

Роль гестагенів у лікуванні ендометріозу

Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

За світовими оцінками, поширеність ендометріозу коливається від 2 до 10% серед загального жіночого населення і до 50% – серед жінок із безпліддям. Тому принаймні у 190 млн жінок і дівчат-підлітків у всьому світі діагностовано це захворювання.

Ендометріоз, за доказовими даними, може виснажувати жінку фізично та емоційно, тим самим значно знижуючи якість її життя. Зокрема, больові симптоми впливають на якість життя, а також на низку видів діяльності та життєвих сфер, включаючи фізичне функціонування, повсякденну діяльність і соціальне життя, освіту та роботу, секс, інтимні відносини та інтимне партнерство, а також психічне здоров'я та емоційне благополуччя.

Дана патологія часто супроводжується безпліддям. Ендометріоз має соціальне значення у цілому, наприклад, через прямі та непрямі витрати на охорону здоров'я, які можна порівняти з іншими поширеними захворюваннями, такими, як цукровий діабет 2-го типу, ревматоїдний артрит і хвороба Крона.

Патогенез ендометріозу спонукає вчених до пошуку нових методів консервативного лікування. Одним із сучасних засобів, що дозволяють розширити клінічні можливості впливу на ендометріоз, є препарат з класу дієногесту. Значним чином на прихильність у спеціалістів щодо застосування дієногесту впливає розуміння його фармакокінетики. Після перорального вживання дієногест швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається упродовж 1,5 години після одноразового перорального вживання і становить 47 нг/мл.

Біодоступність дієногесту досить висока і становить приблизно 91%. Його фармакокінетика залежить від дози у діапазоні доз 1–8 мг. Дієногест у дозі 2 мг/добу є ефективною альтернативою хірургічному втручанню для тривалого лікування ендометріозу, що добре переноситься і має низку важливих переваг перед комбінованими оральними контрацептивами. Крім того, наявні дані свідчать про те, що пацієнтки готові до можливих нерегулярних кровотеч, які часто виникають за вживання 2 мг дієногесту, оскільки препарат зменшує больові прояви ендометріозу.

У клінічній практиці важливими компонентами лікувальної тактики є консультування пацієнток щодо очікуваних побічних ефектів, оцінювання ефективності та безпеки кожного терапевтичного підходу і дотримання наявних рекомендацій стосовно надання індивідуальної допомоги відповідно до потреб та побажань кожної жінки. Отже, дієногест належить до стандарту лікування ендометріозу, входить до національних та світових клінічних протоколів як препарат першої лінії його лікування.

Ключові слова: ендометріоз, дієногест, поширеність, захворюваність, соціальна проблема, якість лікування.

The role of progestogens in the treatment of endometriosis

N. Ya. Zhyłka, O. S. Shcherbinska

According to global data the prevalence of endometriosis ranges from 2 to 10% among the general female population and up to 50% among women with infertility. Therefore, at least 190 million women and adolescent girls worldwide have been diagnosed with this disease.

Endometriosis, according to evidence, can exhaust a woman physically and emotionally, thereby significantly reducing her quality of life. In particular, pain symptoms affect quality of life and a range of activities and life domains, including physical functioning, daily activities and social life, education and work, sex, intimate relationships and intimate partnerships, and mental health and emotional well-being.

This pathology is often accompanied by infertility. Endometriosis has social importance in general, for example due to direct and indirect health care costs comparable to other common diseases such as type 2 diabetes, rheumatoid arthritis and Crohn's disease.

The pathogenesis of endometriosis prompts scientists to search for new methods of conservative treatment. One of the modern means that allow to expand the clinical possibilities of impact on endometriosis is a drug from the dienogest group. The commitment of specialists to the use of dienogest is significantly influenced by the understanding of its pharmacokinetics. After oral use, dienogest is quickly and completely absorbed. The maximum concentration in blood serum is reached within 1.5 hours after a single oral intake and is 47 ng/ml.

The bioavailability of dienogest is quite high and is approximately 91%. Its pharmacokinetics are dose-dependent in the dose range of 1–8 mg. Dienogest at a dose of 2 mg/day is an effective alternative to surgery for the long-term treatment of endometriosis, which is well tolerated and has a number of important advantages over combined oral contraceptives. In addition, the available data indicate that patients are ready for possible irregular bleeding, which often occurs with the use of 2 mg of dienogest, since the drug reduces the painful manifestations of endometriosis.

In clinical practice, important components of treatment management are counseling patients about expected side effects, evaluating the effectiveness and safety of each therapeutic approach, and following existing recommendations regarding the provision of individual care in accordance with the needs and wishes of each woman. Therefore, dienogest belongs to the standard of treatment of endometriosis, it is included in national and world clinical protocols as a drug of the first line of its treatment.

