#### Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ, Д.М.Н., О.И. ЛИСИЦЫНА

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

# СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

# ПРИМЕНЕНИЕ ДИЕНОГЕСТА

Диеногест - высокоэффективное средство для лечения основных болевых симптомов эндометриоза (хронической тазовой боли, диспареунии и дисменореи) и профилактики рецидива заболевания с высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью, что позволяет назначать его с целью долгосрочной терапии заболевания. В пользу выбора именно указанного прогестагена свидетельствуют новейшие данные, отражающие всестороннее воздействие на различные звенья патогенеза заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, диеногест, Визанна.

### E.G. KHILKEVICH, MD, O.I. LISITSYNA

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow MODERN ASPECTS OF ENDOMETRIOSIS TREATMENT. USE OF DIENOGEST

Dienogest is a highly effective drug for treating the major pain symptoms of endometriosis (chronic pelvic pain, dyspareunia and dysmenorrhea) and preventing a relapse with a high safety profile and good tolerability allowing to indicate it for longterm treatment of the disease. The latest data reflecting the full impact on the various links of the pathogenesis disease testify in favour of the choice of the specified progestagen.

**Keywords:** endometriosis, dienogest, Vizanne.

ндометриоз - патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию.

К настоящему времени предложено значительное количество теорий этиопатогенеза эндометриоза, однако ни одна из них не может ответить на все возникающие вопросы и полностью объяснить основные патофизиологические механизмы развития заболевания. Считается, что в большинстве случаев значение имеют несколько этиопатогенетических факторов, среди которых наиболее часто упоминают: менструальный рефлюкс, способность отторгнутых участков к инвазии, локальное снижение апоптоза и неоангиогенез [1, 2]. Всемирно признанной считается концепция эндометриоза как хронического эстроген-зависимого воспалительного заболевания [3].

Эндометриоз относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний, в среднем им болеет от 6 до 10% женщин репродуктивного возраста [4]. У каждой второй женщины с бесплодием встречается эндометриоз [5]. Наиболее часто встречающимися симптомами заболевания являются дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния и бесплодие, которые значительно влияют на общее состояние пациенток и снижают качество их жизни [6].

Выбор метода лечения эндометриоза (хирургический, медикаментозный или их комбинация) зависит от конкретной клинической ситуации. Показаниями к хирургическому лечению могут служить хроническая тазовая боль, эндометриомы или бесплодие. В настоящее время большинство экспертов оптимальным считают комбинированный метод лечения, который предусматривает хирургическое вмешательство с последующей длительной супрессивной гормональной терапией. С целью фармакотерапии рекомендованы препараты: прогестины, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система [7].

Учитывая необходимость длительного лечения, при выборе препарата необходимо иметь в виду их эффективность, безопасность и переносимость. В недавнем времени появились данные рандомизированного контролируемого исследования, свидетельствующие о лучшей эффективности прогестагенов с целью долгосрочной терапии эндометриоза [8].

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИЕНОГЕСТА

Диеногест относится к прогестагенам четвертого поколения, сочетает в себе свойства производных 19-нортестостерона и прогестерона и, таким образом, характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием негативных метаболических эффектов, высокой биодоступностью при приеме внутрь, обладает антиандрогенным и антипролиферативным эффектом, умеренным ингибирующим действием на секрецию гонадотропинов [9, 10].

Воздействие диеногеста в первую очередь связано с индукцией состояния псевдодецидуализации с последующей блокадой пролиферации и атрофией очагов эндометриоза [11]. Кроме того, диеногест воздействует на значительное количество звеньев патогенеза заболевания, а именно: ингибирует экспрессию ферментов ароматазы (фермента, благодаря которому в эндометриоидных очагах поддерживается локальная гиперэстрогения) и циклооксигеназы-2, снижает продукцию простагландинов, нарушает неоангиогенез и активирует апоптоз [12, 13].

Еще одним звеном патогенеза эндометриоза, на которое оказывает воздействие диеногест, является локальная резистентность к прогестерону в очаге, за счет которой также поддерживается гиперэстрогенный фон. Связан этот механизм с недостаточностью фермента 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы, функция которого заключается в превращении наиболее активного эстрадиола в менее активный эстрон. В норме этот фермент активируется при взаимодействии прогестерона с прогестероновыми рецепторами типа В (ПР-В). Однако в эндометриоидных очагах экспрессия ПР-В снижена, что, в свою очередь, обусловлено локальным повышением экспрессии прогестероновых рецепторов типа А (ПР-А). Хотя в настоящее время функции изоформ фермента изучены недостаточно, известно, что ПР-А оказывает супрессивное воздействие на ПР-В [14]. Зарубежные коллеги доказали способность диеногеста увеличивать экспрессию ПР-В в очагах эндометриоза, за счет чего также реализуется один из механизмов патогенетического воздействия на заболевание [15, 16].

