

М.Б. ХАМОШИНА, д.м.н., профессор, М.И. ВАХАБОВА, аспирант, Е.А. КАЛИНИНА, д.м.н., профессор,
 факультет повышения квалификации медицинских работников РУДН, Москва

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Эндометриоз – одна из наиболее распространенных в настоящее время женских болезней, традиционно привлекающая внимание клиницистов и исследователей всего мира в связи с вариабельностью предполагаемых механизмов патогенеза, широким спектром клинических проявлений (от бессимптомных форм до весьма выраженных и тяжелых состояний), хроническим прогрессирующим течением, а также сугубо негативным влиянием на физическое состояние, психологический статус, социальное благополучие и репродуктивную функцию пациенток [6, 11, 21, 23, 38]. Разнообразие клинических признаков и топографии заболевания определяет широкий диапазон существующих алгоритмов его лечения и потребность индивидуального подхода к ведению пациенток [14, 22]. Большинство экспертов, рассматривая эндометриоз как пролиферативное заболевание, требующее хирургического вмешательства, направленного на деструкцию очагов, в то же время признают наиболее оптимальным комбинированный метод терапии, который в идеале предусматривает одно оперативное вмешательство (радикальное или, напротив, органосохраняющее) с последующей длительной медикаментозной терапией с учетом возраста и репродуктивных планов пациентки [34, 42].

Ученый должен продвигаться вперед,
 прикладывая один кусочек знания к другому,
 и только тогда делать выводы.

Клиффорд Саймак

Ключевые слова: эндометриоз, репродуктивная функция, гестагены, Визанна

Современных позиций эндометриоз принято рассматривать как доброкачественное заболевание, в основе которого лежит гормонозависимая очаговая пролиферация ткани, по морфологическим и функциональным свойствам идентичной эндометрию и локализующейся за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки («эндометриоидные очаги», «эндометриоидные гетеротопии») [2, 10, 11]. Последние являются эндокринно-активным субстратом, способным осуществлять автономную продукцию эстрогенов. Андростендион и тестостерон из периферической крови проникают в гетеротопии, где под влиянием усиленного действия ароматаз трансформируются в эстрадиол. Существующий при этом дефект 17-дегидрогеназы (тип 2) и 17-β-гидроксистероида обуславливает нарушения на уровне прогестероновых рецепторов и относительный дефицит прогестерона, способствуя развитию локальной гиперэстрогении, которая, в свою очередь, создает предпосылки к дополнительной стимуляции пролиферации эндометриоидной ткани [37]. Эктопическое расположение очагов инициирует возникновение реактивного воспаления, а в дальнейшем и спаечного процесса в зоне поражения с неизбежным вовлечением в патологический процесс иммунных механизмов [6, 8, 32]. Решающим фактором развития болезни, по-видимому, является генетическая предрасположенность, в пользу чего

свидетельствует высокая частота сочетания эндометриоза с проявлениями синдрома соединительнотканной дисплазии, варикозным расширением вен малого таза, аномалиями развития [6, 8, 13]. Предполагается, что очаги также выделяют медиаторы, способствующие прорастанию сосудов в область эндометриоидной гетеротопии [25, 32].

Медико-социальная значимость заболевания обусловлена преимущественным поражением женщин оптимального репродуктивного возраста и даже подростков – у 6% пациенток диагноз верифицируют в возрасте 11–14 лет [5]. Эндометриоз выявляется у 50% женщин с дисменореей, в т. ч. у половины девушек-подростков, страдающих тяжелой дисменореей, у 75% пациенток, страдающих хроническими тазовыми болями, и у 25–40% женщин с бесплодием [5, 9]. Отсутствие должной настороженности у клиницистов в отношении вероятности манифестации эндометриоза в молодом возрасте создает предпосылки к отсрочке времени установления правильного диагноза, которая, по данным исследований последних лет, достигает 7–8 лет и более [9, 23]. Вместе с тем у 75% женщин заболевание прогрессирует в течение года, а частота рецидивов даже у леченных больных варьирует около 47% [11, 22, 24]. Нарушение анатомо-топографических характеристик и взаимоотношений внутренних гениталий и органов малого таза в связи с развитием спаек в области поражения влечет за собой риск нарушения функции внутренних органов, вовлеченных в спаечный процесс, со всеми вытекающими отсюда последствиями. Кроме того, доказана возможность малигнизации и описаны патоло-

гические критерии специфического ракового процесса, развивающегося в эндометриоидном очаге (1% всех случаев эндометриоза яичников и 0,3% случаев эндометриоза, имеющего внеяичниковую локализацию) [6, 11]. Ввиду неуклонного роста распространенности и тотального омоложения эндометриоза [1, 4] постепенно возникла проблема внутри проблемы: как обеспечить качество жизни и сохранить фертильность пациенток, вынужденных «жить с эндометриозом».

