. Dunshea GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

3. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39 (4): 535–549.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОК ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

До 2017 года опубликовано только **одно** рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности КОК для купирования тазовой боли и дисменореи у пациенток с эндометриозом.

В этом исследовании 100 пациенток были рандомизированы на группы принимающих КОК или плацебо:

- оценка влияния на дисменорею была выполнена через 4 месяца.
- влияние на боль было оценено по снижению симптомов дисменореи.

Что касается болевого синдрома, не связанного с менструацией, и диспареунии, то положительного эффекта КОК отмечено не было¹.

В 2017 году большое мультицентровое плацебо-контролируемое исследование показало, что КОК купируют не только дисменорею, но диспареуни и боли, не связанные с менструацией².

1. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril 2008;90:1583-8.

2. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethynodiol 20 mg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2017;108:798-805.

ДИДРОГЕСТЕРОН И ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ В РОССИИ

Потребность пациента и врача	Что дает дидрогестерон	Что дают КОКи
Препарат первой линии для лечения эндометриоза	Да ^{1,2}	Нет (показаны только пациентам, нуждающимся в контрацепции) ^{2,3}
Режимы терапии	5-25 день / непрерывный ⁵	только 1-21/24 день, есть пролонгир. ^{2,3}
Уменьшение боли	Да ⁴	Да ^{1,3}
Лечение АМК и контроль цикла	Да Отличный контроль цикла (режим 5-25 день) ⁴	Да Возможность пролонгированного режима ^{1,3}
Восстановление репродуктивного потенциала	<ul style="list-style-type: none"> Не подавляет овуляцию в терапевтических дозах⁵ Показаны для подготовки к беременности – у данных пациенток недостаточность лютеиновой фазы⁵ Можно не отменять при развитии беременности (по показаниям)⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Подавляют овуляцию^{2,3} Необходимо отменить при наступлении беременности^{2,3} Необходимо приостановить приём не менее чем за 3 мес до планируемого зачатия^{2,3}
Селективность действия	Селективное действие на прогестероновые рецепторы ⁵	Неселективное действие гестагенов + эффекты эстрогенов ³
Влияние на уровень эстрогенов	Нет – лабораторно ⁵ Нет – клинически ⁵	<p>Да (эстрогены входят в состав 20-35 мг):</p> <ul style="list-style-type: none"> стимулируют рост эндометриозных очагов; в 3-5 раз повышают риск тромбозов; нельзя у курящих >35 лет, СД, АГ.

1. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod, 2014; 29 (3): 400–412

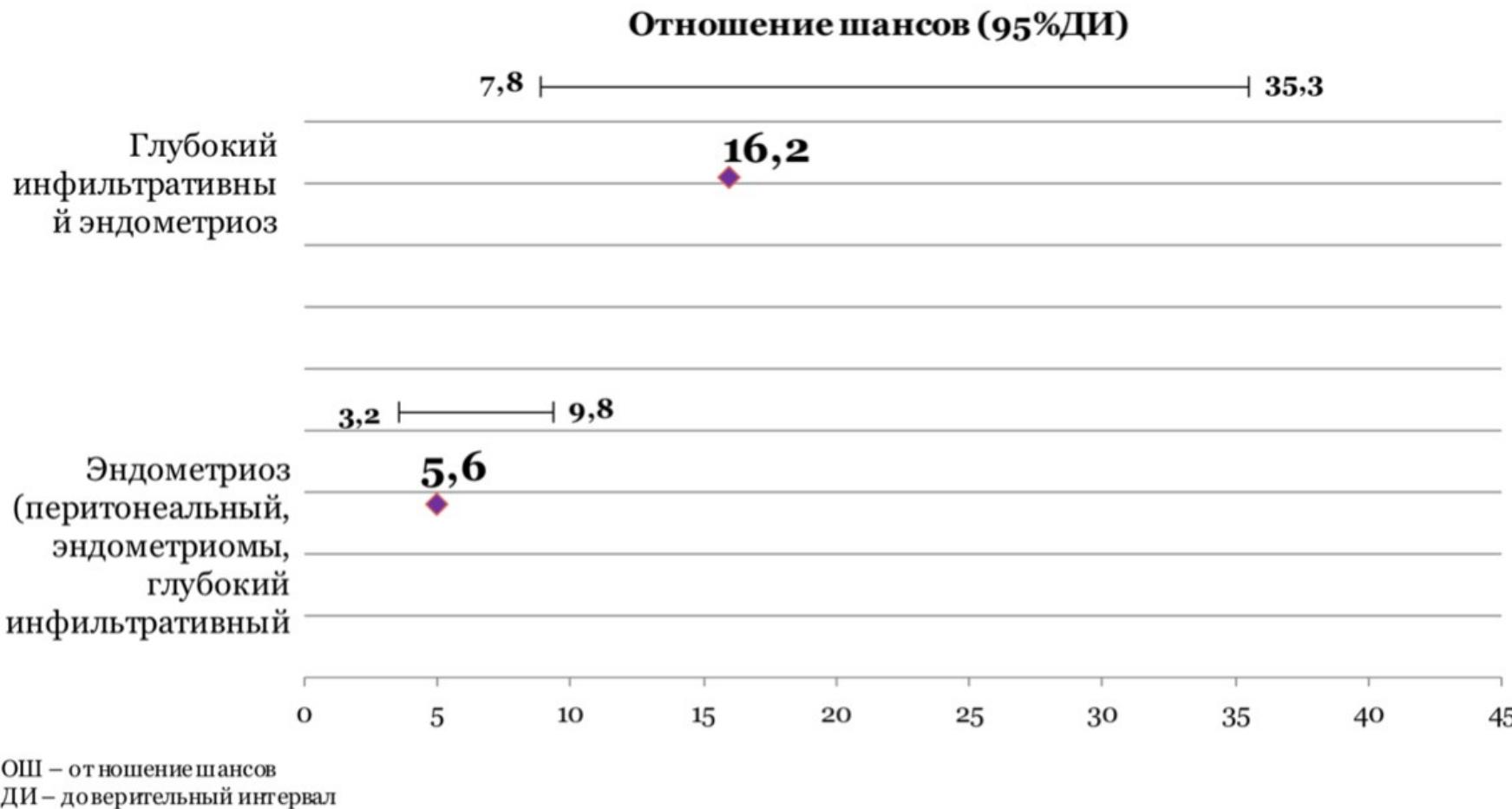
2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

3. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.

4. Makhmudova GM, Nazhmetdinova DK, Gafarova DKh, Lukmanova IuD. Efficacy of duphas-ton treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery /Akush Ginekol (Sofia). 2003;42(4):42-6.

