



Сучасні тенденції в медикаментозному лікуванні ендометріозу

У травні відбувся VI Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів», організований Всеукраїнською асоціацією безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів. У заході взяли участь акушери-гінекологи, онкологи, неонатологи та фахівці інших спеціальностей, які поділилися власним клінічним досвідом і передовими знаннями в галузі репродуктивного здоров'я. Професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Дмитро Геннадійович Коньков виступив із доповіддю «Ендометріоз, медикаментозне лікування – де ми зараз?».



Д.Г. Коньков

Точна поширеність ендометріозу невідома. Згідно з оцінками різних авторів вона становить від 5 до 12% серед жіночого населення загалом і близько 60% у жінок із непліддям. Отже, сьогодні на ендометріоз страждають близько 20 млн жінок і дівчат-підлітків (а також певна частина жінок після менопаузи) у всьому світі. При цьому треба мати на увазі, що не всі жінки з ендометріозом мають характерну симптоматику (дисменорею, диспареунію, дизурію) та непліддя.

Патогенез ендометріозу вивчений недостатньо. Нові дані свідчать, що існують так звані критичні вікна впливу та розвитку. Оскільки прояви больових симптомів, пов'язаних з ендометріозом, найчастіше виникають у підлітковому та молодому віці, то очевидно, що патофізіологічні етапи започаткування й розвитку ендометріозу відбуваються раніше. Існує декілька гіпотез патогенезу ендометріозу: епітеліально-мезенхімального трансдиференціювання, про роль цитокінів і ствовових клітин, гіпотези епігенетичних змін, ознак ствововості в клітинах строми.

Виокремлюють генітальний і екстрагенітальний ендометріоз. За тяжкістю захворювання поділяють на легкий, середній, тяжкий і дуже тяжкий ступені.

Діагностика ендометріозу пов'язана з певними проблемами. Зокрема, діагностична точність вагінального дослідження є досить низькою. Клініцистам рекомендується використовувати візуалізацію (УЗД або МРТ), але вони мають знати, що негативний результат не виключає ендометріозу (сильна рекомендація). У пацієнок із негативними результатами візуалізації чи в разі, якщо емпіричне лікування було невдалим або невідповідним, рекомендується розглянути можливість проведення лапароскопії для діагностики та лікування підозри на ендометріоз (сильна рекомендація). Лапароскопічна ідентифікація ендометріозних уражень має бути підтверджена передімплантаційною генетичною діагностикою, хоча негативний результат не повністю виключає захворювання (сильна рекомендація). УЗД нирок є обов'язковим для кожної пацієнтки з глибоким тазовим ендометріозом, який потенційно залучає сечоводи. Як діагностична лапароскопія, так і візуалізація в поєднанні з емпіричним лікуванням (гормональні контрацептиви або прогестагени) можуть розглядатися в жінок із підозрою на ендометріоз.

При вирішенні питання довготривалого лікування ендометріозу передусім треба враховувати репродуктивні плани, вік пацієнтки, характер симптомів, а також обсяг, тривалість та ефективність попередніх втручань.

Важливим правилом хірургічного лікування ендометріозу є таке: перша операція має бути останньою. Видалення утворень потрібно виконувати абластично, в пластиковому контейнері. До сучасних хірургічних методів лікування належать абластика та зберігання резерву яєчничкової тканини (золотий стандарт оперативного лікування), використання CO₂-лазера, черезшкірна криоабляція ектопій передньої черевної стінки, ФУЗ-абляція під контролем МРТ у лікуванні вузлової форми аденоміозу.

За наявності репродуктивних планів схема лікування ґрунтується на зваженому виборі між усіма за та проти. За вичікувальну тактику – відсутність операції, потреба менших доз фолікулостимулювального гормону, вищий рівень естрадіолу, більша кількість фолікулів. Проти вичікувальної тактики – наявність больового синдрому, відсутність гістологічного діагнозу, вищий ризик інфекції після пункції. За хірургічну терапію – потреба виключення злоякісності, зниження інтенсивності больового синдрому, зниження ризику ускладнень, кращий доступ до пункції ооцита. Проти хірургічної терапії – ризик ушкодження нормальної тканини яєчника, зниження кількості отриманих ооцитів, ризик хірургічних ускладнень, недостатня кваліфікація хірурга.