Keywords: endometriosis, dienogest, prevalence, morbidity, social problem, quality of treatment.

Мета роботи: висвітлення актуальності проблеми ендометріозу та визначення нових можливостей його ефективного лікування.

У ході дослідження використані бібліосемантичний, аналітичний та клінічний методи.

Генітальний ендометріоз – доброякісне гормонозалежне захворювання, основою якого є наявна гетеротопія ендометрія на тлі порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, імунного дисбалансу за генетичної схильності [1–4].

На сьогодні вченими ендометріоз розглядається як хронічне запальне захворювання, що визначається як наявність ендометрійподібної тканини поза маткою. Утворення та ріст такої ендометрійної тканини є естрогензалежними, тому це здебільшого спостерігається у жінок репродуктивного віку, хоча клінічні наслідки ендометріозу та його лікування можуть тривати навіть після настання менопаузи [1, 5].

Точні дані щодо поширеності ендометріозу невідомі, але світові оцінки коливаються від 2 до 10% серед загального жіночого населення і до 50% – серед безплідних жінок. Тому, за оціночними даними, принаймні 190 млн жінок і дівчат-підлітків у всьому світі страждають від цього захворювання [6, 7].

Доведено, що ендометріоз може виснажувати жінку фізично та емоційно, тим самим значно знижуючи якість її життя [8]. І хоча не всі жінки з ендометріозом мають симптоми: біль, пов'язаний з ендометріозом, або безпліддя, що є клінічною ознакою захворювання, він уражує не лише жінок з ендометріозом, а й їхніх партнерів у сім'ї [5, 9]. Було встановлено, що ендометріоз, зокрема больові симптоми, впливають на якість життя, на низку видів діяльності та життєвих сфер, включаючи фізичне функціонування, повсякденну діяльність і соціальне життя, освіту та роботу, секс, інтимні відносини та інтимне партнерство, а також психічне здоров'я та емоційне благополуччя.

Нарешті, ендометріоз має соціальне значення у цілому, наприклад, через прямих та непрямих витрати на охорону здоров'я, які можна порівняти з іншими поширеними захворюваннями, такими, як цукровий діабет 2-го типу, ревматоїдний артрит і хвороба Крона [10].

Незважаючи на все, наведене вище, на сьогодні все ще існує великий діагностичний проміжок між появою симптомів і встановленням правильного діагнозу у середньому від 8 до 12 років [5]. Терапевтичні варіанти варіюються від зменшення симптомів болю та покращення перспектив фертильності за допомогою гормонального зниження рівня ендogenous естрогену, проапоптозної та протизапальної дії на ендометрійодну тканину, хірургічного видалення або деструкції ендометрійодних уражень і розділення спайок до лікування хронічних больових синдромів. Все ще існує значна клінічна потреба у покращенні багатьох аспектів діагностики захворювання та усуненні симптомів, пов'язаних з ендометріозом, повільно збільшується кількість досліджень, у яких знайдено підставу для використання наведених вище рекомендацій.

Генітальна форма ендометріозу є найбільш поширеною (92–94%), екстрагенітальну локалізацію ендометріозу виявляють у 6–8% випадків [4]. Результати

генетичних досліджень свідчать про те, що імовірність розвитку ендометріозу у 3–10 разів вище серед родичів першого ступеня споріднення порівняно з жінками групи контролю. Підвищення числа пологів, подовжені цикли зменшують імовірність розвитку ендометріозу, тоді як відсутність пологів, зниження фертильності і подовження інтервалів між вагітностями пов'язані зі збільшенням ризику ендометріозу.

Найвищу частоту ендометріозу відзначають серед жінок, які зазнають лапароскопічних втручань з метою виявлення причин безпліддя і тазового болю (ендометріоз діагностують у 20–50% випадків). Значне розширення діапазону проявів ендометріозу порівняно з раніше існуючими характеристиками пов'язане, зокрема, з підвищенням частоти діагностування даної патології.

Статистичних даних щодо поширеності та захворюваності на ендометріоз в Україні нами не знайдено.

За даними європейських вчених, ендометріоз на сьогодні визнано однією з основних проблем сучасної гінекології, що стоїть перед науковцями [11]. Актуальність її пов'язана не лише зі значними показниками захворюваності та поширеності ендометріозу у жінок різних вікових груп, а й із негативним впливом на реалізацію репродуктивної функції. Відповідно до сучасних даних, у понад 40% жінок, які страждають на ендометріоз, діагностують безпліддя.

Крім того, ендометріоз значно знижує якість життя, оскільки асоціюється з такими симптомами, як біль внизу живота, болісні менструації, біль під час статевих актів та інфертильність. Ведення пацієнток з ендометріозом включає численні аспекти, від діагностики до лікування.