5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг от 26.02.2018

Предшествующий прием КОК , назначенных по поводу тяжелой первичной дисменореи, ассоциирован с повышенным риском эндометриоза, в частности, глубокого инфильтративного эндометриоза





Contents lists available at ScienceDirect

**Best Practice & Research Clinical
Obstetrics and Gynaecology**

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bpobgyn



7

Medical treatment of endometriosis-related pain

Paolo Vercellini, MD ^{a, b, *}, Laura Buggio, MD ^{a, b},
Maria Pina Frattaruolo, MD ^{a, b}, Alessandra Borghi, MD ^{a, b},
Dhouha Dridi, MD ^{a, b}, Edgardo Somigliana, MD ^{a, b}

^a Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Italy

^b Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via
Commenda, 12, 20122, Milan, Italy

При эндометриодных поражениях «высокого» риска необходимо избегать даже минимального стимулирующего действия эстрогенов.

ВАЖНО!! Правильный режим терапии эндометриоза

Прогестины и антипрогестины для лечения боли, связанной с эндометриозом (обзор 2012)

Progesterins and anti-progesterins for pain associated with endometriosis (Review)

Brown J, Kives S, Akhtar M



THE COCHRANE
COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library*.
2012, Issue 3

<http://www.thecochranelibrary.com>

Overton 1994 compared two doses of dydrogesterone (40 mg and 60 mg) with placebo given during the luteal phase. In this trial there was no significant improvement in objective efficacy (AFS scores) at six months with dydrogesterone (40 mg and 60 mg) compared to placebo (OR 0.53, 95% CI 0.14 to 1.94, not significant (NS)). Nor were any differences observed in the change in pain score at 12 months of follow-up with dydrogesterone compared to placebo (OR 0.80, 95% CI 0.27 to 2.37; NS). Wide confidence intervals were noted and the data should be interpreted with caution. Only 39 out of 62 women completed the study and underwent a second look laparoscopy.

Overton в 1994 году сравнивает 2 дозы дидрогестерона (40 мг и 60 мг) с плацебо, назначаемых **в лютеиновую фазу менструального цикла (16-25 дни МЦ)**. В этом эксперименте не было значимой эффективности (AFS шкала) дидрогестерона (40 мг и 60 мг) через 6 месяцев по сравнению с плацебо. Не было каких-либо различий в изменении шкалы боли через 12 месяцев по сравнению с плацебо. **Был отмечен большой доверительный интервал, данные должны быть интерпретированы с осторожностью.**



Progesterins and anti-progesterins for pain associated with endometriosis (Review)
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

RUDFS174470(1) 14.09.2018

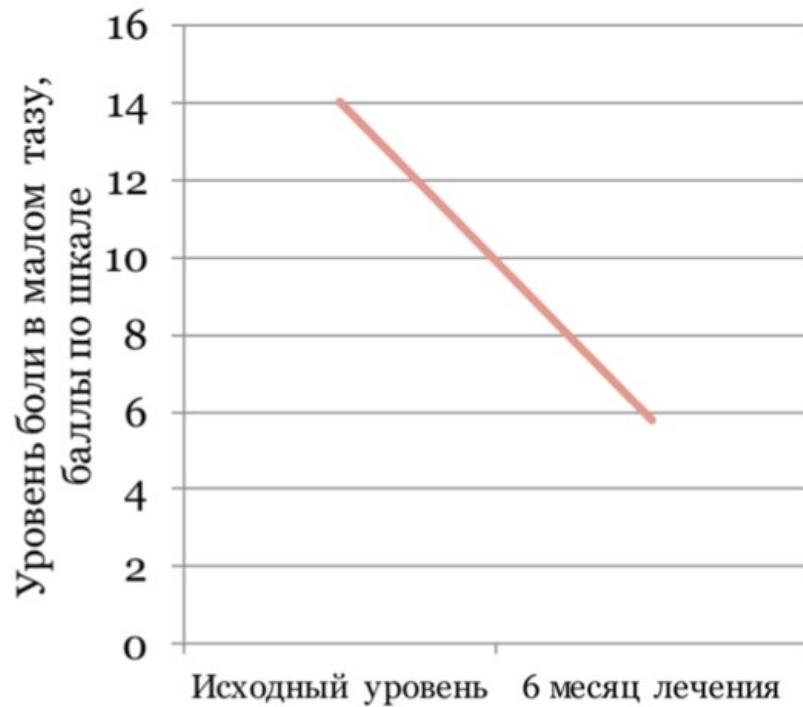
СИМПТОМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА: УРОВЕНЬ БОЛИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ С 5-ГО ПО 25-Й ДЕНЬ ЦИКЛА¹

Уменьшение боли в малом тазу во время лечения дидрогестероном

Лечение: два первых цикла - лечение плацебо, после этого - 6 циклов дидрогестерона по 10 мг три раза в сутки с 5-го по 25-й день каждого цикла.

Эндометриоз малого таза,
диагностированный при лапароскопии
(n = 10 оцениваемых пациентов)

**Значительное уменьшение
боли в малом тазу**



1. Walker S.M. The treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Br J Clin Practice*, 1983; 24 (Suppl.):S40–S46

ЛАПАРОСКОПИЯ И СИМПТОМЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ С 5-ГО ПО 25-Й ДЕНЬ ЦИКЛА

Лапароскопия через 6 циклов лечения дидрогестероном¹

Лечение: два начальных цикла с лечением плацебо после 6 циклов дидрогестерона по 10 мг три раза в сутки с 5-го по 25-й день каждого цикла.

Эндометриоз малого таза,
диагностированный при
лапароскопии (n = 10)

У 55 % пациенток
улучшились показатели
при лапароскопии, т.е.
степень тяжести
эндометриоза уменьшилась

Изменение данных лапароскопии, пальпации и субъективных данных после лечения дидрогестероном²

Лечение: 10 мг/сутки дидрогестерона
с 5-го по 15-й и 20 мг/сутки
с 16-го по 25-й день каждого цикла,
период лечения 6 месяцев или больше (n = 20)

Уменьшение субъективных
симптомов, и признаков
эндометриоза при
обследовании

1. Walker SM. The treatment of endometriosis with dydrogesterone. Br J Clin Practice, 1983; 24 (Suppl.): S40–S46
2. Kaiser E, Wagner ThA. Die Behandlung der Endometriose mit Dydrogesteron. TWGynäkologie, 1989; 2: 386–388

СИМПТОМЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ С 5-ГО ПО 25-Й ДЕНЬ ЦИКЛА¹

Уменьшение или отсутствие симптомов после лечения^a

Лечение: 10 мг/сутки дидрогестерона с 5-го по 15-й и 20 мг/сутки с 16-го по 25-й день каждого цикла, период лечения 6 месяцев или больше (n = 20)



**У 30 % пациенток симптомы полностью исчезли,
у 60 % - уменьшились после лечения**

^a В анализ симптомов после лечения включались только те пациенты, у которых наблюдались симптомы до лечения.

