



Чтобы эндометриоз был под контролем

Прогестагены – первая линия терапии эндометриоза^{*,1,2}

ВИЗАННА:

- Сопоставимые с агонистами ГнРГ** показатели эффективности в купировании боли³
- Способствует уменьшению размеров и количества эндометриоидных очагов⁴
- В исследованиях продемонстрирован благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного применения^{1,5,6}



Визанна
Международное непатентованное или группировочное наименование: Диеногест.
Лекарственная форма: таблетки. Каждая таблетка содержит 2,000 мг диеногеста микронизированного.
Показания к применению: лечение эндометриоза.

Противопоказания: Острый тромбоз, венозные тромбозы в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми поражениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неясного генеза; холестатическая желтуха беременных в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 12 лет (до наступления менархе); беременность и период грудного вскармливания.

Применение с осторожностью: депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы в анамнезе.

Способ применения и дозы: Для приема внутрь. До начала приема препарата Визанна необходимо прекратить применение гормональной контрацепции. Начало приема препарата Визанна возможно

* На основании клинических рекомендаций МЗ РФ от 2016 года: «Рекомендуется монотерапия прогестагенами (принимаемые внутрь, вводимые внутримышечно или подкожно) в качестве терапии первой линии»

** ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон.

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Клинические рекомендации. Эндометриоз. МКБ 10: N80, 2016 г.
2. Busacca M. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis. Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics. June 2018 – Vol. 30 - N. 2 - Quarterly - ISSN 2385 – 0868.
3. Strowitzki T. 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.
4. Cosson M. 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(4): 684–692.
5. Ally Murji, Kutay Biberoglu, Jinhua Leng, Michael D. Mueller, Thomas Römer, Michele Vignali & Maria Yarmolinskaya «Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary» Current Medical Research and Opinion, доступно по ссылке <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1744120>.
6. Strowitzki T. 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.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.bayer.ru



PP-VIS-RU-0073-1
Рейтинг

АКАДЕМИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА



Выпуск №24

ЭКСПЕРТ НОМЕРА

**ЯРМОЛИНСКАЯ
Мария Игоревна**



Акушер-гинеколог, профессор РАН, д. м. н., профессор. Руководитель отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Руководитель центра «Инновационных методов диагностики и терапии эндометриоза», Президент общества акушеров-гинекологов СПб и СЗО, заместитель главного акушера-гинеколога Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга

Меняем парадигму ведения женщин с эндометриозом в свете новых Клинических рекомендаций РФ 2020 года

Значение клинических рекомендаций (КР) существенно повышено: с 2022 года медицинские организации обязаны оказывать медицинскую помощь на основе КР, и качество оказания медицинской помощи также будет определяться и контролироваться исполнением КР.

Значение стандартов медицинской помощи понижено и вторично по отношению к КР:

- Медицинская помощь будет оказываться с учетом стандартов (ранее было «на основе стандартов»)
- Новые стандарты будут формироваться на основе КР¹

Наиболее важны для российских врачей именно Российские рекомендации, сделанные по новым требованиям Минздрава РФ.

Материал для специалистов здравоохранения

PP-VIS-RU-0096-2

Клинические рекомендации по эндометриозу 2020 были полностью переработаны по сравнению с 2016 годом.

Что изменилось:

1. Медикаментозный метод терапии и хирургический уже не конкурируют друг с другом, что отражает перемены во всем мире в отношении данного заболевания. Медикаментозная терапия имеет приоритетное значение. Выбор терапии должен оцениваться тщательно для каждой пациентки (ранее приоритет был отдан все-таки хирургии).

2. Добавлены важные моменты клинической картины эндометриоза, в каких ситуациях можно заподозрить заболевание.

3. Прогестагены остаются первой линией терапии эндометриоза. Однако были добавлены КОК*.

Клинические рекомендации по эндометриозу 2020 доступны на сайте «Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ» по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/182>

Эксперт номера проф. М.И. Ярмолинская постарается ответить на вопрос, каково же всё-таки место КОК в ведении женщин с эндометриозом.

Несмотря на накопленную доказательную базу о профилактических и лечебных эффектах комбинированных оральных контрацептивов (КОК)*, а также длительный мировой опыт применения КОК с целью лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ), вопрос о применении эстроген-гестагенных препаратов у данной категории больных в настоящее время крайне дискуссионен².