Серед сучасних методів лікування ендометріозу медикаментозний метод вважається пріоритетним порівняно з хірургічним, який вважається у певних випадках безальтернативним, хоча найчастіше супроводжується медикаментозною підтримкою.

Патогенез ендометріозу спонукає вчених до пошуку нових методів консервативного лікування. Роль статевих гормонів у патогенезі ендометріозу вже доведено [12, 13]. Незважаючи на те що рекомендації та методологічна якість настанов щодо ендометріозу суттєво відрізняються, багато настанов сходяться на тому, що цей хронічний стан потребує тривалого медикаментозного лікування, незважаючи на наявність варіантів хірургічного лікування. Усунення симптомів є основною метою лікування ендометріозу [14].

Прогестини рекомендовано як гормональну терапію першої лінії для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, і вони можуть мати переваги порівняно з іншими варіантами лікування [15].

Прогестин дієногест належить до прогестину четвертого покоління, який вперше отримав схвалення для лікування ендометріозу у Європейському Союзі у 2009 р. у дозі 2 мг на добу [16, 17]. Дієногест зв'язується з рецептором прогестерону і за постійного вживання пригнічує системну секрецію гонадотропіну та чинить місцеву антипроліферативну та протизапальну дію на ендометрійодні ураження [15].

Ці антипроліферативні та антиангіогенні властивості сполуки відрізняють дієногест від інших прогестинів

того самого класу. Ураховуючи хронічний характер захворювання, медикаментозне лікування ендометріозу має збалансувати клінічну ефективність і полегшення симптомів із прийнятним довгостроковим профілем безпеки.

Дієногест є прогестагеном, отриманим з джерела 19-нортестостерону, але на відміну від інших прогестинів того самого джерела, він має ціанометильну групу замість ацетиленової групи у положенні 17a. Отже, дієногестрел поєднує переваги похідної 19-нортестостерону, такі, як короткий період напіврозпаду, потужне інгібування ендометрія та високу біодоступність, з перевагами прогестерону, такими, як антиандрогенна активність і помірне пригнічення лютеїнізуючого і фолікулостимулювального гормонів.

Дієногест активує апоптоз головним чином шляхом інгібування ядерного транскрипційного сигнального шляху ендометрія [2, 16–28]. Крім того, дієногест знижує активність антиапоптичних факторів, таких, як В-лімфоцити (Bcl-2, Bcl-XL), і додатково сприяє апоптозу ектопічних клітин ендометрія. Клінінг продемонстрував, що дієногест має сильний ефект щодо трансформації ендометрія з базовою товщиною 10 мм, яка зменшилася до 4,0–4,5 мм після лікування дієногестом, а різні дози дієногесту (навіть 0,5 мг/добу) мали подібні ефекти під час лікування.

Інші традиційні прогестини вимагають високих доз для ефективного лікування ендометріозу, а дієногест у 17–34 рази ефективніший за інші синтетичні прогестини у трансформації ендометрія.

Одним із сучасних підходів, що дозволяють розширити клінічні можливості впливу на ендометріоз, є лікування препаратом з класу дієногесту — Вігест-КВ від відомого українського виробника АТ «Київський вітамінний завод». Дієногест є похідною речовиною нортестостерону без андрогенної активності і з певною антиандрогенною активністю, що становить приблизно одну третину активності ципротерону ацетату.

Дієногест зв'язується з рецепторами прогестерону у матці людини тільки з 10% відносною афінністю [29, 35]. Незважаючи на низьку афінність до рецепторів прогестерону, дієногест справляє сильний прогестогенний ефект *in vivo*. Дієногест не проявляє значної андрогенної, мінералокортикоїдної або глюкокортикоїдної активності *in vivo*.

Дієногест впливає на ендометріоз, зменшуючи ендогенне продукування естрадіолу і, отже, пригнічуючи трофічні ефекти естрадіолу на еутопічний та ектопічний ендометрій [29, 35]. При безперервному застосуванні дієногесту сприяє утворенню гіпоестрогенного, гіпергестагенного ендокринного середовища, що зумовлює початкову децидуалізацію тканини ендометрія з подальшою атрофією ендометріюїдних вогнищ [29, 35].

Діючою речовиною є 2 мг мікронізованого дієногесту в 1 таблетці. Допоміжними речовинами слугують лактоза, моногідрат; повідон К30, крохмаль прежелатинізований кукурудзяний, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна; кросповідон (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний [29, 35].

Стандартного визначення «довготривалості» лікування ендометріозу на сьогодні немає, і застосування

дієногесту у дозі 2 мг/добу було затверджено Програмою клінічного розвитку, яка включала дослідження тривалістю до 15 міс [30].

