ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄНОГЕСТУ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ*

ОГЛЯД ОПИСОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ ТА КОМЕНТАРІ ЕКСПЕРТІВ

ALLY MURJI
д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології, лікарня Маунт-Сінай, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада

KUTAY BIBEROĞLU
професор, Приватний центр екстракорпорального запліднення Анкари, Анкара, Туреччина

JINHUA LENG
лікарня Пекінського медичного коледжу, Пекін, Китай

та інші автори

Контакти:
Ally Murji
Department of Obstetrics and Gynecology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
email: ally.murji@sinaihealthsystem.ca

ВСТУП

Ендометріоз визначається як наявність поза маткою тканини, що нагадує ендометрій [1–3] і викликає запалення та біль, внаслідок чого утворюються рубцева тканина і спайки [3]. Однак точна частота захворювання невідома через неправильну або несвоєчасну діагностику та безсимптомний перебіг захворювання в деяких випадках [2, 4, 5]. За оцінками, ендометріоз вражає до 10% жінок репродуктивного віку [5] і до 50% жінок із субфертильністю [6]. Визначальним симптомом ендометріозу вважається біль, який може включати дисменорею, нециклічний тазовий біль та/або диспареунію [2, 7]. Ендометріоз може виснажувати жінку фізично та емоційно, тим самим значно знижуючи якість її життя [8–11].

Незважаючи на те, що в керівництвах та методологічних рекомендаціях щодо ендометріозу є суттєві відмінності, багато настановчих документів сходяться на думці, що цей хронічний стан вимагає тривалого медикаментозного лікування, незважаючи на можливість хірургічного втручання [1, 2, 12–14]. Основною метою лікування ендометріозу є терапія симптомів [1, 15]. Відтак, діагностика повинна ґрунтуватися на клінічних симптомах, а подальше емпіричне лікування гормональними методами рекомендується жінкам із симптомами, які виникли внаслідок ендометріозу [2, 12]. Як гормональну терапію першої лінії для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, рекомендується застосовувати прогестини, які мають переваги порівняно з іншими способами лікування [16]. Дієногест у дозі 2 мг/доба – прогестин четвертого покоління, вперше погоджений в Європейському Союзі як препарат для лікування ендометріозу в 2009 р. [17–20]. Дієногест зв'язується з рецепторами прогестерону і при постійному прийомі інгібує системну секрецію гонадотропіну, здійснюючи місцевий антипроліферативний та протизапальний вплив на ендометріоїдні вогнища [17, 21–23]. Саме ці антипроліферативні та антиангіогенні властивості відрізняють дієногест від інших прогестинів цього ж класу [20, 23].

Враховуючи хронічний характер захворювання, медикаментозне лікування ендометріозу потребує збалансування клінічної ефективності та зменшення симптомів із прийнятним довгостроковим профілем безпеки [15]. Ця стаття представляє експертний огляд доказів щодо застосування дієногесту при довготривалому лікуванні ендометріозу, включаючи ефективність, профіль безпеки і використання при лікуванні спеціальних популяцій пацієнток, а також рекомендації щодо його застосування в клінічній практиці.

МЕТОДИ

Це описовий огляд, для якого були використані статті з бази даних PubMed, присвячені використанню дієногесту при ендометріозі й опубліковані в період з 2007 по 2019 рік. Експерти відібрали публікації на підставі: а) факторів, які вони вважали важливими для клінічної тактики лікування ендометріозу, таких як ефективність і безпека, б) власного клінічного досвіду.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ ЕНДОМЕТРІОЗУ ДІЄНОГЕСТОМ

Стандартного визначення «довготривалості» лікування ендометріозу не існує, і застосування дієногесту у дозі 2 мг/доба було затверджено Програмою клінічного розвитку, яка включала дослідження тривалістю до 15 місяців [24–28]. Було проведено декілька інтервенційних досліджень з вивчення тривалості лікування понад 15 місяців, і низкою з них отримані підтверджуючі докази на користь довгострокового лікування дієногестом (табл. 1) [1–13]. Результати цих досліджень свідчать, що прийом 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 [19, 29–37].