Благодаря расширению возможностей малоинвазивной хирургии в ранней диагностике заболевания, появились данные об отрицательном влиянии длительного применения комбинированных эстроген-гестагенных контрацептивов на течение заболевания³. Основную роль в неблагоприятном лечебном эффекте приписывают наличию эстрогенного компонента в комбинированном препарате, прогестерон-резистентности эндометриозидных гетеротопий и традиционному циклическому режиму применения гормональных контрацептивов.

В 2011 году впервые были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа различных исследований, проведенных за четыре десятилетия, согласно которым отмечено, что частота диагностики эндометриоза у пациенток, использовавших КОК на момент исследования, на 40% ниже (относительный риск (ОР) 0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,47-0,85), чем у женщин, недавно отменивших КОК (ОР 1,21; 95% ДИ 0,94-1,56), и у тех, кто когда-либо использовал КОК (ОР 1,19; 95% ДИ 0,89 – 1,6)⁴. Таким образом, было высказано предположение о том, что снижение болевого синдрома на фоне приема комбинированного гормонального контрацептива возможно задерживает диагностику заболевания и уменьшает эффективность его хирургического лечения за счет «маскировки» симптомов эндометриоза. Данное предположение подтверждено в другом исследовании, где было показано, что при эмпирическом назначении КОК с целью лечения первичной тяжелой дисменореи вероятность обнаружения эндометриоза в группе женщин, когда-либо применявших КОК, увеличивалась (скорректированное отношение шансов (ОШ) 2,79; 95% ДИ 1,74-5,12), при этом в наибольшей степени увеличивалась вероятность обнаружения глубоких инфильтративных форм заболевания (ОШ 16,2; 95% ДИ 7,8-35,3)⁵.

В последние годы появляется все больше сомнений в целесообразности применения КОК, особенно при глубоком инфильтративном эндометриозе и экстрагенитальных формах заболевания, в частности колоректального эндометриоза, когда более целесообразна, с точки зрения минимизации риска окклюзии кишечника, монотерапия прогестагенами⁶.

Существует мнение о том, что во всех случаях, когда КОК неэффективны при болевом синдроме, при появлении побочных эффектов или выявлении противопоказаний к гормональным контрацептивам, а также при глубоких инфильтративных формах, когда требуется более эффективное подавление активности эктопического эндометрия, целесообразно применение прогестагенов⁷.

В исследовании частота рецидивов заболевания в группе пациенток, получавших комбинированные контрацептивы для терапии эндометриоза, оказалась наиболее высокой и составила 67,1%, после терапии агНГГ-14,3%, после применения диеногеста 2 мг – 11,9%. Из 229 больных с НГЭ III – IV ст. после оперативного лечения наиболее высокий процент рецидивов был обнаружен при применении КОК в циклическом режиме. На основании проведенной second-look лапароскопии было установлено, что рецидивы НГЭ у пациенток, получавших диеногест-содержащий комбинированный контрацептив с 30 мкг этинилэстрадиола в циклическом режиме после предыдущего оперативного лечения, в большинстве случаев сопровождался иссечением эндометриозидных инфильтратов, которые отсутствовали при проведении первой лапароскопии⁸. Такие же данные получены в другом исследовании, авторы которого подтверждают недостаточную эффективность КОК для профилактики рецидивов НГЭ и рекомендуют их назначать только с контрацептивной целью⁹.

При эндометриозе очень важно поддерживать уровень эстрогенов в пределах терапевтического окна (уровень эстрадиола выше 60 пг/мл способствует прогрессированию эндометриоза), а также избегать резких колебаний гормонов¹⁰. Исследования, изучающие уровень эстрогенов в безгормональный интервал при приеме КОК, показали, что в 7-ми дневном интервале при использовании гормональных таблеток концентрация эндогенного эстрадиола превышает уровень терапевтического окна (60 пг/мл)¹¹.

Кроме того, было установлено, что на фоне КОК с ЭЭ наблюдаются ежедневные пиковые повышения уровня эстрогенов (до 120 пг/мл), которые также могут стимулировать рост очагов¹².

На рисунке представлены графики, показывающие концентрацию эстрогенов с 1 по 28 день цикла. В отличие от КОК с ЭЭ, при приеме препарата Клайра® (Э2В/ДНГ) уровень эстрогенов стабильный, без пиков даже в 2х-дневный безгормональный интервал и соответствует уровню эстрогенов ранней фолликулярной фазы естественного цикла (80 пг/мл, т.е. практически приближается к уровню терапевтического окна – 30-60 пг/мл).

