

Приволжский исследовательский медицинский
университет

Новые возможности в лечении эндометриоза

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

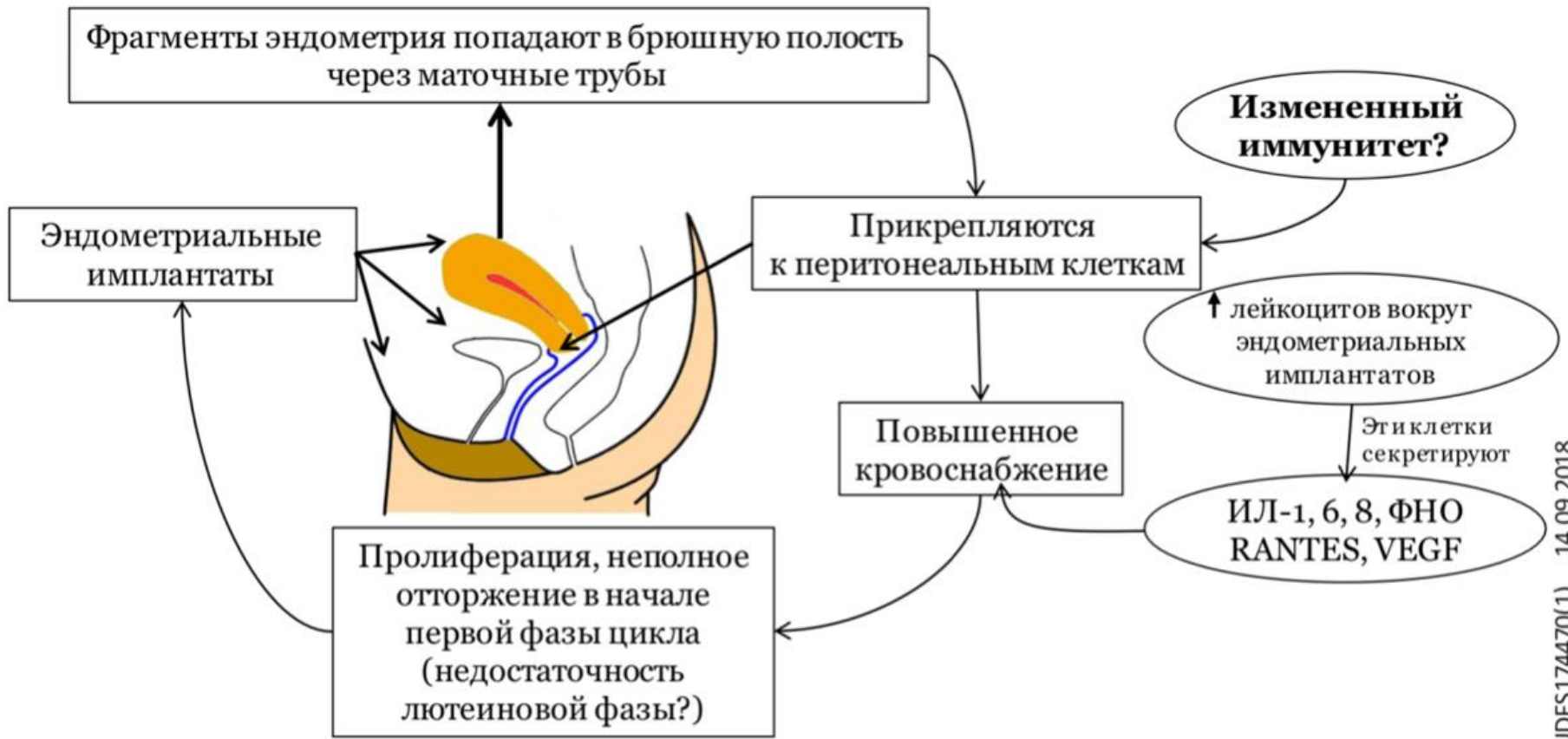
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