Було проведено низку проспективних спостережних досліджень з вивчення довготривалого лікування дієногестом у дозі 2 мг/доба у жінок із ендометріозом, включаючи дослідження VIPOS та ENVISIOeN [38, 39]. VIPOS – постмаркетингове дослідження, проведене в шести європейських країнах з метою оцінки безпеки дієногесту та інших гормональних методів лікування ендометріозу. Загалом у дослідженні до 7 років спостерігали за 27 740 жінками (NCT01266421). ENVISIOeN – багатоцентрове дослідження з оцінки ефективності дієногесту в поліпшенні якості життя за участю більш ніж 800 жінок і тривалістю понад 2 роки (NCT02425462). Очікується, що результа-

* Скорочений переклад статті, опублікованої в Current Medical Research and Opinion 31.03.2020; DOI: 10.1080/03007995.2020.1744120

Таблиця 1. Дослідження ефективності та безпеки дієногесту при його застосуванні тривалістю ≥ 1 рік

Дослідження	Тривалість, міс	Результати	Лікування	Популяція	Основні результати при застосуванні дієногесту в дозі 2 мг/доба
Del Forno et al. [36]	12	Біль, розмір ендометріоми, переносимість	Дієногест 2 мг/доба тривалістю до 12 міс	• Ретроспективний аналіз медичних карт 135 жінок із симптоматичним ендометріозом • Середній вік: 37 років (група дієногесту), 36 років (група ацетату норетиндрону)	• Біль: кращі результати щодо дисменореї, хронічного тазового болю та диспареунії при прийомі дієногесту проти ацетату норетиндрону при 6- та 12-місячному лікуванні • Розмір ендометріоми: зменшення на 2,51 мм за 6 міс та на 6,54 мм за 12 міс лікування • Лікування через побічні ефекти не припинялось
Paulo Leonardo-Pinto et al. [19]	12	Біль, сексуальна функція	Дієногест 2 мг/доба упродовж 12 міс післяопераційно	• Проспективне когортне дослідження • 30 жінок із глибоким інфільтративним ендометріозом і скаргами на тяжку диспареунію • Середній вік: 36,1 років	• Біль: значне зменшення тазового болю ($p = 0,0007$), дисменореї ($p < 0,0001$), диспареунії ($p = 0,0093$) після 12-місячного лікування • Значне покращання сексуальної функції після 12-місячного лікування ($p = 0,0023$) • Лікування через побічні ефекти не припинялось
Lee et al. [35]	13,3	Біль, розмір рецидивуючої ендометріоми	Дієногест 2 мг/доба післяопераційно	• Ретроспективне когортне дослідження • 121 жінка з клінічним діагнозом рецидивуючого ендометріозу • Середній вік: 34,8 років • Розмір ендометріоми: проаналізовано 105 ендометріом у 88 пацієнток	• Біль: значне зниження середніх значень візуально-аналогової шкали (ВАШ) від початкового рівня через 24 та 48 тижнів після лікування • Розмір ендометріоми: значне зменшення середнього загального розміру від вихідного рівня після 12-місячного лікування; з 3,77 до 2,04 мм
Petraglia et al. [25]	15	Біль, кровотеча, безпечність	Дієногест 2 мг/доба тривалістю до 65 тижнів	• Відкрите проспективне продовження дослідження після 12-тижневого плацебо-контрольованого дослідження • 152 жінки віком 18–45 років • 135 пацієнток, які закінчили лікування тривалістю ≥ 52 тижні	• Тазовий біль: зниження середнього загального показника ВАШ на 43,2 мм за 65 тижнів лікування (плацебо-контрольоване + розширене дослідження; $p < 0,001$) • Менструальні кровотечі: відсутність кровотеч у 23,5% жінок під час лікування та зменшення категорії «важкі кровотечі» у розширеному дослідженні на 9,8% • Прийнятний профіль безпеки
Strowitzki et al. [41]	15	Аналіз безпеки та переносимості	Дієногест 2 мг/доба тривалістю до 12—65 тижнів	• Об'єднаний аналіз чотирьох досліджень у найважливіших європейських навчальних програмах • 332 жінки з ендометріозом віком 16–47 років • Середній вік групи прийому дієногесту: 30,9 років • 152 пацієнтки закінчили лікування тривалістю ≥ 52 тижні	• Зазвичай легка/помірна інтенсивність побічних явищ, передчасне припинення дослідження у 4,5% жінок • Добре переноситься тип кровотечі, пов'язаний із лікуванням; 0,6% жінок повідомили про випадки кровотечі як основну причину передчасного припинення дослідження
Lee et al. [29]	16,8	Рецидиви ендометріоми, біль, аменорея	Дієногест 2 мг/доба протягом ≥ 48 тижнів післяопераційно	• Ретроспективний аналіз медичних карт • 514 жінок із ендометріозом віком 20-49 років • Середній вік: 33,9 років • Середня тривалість лікування дієногестом склала 67,4 тижні; повний курс лікування завершили 305 пацієнток	• Рецидиви ендометріоми: у 9 (1,8%) жінок за період понад 41 місяць • Біль: зниження середнього показника ВАШ на 3,3 мм та 2,3 мм на 72 та 96 тижні відповідно • Аменорея: найпоширеніший побічний ефект, зареєстрований у 66,2% жінок
Park et al. [30]	16,8	Розмір та рецидиви ендометріоми, біль, мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ)	Дієногест 2 мг/доба протягом ≥ 12 міс післяопераційно	• Ретроспективний аналіз медичних карт • 188 жінок з ендометріозом віком 17-48 років • Середній вік: 32,6 років • 188 пацієнток закінчили діагностичне лікування на 52 тижні	• Розмір ендометріоми: значне зменшення загального діаметра за 12 міс порівняно з вихідним значенням як при односторонній ($n = 40$), так і при двосторонній ($n = 19$) ендометріомі (-10,1 і -31,4 мм відповідно), а також при односторонній ($n = 24$) та двосторонній ($n = 11$) ендометріомі за 18 місяців проти 12 місяців ($n = 35$) (відповідно -5,8 та -9,2 мм) ($p < 0,01$ для всіх) • Рецидиви ендометріоми: один випадок (для медіани 17 місяців, $n = 1/114$) • Біль: середній показник ВАШ знизився на 33,5 мм після 12 місяців лікування ($n = 34$) ($p < 0,01$)
Seo et al. [49]	18,6	МЩКТ, біль	Дієногест 2 мг/доба протягом ≥ 12 міс післяопераційно	• Проспективне когортне дослідження • 60 жінок із ендометріозом • Середній вік: 30,5 років • 60 пацієнток пройшли курс лікування тривалістю ≥ 52 тижні	• Біль: значне зниження показників ВАШ за 12 місяців порівняно з вихідним рівнем (-5,5 мм)
Sugimoto et al. [31]	20	Розмір ендометріоми, безпека	Дієногест 2 мг/доба	• Ретроспективний аналіз медичних карт • 75 жінок з ендометріозом • Середній вік: 42,5 років • 75 пацієнток закінчили лікування тривалістю ≥ 52 тижні	• Розмір ендометріоми: зменшення середнього найбільшого діаметра від початкового розміру приблизно до 30% за 12 міс, до 50% – за 18 міс та < 30% – через 24 міс • Тривале лікування виявилося безпечним