Рекомендованими гормональними препаратами першої лінії для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, є комбіновані оральні гормональні контрацептиви та внутрішньоматкова система (ВМС), яка вивільнює левоноргестрел. Сьогодні не існує доказової бази, з огляду на котру можна рекомендувати систематично передопераційну гормональну терапію виключно для запобігання хірургічним ускладненням або для полегшення болю. Препаратами другої лінії є прогестини дидрогестерон, дієногест (Мітрен) та ін.

Для комбінованих оральних контрацептивів і прогестинів пов'язана зі зменшенням щільності нервових волокон, концентрації фактора росту нервів і експресії рецептора фактора росту нервів. Монотерапія прогестином забезпечує аналогічне пригнічення овуляції й аменореї та покращує симптоми дисменореї й тазового болю порівняно з комбінованими оральними контрацептивами. Сьогодні бракує доказів щодо тривалості застосування та дозування антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормона. Інгібітори ароматази рекомендуються тим жінкам, які не піддаються іншим методам лікування. Прогестини не підвищують тромботичного ризику та можуть безпечно застосовуватися багатьма жінками з протипоказаннями до естрогенів і тими, хто не переносить естрогени. Для зменшення болю при глибокому проникненні естроген-прогестини можуть не завжди сприяти бажаному полегшенню, тому прогестинам варто віддавати перевагу в лікуванні першої лінії. Під час використання низьких доз монофазних оральних контрацептивів, норетиндрону, дезогестрелу та левоноргестрелу-ВМС спостерігається значне зменшення ректовагінальних ендометріозних вузлів (Yoldemir T., 2023).

Для лікування ендометріозу в настановах 8 країн із жорсткою регуляторною практикою (2021 р.) рекомендовано дієногест (разом із медроксипрогестероном і левоноргестрелом) як препарат першого вибору. Також він рекомендований настановами Міністерства охорони здоров'я України (Наказ МОЗ України № 319 від 06.04.2016 «Тактика ведення пацієнок із генітальним ендометріозом»): «Як терапію першої лінії слід розглядати монотерапію одним із традиційних прогестинів, як-от медроксипрогестерон, ципротерон, норетигестерон, дієногест у режимах і дозуваннях, передбачених інструкцією для медичного застосування».

Препарат Мітрен виробництва Іспанії – 100% європейський дієногест; містить італійську мікронізовану субстанцію вищої якості Industriale Chimica s.r.l.

Для покращення результату операції з приводу болю в жінок з ендометріозом не рекомендується призначати передопераційне гормональне лікування. Проте жінкам може бути запропоновано післяопераційне гормональне лікування для покращення негайного результату операції з приводу болю, якщо вони не бажають негайної вагітності. Важливо застосовувати спільний підхід до прийняття рішень і брати до уваги індивідуальні переваги, побічні ефекти, індивідуальну ефективність, вартість і доступність при виборі між гормональним і хірургічним лікуванням болю, пов'язаного з ендометріозом (ESHRE Guideline Endometriosis, 2022).

У неплідних жінок з ендометріозом клініцистам не варто призначати пригнічення стероїдогенезу для покращення фертильності (наполеглива рекомендація).

Жінкам, які бажають завагітніти, не рекомендується призначати післяопераційну гормональну супресію з єдиною метою збільшити частоту вагітності в майбутньому (наполеглива рекомендація).

Жінкам, які не можуть спробувати завагітніти або вирішують не вагітніти відразу після операції, можна запропонувати гормональну терапію, оскільки вона не впливає негативно на їхню фертильність і покращує негайний результат операції для усунення болю (слабка рекомендація).

Жінкам із непліддям з ендометріозом не варто призначати протизапальні препарати або летрозол поза індукцією овуляції для покращення природної вагітності (наполеглива рекомендація).

Оперативну лапароскопію можна запропонувати як варіант лікування непліддя, пов'язаного з ендометріозом, у разі ендометріозу III стадії (слабка рекомендація).