Було проведено декілька інтервенційних досліджень з вивчення тривалості лікування понад 15 міс, отримані підтверджувальні докази на користь довгострокового лікування дієногестом. Результати цих досліджень свідчать, що вживання дієногесту протягом 5 років є ефективним для запобігання рецидиву захворювання та/або його симптомів після хірургічного втручання, а також зменшує біль, пов'язаний із ендометріозом.

Було проведено низку проспективних спостережливих досліджень з вивчення довготривалого лікування дієногестом у дозі 2 мг/добу у жінок із ендометріозом, включаючи дослідження VIPOS та ENVISIOeN VIPOS – постмаркетингове дослідження, проведене у шести європейських країнах з метою оцінювання безпеки дієногесту та інших гормональних методів лікування ендометріозу. Загалом у дослідженні до 7 років спостерігали за 27 740 жінками (NCT01266421). ENVISIOeN – поліцентрове дослідження з оцінювання ефективності дієногесту у поліпшенні якості життя за участю більш ніж 800 жінок і тривалістю понад 2 роки (NCT02425462).

Установлено, що лікування 54 жінок дієногестом у дозі 2 мг/добу тривалістю до 24 міс асоціювалося зі значним покращенням фізичних, психічних, соціальних, емоційних і загальних показників здоров'я порівняно з вихідними значеннями [31]. Аналогічним чином було зафіксовано значне підвищення якості життя у 63 жінок, які отримували комбінований оральний контрацептив із 2 мг/30 мкг етинілестрадіолу у безперервному режимі протягом 6 міс. Значне покращення статевої функції та підвищення щомісячної частоти статевого акту також спостерігалось після лікування дієногестом 2 мг/добу, при цьому поліпшення відзначали вже через 6 міс після початку лікування.

Загальний профіль безпеки дієногесту свідчить про те, що він добре переноситься пацієнтками з ендометріозом [30, 32–34]. У підсумковому аналізі чотирьох клінічних досліджень відзначений сприятливий профіль безпеки дієногесту у дозі 2 мг/добу тривалістю до 65 тиж. Найпоширенішими побічними ефектами були головний біль, дискомфорт у грудних залозах, пригнічений настрій та акне, кожен з яких виник менш ніж у 10% пацієнток. Побічні ефекти були переважно легкої і помірної інтенсивності й асоціювалися з низькими показниками припинення терапії. Застосування дієногесту протягом 5 років також продемонструвало сприятливий профіль безпеки та переносимості [32–34].

Перевага при вживанні 2 мг дієногесту порівняно з плацебо була продемонстрована у процесі тримісячного дослідження з участю 198 пацієнток з ендометріозом [29, 35]. Біль у ділянці малого таза, пов'язаний з ендометріозом, вимірювали за допомогою візуальної аналогової шкали (0–100 мм). Через 3 міс терапії дієногестом у дозі 2 мг була продемонстрована статистично значуща різниця порівняно з плацебо ($D = 12,3$ мм; 95% довірчий інтервал (ДІ): 6,4–18,1; $p < 0,0001$) та клінічно значуще зменшення болю порівняно з початковим рівнем (середнє зменшення становило $27,4 \pm 22,9$ мм).

Через 3 міс лікування у 37,3% пацієток, які отримували дієногест 2 мг (плацебо: 19,8%), було досягнуто зменшення вираженості болю у ділянці малого таза, що був пов'язаний з ендометріозом, на 50% або більше без відповідного підвищення дози супутнього знеболювального засобу; зменшення вираженості болю у ділянці малого таза, пов'язаного з ендометріозом, на 75% або більше (також без відповідного підвищення дози супутнього знеболювального засобу) було досягнуто у 18,6% пацієток, які отримували дієногест 2 мг (плацебо: 7,3%). Відкрите продовження цього дослідження продемонструвало безперервне зменшення вираженості пов'язаного з ендометріозом болю у ділянці таза при лікуванні тривалістю до 15 міс.

Результати плацебо-контрольованих досліджень підтверджувалися даними, отриманими у ході шестимісячного активно контрольованого дослідження, порівняно з агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону з участю 252 пацієток з ендометріозом. Три дослідження з участю 252 пацієток, які отримували дієногест по 2 мг на добу, продемонстрували істотне зниження ендометріодних уражень через 6 міс лікування [29, 35].

У ході невеликого дослідження ($n = 8$ на групу дозування) застосування дієногесту у дозі 1 мг на добу виявило відсутність овуляції через 1 міс терапії [29, 35]. Дієногест 2 мг не досліджували щодо контрацептивної ефективності у більших дослідженнях. Рівень ендогенного естрогену тільки помірно пригнічується під час лікування дієногестом 2 мг [29, 35].