Таблиця 1. Дослідження ефективності та безпеки дієногесту при його застосуванні тривалістю ≥ 1 рік (продовження)

Дослідження	Тривалість, міс	Результати	Лікування	Популяція	Основні результати при застосуванні дієногесту в дозі 2 мг/доба
Morelli et al. [32]	24	Рецидиви	Дієногест + естрадіол або внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) післяопераційно	• Ретроспективний аналіз медичних карт • 92 жінки, які перенесли лапароскопічну консервативну операцію з приводу ендометріозу • Середній вік: 33,42 років (група дієногесту) та 32,36 років (група ЛНГ-ВМС) • 48 пацієнток закінчили діагностичне лікування на 52 тижні	• Рецидиви: у 13,6% пацієнток через 12 міс і до 20,5% через 24 міс (n = 92)
Caruso et al. [37]	24	Біль, сексуальне життя та функції, якість життя	Дієногест 2 мг/доба	• Проспективне дослідження • 92 жінки з ендометріозом • Середній вік: 29,4 років (група дієногесту) та 27,4 років (контрольна група)	• Біль: зменшення дисменореї на 50,3%, 74,5%, 87,2%, 94,6% та 95,5% через 3, 6, 12, 18 та 24 міс спостереження порівняно з вихідним значенням. Зниження диспареунії на 74,4% при спостереженні на 24-му місяці порівняно з вихідним значенням ($p < 0,001$) • Якість життя: покращення фізичної і соціальної функції, зменшення болю в тілі, покращення загального стану здоров'я, життєвого тонусу, психічного здоров'я, емоційного стану на 24-му місяці порівняно з вихідним станом ($p < 0,001$) та значне покращення всіх параметрів, крім життєвої сили та психічного здоров'я, через 3 місяці ($p < 0,01$) • Сексуальна активність: покращення якості з 6-го до 24-го місяців спостереження ($p < 0,001$) та щомісячної частоти сексуальної активності порівняно з початковим рівнем до кінця дослідження ($p < 0,001$)
Chandra et al. [33]	30,2	Рецидиви ендометріоми, безпека	Дієногест 2 мг/доба післяопераційно	• Ретроспективний аналіз медичних карт • 203 жінки, які перенесли лапароскопічну або робототехнічну операцію з приводу ендометріоми яєчників • Середній вік: 34,1 років • 182 пацієнтки отримували лікування постійно протягом 12 ± 7,1 міс	• Рецидиви ендометріоми: у 3 (1,5%) пацієнток в середньому за період спостереження 5,7 міс від останнього прийому дієногесту до рецидиву • Переносимий і безпечний для тривалого застосування
Römer 2018 [34]	60	Біль, рецидиви симптомів, безпека	Дієногест 2 мг/доба протягом 5 років	• Ретроспективний аналіз в одному центрі • 37 жінок із ендометріозом • Середній вік: 39,0 років • 22 жінки після лапароскопії, 15 жінок, які отримували медикаментозне лікування без операції • 37 пацієнток закінчили лікування тривалістю ≥ 52 тижні	• Біль: середнє зниження показника ВАШ до -60 мм на 12-му і 24-му місяці; до -50 мм на 36, 48 та 60 місяці • Безпека: продовження тривалої терапії дієногестом у повсякденній практиці було вивчено додатково, рекомендовані щорічні перевірки його безпечності

ти цих великих досліджень сформують подальші уявлення про застосування тривалого лікування дієногестом у дозі 2 мг/доба.