1. Kaiser E, Wagner ThA. Die Behandlung der Endometriose mit Dydrogesteron. TW Gynäkologie, 1989; 2: 386–388

ЛАПАРОСКОПИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ С 5-ГО ПО 25-Й ДЕНЬ ЦИКЛА¹

Уменьшение эндометриоидных очагов

Лечение: 10 мг/сутки дидрогестерона с 5-го по 15-й и 20 мг/сутки с 16-го по 25-й день каждого цикла, период лечения 6 месяцев или больше (n = 20).

	До лечения	После лечения
Средняя оценка тяжести при лапароскопии	14,5 +/− 8,6	2,1 +/− 3,4

Лапароскопическое исследование выявило исчезновение эндометриоза в 75 % случаев и уменьшение эндометриоза ещё в 15 % случаев

1. Kaiser E, Wagner ThA. Die Behandlung der Endometriose mit Dydrogesteron. TW Gynäkologie, 1989; 2: 386–388

СИМПТОМЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ С 5-ГО ПО 25-Й ДЕНЬ ЦИКЛА¹

Боль во время лечения дидрогестероном у женщин, страдающих эндометриозом (n = 90)

Лечение: 10 мг/сутки дидрогестерона или 20 мг/сутки (в тяжелых случаях) с 5-го по 25-й день каждого цикла в течение 3–6 месяцев.



* Уменьшение симптомов через 1 мес лечения на 29, 32, 38 % соответственно по сравнению с исходными ($p < 0,05$)

** Уменьшение симптомов через 6 мес лечения на 95, 87, 85 % соответственно ($p < 0,05$)

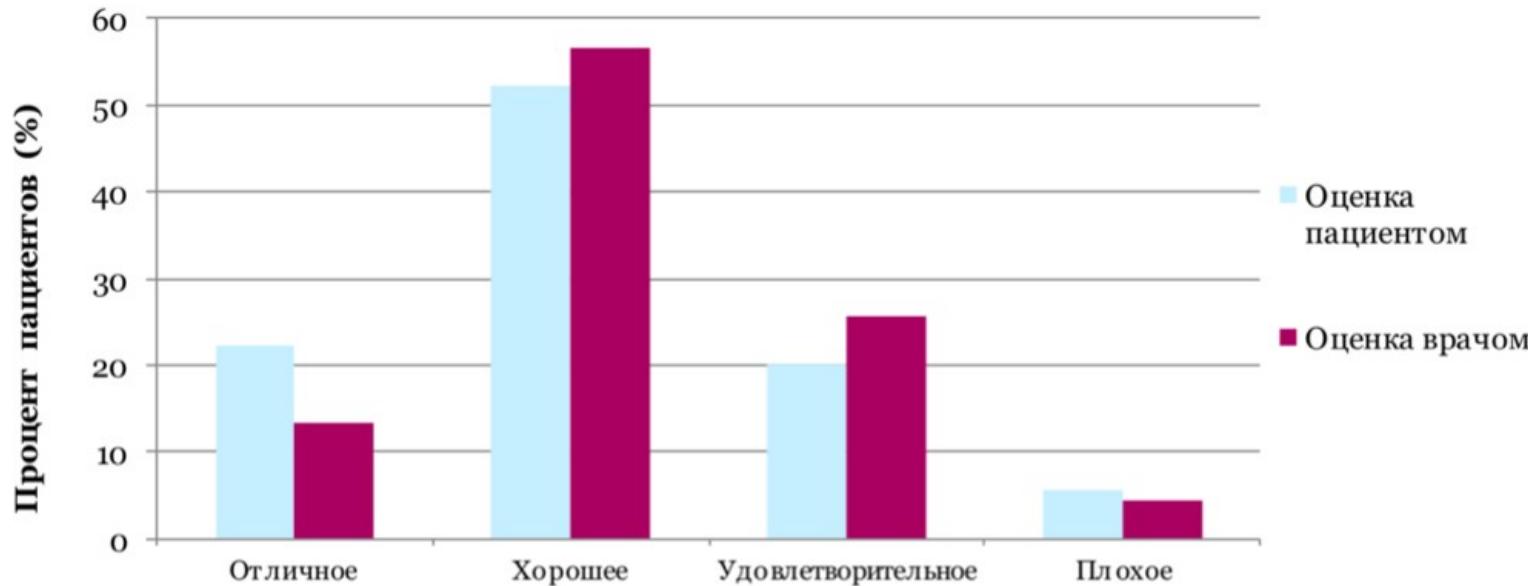
1. Trivedi P, et al. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*, 2007; 23 (Suppl 1): S73–S76

ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ С 5-ГО ПО 25-Й ДЕНЬ ЦИКЛА¹

Общая оценка через 3–6 месяцев лечения дидрогестероном

90 пациентов с эндометриозом с минимальными проявлениями завершили исследование

Лечение: 10 мг/сутки дидрогестерона или 20 мг/сутки (в тяжелых случаях) с 5-го по 25-й день каждого цикла в течение 3–6 месяцев



1. Trivedi P, et al. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*, 2007; 23 (Suppl 1): S73–S76

ИНФЕРТИЛЬНОСТЬ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

ООЦИТАРНЫЙ
ФАКТОР

ЭНДОМЕТРИАЛЬ-
НЫЙ ФАКТОР

ПЕРИТОНЕАЛЬН-
ЫЙ ФАКТОР

Дегенеративно-
деструктивные
изменения ооцитов

Нарушения
имплантации

Адгезивные и
воспалительные
нарушения

ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА, СВЯЗАННОГО С БЕСПЛОДИЕМ^{1,2}

- Лекарственная терапия и выжидательная тактика (до 1 года)
- Хирургическое лечение
- Вспомогательные репродуктивные технологии

Нельзя назначать гормоны, которые подавляют функцию яичников, для улучшения репродуктивной функции²

1. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39 (4): 535–549.

2. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

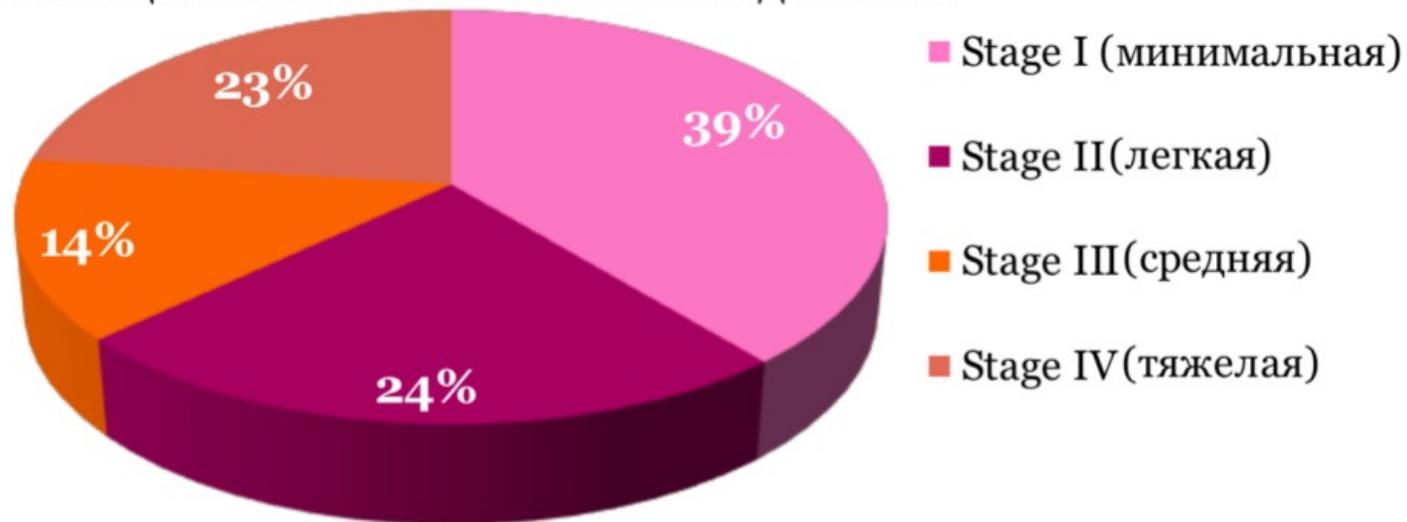
БЕСПЛОДИЕ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ¹

- У многих женщин с эндометриозом с минимальными, незначительными или выраженным изменениями наблюдаются сложности с наступлением и сохранением беременности, что нельзя объяснить анатомической обструкцией
- Установлено, что у **50 % пациентов** есть недостаточность репродуктивной функции
- Эндометриоз, по-видимому, поражает каждую часть репродуктивного тракта и характеризуется нарушениями репродуктивной функции:
 - Гипофизарно-яичниковая обратная связь
 - Фолликулогенез
 - Овуляция
 - Функция желтого тела
 - Качество ооцита
 - Развитие эмбриона
 - Имплантация
 - Готовность матки
 - Матка: риск невынашивания

1. Stilley JA, et al. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res*, 2012;349 (3):849–862

БЕСПЛОДИЕ И СТЕПЕНЬ ЭНДОМЕТРИОЗА

Степень эндометриоза по стадиям определялась лапароскопически в соответствии с rAFS-классификацией у 104 бесплодных женщин без предшествующего хирургического диагноза бесплодия и с регулярным менструальным циклом в бельгийском исследовании¹



У большинства женщин, страдающих бесплодием, наблюдался эндометриоз с минимальными или незначительными изменениями

rAFS, классификация, пересмотренная Американским обществом фертильности

1. Meuleman C, et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*, 2009; 92(1): 68–74

ЭНДОМЕТРИОЗ: ВРЕМЯ ДО ЕСТЕСТВЕННОГО ЗАЧАТИЯ И РОЖДЕНИЯ ЖИВОГО РЕБЕНКА

В ретроспективном исследовании изучались различия во времени наступления естественного зачатия между женщинами с бесплодием неясного генеза ($n = 117$) и бесплодными женщинами с малой формой эндометриоза ($n = 75$)¹

- По сравнению с женщинами с бесплодием неясного генеза у женщин с эндометриозом наблюдались:
 - низкая установленная вероятность беременности за 3 года (35,5 % против 54,6 %, $P = 0,048$);
 - низкая установленная вероятность рождения живого ребенка за 3 года (33,3 % против 48,0 %, $P = 0,105$).
- Только 25,3 % женщин с эндометриозом забеременели в течение 3-летнего периода по сравнению с 36,8 % женщин с бесплодием неизвестного генеза.

Вероятность наступления беременности снижалась у бесплодных женщин с малой формой эндометриоза по сравнению с бесплодными женщинами с нормальным состоянием органов малого таза

1. Akande VA, *et al.* Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Hum Reprod*, 2004; 19(1): 96–103

ЧАСТОТА БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНОМ С 5-ГО ПО 25-Й ДЕНЬ ЦИКЛА

Лечение эндометриоза дидрогестероном у женщин, страдающих бесплодием¹

Пациенты: женщины с эндометриозом, страдающие первичным бесплодием ($n = 6$) или вторичным бесплодием ($n = 10$).

Лечение: дидрогестерон с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 месяцев

**Частота наступления беременности после лечения
дидрогестероном составила 44 %**

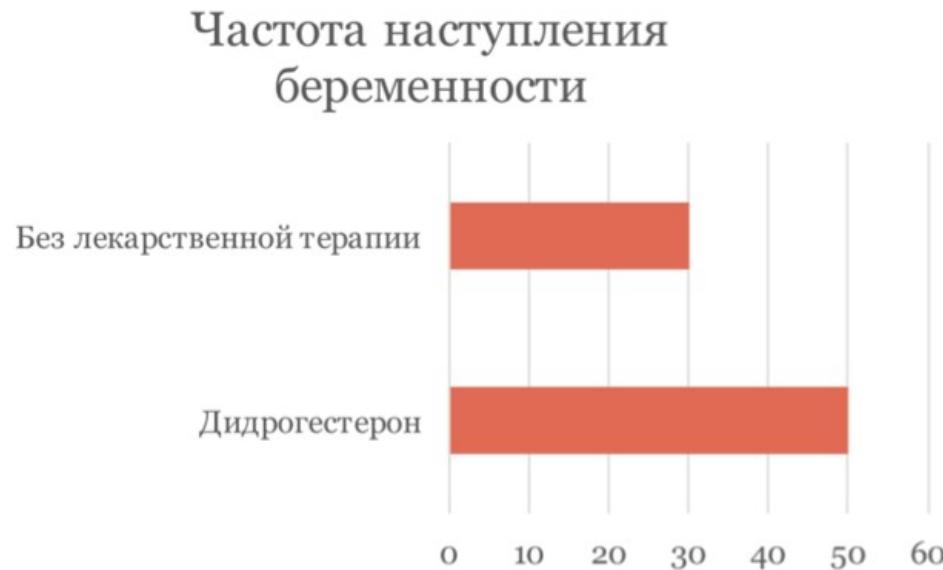
После лечения у всех пациенток отмечалось улучшение общего состояния

1. Tumasian KP, et al. Treatment of endometriosis in female infertility. *Lik Sprava*, 2001; (3):103–105

ЧАСТОТА БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРОГЕСТАГЕНАМИ

Лекарственная терапия по сравнению с только коагуляцией очагов

Всего 300 бесплодных пациенток с эндометриозом перенесли диагностическую и оперативную лапароскопию¹



- Дидрогестерон 10 мг один раз в сутки с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 месяцев
- Коагуляция очагов, без лекарственной терапии

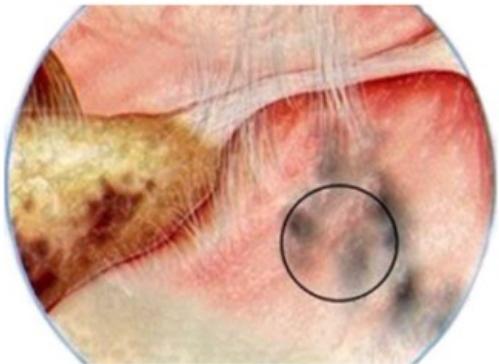
Последующее наблюдение до 12 месяцев после окончания исследования.