Также известно, что клетки эктопированных эндометриоидных очагов выделяют значительное количество цитокинов. Цитокины, в свою очередь, играют роль сигнальных молекул, которые способствуют пролиферации и дифференциации клеток в очаге эндометриоза. Кроме того, они сенситизируют периферические нервные окончания, что в том числе приводит к развитию и прогрессированию симптомов хронической тазовой боли у пациенток. Также в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом значительно повышено содержание фактора некроза опухоли-а (ФНО-а), который отражает

Выбор метода лечения эндометриоза (хирургический, медикаментозный или их комбинация) зависит от конкретной клинической ситуации. Показаниями к хирургическому лечению могут служить хроническая тазовая боль, эндометриомы или бесплодие

степень прогрессирования заболевания и связанного с ним бесплодия, а также может способствовать злокачественной трансформации клеток в очаге. Исследованиями подтверждено снижение секреции интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-8, а также ФНО- $\alpha$  на фоне лечения диеногестом, что отражается на его клинической эффективности [17, 18].

Кроме того, следует отметить, что другими авторами показано снижение концентрации мидкина на фоне лечения диеногестом. Мидкин – это белок, способствующий делению и росту клеток и отвечающий за регенерацию тканей. Авторами отмечено значительное повышение секреции мидкина у женщин с эндометриозом в сравнении со здоровой популяцией. Считается, что мидкин способствует пролиферации эндометриоидных стромальных клеток. Следует подчеркнуть, что зарубежными коллегами получены данные, свидетельствующие об увеличении концентрации мидкина в перитонеальной жидкости с ростом стадии заболевания [19].

Авторами данной статьи отмечено значительное повышение секреции мидкина у женщин с эндометриозом в сравнении со здоровой популяцией. Считается, что мидкин способствует пролиферации эндометриоидных стромальных клеток

Дополнительным аспектом патогенетической терапии эндометриоза диеногестом является его участие в ингибировании внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (отвечает за рост и пролиферацию клеток), индукции аутофагии (способ утилизации ненужных клеток или органелл) и, как следствие, активации апоптоза эндометриоидных клеток в эктопированном очаге [20].

В недавно проведенных исследованиях в экспериментальной модели на мышах диеногест показал свое дополнительное преимущество. Зарубежные исследователи представили его потенциальную протективную противоопухолевую активность в отношении злокачественной трансформации эндометриоза в рак [21].

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕНОГЕСТА

К настоящему моменту накопилось значительное количество данных, подтверждающих клиническую эффективность диеногеста в лечении эндометриоза. Так, по результатам зарубежных и отечественных исследований диеногест в дозе 2 мг/сут значительно снижает проявления хронической тазовой боли, дисменореи и диспареунии в зависимости от стадии заболевания [22-29]. Кроме того, на фоне длительной терапии диеногестом значительно снижается вероятность рецидива эндометриоза различной локализации, а также размер рецидивирующих эндометриоидных кист яичников [23, 25, 26]. Новейшие данные систематического обзора подтвердили высшую эффективность диеногеста в терапии хронической тазовой боли в сравнении с даназолом, медроксипрогестероном и гозерелином [30]. Авторы недавно проведенного проспективного когортного рандомизированного исследования, включавшего 198 участниц с диагностированным эндометриозом, показали равную эффективность гозерелина и диеногеста в отношении снижения выраженности болевых симптомов (хроническая тазовая боль, дисменорея) и профилактики рецидива заболевания. Исследователи сделали вывод о предпочтительном назначении диеногеста с целью пролонгированной терапии (более 6 месяцев). Терапия агонистами ГнРГ сопряжена с гипоэстрогенными проявлениями, наиболее серьезным из которых является снижение показателя минеральной плотности костной ткани, и не может считаться оптимальной альтернативой с целью долгосрочного лечения эндометриоза [22].

Ученые показали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость длительной терапии диеногестом в дозе 2 мг ежедневно в течение 12 месяцев и более

В то же время другие ученые показали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость длительной терапии диеногестом в дозе 2 мг ежедневно в течение 12 месяцев и более [24, 25]. Во всех исследованиях побочные эффекты на фоне лечения были незначительными или умеренными, что способствовало высокой приверженности пациенток к лечению.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

К настоящему моменту диеногест показал себя как высокоэффективное средство для лечения основных болевых симптомов эндометриоза (хронической тазовой боли, диспареунии и дисменореи) и профилактики рецидива заболевания. Значительное количество экспериментальных и клинических исследований подтвердили благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость диеногеста в дозе 2 мг, что позволяет рекомендовать его с целью долгосрочной терапии эндометриоза. В пользу выбора именно указанного прогестагена свидетельствуют новейшие данные, отражающие всестороннее воздействие на различные звенья патогенеза заболевания.