Для лікування непліддя, пов'язаного з ендометріозом, клініцисти можуть розглянути оперативну лапароскопію, оскільки це може збільшити шанси на природну вагітність, хоча даних порівняльних досліджень немає (слабка рекомендація).

Сучасні дослідження демонструють, що використання дієногесту (Мітрена) є патогномонічно обумовленою терапією ендометріозу, яка значно зменшує кількість рецидивів захворювання. Зокрема, дослідження довготривалого застосування дієногесту для лікування болю та кишкових симптомів у пацієнок із ректосигмоїдним ендометріозом продемонструвало зменшення дисменореї (p<0,001), хронічного тазового болю (p<0,001), диспареунії (p<0,001), дисхезії (p<0,001) та кишкових симптомів (p<0,001). При цьому протягом перших 2 років терапії спостерігалось прогресивне підвищення показників профілю здоров'я ендометріозу-30 (EHP-30) та індексу якості життя шлунково-кишкового тракту (GIQLI): p<0,001 і p<0,001 відповідно. Поліпшення симптомів і якості життя пацієнок зберігалось до кінця дослідження. Схема лікування добре переносилася, а частота та кількість нерегулярних кровотеч зменшувалися в міру прогресування терапії (Barra F. et al., 2020).

Дослідження впливу довгострокової терапії дієногестом на якість життя азійських жінок з ендометріозом (проспективне неінтервенційне дослідження ENVISIOeN) продемонструвало, що показники за шкалами EHP-30 покращилися внаслідок використання дієногесту з найбільшими середніми змінами на 6-му та 24-му місяцях щодо шкали болю та шкали загальної слабкості. Від початкового рівня до 24-го місяця частота кровотечі знизилася (з 85,8 до 17,5%), тоді як частота аменореї зросла (з 3,5 до 70,8%). При цьому понад 80% пацієнок повідомили про покращення симптомів (Techatrasak K. et al., 2022).

Підготував Олександр Соловійов

Чинниками, що визначають труднощі вибору методу лікування при ендометріозі, є:

- відсутність високоспецифічних і високочутливих неінвазивних діагностичних маркерів;
- не вивчені до кінця етіологія та механізми формування болю;
- відсутність надійних критеріїв об'єктивної оцінки болю та різноманіття клінічних проявів;
- тенденція до включення в патологічний процес навколишніх тканин та органів у разі персистенції захворювання;
- негативний вплив на якість життя та життєву продуктивність загалом;
- досить обмежене коло наявних методів лікування;
- обмежена кількість доказів ефективності медикаментозного лікування порівняно з плацебо й іншими методами терапії.