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

ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОМЕТРИОЗА

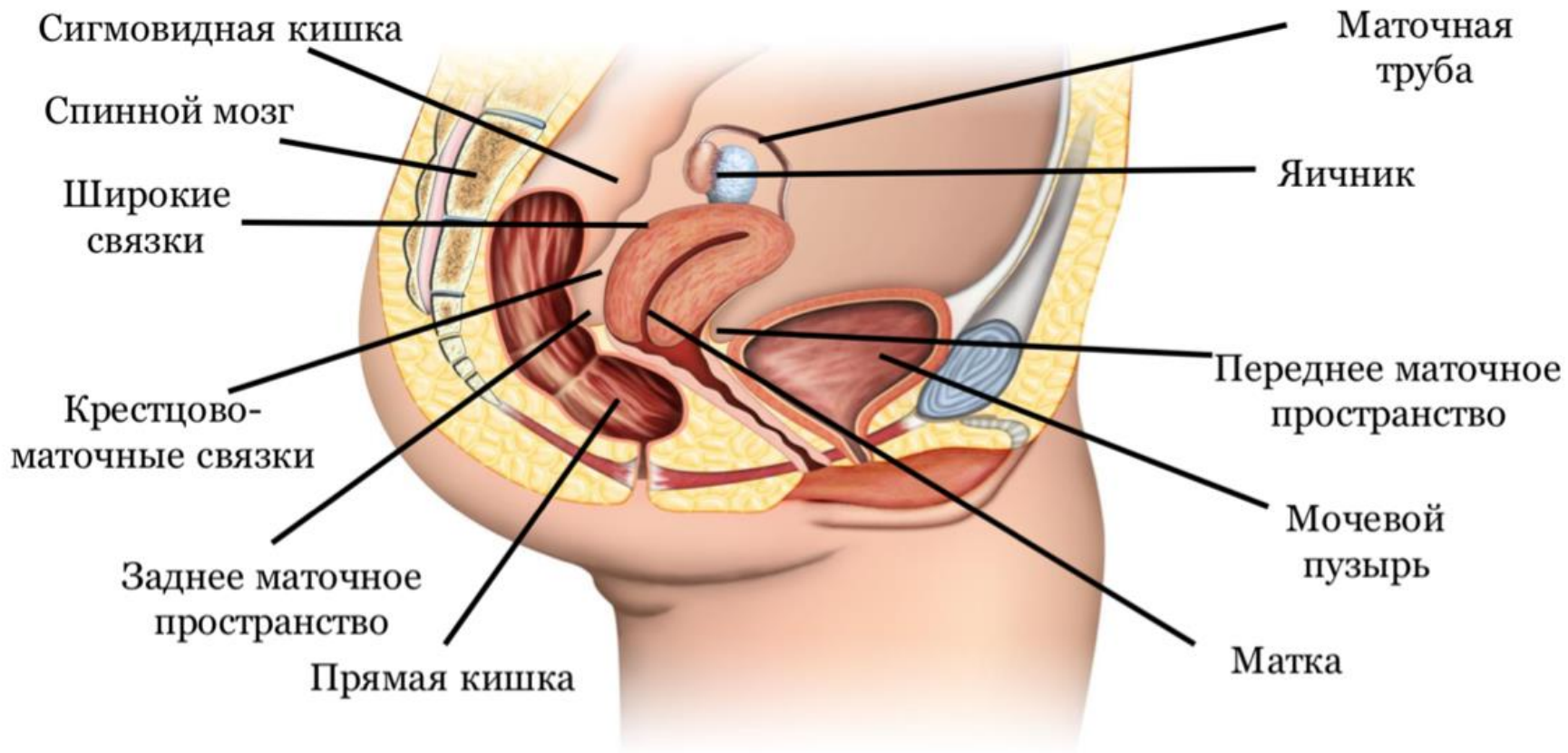
Самая общепринятая теория: эндометриоз является следствием «ретроградной менструации»^{1,2}



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



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

СТАДИЯ I
(МИНИМАЛЬНЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ)



СТАДИЯ II
(НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ)



СТАДИЯ III
(ВЫРАЖЕННЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ)



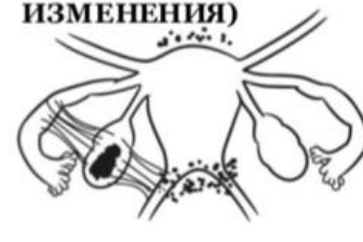
СТАДИЯ III
(ВЫРАЖЕННЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ)



СТАДИЯ IV
(ОЧЕНЬ ВЫРАЖЕННЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ)



СТАДИЯ IV
(ОЧЕНЬ ВЫРАЖЕННЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ)



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.

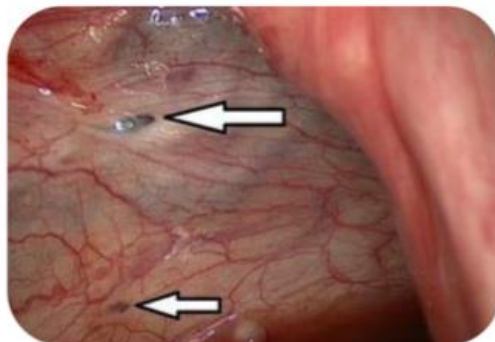
2. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

ФОРМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА



Внутренний эндометриоз
(аденомиоз)

- Диффузный
- Очаговый
- Узловой
- Кистозный



Малые формы



Ретроцервикальный
эндометриоз

- 4 стадии



Яичниковый
эндометриоз

- 4 стадии

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

ВРЕМЯ (В СРЕДНЕМ) ДО УСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НА ОСНОВАНИИ СИМПТОМОВ¹

Имеющийся симптом ^a	Средний период времени до установки диагноза (годы)	Межквартильный диапазон (годы)
Дисменоррея	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.