Значительное снижение качества жизни больных связано с развитием хронического истощающего болевого синдрома, диспареунии различной степени тяжести и расстройств менструации, порой очень выраженных, приводящих к анемизации, депрессии и астенизации пациенток [5, 11, 23]. Свою лепту вносит и «синдром нереализованного материнства», ассоциированный с эндометриозом. Коэффициент фертильности больных эндометриозом составляет 0,02–0,1 (здоровые женщины – 0,15–0,2). Бесплодие носит мультифакторный характер и может быть обусловлено характерными для эндометриоза аутоиммунными нарушениями, реализуемыми на тканевом уровне, активацией цитокинов в перитонеальном секрете, спаечным процессом в малом тазу и/или непроходимостью маточных труб, а также эндокринными нарушениями. В большинстве случаев нарушение детородной функции определяется не самим фактом болезни, а клинической формой эндометриоза и топографией поражения [6, 8].

■ Диеногест – гибридная молекула, сохраняющая все свойства прогестерона и обладающая дополнительными опциями, результирующее воздействие которых может быть определено как антипролиферативное

Выбор метода или комбинации методов напрямую зависит от целей лечения, которые определяются конкретной клинической ситуацией и фертильными планами пациентки и должны быть четко сформулированы к моменту его начала. Это могут быть необходимость удаления очагов эндометриоза и восстановление анатомии пораженной области, купирование болевого синдрома, ликвидация гиперполименореи, восстановление репродуктивной функции и профилактика рецидивов, а также их сочетания [10, 11]. Основным доступом при хирургическом лечении эндометриоза был и остается лапароскопический. Он позволяет достичь максимального эффекта при локализации заболевания I–III степени в яичниках, на брюшине малого таза, крестцово-маточных связках, а также при ретроцервикальном эндометриозе и узловых формах аденомиоза. При распространении ретроцервикального эндометриоза на стенку влагалища, ректовагинальную клетчатку или стенки таза ведущим становится лапаровагинальный доступ. Показаниями к хирургическому лечению являются эндометриоидная киста яичника, ретроцервикальный эндометриоз, узловатая форма аденомиоза, бесплодие, а также синдром хронических тазовых болей, резистентный к медикаментозной терапии [2, 11, 27, 34, 42].

Однако эндометриоз может поражать органы, удаление или хирургическая травма которых затруднена, невозможна или физиологически нецелесообразна (мочевой пузырь, кишечник, глаза, легкие, десны, сфинктер прямой кишки и пр.), что повышает актуальность медикаментозного лечения, особенно при многолетнем анамнезе и у молодых женщин [6, 9]. Вместе с тем основным и непреложным аргументом в пользу медикаментозной терапии была и остается необходимость сохранения репродуктивной функции [5, 10, 11, 22].

На наш взгляд, идеальная медикаментозная терапия должна обладать набором следующих свойств:

- иметь доказанную эффективность,
- обладать хорошим профилем безопасности,
- обеспечивать профилактику рецидивов заболевания,
- не снижать качество жизни,
- иметь возможность неоднократного применения и в течение длительного времени,
- уменьшать риск повторного оперативного вмешательства,
- иметь возможность использования до того момента, когда желательна беременность, и далее до возраста менопаузы.

Согласно клиническим рекомендациям международных профессиональных сообществ, для медикаментозного лечения в настоящее время могут быть использованы агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), гестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [22, 23].

НПВС достаточно эффективны в уменьшении эндометриоз – ассоциированной боли (уровень доказательности 1b) и могут применяться при умеренно выраженном болевом синдроме, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, а также при дисменорее, к чему некоторые препараты имеют соответствующее показание. Однако результаты метаанализа данных, касающихся влияния наиболее широко распространенных НПВС, свидетельствуют о повышении сердечно-сосудистых рисков при их использовании, что позволяет назначать эти препараты лишь короткими курсами [29].