Встановлено, що лікування 54 жінок дієногестом у дозі 2 мг/доба тривалістю до 24 місяців асоціювалося зі значним покращенням фізичних, психічних, соціальних, емоційних і загальних показників здоров'я порівняно з вихідними значеннями [37]. Аналогічним чином було зафіксовано значне поліпшення категорій якості життя в 63 жінок, які отримували комбінований оральний контрацептив (КОК) із 2 мг/30 мкг етинілестрадіолу в безперервному режимі протягом 6 місяців [40]. Значне покращення статевої функції та щомісячної частоти статевого акту також спостерігалося після лікування дієногестом 2 мг/доба, при цьому поліпшення відзначалося вже через 6 місяців після початку лікування [37].

ЗАГАЛЬНИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ ЕНДОМЕТРІОЗУ ДІЄНОГЕСТОМ

Загальний профіль безпеки дієногесту свідчить про те, що він добре переноситься пацієнтками з ендометріозом. У підсумковому аналізі чотирьох клінічних досліджень відзначений сприятливий профіль безпеки дієногесту в дозі 2 мг/доба тривалістю до 65 тижнів. Найпоширенішими побічними ефектами були головний біль, дискомфорт у молочних залозах (МЗ), 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 [41]. Застосування дієногесту протягом 5 років також продемонструвало сприятливий профіль безпеки та переносимості [29–34].

Здоров'я кісток

Підтримка здоров'я кісток є важливою умовою для довготривалого лікування ендометріозу, особливо в дівчат-підлітків, враховуючи, що лікування може включати пригнічення рівня естрогену поза запропонованим терапевтичним вікном (20–60 пг/мл) [34, 42, 43]. Агоністи гонадотропін-рилізинг гормону ефективні для полегшення болю, пов'язаного з ендометріозом [2], однак викликають гіпоестрогенний стан, що без застосування терапії «прикриття» призводить до зниження МЩКТ на 4–6% після 24 тижнів лікування [44, 45]. Застосування депо медроксипрогестерону ацетату так само

пов'язане з втратою МЩКТ, хоча дані досліджень свідчать про те, що МЩКТ відновлюється після його відміни [46].

Лікування дієногестом у дозі 2 мг/доба було пов'язане з помірним пригніченням естрогену, але рівні останнього залишались в межах терапевтичного вікна [34, 47]. Існує обмежене підтвердження впливу дієногесту в згаданій дозі на МЩКТ в пацієнток із ендометріозом, а невеликі зниження МЩКТ на 0,5–2,7% у поперековому відділі хребта через 1 рік спостерігаються у 20–75% пацієнток досліджуваних груп [24, 30, 48, 49]. Кілька досліджень [24, 30, 48, 49] повідомили про зміни рівня МЩКТ (табл. 2), проте недостатньо зрозуміло, чому в деяких жінок МЩКТ зменшується, а в інших – ні. В одному дослідженні було показано, що втрата МЩКТ настає значною мірою протягом перших 6 місяців лікування дієногестом, з деяким подальшим зниженням до 1 року і наступною стабілізацією [49]. Показано, що після припинення лікування рівень МЩКТ частково відновлюється через 6 місяців [24].

Клінічна значущість спостережуваного зменшення МЩКТ при прийомі 2 мг дієногесту жінками з ендометріозом залишається незрозумілою і може бути пов'язана, принаймні частково, з обмеженням МЩКТ як сурогатного маркера остеопорозу, оскільки цей показник є кількісним, а не якісним [50]. Національний фонд остеопорозу (National Osteoporosis Foundation) стверджує, що зміна щільності кісток часто є меншою, ніж похибка вимірювання більшості методів двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) [51]. Помилки у вимірюванні МЩКТ добре вивчені і включають відмінності в еталонних сукупностях та варіації методів обчислення, які можуть впливати на оцінку значень T- і Z-показників. Незважаючи на спроби стандартизації цих значень, залишаються неузгодженості і в межах способів оцінки МЩКТ, які створюють проблеми при інтерпретації результатів. Як наслідок, існує багато можливих значень T- та Z-показників для будь-якого заданого значення МЩКТ, зі значно більшою різницею Z-показника, який зазвичай коригується за такими характеристиками, як вік, етнічна приналежність, а іноді – за розміром кісток чи кістковим віком [52]. Крім того, згідно із заявою Цільової групи з профілактичних послуг США (US Preventive Services Task Force), мінімальний інтервал для скринінгу МЩКТ, необхідний для виявлення можливої втрати кісткової щільності через помилку точності методології, складає 2 роки [53]. Для покращення прогнозування ризику руйнування кісткової тканини можуть знадобитися навіть довші інтервали [53, 54], що підтверджено канадським дослідженням [55]. Аналогічно, Американський коледж профілактичної медицини (American College of Preventive Medicine) рекомендує проводити скринінг на остеопороз не частіше, ніж раз на 2 роки [50]. Таким чином, інтервали скринінгу МЩКТ, які використовуються в клінічних випробуваннях, можуть бути занадто короткими, щоб виявити можливу втрату кісткової щільності, яка може бути наслідком лікування.