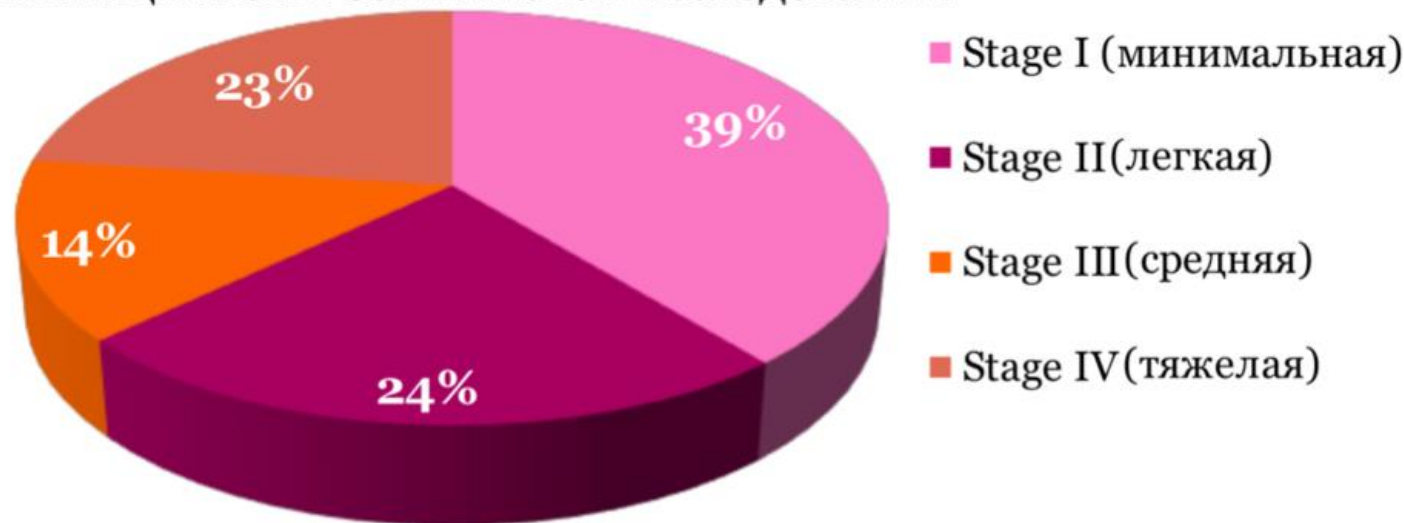
ИНФЕРТИЛЬНОСТЬ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ



RUDFS174470(1) 14.09.2018

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

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 эндометриозом яичника и/или глубоким инфильтрирующим заболеванием

Принципы медикаментозной терапии эндометриоза на основании международных рекомендаций



Global Consensus on current management of endometriosis

Neil F. Johnson, Lone Hammett for the World Endometriosis Society Management Committee

Hammett, N. *et al.* *Endometriosis*. Advance Access published March 25, 2013.

Главный вопрос исследования: Существует ли глобальный консенсус по ведению эндометриоза, в котором рассматривались бы представления женщин, страдающих этим заболеванием?

Итоговый ответ: Появилась возможность разработать международное заявление по вопросам современного ведения эндометриоза на основе консенсуса представителей национальных и международных, медицинских и немедицинских сообществ.

Что было уже известно: Ведение эндометриоза во всем мире базировалось частично на чужих, а частично на собственных данных, и частично на эмпирических методах лечения и методов в ведении этих заболеваний. Роль национальных и международных организаций была рассмотрена, поскольку существовали различия в

Глобальный Консенсус по современному ведению эндометриоза 25 марта 2013, оставлен в силе в 2017г. по итогам 13th World Congress on Endometriosis (13-й Всемирный Конгресс по эндометриозу) 17-20 мая 2017 Ванкувер, Канада

- Легкодоступные варианты терапии, которая хорошо переносится и не является дорогостоящей, **КОК** и **прогестины**, должны рассматриваться в качестве **терапии первой линии при назначении эмпирического лечения.**

- Недорогие, легко доступные препараты, которые хорошо переносятся, такие как НПВС, **КОК** и **прогестины** рассматриваются в качестве **терапии первой линии лапароскопически подтвержденного эндометриоза**

Endometriosis: diagnosis and management

NICE guideline
Published: 6 September 2017
nice.org.uk/guidance/ng73

Рекомендации Национального института повышения качества охраны здоровья (NICE guideline), Великобритания 6 сентября 2017г.

Гормональная терапия

1.8.5 Объясните женщинам с подозрением или подтвержденным эндометриозом, что гормональное лечение эндометриоза может уменьшить боль и не имеет постоянного отрицательного влияния на последующую рождаемость.

1.8.6 Предложите гормональное лечение (например, **комбинированную оральную контрацепцию или прогестаген**) женщинам с **подозрением на эндометриоз, подтвержденным или рецидивирующим эндометриозом.**



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE

Рекомендации Американского общества по репродуктивной медицине ASRM

- Ведение пациенток с эндометриозом осуществляется на основе индивидуального подхода с учетом возраста, длительности имеющегося бесплодия, наличия тазовой боли и стадии заболевания

- Медикаментозная терапия эндометриоза включает несколько опций: **прогестины, комбинированная терапия эстрогенами и прогестинами, агонисты и антагонисты ГнРГ, даназол и ингибиторы ароматазы**



Рекомендации Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии, 2013 г.

- **Прогестагены** оказывают антипролиферативное действие, вызывая начальную децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией.