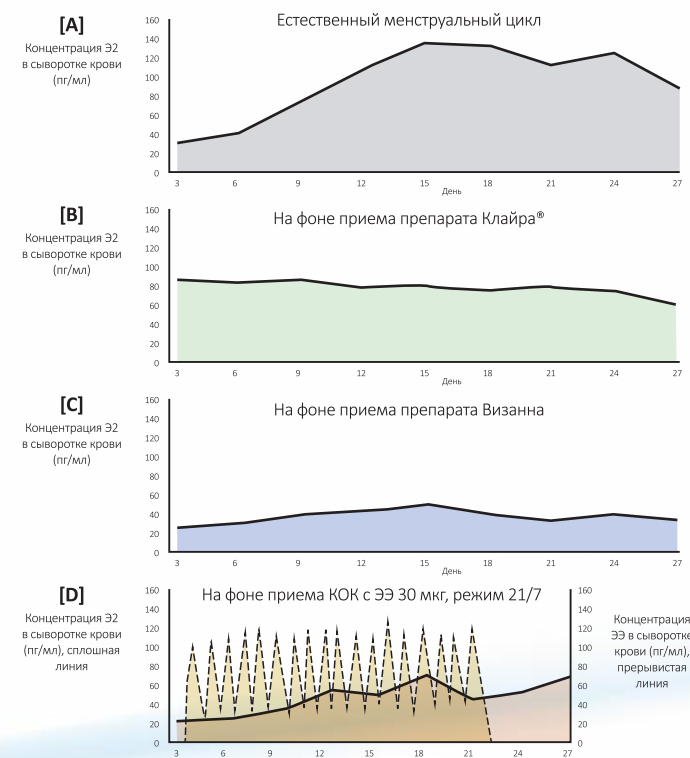


Рис. Колебания уровня эстрогенов (ЭЭ – сплошная линия, ЭЭ – прерывистая линия) в течение цикла (1-28 день): А – в естественном цикле; В – на фоне приема препарата Клайра®; С – на фоне приема препарата Визанна; D – на фоне приема КОК, содержащего ЭЭ 30 мкг в режиме 21/7¹²

Эксперт номера полагает, что, если пациентке с эндометриозом необходима контрацепция и доктор объяснил пациентке все возможные последствия при назначении КОК, применение препарата Клайра®, содержащего эстроген, идентичный натуральному, представляется более приемлемым в отношении минимизации эстрогенного влияния по сравнению с КОК с ЭЭ.

* Важно помнить, что ни один КОК не имеет показания «лечение эндометриоза». Применение препарата Клайра® возможно только для контрацепции, согласно инструкции по применению¹⁴.



3. Лечение

3.1 Медикаментозное лечение

- Рекомендована монотерапия прогестагенами у пациенток с эндометриозом в качестве терапии первой линии.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).
Комментарии: Возможно проведение терапии прогестагенами в непрерывном режиме для обеспечения атрофии железистого эпителия и децидуализации стромального компонента; возможно применение прогестагенов в циклическом режиме у пациенток с эндометриозом, планирующих беременность.
- Рекомендовано применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у пациенток с эндометриозом для контрацепции, в качестве эмпирической терапии, профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения.
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).
- Рекомендовано назначение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) пациентам с распространенными и инфильтративными формами эндометриоза при установленном диагнозе или после хирургического лечения.
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).
Комментарии: Применение аГн-РГ более 6 месяцев требует назначения «add-back» терапии (возвратной терапии).
- Рекомендовано использовать левоноргестрел в форме внутриматочной терапевтической системы (ВМС-ЛНГ) у пациенток, не планирующих беременность, с эндометриозом и аномальными маточными кровотечениями.
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).
Комментарии: Длительность использования ВМС-ЛНГ составляет 5 лет, после чего можно продолжить лечение, введя новую систему. Побочные эффекты схожи с таковыми при непрерывном режиме использования других прогестагенов.

Раздел 3.1 представлен не полностью

Таким образом, согласно действующим клиническим рекомендациям по эндометриозу РФ, именно прогестагены остаются первой линией терапии эндометриоза

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 20 лет, обратилась с жалобами на сохранение болезненности менструаций на фоне приема КОК. Принимает КОК в течение 5 месяцев в режиме 21+7.

Акушерско-гинекологический анамнез: Менархе с 11 лет, менструальный цикл через 24-26 дней по 5-7 дней, менструации болезненные в первые три дня (до оперативного лечения до 9-10 баллов, после операции до 4-5 баллов на фоне КОК на основании визуально-аналоговой шкалы), умеренные, в настоящее время скудные.