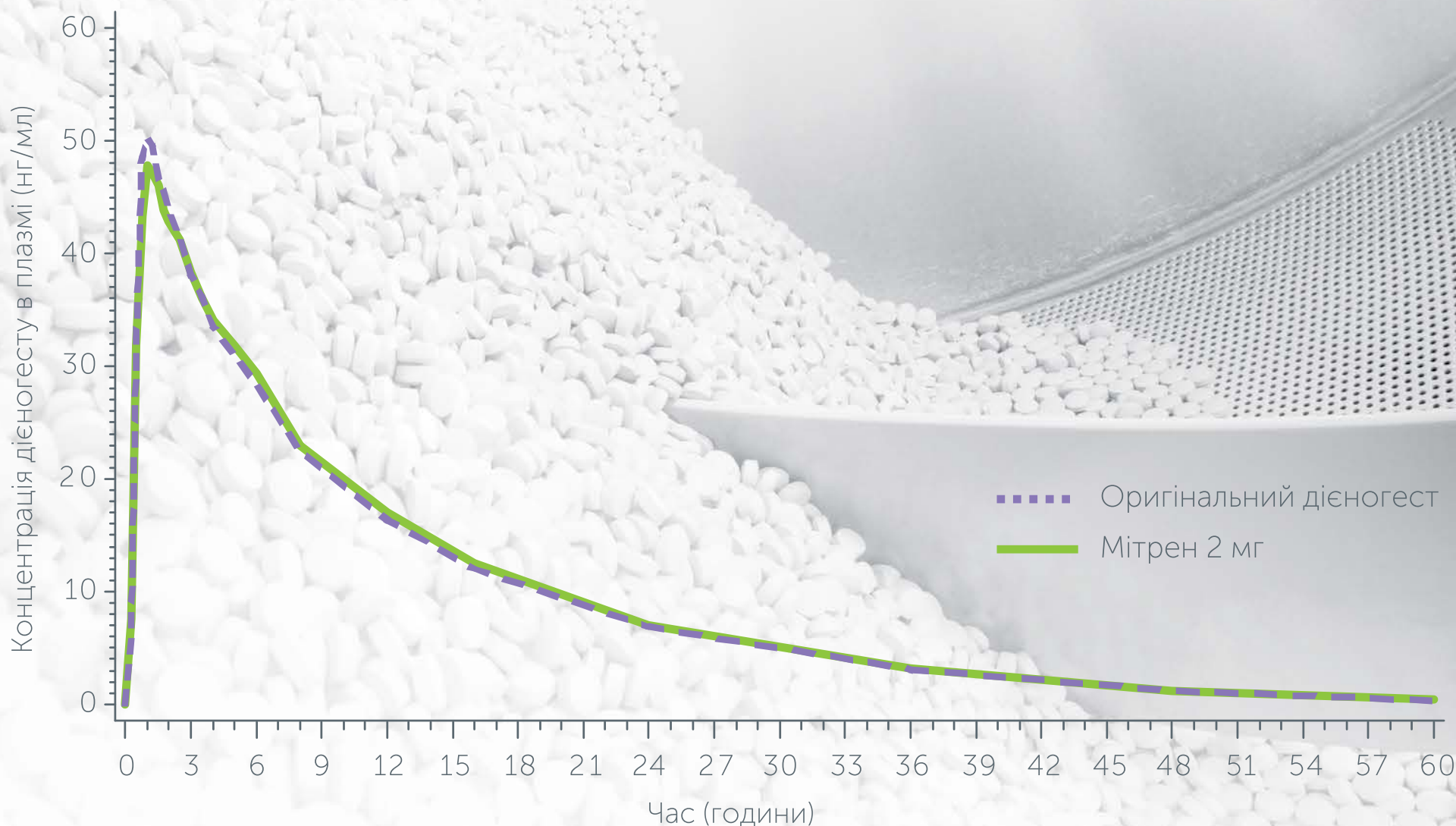
Основними принципами лікування ендометріозу є видалення джерела захворювання, зменшення інтенсивності болю, лікування непліддя, профілактика рецидивів, необхідність програмування на триваліший термін.

Мітрен

дієногест

2 мг

Біоеквівалентність
доведена клінічно*



Мітрен вироблений з мікронізованої субстанції



по 1
таблетці



щодня
без
перерви



приблизно
в один
і той же час



незалежно
від
вживання їжі



МІТРЕН (MITREN). Склад, діюча речовина: дієногест; 1 таблетка містить дієногесту 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** Лікування ендометріозу. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія в активній формі. Артеріальні або кардіова-скульярні захворювання нині, або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця). Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми. Пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** Часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$): підвищення маси тіла, пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астенічні стани, дратівливість. **Особливості застосування.** Застереження. Оскільки Мітрен – препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються цього препарату, хоча не всі застереження та запобіжні заходи ґрунтуються на відповідних результатах клінічних досліджень саме цієї речовини. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Приймати по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Мітрен. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод). **Термін придатності.** 3 роки. Реєстраційне посвідчення: UA/17523/01/01. Наказ МОЗ №2852 від 23.12.2021. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату Мітрен. Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перелік інформаційних посилань: * Study No.: 2011-2559 Mean Plasma Dienogest Concentration Versus Time Curves.

Заявник: ЗАТ «Фармліга»,
Литовська Республіка, м. Вільнюс,
вул. Мейстру, 9, LT-02189
www.farmlyga.lt

Виробник: Лабораторіас Леон
Фарма С.А., Полігоно Індустріаль
Наватехера, вул. Ла Вальїна 6/н,
Вільякілаамбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні:
«УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл.,
м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1.
Email: info@farmlyga.lt

 farmlyga®