Их следует рассматривать **в качестве первоочередного выбора для лечения эндометриоза**, так как они так же эффективны в снижении степени тяжести заболевания и уменьшении болевого синдрома, как даназол или аналоги ГнРГ, но **стоят дешевле и имеют меньше побочных эффектов**, чем даназол или аналоги ГнРГ

- **Эмпирические методы лечения болевых симптомов без определенного диагноза**, включают в себя консультирование, болеутоление, **лечение прогестагенами, терапию комбинированными пероральными контрацептивами и диетотерапию.**

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: KP259

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА^{1,2}

Медикаментозная терапия

Этиологическая

Патогенетическая

Симптоматическая

Отсутствует
вследствие
неясности
этиологии

- дидрогестерон
- диеногест
- аГнРГ
- ингибиторы
ароматазы
- антигонадотропины

- 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

Международные классификации НПВП

Классификация НПВП*, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), США⁵

ЦОГ 2 селективные НПВП**	Неселективные НПВП
Класс коксибов – Целекоксиб (Целебрекс)	Диклофенак
	Ибупрофен
	Миелоксикам
	Напроксен
	Нимесулид***
	Кетопрофен
	Пироксикам
	Индометацин
Кеторолак	

* В таблице представлены только НПВП, зарегистрированные в России

** EMEA (Europe) также относит к селективным НПВП только коксибы

*** В США нимесулид не зарегистрирован. Относится к неселективным НПВП по классификации EMEA

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103420.htm>

EMEA PRESS RELEASE: EMEA/247323/2005. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/24732305en.pdf>

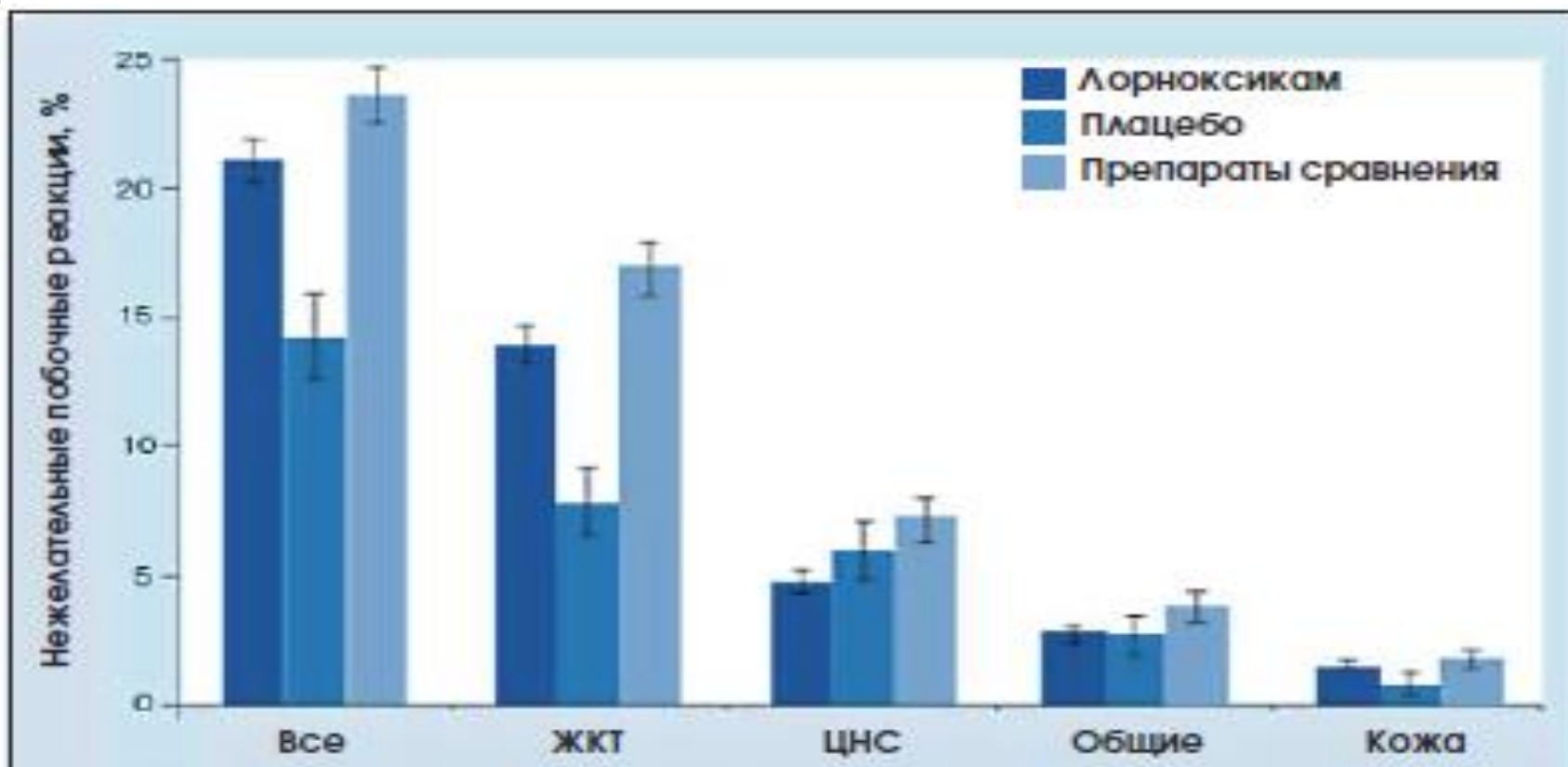
Мареев В.Ю. Кардиологический пациент и сопутствующая патология. Еще раз о кардиологической безопасности НПВП.