Наявні дані свідчать про те, що зміни МЩКТ не повинні перешкоджати тривалому застосуванню дієногесту в жінок із ендометріозом. Однак необхідне подальше вивчення невирішених питань, включаючи вплив дієногесту на МЩКТ після першого року лікування, а також клінічне значення зниження МЩКТ в пацієнток у пременопаузі та дівчаток-підлітків. Слід враховувати міжнародні керівництва [56] і рекомендації, наведені в інструкції до препарату [17], в контексті визначення загального стану здоров'я кісткової системи жінки. Також необхідно брати до уваги фактори ризику розвитку остеопорозу і обговорювати з пацієнтками такі аспекти, як споживання кальцію і вітаміну D (хоча наразі немає жодних доказів, які свідчили б про необхідність додаткового спостереження або вживання харчових добавок при лікуванні дієногестом) [17]. Крім того, клінічну значущість рівня МЩКТ слід оцінювати в контексті загальновідомих обмежень оцінки кісткової щільності.

Таблиця 2. Результат впливу терапії дієногестом на МЩКТ поперекового відділу хребта під час досліджень

Дослідження	Країна	n	Середній вік, роки	Показник МЩКТ та тривалість лікування	Відхилення МЩКТ від вихідного рівня	Примітки
Momoeda et al. [48]	Японія	135	34,1	• 6 місяців • 1 рік • Середня тривалість лікування 341,5 днів	6 міс = -1,6 ± 2,4% 1 рік = -1,7 ± 2,2%	• Зниження МЩКТ спостерігається на 24 тижні, без кумулятивного збільшення до 48 тижнів
Seo et al. [49]	Корея	60	30,5	• 6 місяців • 1 рік • Середня тривалість лікування 18,6 міс	6 міс = -2,2 ± 4,5% 1 рік = -2,7 ± 5,4% 2 роки = не повідомляється	• За 12 міс порівняно з початковим показником значно знизилась МЩКТ у поперековому відділі хребта (-2,7%) та у шийці стегнової кістки (-2,8%) при лікуванні дієногестом (p = 0,001 для обох категорій) • У 75% пацієнток спостерігалося зниження МЩКТ за 1 рік (n = 60) • МЩКТ після 2 років лікування суттєво не відрізнялась від показника МЩКТ протягом 1 року терапії (n = 24)
Ebert et al. [24] (VISADO)	Європа	103	15,4	• 1 рік • Середня тривалість лікування не повідомляється	-1,2 ± 2,3%	• У 70,9% пацієнток середня зміна рівня МЩКТ склала -2,3%, але більшість пацієнток досягли часткового одужання через 6 міс після закінчення лікування (-0,6%)
Park et al. [30]	Корея	50	32,6	• Пацієнтки, які отримували лікування понад 18 міс • Середня тривалість лікування 17 міс	20% пацієнток мали нижчий рівень МЩКТ, ніж очікувалося	Дані недоступні

ISSN 2309-4117

Здоров'я молочних залоз

Жінки з ендометріозом можуть бути стурбовані можливим збільшенням ризику раку молочних залоз (РМЗ) в результаті гормонотерапії [57]. Хоча докази клінічного впливу дієногесту на тканини МЗ обмежені, серйозних побічних явищ, пов'язаних із патологією МЗ, в програмі клінічного розвитку не зафіксовано [41]. Дискомфорт у грудях є найчастішим пов'язаним із МЗ побічним ефектом, який може асоціюватися з лікуванням у клінічних випробуваннях [17, 41]. Пілотне дослідження, що вивчало вплив високих доз дієногесту (20 мг/доба протягом 24 тижнів) на тканини МЗ у жінок із ендометріозом, не виявило його негативної дії на МЗ, товщину жирового шару на межі ареоли та діаметр протоків [58].