КОК, равно как даназол, медроксипрогестерона ацетат и а-ГнРГ, эквивалентны по эффективности (уровень доказательности 1a), но имеют различный профиль безопасности, неодинаковую частоту побочных явлений и разную стоимость [30]. Использование даназола в настоящее время практически неприемлемо в связи с высоким риском развития серьезных побочных эффектов, нивелирующих терапевтические преимущества препарата. Применение а-ГнРГ вынужденно ограничивают высокая стоимость, необходимость лапароскопического подтверждения диагноза, низкая приверженность к терапии за счет развития побочных эффектов, связанных с ятрогенной псевдоменопаузой, включая риски деминерализации костной ткани, что требует дополнительного назначения add-back терапии, а также невозможность длительного и/или неоднократного применения у одной пациентки. Вместе с тем сегодня а-ГнРГ остаются золотым стандартом в терапии эндометриоза, их эффективность в купировании болевого синдрома и полименореи составляет 70–90%, частота рецидивов через год после курса терапии



150 Years
Science For A Better Life*

Korga эндометриоз — больной вопрос

Визанна – первая линия терапии эндометриоза¹

- Сопоставимая с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона эффективность в купировании боли и сокращении очагов эндометриоза^{2,3}
- Меньшее число серьезных побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией^{4,5}
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного использования⁵



ВИЗАННА (VISANNE). Лекарственная форма: Таблетки. Каждая таблетка содержит диеногест микронизированный 2,000 мг. 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 осложнениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные и 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 и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у подростков не установлены). 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 по 1 таблетке в день, с небольшим количеством воды. Препарат Визанна назначается на 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии принимается врачом в зависимости от клинической картины. Побочное действие: Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения

голова, головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне. При приеме препарата Визанна встречались также увеличение массы тела, мигрень, нарушение сна (включая бессонницу), нервозность, потеря либидо, изменение настроения, тошнота, боли в области живота, метеоризм, ощущение расприрования живота, рвота, алоpecia, боли в спине, киста яичников, приливы жара, аменорея, астеническое состояние, раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 08.02.2013. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Ссылки: 1. JOGC, N32, V 7, 2010, Supplement | 2. T. Strowitzki et al. Human Reproduction, Vol.25, No.3 pp. 633-641, 2010 | 3. M. Cosson, D. Querleu, J. Donnez Fertil Steril, VOL. 77, NO. 4, APRIL 2002 | 4. T. Harada, et al., Fertil Steril 2009;91:675-81 | 5. Seitz C et al., Fertility and Sterility 92 (3): S107 ABSTR P-66 (2009); 2009. *150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

ЗАО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202

не превышает 15–45%, а частота наступления беременности достигает 60–80% [9, 11, 22, 40].

Первой линией терапии тазовой боли при эндометриозе в настоящее время признаны гестагены и КОК, для назначения которых не требуется лапароскопического подтверждения диагноза [21]. Отечественные рекомендации гласят: «Гормональная терапия может применяться в качестве эмпирической терапии у пациенток с симптомами, свидетельствующими о большой вероятности наличия эндометриоза при отсутствии кистозных (овариальных) форм, а также в качестве адьювантной терапии для профилактики рецидивов после лапароскопического подтверждения эндометриоза и/или удаления видимых очагов, эндометриоидной кисты или иссечения эндометриоидных узлов при инфильтративной форме заболевания. КОК и монотерапию пероральными прогестинами, назначенными в непрерывном режиме, следует рассматривать в качестве первой линии терапии при подозрении на наружный генитальный эндометриоз, при отсутствии кистозных форм и при аденомиозе (I-A). А-ГнРГ или левоноргестрел-выделяющую внутриматочную систему (ЛНГ-ВМС) следует считать терапией второго этапа (I-A)» [9].