Опубликовано www.OSSN.ru по материалам симпозиума Конгресса "Человек и Лекарство", 2005 г.

НПВС - Зорника (лорноксикам) (4 и 8 мг): преимущества

- **Анальгетическое действие сопоставимо с опиоидами**
- **Эффективен при хронической боли и длительном лечении**
- **Не накапливается в организме, низкий риск передозировки**
- **Может применяться у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при почечной и печеночной недостаточности**

Результаты метаанализа 60 исследований



Безопасность лорноксикама (8-16 мг/сут в течение 1 месяца) в сравнении с другими НПВП у 11 282 больных с умеренной и сильной болью, включая ревматическую, показали, что лорноксикам значительно реже вызывал побочные реакции со стороны ЖКТ

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОГЕСТАГЕНОВ¹



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

Диеногест – синтетический пероральный прогестаген с уникальными фармакологическими свойствами, который показан (в дозе 2 мг /сут) для лечения эндометриоза (лит. обзор)¹

Фармакодинамика

- ❖ Имеет умеренное сродство к рецепторам прогестерона (10% сродства прогестерона)^{2,3}
- ❖ Высокоселективен к рецепторам прогестерона, оказывает выраженный прогестинный и умеренный антигонадотропный эффекты, но не обладает андрогенной, глюкокортикоидной или минералокортикоидной активностью^{3,4}
- ❖ Создает гипоэстрогенный и гиперпрогестогенный эндокринный фон, что вызывает вначале децидуализацию внематочного эндометрия, а при продолжении лечения – атрофию пораженных участков⁵
- ❖ Подавляет созревание яичниковых фолликулов и, тем самым, продукцию эстрадиола фолликулами³, однако только умеренно подавляет уровень эстрадиола, сохраняя его на минимальном физиологическом уровне⁶

1. McCormack P. L. Dienogest. A Review of its Use in the Treatment of Endometriosis. *Drugs*. 2010; 70(16): 2073–2088.
2. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73 (2): 222–31.
3. Mochida Pharmaceutical Co. Ltd. Drug interview form: DINagest Tab. 1 mg (dienogest film-coated tablets) for the treatment of endometriosis. 2007, 1-82.
4. Foster R.H., Wilde M.I. Dienogest. *Drugs* 1998; 56 (5): 825-33; discussion 834-5.
5. Medicines Evaluation Board (Netherlands). Visanne (dienogest 2 mg tablet): summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://db.cbg-meb.nl/IBteksten/h104058.pdf> [Accessed 2010 Oct 1].
6. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010; 151(2): 193–198.

Экспертное мнение: диеногест – препарат выбора при эталонной терапии симптомов эндометриоза (продолжение)¹

Методы лечения	Преимущества	Ограничения
Гормональная терапия – направлена на подавление продукции эстрогена яичниками		
Агонисты ГрРГ (лейпрорелина ацетат, бусерелина ацетат, трипторелин)	На сегодня считаются наиболее эффективными препаратами для облегчения тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом ²	Не рекомендуются для длительного (>6 мес) применения в связи с риском развитием остеопении + вызывают много других «гипоэстрогенных» НЯ (приливы, перепады настроения, сухость влагалища)
Агонисты ГрРГ + возвратная терапия (эстрогены, прогестины или их комбинации)	Позволяет снизить частоту «гипоэстрогенных» НЯ, вызванных агонистами ГрРГ и увеличить продолжительность лечения	Удорожает стоимость лечения
Гиперандрогенные препараты (даназол, гестринон)	Эффективно подавляют продукцию эстрогена в яичниках	Вызывают андроген-подобные НЯ (акне, себорея, гирсутизм, алопеция, увеличение веса) + неблагоприятные изменения липопротеидов крови (повышение ЛПНП и снижение ЛПВП) ³

1. Bizzarri N., Remorgida V., Maggiore U. L. R. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. Expert Opin on Pharmacotherapy. 2014;15(13): 1889–1902.
 2. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2010(12):CD008475.
 3. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod 2013;28:1552-68.



Систематический обзор исследований эффективности диеногеста при лечении эндометриоза (9 РКИ)¹

Источник	Количество пациентов	Лечение	Продолжительность лечения (недели)	Первичный исход
Cosson ²	120	Диеногест 2 мг/сут после хирургической лапароскопии Трипторелин 3,75 мг в/м каждые 28 дней	16	rASRM
Harada ³	262	Диеногест 2 мг/сут Бусерелина ацетат 900 мкг/сут интраназально	24	ВАШ
Strowitzki ^{4,5}	229	Диеногест 2 мг/сут Леупролида ацетат 3,75 мг/ месяц	24	ВАШ
Momoeda ⁶	187	Диеногест 1 мг, 2 мг и 4 мг в сут	24	ВАШ
Kohler ⁷	68	Диеногест 1 мг, 2 мг и 4 мг в сут	24	rASRM
Strowitzki ⁸	144	Диеногест 2 мг/сут Плацебо	12	ВАШ
Momoeda ⁹	114	Диеногест 2 мг/сут	52	ВАШ
Petraglia ¹⁰	152	Диеногест 2 мг/сут	36–52	ВАШ