Взаємозв'язок КОК та прогестинів і РМЗ є суперечливим і переважно ґрунтується на епідеміологічних дослідженнях населення [59–62]. Було показано, що ризик РМЗ для різних КОК є подібним, а отримані результати для різних препаратів, які містять лише прогестини, були непослідовними [57]. Крім того, в моделі на мишах дієногест продемонстрував потужну протиракову активність при гормонозалежних ракових захворюваннях у двох клітинних лініях, отриманих від раку ендометрія людини, і в одній клітинній лінії від РМЗ людини, коли інші прогестини не виявляли жодної реакції або були ефективними лише при дозах, більших за дозу дієногесту [63]. Також була продемонстрована антиангіогенна активність дієногесту, що свідчить про його можливу протипухлинну дію в тваринних моделях на гормонозалежні ксенотрансплантати раку людини, такі як рак ендометрія та МЗ [64]. Отже, наразі немає прямих доказів, які вказували б на додатковий ризик РМЗ у людей при лікуванні дієногестом; даний ризик, ймовірно, буде подібним ризику для інших прогестинів.

Рекомендації експертів

- Тривале лікування ендометріозу дієногестом у дозі 2 мг/доба (> 15 місяців) повинно тривати стільки часу, скільки потрібно окремій жінці (наприклад, до настання вагітності, рецидиву захворювання або виникнення побічних ефектів), виходячи з місцевих інструкцій до застосування.
- Ефективність дієногесту в дозі 2 мг/доба слід оцінювати насамперед за його впливом на біль та якість життя жінки. Інші важливі фактори для розгляду – це вплив лікування на менструальну кровотечу, зменшення розміру ендометріоїдного вогнища, збереження фертильності та можливість відтермінувати чи уникнути оперативного втручання.
- Відмічається невелике зниження рівня МЩКТ при лікуванні дієногестом тривалістю до 52 тижнів; однак кумулятивного зниження МЩКТ не спостерігається, і є дані про часткове відновлення МЩКТ після припинення лікування [24, 48].
- Клінічна значущість зниження МЩКТ, що спостерігається при лікуванні дієногестом, наразі невідома.
- Немає жодних доказів, які припускали б необхідність додаткового контролю або прийому харчових добавок для здоров'я кісток при лікуванні дієногестом.
- Немає жодних доказів, які свідчили б про підвищений ризик перелому в подальшому житті.
- Зміни МЩКТ не повинні перешкоджати тривалому лікуванню дієногестом, але пацієнтку слід поінформувати про ризики зниження МЩКТ, особливо якщо вона має схильність до остеопорозу через такі фактори, як хронічний прийом стероїдів, переломи в анамнезі, куріння та умови для мальабсорбції (наприклад, запальні захворювання кишечника).
- Слід обговорити з пацієнтками зміну способу життя з наступними пропозиціями: (а) добавки кальцію та вітаміну D, (б) фізичні вправи, (в) відмова від куріння, (г) уникнення надмірного вживання алкоголю.
- Що стосується ризику раку, жінок, які приймають дієногест, не потрібно додатково лікувати або контролювати порівняно з іншими жінками. Таким пацієнткам слід надати відповідні консультації та провести відповідне опитування. Слід контролювати масу яєчників та лікувати пацієнток відповідно до наявних рекомендацій, метою яких є мінімізація захворюваності в результаті консервативного лікування, застосування лапароскопічних методів [65].

ПОРІВНЯННЯ КОК ТА ДІЄНОГЕСТУ

Комбіновані гормональні контрацептиви, включаючи КОК, відносно недорогі та мають чітко встановлений профіль безпеки. Хоча є певні докази того, що КОК можуть бути ефективними при дисменореї, їх «off-label» застосування (тобто при станах, не зазначених в інструкції до препарату) в лікуванні ендометріозу значною мірою ґрунтується на даних неконтрольованих досліджень [16, 66, 67]. Ґрунтовні клінічні дослідження, що підтверджують ефективність КОК при такому симптомі ендометріозу, як біль, відсутні [16, 68]. Нещодавній Кокранівський огляд показав, що, виходячи з обмежених доказів та високого ризику упереджень, недостатньо даних для висновку щодо ефективності КОК у порівнянні з плацебо або з іншими медикаментозними методами лікування [68]. Крім того, обґрунтування «off-label» застосування КОК поставлено під сумнів, оскільки вони забезпечують вищу за фізіологічну дозу естрогену, яка підтримує наявний естрогено-прогестероновий дисбаланс і може стимулювати захворювання [69]. Застосування КОК у клінічній практиці обмежене і медичними протипоказаннями [16].

Також встановлений зв'язок між попереднім застосуванням оральних контрацептивів (ОК) з приводу важкої первинної дисменореї та хірургічним підтвердженням ендометріозу, особливо глибокого інфільтративного ендометріозу (ГІЕ) (70). І навпаки, за даними мета-аналізу, між поточним застосуванням ОК та ендометріозом не виявляється такої асоціації (71).