Беременность наступила у 20 % пациенток в течение терапии, и у 30% - в период последующего наблюдения

Частота беременности при приёме дидрогестерона составила 50 %

1. Makhmudova GM, et al. Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2003; 42 (4): 42–46

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ



Частота выкидышей была статистически выше у женщин с перитонеальным эндометриозом (35,8% – 22,0%); отношение рисков ОР – 1,97 (95% ДИ 1,41-2,75)

Kohl Schwartz AS, Wölfler MM, Mitter V, et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil Steril* 2017 Nov;108(5):806-814

14.09.2018

RUDFS174470(1)

АДЕНОМИОЗ



Диффузный аденомиоз: после ЭКО **повышение частоты выкидышей в 3 раза.**

Pallacks C, Hirchenhain J, Krüssel Jan-Steffen, et al. Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017;213: 33–38

14.09.2018

RUDFS174470(1)

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ДИДРОГЕСТЕРОНА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ^{1,2}

- 1. Доказанно эффективен для лечения эндометриоза.**
- 2. Обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия в терапевтических дозах при прегравидарной подготовке.**
- 3. Снижает риск потери беременности** при угрожающем и привычном выкидыше
более чем в 2 раза по сравнению с плацебо.
- 4. Повышает средний срок гестации** на момент родоразрешения в **среднем до 38 нед беременности.**

1. Carp, H. J. A. Progestogens and pregnancy loss. Climacteric; v:21 i:4 p:380-384; 7/4/2018.

2. Kumar A et al. Fertil Steril 2014; 102(5):1357–1363.

ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА ПРОГЕСТАГЕНАМИ: ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ

- Рекомендуется монотерапия **гестагенами в качестве терапии первой линии** эндометриоза^{1,2}
- Все прогестины одинаково эффективны для лечения эндометриоза, но обладают разными побочными эффектами¹⁻⁴
- Для лечения боли прерывистый режим терапии (5-25-й день) так же эффективен, как и непрерывный³
- Сегодня нам как никогда необходимы эффективные препараты для лечения эндометриоза, не подавляющие овуляцию в терапевтических дозах³

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP259. 2. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod, 2014; 29 (3): 400–412. 3. P.Vercellini, L.Buggio et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis // Fertil Steril. 2016;106:1552-71. 4. P. Vercellini, F. Ottolini et al. Is Shifting to a Progestin Worthwhile When Estrogen-Progestins Are Inefficacious for Endometriosis-Associated Pain? Journal Article Reproductive Sciences; p:1933719117749759; p repub SAGE Publications

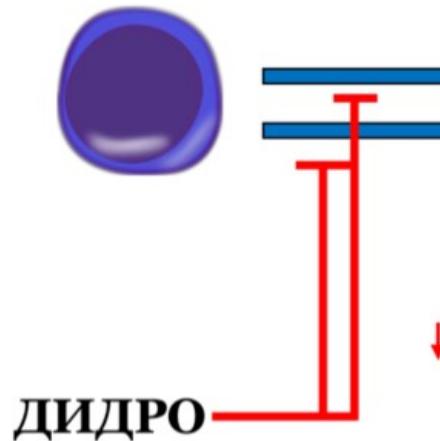
КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОГЕСТАГЕНОВ¹



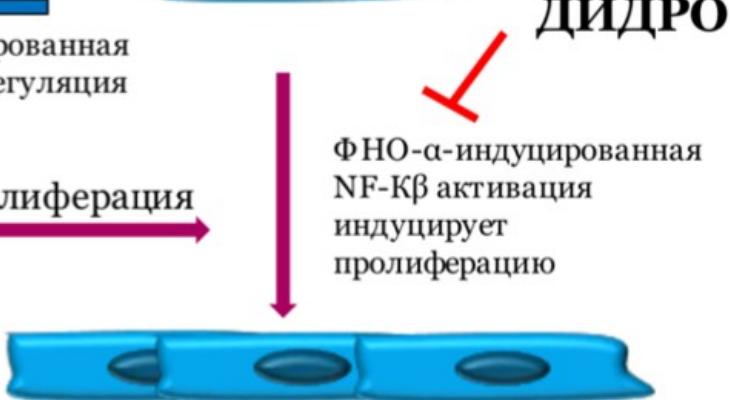
1. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2008;61:171–80.

ВЛИЯНИЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА НА ВОСПАЛЕНИЕ И ПРОЛИФЕРАЦИЮ¹

Лимфоцит



Стромальные клетки в эндометриоидном имплантате



ДИДРО, дидрогестерон; IL-8, итерлейкин 8; NF-К β , ядерный фактор-К β ; ФНО- α , фактор некроза опухоли- α

1. Scheweppe KW. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas*, 2009; 65 (Suppl 1): S23–S27

СВЯЗЫВАНИЕ ПРОГЕСТАГЕНОВ С РЕЦЕПТОРАМИ^{1,2}

Биологическая активность	Дидрогестерон	Прогестерон	Норэтистерон	Диеногест
Прогестагенный	+	+	+	+
Блокирование овуляции	— ^a	+	+	+
Антигонадотропный	—	+	+	+
Антиэстрогенный	+	+	+	±
Эстрогенный	—	—	+	—
Андрогенный	—	—	+	—
Антиандрогенный	± ^b	±	—	+
Глюокортикоидный	—	+	—	—
Антиминералкортикоидный	±	+	—	—

Дидрогестерон селективен к прогестероновым рецепторам, снижая вероятность побочных эффектов, связанных с другими рецепторами^{1–3}

^a В терапевтической дозе. ^b Дидрогестерон проявляет меньше антиандrogenных эффектов по сравнению с прогестероном и диеногестом²

+ — эффективен. ± — менее эффективен; — неэффективен.

1. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas 2009; 65(Suppl 1):S3–S11

2. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2008;61:171–80.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг от 26.02.2018.