- Andres M. de P., Lopes L. A., Baracat E. C. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. Archives of Gynecology and Obstetric. 2015; 292(3): 523–529.
- Cosson M., Querleu D., Donnez J. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. Fertil Steril 2002;77: 684-92.
- Harada T., Momoeda M., Taketani Y. et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double blind, multicenter, controlled trial. Fertil Steril. 2009; 91(3):675–681.
- Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod. 2010;25(3):633–641.
- Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C. et al. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. Int J Gynaecol Obstet 2012; 117(3): 228–233
- Momoeda M., Taketani Y. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. Jpn Pharmacol Ther 2007; 35:769-83.
- Kohler G., Faustmann T.A., Gerlinger C. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. Int J Gynaecol Obstet 2010; 108: 21-5.
- Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010; 151(2): 193–198.
- Momoeda M., Harada T., Terakawa N. et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. J Obstet Gynaecol Res 2019; 35(6):1069–1076.
- Petraglia F., Hornung D., Seitz C. et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(1):167–173.

Диеногест способен предотвратить рецидивы после лапароскопической операции и он предпочтительнее гозерелина для вторичной профилактики эндометриоза поскольку, в отличие от последнего, показан для продолжительного (> 6 месяцев) использования¹

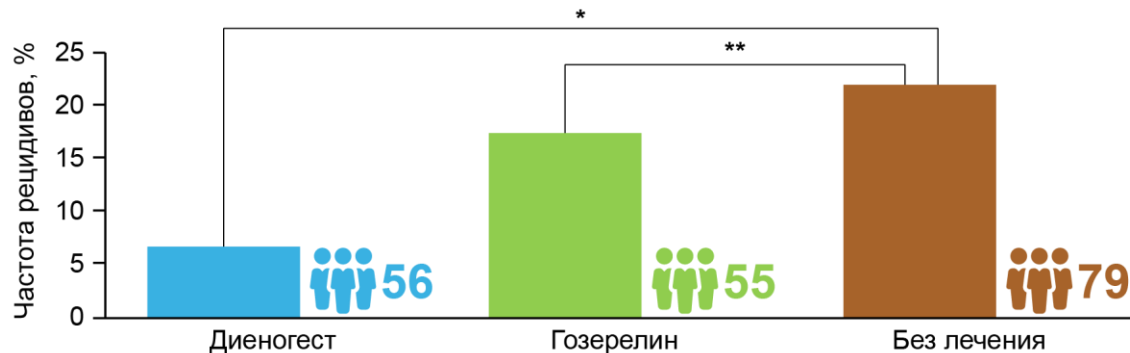
- ❖ Частота рецидивов эндометриоза в течение 24 месяцев после лапароскопической операции составила:
 - ◆ 7,4% (4 случая) – в группе диеногеста (2 мг/сут per os x 24 нед)
 - ◆ 15,7% (8 случаев) – в группе гозерелина (1,8 мг/п/к x 1 раз каждые 4 нед, всего 6 раз)
 - ◆ 21,5% (17 случаев) – в группе без лечения
- ❖ Частота рецидивов в группе диеногеста была значительно ниже vs группой без лечения ($p=0,027$)
- ❖ Не было выявлено достоверных различий в частоте рецидивов между группой гозерелина и группой без лечения ($p>0,05$)



Проспективное когортное РКИ¹

198

Сравнение частоты рецидивов в группе диеногеста, группе гозерелина и группе без лечения



* $p<0,05$,
** $p>0,05$

Диеногест 2 мг/сут значительно снижает сывороточные уровни онкомаркеров СА-125 и СА 19-9 и умеренно подавляет эстрадиол (>50 пг/мл) у пациенток с аденомиозом (продолжение)¹

У пациенток с аденомиозом в результате лечения диеногестом (1 мг х 2 раза в сутки per os):

- ❖ значительно снизились уровни онкомаркеров СА-125 и СА 19-9 ($p < 0,05$)
- ❖ уровень эстрадиола значительно снизился через 8 недель (оставаясь >50 пг/мл) и восстановился до значений близких к исходным через 16 и 24 недели



Пилотное одноцентровое ретроспективное исследование¹  17

Показатели крови исходно и во время лечения диеногестом

	Исходные значения	8 недель	16 недель	24 недели
СА-125, Ед/мл	150,6±136,4	147,2±194,5	93,3±92,0*	69,5±88,4* [†]
СА 19-9, Ед/мл	48,9±28,5	41,6±24,9	30,9±16,1	30,2±18,8*
Эстрадиол, пг/мл	79,9±54,4	59,5±34,4*	71,2±49,6 [†]	71,3±51,2
Гемоглобин, г/дл	11,6±1,5	11,6±1,6	11,9±1,5	12,3±2,0

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; * $p < 0,05$ vs исходные значения, [†] $p < 0,05$ vs 8 недель