Як наслідок, деякі фахівці припускають, що прогестини слід застосовувати як першу лінію терапії при ендометріозі [16, 69]; це рекомендується і деякими настановами з клінічної практики [2, 13].

На відміну від КОК, дієногест у дозі 2 мг/доба не розроблявся як контрацептивний засіб (для запобігання вагітності під час лікування дієногестом рекомендується застосовувати бар'єрну контрацепцію), хоча в ранніх клінічних випробуваннях було продемонстровано, що він пригнічує овуляцію [17, 72]. Численні дослідження показали, що ВМС або імплантати, що вивільняють прогестин, зменшують тазовий

біль, дисменорею та покращують якість життя жінок із хірургічно підтвердженим ендометріозом [66, 73].

Рекомендації експертів

- Наявні дані підтверджують ефективність КОК у зменшенні дисменореї в жінок із ендометріозом, але не у зменшенні інших типових больових симптомів (наприклад, диспареунії, нециклічного тазового болю).
- КОК, що містять естроген (етинілестрадіол або естрадіол) та прогестиновий компонент, мають додаткові протипоказання і побічні ефекти порівняно з препаратами, що містять лише прогестини, наприклад, дієногест [16]. Попереднє застосування ОК при дисменореї асоційоване з подальшим виявленням ендометріозу, особливо ГІЕ [70].
- Обґрунтування та докази застосування ОК при лікуванні ендометріозу обмежені. Прогестини (включаючи дієногест) можуть бути кращим варіантом першої лінії терапії з меншою кількістю протипоказань порівняно з КОК [16].
- Наявні дані підтверджують ефективність дієногесту в дозі 2 мг/доба для зменшення декількох типів болю, пов'язаного з ендометріозом, включаючи тазовий біль, дисменорею, диспареунію, дизурію та дисхезію.
- Роль дієногесту в дозі 2 мг/доба у менеджменті фертильності потребує подальшого дослідження.

МЕНЕДЖМЕНТ НЕРЕГУЛЯРНИХ КРОВОТЕЧ

Лікування дієногестом у дозі 2 мг/доба, як і іншими гестагенами, обумовлює регресію ендометрія та зменшує нерегулярні кровотечі [22]. Кровотечі протягом перших кількох місяців можуть бути постійними, зазвичай вони тривають 8–10 днів зі зменшенням інтенсивності та частоти з часом [28, 41, 47, 74]. Крім того, при тривалому лікуванні дієногестом можуть виникати кров'янисті виділення [17]. Хоча потенційний вплив нерегулярних кровотеч на комплаєнс з боку пацієнтки щодо прийому 2 мг дієногесту є визнаною проблемою, у клінічних випробуваннях лікування з цієї причини припинили менше 1% пацієнток [41, 74]. Враховуючи те, що нерегулярні кровотечі в перші 3 місяці лікування виникають у 20% пацієнток, рекомендується проконсультувати жінок з цього питання [41], а також регулярно спостерігати їх та підтримувати.

Аномальні маткові кровотечі можуть вимагати проведення трансвагінального УЗД та фізичної і лабораторної оцінки, включаючи з'ясування статевого анамнезу та скринінгу на інфекції, що передаються статевим шляхом, наприклад, хламідіоз [75, 76].

Рекомендації експертів

- Перед початком лікування необхідно пояснити пацієнткам, що їм слід очікувати зміни характеру кровотечі.
- Жінок слід запевнити, що кровотеча, яка виникла при застосуванні дієногесту в дозі 2 мг/доба, не є ознакою недостатньої ефективності препарату чи рецидиву захворювання.
- Під час лікування дієногестом у дозі 2 мг/доба можуть спостерігатися два різних порушення характеру кровотечі: початкова кровотеча протягом перших кількох місяців та кровотеча/кров'янисті виділення при тривалішому застосуванні препарату.
- Початкова кровотеча може бути постійною і зазвичай триває 8–10 днів. Терапевтична схема, що включає лікування гонадотропін-рилізинг гормоном з подальшою тривалою терапією дієногестом може зменшити початкову нерегулярну кровотечу [77]. Прийом 2 мг дієногесту при настанні менструації також може зменшити початкову кровотечу.
- Кровотечі, що виникають під час тривалого лікування, зазвичай є кров'янистими виділеннями. Якщо товщина ендометрія за даними УЗД є малою, для забезпечення відновлення атрофованого ендометрія можна зробити 5–7-денну перерву в лікуванні або короткочасно (упродовж 5–7 днів) застосувати 1 мг естрадіолу перорально чи трансдермально.
- Поява аномальних маткових кровотеч потребує проведення подальшого дослідження, наприклад, УЗД.

o Персистенція аномальних маткових кровотеч потребує дослідження на наявність іншої патології матки, крім ендометріозу.