Дотепер даних довгострокових досліджень щодо мінеральної щільності кісток (МЩК) і ризику переломів у пацієток, які застосовують дієногест 2 мг, немає [29, 35]. МЩК оцінювали у 21 дорослої пацієтки до та після 6 міс лікування дієногестом 2 мг. Зниження середнього показника МЩК виявлено не було у 29 пацієток, які отримували лейпрореліну ацетат, середнє зниження $4,04 \pm 4,84\%$ відзначено за той самий період (між групами воно становило 4,29%; 95% ДІ: 1,93–6,66; $p < 0,0003$).

Не спостерігалось значного впливу на стандартні лабораторні показники, у тому числі на результати аналізу крові, біохімічного аналізу крові, рівень печінкових ферментів, рівень ліпідів і HbA1C, під час лікування дієногестом 2 мг упродовж 15 міс ($n = 168$).

Безпеку дієногесту 2 мг щодо МЩК було досліджено у процесі клінічного дослідження протягом 12 міс за участю 111 пацієток підліткового віку (від 12 до <18 років) з клінічно підозрюваним або підтвердженим ендометріозом. Середня відносна зміна МЩК поперекового відділу хребта (L2–L4) від вихідних показників у 103 пацієток до закінчення лікування становила $-1,2\%$. Повторне вимірювання через 6 міс після закінчення лікування у субгрупі зі зниженими значеннями МЩК зафіксувало підвищення МЩК до $-0,6\%$ [29, 35].

1. Дані доклінічних досліджень не демонструють існування особливого ризику для людини на підставі стандартних досліджень токсичності при багаторазовому вживанні, генотоксичності, канцерогенної дії та токсичного впливу на репродуктивну функцію [35–37]. Проте слід брати до уваги, що статеві стероїди можуть сприяти росту певних гормонозалежних тканин та пухлин [29, 35].

2. Значним чином на прихильність у спеціалістів щодо застосування дієногесту впливає розуміння його фармакокінетики [29, 35]. Після перорального вживання дієногесту швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається упродовж 1,5 години після одноразового перорального застосування і становить 47 нг/мл. Біодоступність дієногесту досить висока і становить приблизно 91%. Фармакокінетика дієногесту залежить від дози у діапазоні 1–8 мг [29, 35].

Вігест-КВ зв'язується із сироватковим альбуміном та не зв'язується із глобуліном, що зв'язує статеві стероїди, або глобуліном, що зв'язує кортикоїди [29, 35]. Лише 10% від загальної концентрації дієногесту у сироватці крові знаходяться у вигляді вільного стероїду, 90% – неспецифічно зв'язані з альбуміном. Очевидний об'єм розподілу дієногесту становить 40 л. Дієногест повністю метаболізується відомими шляхами метаболізму стероїдів з утворенням переважно ендокринологічно неактивних метаболітів.

На підставі досліджень *in vitro* та *in vivo* CYP3A4 є головним ферментом [29, 35], залученим до метаболізму дієногесту. Ці метаболіти дуже швидко виводяться з плазми у такий спосіб, що домінуючим метаболітом у плазмі крові є дієногест у незміненому вигляді. Плазмовий кліренс становить 64 мл/хв [29, 35].

Рівень Вігесту-КВ у сироватці крові знижується двофазно з періодом напіввиведення, що становить 9–10 год [29, 35]. Дієногест виводиться у формі метаболітів із сечею та калом у співвідношенні приблизно 3:1 після перорального вживання у дозі 0,1 мг/кг. Період напіввиведення метаболітів із сечею становить приблизно 14 год. Після перорального вживання 86% уведеної дози виводиться з організму у межах 6 діб, більша частина цієї кількості виводиться у перші 24 год, головним чином із сечею [29, 35].

Щодо стану рівноваги, то фармакокінетика дієногесту не залежить від рівня стероїдів. При щоденному вживанні концентрація речовини у сироватці крові зростає в 1,24 раза, досягаючи рівноважного стану через 4 доби застосування. Фармакокінетика дієногесту після повторного застосування може бути передбачена на підставі даних щодо фармакокінетики однієї дози [29, 35].

Клінічні характеристики

Показанням до використання Вігесту-КВ є лікування ендометріозу.

Протипоказання. Лікарський засіб Вігест-КВ не слід застосовувати у разі наявності будь-якого із зазначених нижче станів або захворювань. Ця інформація частково отримана на підставі застосування інших препаратів, що містять тільки прогестаген. Вживання препарату слід негайно припинити, якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування лікарського засобу Вігест-КВ [29, 35, 38–40]:

- Венозна тромбоемболія в активній формі.
- Наявність або кардіоваскулярних захворювань або відомості про них в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда, цереброваскулярна патологія, ішемічна хвороба серця).
- Цукровий діабет з ураженням судин.