#### **ΠИΤΕΡΔΤΥΡΔ**

- 1. Begum T, Chowdhury SR. Aetiology and pathogenesis of endometriosis - a review. Mymensingh Med. J., 2013, 22(1): 218-21.
- 2. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis, Fertility and Sterility, 2012, 98(3): 511-519.
- Giudice L, Kao L. Endometriosis. Lancet, 2004, 364(9447): 1789-99.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obs. Gynecol Clin North Am., 1997, 24(2): 235-58.
- The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion, Fertil. Steril., 2014, 101(4): 927-935
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, Hooghe TD, De Cicco Nardone F, De Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries, Fertil. Steril., 2011, 96(2)6 366-373.e8.
- Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. Hum. Reprod., 2013, 28(6): 1552-1568.
- Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills., Fertil. Steril., 2017, 107(3): 533-536.
- Oettel M. Carol W. Elger W. Kaufmann G. Moore C. Romer W. Klinger G. Schneider B. Schroder J. Sobek L, Walter F, Zimmermann H. A 19-norprogestin without 17(alpha)-ethinyl group II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view, Drugs of Today, 1995, 31(7): 517-36.
- 10. Klipping C, Duijkers I, TA F, SF K, Schuett B. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. Fertility and Sterility, 2010, 94(suppl 1, 4): S181, Abstract P-304.
- 11. Чернуха Г.Е. Современные прогестагены в лечении эндометриоза (обзор международных исследований). Проблемы репродукции, 2012, 4: 68-71.
- 12. Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, Kusuki I, Mita S, Shimizu Y, Mizuguchi K, Kitawaki J. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2

- expression and prostaglandin E 2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. Fertil. Steril., 2012, 97(2): 477-482.
- 13. Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. Gynecol. Endocrinol., 2014, 3590, 9: 1-5.
- 14. G R Attia, K Zeitoun, D Edwards, A Johns, B R Carr, and S E. Bulun, Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, 85(8): 2897-2902.
- 15. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, Hayashi M, Yuguchi H, Yamashita Y, Okuda K, Ohmichi M. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. J. Ovarian Res., 2012, 5(1): 31.
- 16. Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, Facchinetti F, McKinnon BD. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. Gvnecol. Endocrinol., 2017, 0(0): 1-4.
- 17. Grandi G, Mueller M, Bersinger N, Papadia A, Nirgianakis K, Cagnacci A, McKinnon B. Progestin suppressed inflammation and cell viability of tumor necrosis factor-q-stimulated endometriotic stromal cells, Am. J. Reprod. Immunol., 2016, 76(4): 292-298.
- 18. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. Inflamm. Res., 2016. 65(3): 183-192.
- 19. Nirgianakis K, Grandi G, McKinnon B, Bersinger N, Cagnacci A, Mueller M. Dienogest mediates midkine suppression in endometriosis. Hum. Reprod., 2016, 31(9): 1981-1986.
- 20. Choi J, Jo M, Lee E, Lee DY, Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. Fertil. Steril., 2015, 104(3): 655-664.
- 21. Saito F, Tashiro H, Yamaguchi M, Honda R, Ohba T, Suzuki A, Katabuchi H. Development of a mouse model for testing therapeutic agents: The anticancer effect of dienogest on endometrial neoplasms. Gynecol. Endocrinol., 2016, 32(5): 403-407.

- 22. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, İsaka K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis, J. Obstet. Gynaecol. Res., 2016, 42(9): 1152-1158
- 23. Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, Kanno K, Shirane A, Yanai S, Nakajima S, Ebisawa K, Ota Y, Andou M. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis, Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2017, 216: 51-55.
- 24. Maiorana A, Incandela D, Parazzini F, Alio W, Mercurio A, Giambanco L, Alio L. Efficacy of dienogest in improving pain in women with endometriosis: a 12-month single-center experience. Arch. Gynecol. Obstet., 2017.
- 25. Park SY, Kim SH, Chae HD, Kim C-H, Kang BM. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months, Clin. Exp. Reprod. Med., 2016, 43(4): 215.
- 26. Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, Otake A, Sasamoto N, Miyoshi Y, Shioji M, Yamamoto Y, Fujitani M. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. Gynecol. Endocrinol., 2016, 32(8): 646-649.
- 27. Kim SA, Um MJ, Kim HK, Kim SJ, Moon SJ, Jung H. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. Obstet. Gynecol. Sci., 2016, 59(6): 506-511.
- 28. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.Г., Ибрагимова Д.М., Нуруллин Р.Ф. Опыт применения Визанны у пациенток с диагностированным эндометриозом. Проблемы репродукции, 2014, 33-35.
- 29. Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф. Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза. Фарматека, 2013, 3: 48-51.
- 30. García Uranga-Romano A, Hernández-Valencia J, Zárate M, Basavilvazo-Rodríguez MA. Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness. Rev Med Inst Mex Seguro Soc., 2017, 55(4)