СИЛА СВЯЗИ ПРОГЕСТАГЕНОВ С РЕЦЕПТОРАМИ^{1,3}

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ АФФИНИТЕТ К РЕЦЕПТОРАМ, %

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ АФФИНИТЕТ К РЕЦЕПТОРАМ	ДИДРОГЕСТЕРОН	ПРОГЕСТЕРОН	НОРЭТИСТЕРОН	ДИЕНОГЕСТ
ПРОГЕСТЕРОНОВЫЙ PR	75	50	75	5
АНДРОГЕННЫЙ AR	0	0	15	10
ЭСТРОГЕННЫЙ ER	—	0	0	0
ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ GR	—	10	0	1
МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫЙ MR	—	100	0	0
ГЛОБУЛИН, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ SHGB	—	0	16	0

ДИДРОГЕСТЕРОН ИМЕЕТ ВЫСОКОЕ СРОДСТВО К ПРОГЕСТЕРОНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ – ТАКОЕ ЖЕ, КАК У НОРЭТИСТЕРОНА, ПРИ ОТСУТСТВИИ СВЯЗИ С ДРУГИМИ РЕЦЕПТОРАМИ.
У ДИЕНОГЕСТА АФФИНИТЕТ В 15 РАЗ НИЖЕ^{1–3}

1. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas 2009; 65(Suppl 1):S3–S11

2. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2008;61:171–80.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг от 26.02.2018.

РЕЖИМЫ ТЕРАПИИ ГЕСТАГЕНАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

ПРЕПАРАТ	28-ДНЕВНЫЙ ЦИКЛ		
ДИЕНОГЕСТ ²	ПРИЁМ ПРЕПАРАТА ЕЖЕДНЕВНО БЕЗ ПЕРЕРЫВА		
НОРЭТИСТЕРОН ³	1-4 ДЕНЬ БЕЗ ПРЕПАРАТА	ПРИЁМ ПРЕПАРАТА 21 ДЕНЬ	25-28 ДЕНЬ БЕЗ ПРЕПАРАТА
ДИДРОГЕСТЕРОН - НЕПРЕРЫВНЫЙ ¹	ПРИЁМ ПРЕПАРАТА ЕЖЕДНЕВНО БЕЗ ПЕРЕРЫВА		
ДИДРОГЕСТЕРОН - 5-25 ДЕНЬ МЦ ¹	1-4 ДЕНЬ БЕЗ ПРЕПАРАТА	ПРИЁМ ПРЕПАРАТА 21 ДЕНЬ	25-28 ДЕНЬ БЕЗ ПРЕПАРАТА

ДИДРОГЕСТЕРОН ИМЕЕТ ДВА РЕЖИМА ТЕРАПИИ, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ МАКСИМАЛЬНО ПЕРСОНАЛИЗИРОВАТЬ ТЕРАПИЮ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ГЕСТАГЕНАМИ¹⁻³

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, таблетки покрыты пленочной оболочкой 10 мг от 26.02.2018.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Визанна, таблетки 2 мг от 24.08.2017.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Норк олут®, таблетки 5 мг от 17.07.2009.,

ПРЯМОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНА И ДИЕНОГЕСТА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ (2018)

Сравнивали лечебные и побочные эффекты, а также молекулярные механизмы действия препаратов.

Оценивали размер очагов, их объём и гистологические показатели, а также биохимические маркёры пролиферации и апоптоза: на фоне лечения и после отмены препаратов.

Abstract

Background: Current medical treatments for endometriosis are very limited. Progestin and selective progesterone receptor modulators (SPRM) are developed but their efficacy, safety, mechanism and recurrence in endometriosis are not fully studied.

Methods: In order to compare therapeutic, side effects and therapeutic actions of Esmyna, Duphaston and Dienogest in endometriosis. Experimental endometriosis was induced by either intraperitoneal or subcutaneous mouse endometrium transplantation. Lesion size, weight and histology at the end of intervention were compared. Expression of related markers in the endometriotic lesions were examined. Body, uterus and ovary weights, endometrial glands and thickness (ETI), and follicle count were measured. For recurrent study, lesion growth before and after intervention was monitored.

Results: After Esmyna, Duphaston, Dienogest treatment, lesion size and weight were significantly decreased. Proliferation Pnca expression was significantly decreased in all groups, but proliferation cells were significantly decreased only in Duphaston group. Apoptosis Mapk1 expression and TUNEL-positive cells were significantly increased in Duphaston group. Adhesion Mmp2 and ItgavB3 expression were significantly increased in Esmyna group. Plau, Hif1 α and Vegfa expression, peritoneal fluid PGE2 levels, and ER α and ER β expression were not affected; while PR expression was significantly lower in all groups. Endometrial gland count in uterus was significantly increased in Dienogest group, ETI was significantly decreased in Duphaston group, and AFC were significantly increased in Esmyna group. Upon treatment cessation, lesion growth rebound quickly in Dienogest and Duphaston groups, but slowly in Esmyna group.

Conclusion: Esmyna, Duphaston and Dienogest are effective anti-endometriosis drugs targeting proliferation, apoptosis and adhesion. Esmyna, Duphaston and Dienogest are all well tolerable, although endometrial glandular hyperplasia was found in Dienogest, endometrial atrophy in Duphaston, follicle accumulation in Esmyna.

Keywords: Progestin, Selective progesterone receptor modulator, Endometrium

Liang et al. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2018) 16:32
<https://doi.org/10.1186/s12958-018-0347-9>

Reproductive Biology
and Endocrinology

RESEARCH

Open Access



Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis

Bo Liang¹, Ling Wu¹, Hui Xu¹, Ch

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong, c/o 1st Floor, Special Block E, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong

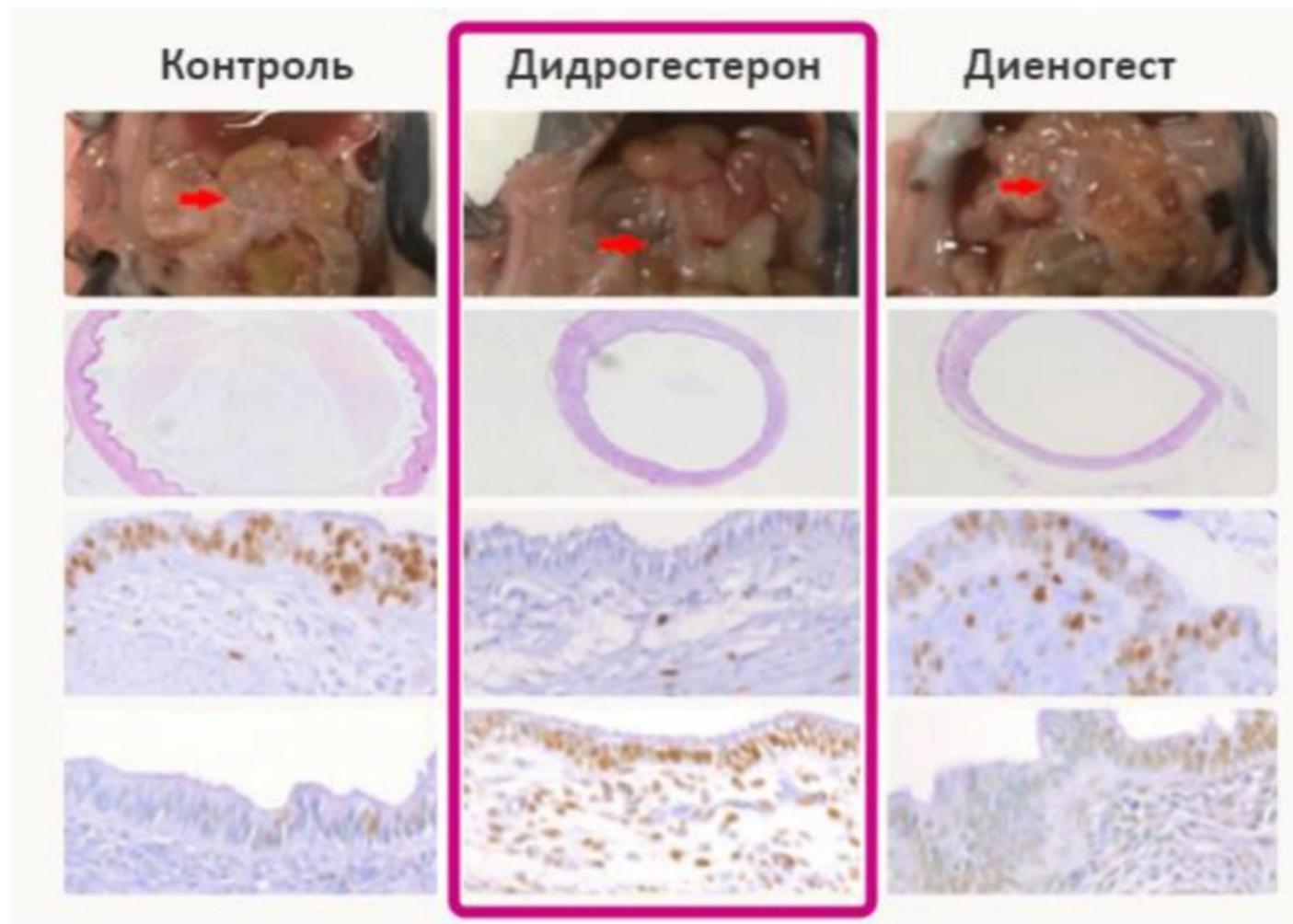
²Reproduction and Development Laboratory, Li Ka Shing Institute of Health Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong

Full list of author information is available at the end of the article

Заключение: дидрогестерон и диеногест эффективны для лечения эндометриоза за счёт селективного воздействия на пролиферацию, апоптоз и молекулярные механизмы развития эндометриоза.¹

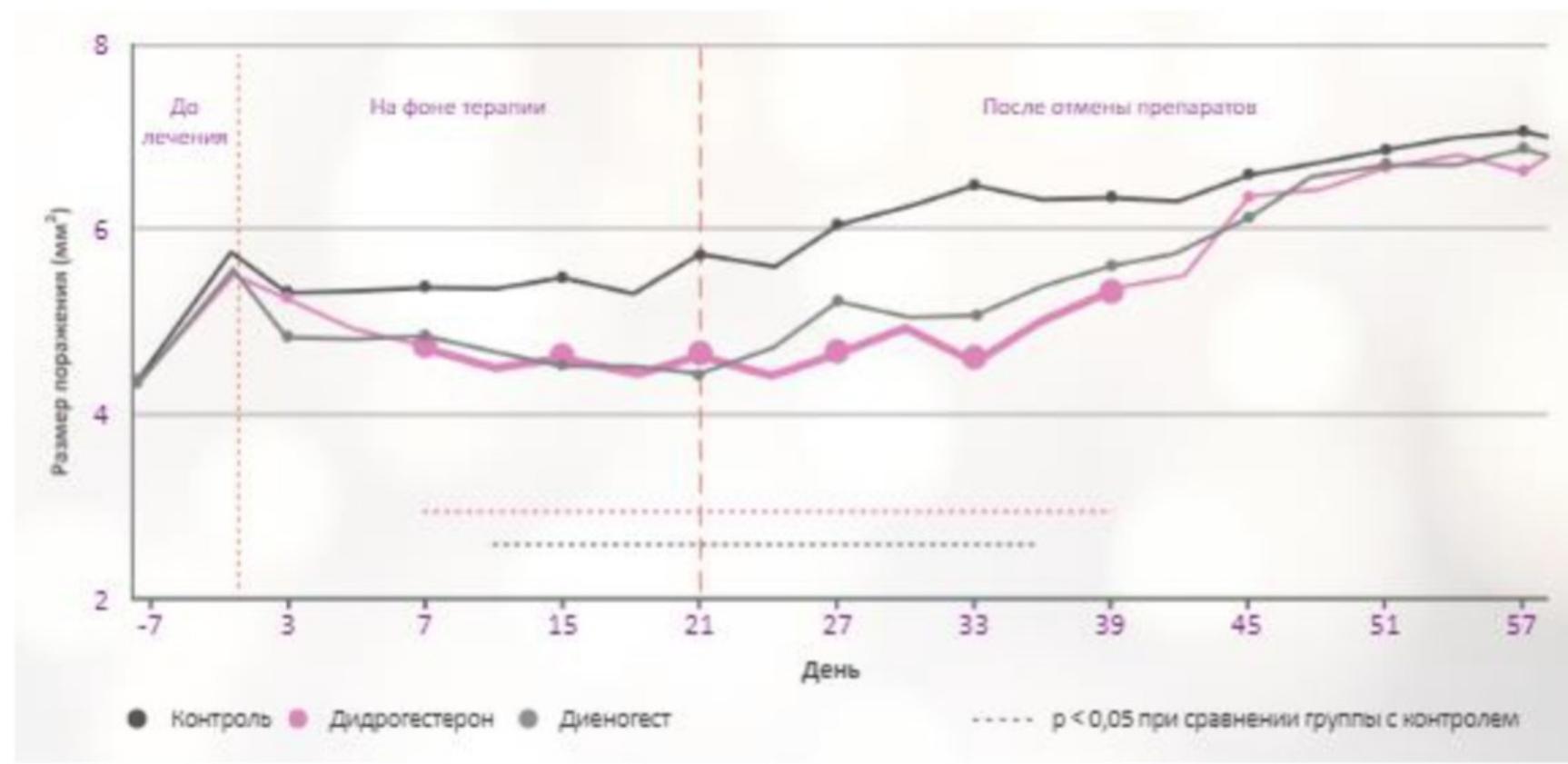
1. B. Liang, L. Wu et al. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice // *Reproductive Biology and Endocrinology* (2018) <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0347-9>