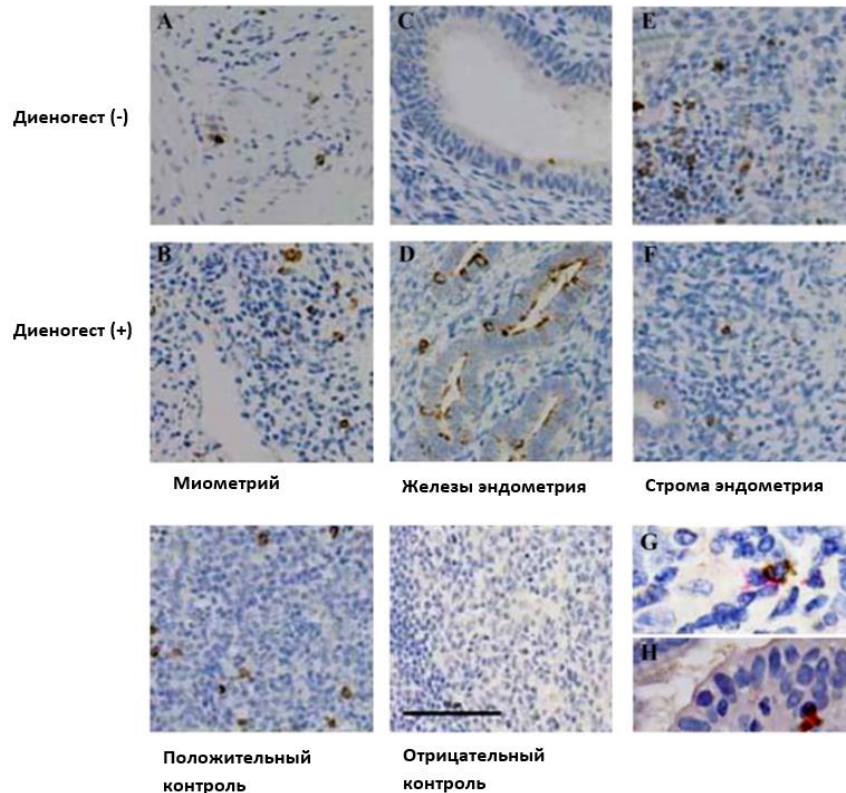
Диеногест 2 мг/сут увеличивает инфильтрацию НК-клетками железистых структур эутопического эндометрия у женщин с аденомиозом, что потенциально может оказывать положительный эффект на имплантацию эмбриона и защиту плода при последующей беременности¹



Рандомизированное контролируемое исследование¹



Иммуногистохимическое окрашивание CD57 в эутопическом и эктопическом эндометрии женщин с аденомиозом. На накопление CD57 указывает коричневая окраска ядра; все ядра были окрашены гематоксилином. Эктопический эндометрий в миометрии группы без лечения, В. Эктопический эндометрий в миометрии группы диеногеста, С. Эндометриальная железа в эндометрии группы без лечения, D. Эндометриальная железа в эндометрии группы диеногеста, E. Строма эндометрия в эндометрии группы без лечения, F. Строма эндометрия в эндометрии группы диеногеста, G. Двойное окрашивание CD57 и CD56 в эндометрии, H. Двойное окрашивание CD57 и CD56 в миометрии.



Зафрилл[®] (Гедеон Рихтер)

2 мг диеногест



Фармакологические свойства – Прогестаген, вызывает децидуальную трансформацию эндометрия с атрофией железистого эпителия. Дополнительные свойства: противовоспалительный и антиангиогенный эффекты.

Клиническое действие – Уменьшение тазовой боли, связанной с эндометриозом.

Показания - лечение эндометриоза

Способ применения и дозы – по 1 таб. (2 мг) ежедневно

Длительность приема препарата не менее 6 мес.

Рандомизированное открытое двустороннее перекрестное исследование биоэквивалентности таблеток Диеногеста 2 мг (RG), покрытых пленочной оболочкой, и Визанна (эталон) после введения дозы 2 мг здоровым субъектам в условиях натощак.

- Цель: сравнить скорость и степень всасывания таблетки Диеногеста 2 мг (RG) и таблетки Визанна.
- Согласно руководству Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) (CPMP / EWP / QWP / 1401/98 Rev.1 / Corr), сравнительного исследования биодоступности однократной дозы достаточно для демонстрации биоэквивалентности перорально вводимой лекарственной формы с немедленным высвобождением с системным действием.

Для исследования было отобрано 47 женщин, из которых 24 были рандомизированы и распределены по препаратам.