- Наявність тяжких захворювань печінки або відомості про них в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми.
- Наявність пухлин печінки або відомості про них в анамнезі (доброякісні або злоякісні).
- Діагностовані злоякісні пухлини, залежні від рівня статевих гормонів, або такі, що викликають підозру щодо злоякісності.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів даного лікарського засобу [29, 35].

Не менш значущим критерієм прихильності як спеціалістів, так і пацієнок до застосування Вігест-КВ є дози препарату [29]. Необхідно вживати по 1 таблетці щодня без перерви у його застосуванні, приблизно в один і той самий час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна вживати незалежно від споживання їжі. Їх слід вживати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати використовувати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу.

На сьогодні відсутній досвід лікування препаратом Вігест-КВ пацієнок з ендометріозом довше 15 міс. Використання препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Вживання будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Вігест-КВ. Якщо є необхідною контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад бар'єрний метод).

У разі пропуску вживання таблетки, блювання та/або діареї (які виникли у межах 3–4 год після використання таблетки) ефективність препарату Вігест-КВ може зменшитися. У разі пропуску вживання однієї або кількох таблеток 1 таблетку слід вжити, як тільки жінка згадає про це, а наступну – за призначенням. Таблетку, що не всмокталася через блювання або діарею, слід аналогічно замінити на іншу таблетку [29, 35].

Побічні реакції найчастіше розвиваються протягом перших місяців після початку застосування Вігест-КВ і зникають у процесі лікування. Можуть спостерігатися зміни характеру менструальних кровотеч, такі, як кровомазання, нерегулярні кровотечі або аменорея [29, 35]. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час лікування дієногестом по 2 мг, є головний біль (9,0%), біль у грудних залозах (5,4%), пригнічений настрій (5,1%) та акне (5,1%).

У більшості пацієнок, які отримували дієногест по 2 мг, спостерігалася зміна характеру менструальних кровотеч. Характер менструальних кровотеч оцінювали систематично, використовуючи щоденники пацієнок, та аналізували із застосуванням методу ВООЗ протягом 90-денного звітного періоду. Протягом перших 90 днів лікування дієногестом по 2 мг спостерігали такий характер кровотеч (n = 290; 100%): аменорея (1,7%), нечасті кровотечі (27,2%), часті кровотечі (13,4%), нерегулярні кровотечі (35,2%), тривалі кровотечі (38,3%), нормальна менструальна кровотеча, тобто жодна з попередніх категорій (19,7%).

Протягом четвертого референтного періоду спостерігали такий характер кровотеч (n = 149; 100%): аменорея (28,2%), нечасті кровотечі (24,2%), часті кровотечі (2,7%), нерегулярні кровотечі (21,5%), тривалі кровотечі (4,0%), нормальна менструальна кровотеча, тобто яка не належить до жодної з попередніх категорій (22,8%).

Зміни характеру менструальних кровотеч лише іноді описані як побічні реакції у пацієнок. Побічні реакції відповідно до класифікації MedDRA (MedDRA SOCs), про які повідомлялося під час лікування дієногестом, та їхня частота. У межах кожної групи побічні ефекти зазначені у порядку зниження частоти: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) і нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Частота визначена на підставі об'єднаних даних чотирьох клінічних досліджень.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – анемія.

Метаболізм та порушення обміну речовин: часто – підвищення маси тіла; нечасто – зниження маси тіла, підвищений апетит.

З боку психіки: часто – пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідю, зміни настрою; нечасто – занепокоєння, депресія, лабільність настрою.

З боку нервової системи: часто – головний біль, мігрень; нечасто – порушення вегетативної регуляції, порушення уваги.

З боку органів зору: нечасто – сухість очей.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – дзвін у вухах.

З боку серця: нечасто – неспецифічні циркуляторні розлади, посилене серцебиття.

З боку судин: нечасто – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – диспное.

З боку травного тракту: часто – нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання; нечасто – діарея, закріп, дискомфорт у черевній порожнині, запалення травного тракту, гінгівіт.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – акне, алопеція; нечасто – сухість шкіри, гіпергідроз, свербіж, гірсутизм, оніхоклазія, лупа, дерматит, порушення росту волосся, реакції фоточутливості, зміни пігментації.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – біль у спині; нечасто – біль у кістках, м'язові судоми, біль у кінцівках, відчуття важкості у кінцівках.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – інфекція сечовивідних шляхів.

З боку репродуктивної системи та грудних залоз: часто – дискомфорт у грудних залозах, кіста яєчників, приливи, маткові/вагінальні кровотечі, у тому числі кровомазання; нечасто – вагінальний кандидоз, сухість вульви та піхви, виділення зі статевих органів, біль у ділянці малого таза, атрофічний вульвовагініт, збільшення грудних залоз, кістозно-фіброзні захворювання грудних залоз, нагрудання грудних залоз.