В анамнезе беременностей не было. В настоящее время в беременности не заинтересована, половой жизнью не живет.

Полгода назад госпитализирована в гинекологическое отделение в связи с выраженным болевым синдромом. Выполнена операционная лапароскопия. Цистэктомия справа. Коагуляция и иссечение очагов эндометриоза, иссечение позадишеечного эндометриозидного инфильтрата.

Диагноз: Наружный генитальный эндометриоз IV степени (эндометриозидная киста правого яичника). Глубокий инфильтративный эндометриоз. Результаты гистологического исследования: эндометриозидная киста; фиброзная ткань с эндометриальными железами.

После операции назначен прием КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и диеногест 2 мг.*

Результаты УЗИ органов малого таза (на фоне приема КОК в течение 5 месяцев):

Матка в retroflexio versio, 5,1x3,9x5,1 см, эндометрий 4 мм. Миометрий неоднородной эхогенности. Правый яичник 2,1x1,5x1,8 см, объем 2,9 см³,

содержит 5-6 фолликулов размерами от 4 до 5 мм. Левый яичник 4,7x3,7x3,6 см, объем 32,6 см³ содержит образование с мелкодисперсной взвесью, диаметром 3,2 см. Индекс ROMA - 6,2%.

Учитывая размеры эндометриомы, недавно выполненное хирургическое лечение с гистологически подтвержденным эндометриозом, показатели индекса ROMA, отсутствие в настоящее время репродуктивных планов, целесообразно отменить КОК и назначить терапию диеногестом 2 мг (Визанна). При уменьшении выраженности альгодисменореи на фоне лечения и отсутствии роста кисты в динамике рекомендуется длительный прием Визанны.

В исследовании 2019 года отмечено, что терапия диеногестом 2 мг значимо уменьшила объем эндометриом, в отличие от КОК, содержащего ЭЭ 30 мкг/диеногест 2 мг¹⁵.

Однако, учитывая ранний возраст дебюта заболевания, распространенный эндометриоз на основании лапароскопического обследования, необходимо корректно обсудить с пациенткой целесообразность реализации репродуктивной функции в ближайшей перспективе или витрификацию ооцитов.

Кроме того, в настоящее время, с учетом пандемии новой коронавирусной инфекции, если выполнение плановых операций у больных эндометриозом может быть отложено (это решается индивидуально в каждом случае), то на этот период пациентки должны получать надежную медикаментозную терапию, позволяющую сохранить качество жизни. Назначение оригинального препарата Визанны в этом аспекте может быть наиболее приоритетной стратегией.

Литература/References

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ.
2. Гормональные контрацептивы и эндометриоз: современный взгляд на проблему Ярмолинская М.И., Адамян Л.В. Проблемы репродукции. 2020. Т. 26. № 3. С. 39-45.
3. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis // Fertil. Steril. 2016. Vol. 106. №7. P. 1552-1571.
4. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: A systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol. 17. №2. P. 159-170.
5. Charon C, Souza C, Borghese B, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. №8. P. 2028-2035.
6. Vercellini P, et al. Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review // Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2018. Vol. 97. №. 8. P. 942-955.
7. Vercellini P, et al. Is shifting to a progestin worthwhile when estrogen-progestins are ineffective for endometriosis-associated pain? // Reprod Sci. 2018. Vol. 25. N. 5. P. 674-682.
8. Беженарь В.Ф., Ярмолинская М.И. и др. Сравнение эффективности различных схем гормонодулирующей терапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21. №4. С. 89-98.

9. Борисова А.В., Козаченко А.В. и др. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 32-38.
10. Balbitri R.I., Endometriosis and the estrogen threshold theory. J. Reprod. Med., 1998, Vol. 43, №3, P. 287-292.
11. Vandever M.A., Kuehl T.J., Sulak P.J. et al., Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. Contraception, 2008, Vol. 77, 3, P. 162-170.
12. G-Grandi, F. Barab, S. Ferrerob, F. G. Sileoz, E. Bertucca, A. Napolitano, F. Facchinetta. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review, Europ. J. Contracept. Reprod. Health Care., 2019, VOL. 24, NO. 1, 61-70.
13. Bayoglu T.Y., Dilbaz B., Altinbas S.K., Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain to reserve endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95, N 2, P. 492-496.
14. Актуальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клайра® №ЛП-000010 от 29.11.2019. Доступна на сайте: <https://pharma.bayer.ru/sites/g/files/vrxpx3916/files/2020-08/Qlaira.pdf>
15. GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY "Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study" S. ANGIONI ET AL. July 2019.