Наличие данных, основанных на доказательствах, в пользу того, что подавление овариальной функции в течение 6 мес. уменьшает эндометриоз – ассоциированную боль, определяет целесообразность назначения КОК как в циклическом, так и в непрерывном режиме. КОК при эндометриозе могут позиционироваться как самостоятельный метод лечения, как средство противорецидивной терапии, а также для эффективной профилактики аборт – доказанного фактора риска развития заболевания и его рецидивов [3, 7, 11, 28, 31]. Вместе с тем метаанализ 18 исследований (6 – поперечных, 7 – «случай – контроль» и 5 – когортных) позволил установить, что использование КОК снижает риск развития эндометриоза в период использования, но не после их отмены: общий показатель отношения рисков составил 0,63 (95% ДИ, 0,47–0,85) для текущих пользователей КОК, 1,21 (95% ДИ, 0,94–1,56) для бывших пользователей и 1,19 (95% ДИ, 0,89–1,60) для когда-либо их применявших [30]. Кроме того, КОК влияют не на все виды боли при эндометриозе на этапе послеоперационного ведения: наряду с высокой эффективностью при дисменорее, в отношении диспареунии при назначении в послеоперационном периоде у пациенток с эндометриозом они уступают плацебо [33].

Перечень гестагенов, применяемых в настоящее время у пациенток с эндометриозом, довольно обширен. Среди них:

- медроксипрогестерона ацетат (Провера) – 30–50 мг/сут в течение 3–4 мес. непрерывно;
- дидрогестерон (Дюфастон) – 20–30 мг/сут в течение 3–6 мес. с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно;
- диеногест – 2 мг/сут в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола длительно по контрацептивной схеме или в продленном режиме (Жанин, Силует); Визанна – 2 мг/сут непрерывно 6 мес.;
- левоноргестрел – 20 мкг/сут непрерывно в полость матки (ЛНГ-ВМС Мирена) [2, 6, 10, 11].

Возможности терапии гестагенами обусловлены их воздействием на эндометрий: в эутопическом эндометрии влияние гестагенов направлено на уменьшение клеточной пролиферации, улучшение клеточной дифференциации, снижение сократительной способности миометрия, уменьшение кровопотери, а в эктопическом эндометрии гестагены способствуют увеличению апоптоза, оказывают иммуномодулирующее, антиангиогенное и противовоспалительное действие. По сравнению с другими гестагенами доказанные преимущества имеет диеногест – гибридная молекула, сохраняющая все свойства прогестерона и обладающая дополнительными опциями, результирующее воздействие которых может быть определено как антипролиферативное. Антигонадотропное действие диеногеста выражено весьма умеренно, однако в эутопическом и эктопическом эндометрии при назначении в непрерывном режиме он быстро вызывает стойкую атрофию. Эти эффекты реализуются, с одной стороны, через рецепторы прогестерона, с другой стороны – независимо от них, посредством снижения уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и тумор-некротизирующего фактора α , модуляции действий металлопротеиназ, а также блокады выработки простагландинов [15, 16, 20].

■ Современный подход к ведению пациенток, страдающих бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, предусматривает приоритетность комплексного полноценного лечения эндометриоза вне зависимости от стадии его распространения

Данные, полученные в результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований, открыли новые перспективы медикаментозной терапии эндометриоза с использованием диеногеста – гестагена, одномоментно воздействующего на разные звенья патогенеза заболевания:

- подавление овуляции обеспечивает снижение продукции овариального эстрадиола,
- умеренное влияние на ФСГ предупреждает чрезмерное снижение экстраовариального эстрадиола,
- подавление пролиферации эндометрия и неоангиогенеза вызывает атрофию гетеротопий и препятствует росту новых,
- активация фермента 17- β -гидростероиддегидрогеназы 2-го типа устраняет локальную гиперэстрогению,
- подавление простагландин-E2-каскада оказывает противовоспалительное воздействие [26, 38, 39].

Доказательная база диеногеста в дозе 2 мг для лечения эндометриоза (в отечественной практике – Визанна) включает исследование по подбору доз (открытое рандомизированное сравнительное многоцентровое) для определения наиболее эффективной и безопасной дозы диеногеста; двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование (первое плацебо-контролируемое исследование в истории препаратов для лечения эндометриоза); долгосрочное открытое исследование (открытое исследование, являющееся продолжением

платцебо-контролируемого исследования, 52-недельное использование диеногеста 2 мг/сут), исследование с активным контролем (открытое рандомизированное многоцентровое исследование с активным контролем) в сравнении со стандартным лечением а-ГнРГ [12, 17–19, 36].