Загальні розлади та місцеві реакції: часто – астеничність стани, дратівливість; нечасто – набряк.

Спостерігалася також зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). У ході досліджень за участю 111 пацієнок підліткового віку (від 12 до <18 років), які отримували терапію із застосуван-

ням дієногесту по 2 мг, 103 пацієнткам вимірювали МЩКТ. У близько 72% учасниць дослідження спостерігалось зниження МЩКТ поперекового відділу хребта (L2–L4) після 12 міс застосування [29, 35].

ВИСНОВКИ

Ендометріоз є хронічним захворюванням, при цьому має превалювати медикаментозне лікування. Хірургічні втручання слід мінімізувати та уникати їх, якщо у цьому немає потреби. Дієногест у дозі 2 мг/добу є ефективною альтернативою хірургічному втручанню для тривалого лікування ендометріозу, що добре переноситься і має низку важливих переваг перед комбінованими оральними контрацептивами. Крім того, наявні дані свідчать про те, що пацієнтки готові до можливих нерегулярних кровотеч, які часто виникають при вживанні 2 мг дієногесту, оскільки препарат зменшує больові прояви ендометріозу.

Відомості про авторів

Жилка Надія Яківна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 790-85-85. *E-mail: zhyllka.nadya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0732-1141

Щербінська Олена Станіславівна – д-р мед. наук, доц., проф., кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5401-7110

Information about the authors

Zhyllka Nadiya Ya. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 790-85-85. *E-mail: zhyllka.nadya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0732-1141

Shcherbinska Olena S. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5401-7110

ПОСИЛАННЯ

- Kim MR, Chapron C, Römer T, Aguilar A, Chalermchokcharoenkit A, Chatterjee S, et al. Clinical Diagnosis and Early Medical Management for Endometriosis: Consensus from Asian Expert Group. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12):2515. doi: 10.3390/healthcare10122515.
- Gladchuk IZ, Rozhkovska NM, Sytnikova VO. Features of the clinical course and pathomorphological picture of ovarian endometriosis and adenomyosis in women of reproductive age. *Reprod Endocrinol*. 2022;65(3):87-92.
- Medvedev MV, Pokrovenko DA. A modern view of the etiology, pathogenesis and diagnostic possibilities of external genital endometriosis (literature review). *Med Perspectives*. 2019;24(1):21-30.
- Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Tactics of management of patients with genital endometriosis». Order No. 319. 2016 April 04. Kyiv: State Expert Center; 2016. 41 p.
- Dolińska W, Draper H, Othman L, Thompson C, Girvan S, Cunningham K, et al. Accuracy and utility of blood and urine biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: a systematic literature review and meta-analysis. *Fertil Steril Rev*. 2023;4(2):116-30. doi: 10.1016/j.xfnr.2022.12.001.
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-56. doi: 10.1056/NEJMr1810764.
- Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG*. 2018;125(1):55-62. doi: 10.1111/1471-0528.14711.
- Chauvet P, Guiguet-Auclair C, Compoutour A, Denouël A, Gerbaud L, Canis M, et al. Feelings and expectations in endometriosis: Analysis of open comments from a cohort of endometriosis patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(7):281-7. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.05.010.
- Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Ger-aedts K, Rauchfuss M, Wöfler MM, Haerberlin F, et al. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum Reprod*. 2018;33(8):1459-65. doi: 10.1093/hum-rep/dey115.
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5.
- European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Guideline Endometriosis [Internet]. ESHRE. 2022. 192 p. Available on: <https://www.eshre.eu/Guideline/Endometriosis>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endometriosis: diagnosis and management [Internet]. London: NICE; 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>.
- Hirsch M, Begum MR, Paniz E, Barker C, Davis CJ, Duffy JMN. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG*. 2018;125(5):556-64. doi: 10.1111/1471-0528.14838.
- Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1109-25. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154.
- Murji A, Biberoğlu K, Leng J, Mueller MD, Römer T, Vignali M, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(5):895-907. doi: 10.1080/03007995.2020.1744120.
- Paulo Leonardo-Pinto J, Laguna Benetti-Pinto C, Angerame YD. When Solving Dyspareunia Is Not Enough to Restore Sexual Function in Women With Deep Infiltrating Endometriosis Treated With Dienogest. *J Sex Marital Ther*. 2019;45(1):44-9. doi: 10.1080/0092623X.2018.1474411.
- Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):399-415. doi: 10.1080/17425255.2018.1461840.
- Zheng Y, Ma R, Xu H, Wang L, Zhang L, Mao H, et al. Efficacy and safety of different subsequent therapies after fertility preserving surgery for endometriosis: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(31):e34496. doi: 10.1097/MD.00000000000034496.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Liverani S, Donati A, Ceccarello M, Manzone M, et al. Dienogest vs GnRH agonists as