ДИДРОГЕСТЕРОН ВЫРАЖЕННО УГНЕТАЕТ ЭНДОМЕТРИОЗНЫЕ ГЕТЕРОТОПИИ¹



1. B. Liang, L. Wu et al. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice // Reproductive Biology and Endocrinology (2018) <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0347-9>

ДИДРОГЕСТЕРОН БЫСТРО УМЕНЬШАЕТ ОЧАГИ ЭНДОМЕТРИОЗА¹



Препараты назначали в день 0 и отменяли в день 21 (жёлтая линия). Данные показаны как средние значения \pm стандартное отклонение, n = 10 в каждой группе

*: p < 0,05 при сравнении группы с контролем

1. B. Liang, L. Wu et al. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice // Reproductive Biology and Endocrinology (2018) <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0347-9>

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

ГЕСТАГЕНЫ	ДИДРОГЕСТЕРОН (10 МГ) ¹	ДИЕНОГЕСТ (2 МГ) ²
БИОДОСТУПНОСТЬ	28%	90%
МАКСИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ: • ПРЕПАРАТА • ОСНОВНОГО АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА	2,1 нг/мл 53,0 нг/мл (ДГД*)	47,0 нг/мл НЕТ АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА
СКОРОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ	0,5 – 2,5 ч	1,5 ч
ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ: • ПРЕПАРАТА • ОСНОВНОГО АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА	5-7 ч 14-17 ч (ДГД*)	9-10 ч НЕТ АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА

ДИДРОГЕСТЕРОН И ДИЕНОГЕСТ ИМЕЮТ СРАВНИМЫЙ ПРОФИЛЬ ФАРМАКОКИНЕТИКИ^{1,2}

*ДГД - 20 α -дигидродидрогестерон

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг от 26.02.2018.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Визанна, таблетки 2 мг от 24.08.2017.

ДИДРОГЕСТЕРОН И ДИЕНОГЕСТ - ГЕСТАГЕНЫ, ОДОБРЕННЫЕ В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Потребность пациента и врача	Что дает дидрогестерон	Что дает диеногест
Препарат первой линии для лечения эндометриоза ¹	Да ¹	Да ¹
Режимы терапии	5-25 день / непрерывный ⁶	только непрерывный ⁷
Уменьшение боли	Да ⁴	Да ^{3,5}
Лечение АМК и контроль цикла	Да ⁴ Отличный контроль цикла (режим 5-25 день)	Лекарственная аменорея, у 1/3 больных - прорывные кровотечения (31,5%) ²
Восстановление репродуктивного потенциала	<ul style="list-style-type: none"> Не подавляет овуляцию в терапевтических дозах⁶ Показаны для подготовки к беременности – у данных пациенток недостаточность лютеиновой фазы⁶ можно не отменять при развитии беременности (по показаниям)⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Подавляет овуляцию⁷ Необходимо отменить при наступлении беременности⁷ Желательно приостановить приём за 3 мес до планируемого зачатия (для восстановления овуляции и эндометрия) - а за это время могут вернуться симптомы эндометриоза
Влияние на уровень эстрогенов	Нет – лабораторно ⁶ Нет – клинически ⁶	Нет - лабораторно ^{3,4} Да (клиническая гипоэстрогения): <ul style="list-style-type: none"> уменьшение минеральной плотности кости – при приёме 6 мес и более³ акне – у 5% пациенток при приёме 6 мес и более⁵
Стоимость 6 мес курсовой терапии (средняя цена) ⁸	6-9 тыс. руб. / 5-25 день 9-13 тыс. руб./ непрерывный	18 тыс. руб./ непрерывный

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID:КР259

2. Kim, Soo Ah; Kim, Suk Jin; Um, Mi Jung et al. Effects of dienogest for dysmenorrhea associated with endometriosis. Gynecological Endocrinology 2016, suppl.1 (32): 108.

3. Jong-Wook Seo, Dong-Yun Lee, Byung-Koo Yoon, DooSeok Choi. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 212 (2017) 9–12.

4. Makhmudova GM, Nazhmudinova DK, Gafarova DKh, Lukmanova Iu D. Efficacy of dupaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery / Akush Ginekol (Sofia). 2003;42(4):42-6.

5. Thomas Strowitzki, Thomas Faustmann, Christoph Gerlinger et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program/ Int J Womens Health. 2015; 7: 393–401

6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг от 26.02.2018. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Византия, таблетки 2 мг от 24.08.2017. 8. По данным сайта aptekatos.ru, доступ 14.09.2018

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРХИДЕЯ



27 июня 2018 г. в Ярославле состоялось Совещание экспертов по теме:

Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования **по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России** (исследование «ОРХИДЕЯ»)

«ЭНДОМЕТРИОЗНАЯ СХЕМА» ПРИМЕНЕНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНА

**Лечение эндометриоза с выраженным болевым синдромом у
женщин, не планирующих беременность в настоящее время^{1,2}**

Дюфастон® по 30 мг ежедневно без перерыва – не менее 3-6 мес

**Лечение эндометриоза с бесплодием и/или нарушениями
менструального цикла (дисменореей, АМК и пр.)^{1,2}**

Дюфастон® по 30 мг ежедневно с 5-го по 25-й день менструального цикла
– до наступления беременности (по показаниям – продолжать терапию у
беременных)

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг от 26.02.2018

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕПАРАТА ДЮФАСТОН® ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

- Является препаратом первой линии лечения эндометриоза (в дозе 20-30 мг/день с 5 по 25-й день цикла или непрерывно)^{1,2,9}.
- Хороший профиль безопасности: высокоселективный для прогестероновых рецепторов, а его метаболиты обладают прогестогенными эффектами – отсутствуют побочные эффекты, связанные со стимуляцией эстрогенных и других рецепторов^{3,4}.
- Эффективно устраняет боль в малом тазу, в том числе диспареунию и дисменорею³.
- Не подавляет овуляцию яичников в терапевтических дозах⁴.
- Показан для прегравидарной подготовки (при недостаточности лuteиновой фазы при эндометриозе)^{8,9}.
- Частота беременности достигает 50 % после лечения эндометриоза^{6,7}.
- По показаниям прием дидрогестерона можно продолжить при наступлении беременности (угрожающий аборт и пр.)^{8,9}.

1. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod, 2014; 29 (3): 400–412

2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

3. Trivedi P, et al. *Gynecol Endocrinol*, 2007; 23(Suppl 1): S7 3–S7 6; 4. Schindler AE, et al. *Maturitas*, 2009; 65 (Suppl 1): S3–S11; 5. Bishop PM, et al. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1962; 40: 203–216; 6. Makhmudova GM, et al. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2003; 42 (4): 42–46; 7.

Tumasián KP, et al. *Lik Sprava*, 2001; (3): 103–105 8. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг от 26.02.2018

Спасибо за
внимание!



Abbott