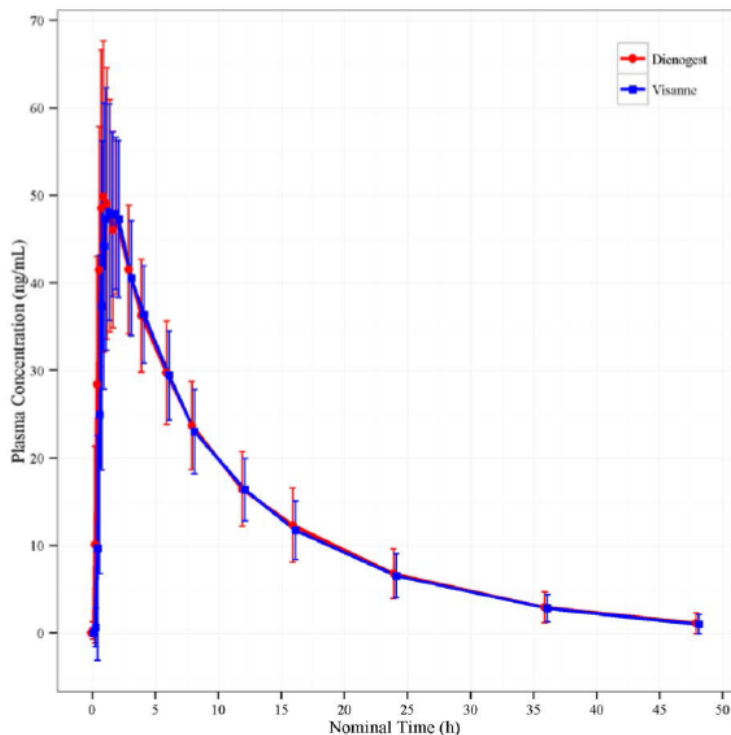
Category		PK population	
		Treatment Group	
		Test (A) N=24	Reference (B) N=24
Age (years)	Mean ± SD	41 ± 9	41 ± 9
	Range	27 - 60	27 - 60
	Median	39	39
Age Groups	<18	0	0
	18-40	13 (54.2%)	13 (54.2%)
	41-64	11 (45.8%)	11 (45.8%)
	65 -75	0	0
	>75	0	0
Gender	Male	0	0
	Female	24 (100%)	24 (100%)
Race	Asian	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	Black/African American	0	0
	White	23 (95.8%)	23 (95.8%)
	Other	0	0
Ethnicity	Not Hispanic	18 (75.0%)	18 (75.0%)
	Hispanic	6 (25.0%)	6 (25.0%)
BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	23.85 ± 2.90	23.85 ± 2.90
	Range	19.14 - 29.86	19.14 - 29.86
	Median	23.20	23.20
Height (cm)	Mean ± SD	159.6 ± 5.8	159.6 ± 5.8
	Range	147.5 - 167.5	147.5 - 167.5
	Median	159.8	159.8
Weight (kg)	Mean ± SD	60.90 ± 9.60	60.90 ± 9.60
	Range	48.50 - 82.40	48.50 - 82.40
	Median	59.00	59.00
PK: Pharmacokinetic; N: Number of observations; SD: Standard deviation; BMI: Body Mass Index. Other: Multi-racial, American Indian or Alaska native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander. Test (A)= Gedeon Richter Plc., Hungary, dienogest 1 x 2 mg tablet. Reference (B)= Bayer HealthCare SAS, France (Visanne), dienogest 1 x 2 mg tablet.			

- В ходе исследования не сообщалось о смертельных случаях, серьезных или значительных НЯ. Клинические лабораторные тесты, подтвердили отсутствие значительных изменений в состоянии здоровья обследованных.
- Оба препарата хорошо переносились без серьезных побочных эффектов.

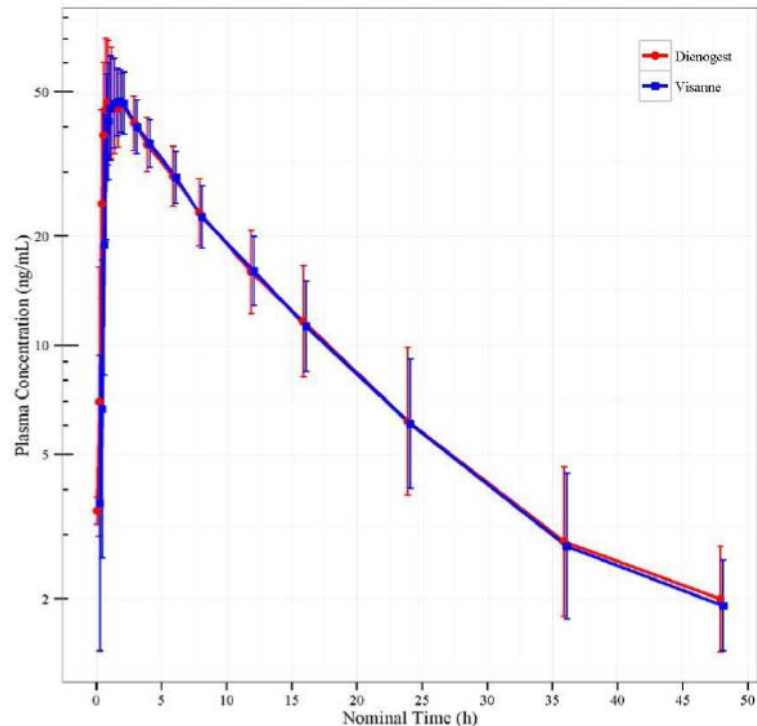
Оценка биоэквивалентности Диеногеста (исследование 150113)

Фармакокинетические кривые

- а) Линейная шкала



- б) Логарифмическая шкала



Фармакокинетические кривые исследуемого Диеногеста Gedeon Richter (красный цвет) и контрольного препарата Visanne (синий цвет) практически идентичны

Прогестины могут стать лучшим выбором среди препаратов первой линии терапии, однако **дополнительные преимущества** и **минимальное количество побочных эффектов** делает **КОК** достойным средством дальнейшего лечения у пациенток, **нуждающихся в контрацепции, с клинически выраженным или рецидивирующим эндометриозом**

Применение прогестаген-содержащих препаратов в лечении больных эндометриозом



Спасибо за внимание...