Клиническое резюме эффективности монотерапии эндометриоза диеногестом в дозе 2 мг/сут в течение 6 мес. у 291 пациентки позволило констатировать, что препарат так же эффективен, как даназол и а-ГнРГ, но лечение диеногестом более безопасно и лучше переносится. По результатам эндоскопического исследования у 89% пациенток наступило улучшение, у 88% отмечено значительное снижение дисменореи, диспареунии и тазовой боли, а рецидивы в течение 6 мес. наблюдения имели место лишь у 8% женщин [41]. При оценке влияния диеногеста 2 мг на тяжесть эндометриоза с помощью шкалы rAFS у 23,8% пациенток с изначально верифицированным эндометриозом после лечения в течение 24 нед. при лапароскопическом контроле очаги отсутствовали, у 52,4% отмечена легкая степень тяжести заболевания [12].

Клинические преимущества препарата обусловлены его гестагенной природой и комплексным антипролиферативным действием на эндометриальную ткань. Это влияние на все виды боли: дисменорея, диспареуния, предменструальные боли, боли внизу живота [12], поддержание оптимального уровня эстрадиола в крови в период терапии (низкая частота приливов, урогенитальной атрофии), отсутствие влияния на минеральную плотность костной ткани [19]. Назначение Визанны не требует лапароскопического подтверждения диагноза, при этом терапия может назначаться длительно и неоднократно, в т. ч. в рамках преодоления бесплодия, репродуктивного планирования и прегравидарной подготовки женщин детородного возраста. Мы имеем опыт использования препарата в течение 2 лет и 8 мес. непрерывного приема, который показывает высокую приверженность пациенток к терапии.

Современный подход к ведению женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, предусматривает приоритетность комплексного полноценного лечения эндометриоза вне зависимости от стадии его распространения. Как правило, это двухэтапная комбинированная (оперативное и последующее медикаментозное) терапия. Вероятность наступления и благоприятного исхода беременности после адекватного комплексного лечения весьма вели-

ка, а беременность, закончившаяся родами и лактацией, в свою очередь, достоверно снижает риск рецидива. Вместе с тем при отсутствии беременности в течение года после двухэтапного лечения эндометриоза пациенток необходимо без промедления направлять на лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). У женщин старше 37 лет со сниженным овариальным резервом при распространенных формах эндометриоза более рационален отказ от выжидательной тактики и использование ВРТ непосредственно после завершения лечения [11].

Мы располагаем опытом 12 беременностей, наступивших у пациенток с бесплодием без применения ВРТ, после терапии Визанной в качестве первой линии терапии эндометриоза или второй линии терапии после проведенного ранее комбинированного лечения, не позволившего преодолеть бесплодие в браке. Две женщины уже завершили беременность самостоятельными срочными родами, у обеих родились девочки.

Многие вопросы диагностики, лечения, профилактики эндометриоза в настоящее время остаются предметом научных дискуссий и клинического поиска. Однако несомненно то, что достижения современной медицины, фармакологии, появление новых методов диагностики и лечения, в т. ч. технологий медикаментозной терапии, являются значительными преимуществами современного клинициста. Следует признать, что излечение от эндометриоза – это перспективы весьма отдаленного будущего. Но пациентки молодого возраста, страдающие эндометриозом, уже сегодня нуждаются в обоснованной долговременной стратегии ведения с использованием безопасной и эффективной медикаментозной терапии, позволяющей реализовать их репродуктивные планы с учетом индивидуальных потребностей, вплоть до того момента, когда беременность – лучший метод лечения и профилактики эндометриоза, придуманный природой, – становится желательной.

По меткому выражению Расула Гамзатова, «маленьким ключом можно открыть большой сундук». Сегодня одним из таких ключей является диеногест – препарат, имеющий показания для терапии эндометриоза, большое доказательное досье и непрерывно растущий международный и отечественный опыт его применения в различных клинических ситуациях, на которые богат эндометриоз, включая решение проблемы преодоления бесплодия без использования ВРТ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. / М.С. Тулупова, М.Б. Хамошина, А.С. Календжян, А.И. Чотчаева, А.Ю. Пастарнак // Вестник РУДН. 2011. №5. С. 280–283.
2. Гинекология: Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 792–799.
3. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности. Методическое руководство / М.Б. Хамошина; под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013.
4. Доброкачественные невоспалительные болезни яичников как фактор риска снижения репродуктивного потенциала молодых женщин / Т.Н. Зулумян, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, И.А. Чакчурина, Н.Д. Плаксина, А.Г. Погасов // Вестник РУДН. 2010. №6. С. 277–286.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.