Dienogest Вігест-КВ

**Стандарт
лікування
ендометріозу¹**



- **Ефективне зменшення болю при ендометріозі²**
- **Достовірне зменшення кількості та розмірів вузликів ендометріозу²**
- **Добре переноситься при тривалому використанні²**

Реєстраційне посвідчення № UA/19230/01/01 від 23.02.2022. Наказ МОЗ України від 23.02.2022 р. № 360.
Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

- postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):930-3. doi: 10.1080/09513590.2021.1929151.
20. Mehdizadeh KA, Niakan G, Ebrahimipour M, Allahqoli L, Hassanlouei B, Gitas G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;156(1):124-32. doi: 10.1002/ijgo.13677.
21. Zhou Y. Clinical efficacy of levonorgestrel intrauterine device in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery. *Chin J Clin Med.* 2018;46:39-43.
22. Niu H, Hou B, Wei J. Clinical efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of endometriosis. *Mod Med Hyg.* 2018;34:415-7.
23. Dong X, Huang DM, Wang WL. Treatment of stage III/IV endometriosis with levonorgestrel intrauterine system combined with laparoscopy. *Chin J Fam Plann.* 2021;29:1114-6.
24. Li WM. Clinical analysis of dienogest combined with laparoscopic surgery in the treatment of moderate to severe endometriosis with infertility. *Jiangxi Med.* 2021;56:1047-55.
25. Huang ZQ, Huang XQ, Lin YQ. Effect of laparoscopic surgery combined with gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of endometriosis. *Pract Gynecol Endocr Electron J.* 2021;8:18-21.
26. Sun M, Yang Z, Ruiqin LI. Clinical efficacy of laparoscopic surgery combined with triptorelin in the treatment of endometriosis and its effect on pregnancy rate. *J Clin Psychosom Dis.* 2021;28:40-4.
27. Vizzielli G, Cosentino F, Raimondo D, Turco LC, Vargiu V, Iodice R, et al. Real three-dimensional approach vs two-dimensional camera with and without real-time near-infrared imaging with indocyanine green for detection of endometriosis: A case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(10):1330-8. doi: 10.1111/aogs.13866.
28. Barra F, Scala C, Leone RMU, Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(1):154. doi: 10.3390/jcm9010154.
29. Ministry of Health of Ukraine. On state registration (re-registration) of medicinal products (medical immunobiological preparations) and amendments to registration materials. VIGEST-KV (VIGEST-KV) [Internet]. Order No. 360. 2022 Feb 23. Available from: <https://www.dec.gov.ua/materials/nakaz-moz-ukrayiny-vid-23-lyutogo-2022-r-%E2%84%96360/>.
30. Wu Q, Lian Y, Chen L, Yu Y, Lin T. Alleviation of Symptoms and Improvement of Endometrial Receptivity Following Laparoscopic Adenomyoma Excision and Secondary Therapy with the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System. *Reprod Sci.* 2020;27(6):1259-65. doi: 10.1007/s43032-019-00130-4.
31. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Vitale SG, Fava V, Cianci A. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res.* 2019;12:2371-8. doi: 10.2147/JPR.S207599.
32. Lee SR, Yi KW, Song JY, Seo SK, Lee DY, Cho S, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci.* 2018;25(3):341-6. doi: 10.1177/1933719117725820.
33. Chandra A, Rho AM, Jeong K, Yu T, Jeon JH, Park SY, et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(1):111-7. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.111.
34. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):747-53. doi: 10.1007/s00404-018-4864-8.
35. Liki control. Instructions for medical treatment of the medical device VIGEST-KV (VIGEST-KV) [Internet]. 2022. Available from: <https://likicontrol.com.ua/>.
36. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shiges N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(2):393-420. doi: 10.1093/humupd/dmaa045.
37. Lac V, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Aguirre-Hernandez R, Albert A, Lum A, et al. Oncogenic mutations in histologically normal endometrium: the new normal? *J Pathol.* 2019;249(2):173-81. doi: 10.1002/path.5314.
38. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.
39. Yong PJ, Talhouk A, Anglesio MS. Somatic Genomic Events in Endometriosis: Review of the Literature and Approach to Phenotyping. *Reprod Sci.* 2021;28(10):2743-57. doi: 10.1007/s43032-020-00451-9.
40. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shiges N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update.* 2021;27(2):393-420. doi: 10.1093/humupd/dmaa045.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2023. – Дата першого рішення 13.10.2023. – Стаття подана до друку 20.11.2023