- Рекомендується з'ясувати статевий анамнез та виконати обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом.

ЗАПОБІГАННЯ РЕЦИДИВУ ЕНДОМЕТРІОЗУ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Ендометріоз – це хронічне захворювання, що потребує тривалого лікування з максимальним застосуванням фармакотерапії з метою уникнення повторних хірургічних процедур [78]. Рецидив симптомів, пов'язаних із ендометріозом, часто спостерігається навіть після успішного хірургічного втручання [79, 80], тому для тривалої профілактики рецидивів рекомендоване медикаментозне лікування [2]. Кілька досліджень підтримують застосування тривалого лікування дієногестом з метою профілактики рецидивів [29, 30, 33, 81–87], а зменшення розміру рецидивуючої ендометріоми [30] спостерігається протягом 5 років після операції (табл. 3) [29, 30, 33, 81–85]. У ретроспективному когортному дослідженні за участю 568 жінок із ендометріомою частота кумулятивних рецидивів захворювання через 5 років після хірургічної операції становила 69% серед пацієнток, які не отримували медикаментозного лікування, порівняно з 4% жінок, які приймали 2 мг дієногесту [81]. Крім того, в ретроспективному огляді 55,5% жінок, які припинили лікування ОК, мали післяопераційний рецидив ендометріоми яєчників, порівняно з відсутністю рецидивів (0%) у тих, хто отримував постійне лікування дієногестом [82]. Дані, що дозволяють припустити ефективність КОК для зменшення частоти рецидивів після хірургічного втручання, обмежені [16, 88].

Рекомендації експертів

- Безсимптомні ендометріоми яєчників слід контролювати, але вони не потребують медикаментозного або хірургічного лікування. Якщо ендометріома велика і є ризик її розриву, слід розглянути необхідність хірургічного втручання.
- Хірургічне втручання слід розглядати у випадках атипових знахідок за даними УЗД.
- Больові кісти яєчника діаметром 3–4 см слід лікувати хірургічно, згідно з відповідними клінічними рекомендаціями [2].
- Медикаментозне лікування може бути призначене для зменшення симптомів в період очікування операції.

ISSN 2309-4117

Таблиця 3. Дані, що підтверджують ефективність дієногесту для профілактики постхірургічного рецидиву ендометріозу

Дослідження	Тривалість прийому дієногесту	Тривалість спостереження	Рецидиви	Больові симптоми
Takaesu et al. [85]	6 міс	24 міс	4/54	Дані недоступні
Park et al. [30]	17 (12–32) міс	18 міс	1/114	Зменшення болю у 72,6% пацієнток
Ouchi et al. [82]	13,28 ± 4,85 міс	13,3 ± 4,9 міс	0/7	Дані недоступні
Lee et al. [29]	72,2 ± 5,2 тижнів (діапазон 48–164)	41 міс	9/514	Зменшення болю у 82,2% пацієнток (61,6% – «покращення», 20,6% – «значне покращення»)
Chandra et al. [33]	12,0 ± 7,1 міс (діапазон 6–35)	30,2 ± 20,9 міс	3/203	Дані недоступні
Adachi et al. [83]	6–36 міс	24 міс	0/40	Покращення
Ota et al. [81]	–	61,2 ± 1,1 міс	4/151	Дані недоступні
Yamanaka et al. [84]	31 ± 17,6 міс	35 ± 17,6 міс	3/59	Симптоми ендометріозу після операції (ВАШ > 4) 4/59 (6,7%)
Усього	6–36 міс	13–61 міс	24/1142 (2,1%)	

- Медикаментозне лікування, включаючи 2 мг дієногесту, слід призначити після хірургічного втручання для запобігання рецидиву ендометріозу, якщо жінка не має бажання негайно завагітніти. Післяопераційне лікування дієногестом у дозі 2 мг/доба було ефективним для запобігання рецидиву симптомів ендометріозу та ендометріоми [29, 30, 33, 81–86].
- Показано, що тривале лікування дієногестом у дозі 2 мг/доба зменшує розмір ендометріоми, яка рецидивувала, що може свідчити про додаткову користь від застосування препарату [30].

ЛІКУВАННЯ СКЛАДНИХ ПАЦІЄНТОК

Наявні дані свідчать про ефективність дієногесту в дозі 2 мг/доба у лікуванні аденоміозу, ГІЕ та ендометріоми.

Аденоміоз

Аденоміоз – це естрогенозалежне захворювання, що характеризується ростом в міометрії матки ектопічної тканини, яка нагадує ендометрій. За даними досліджень, його частота складає приблизно 22–43% серед жінок із ендометріозом [89–91]. Консервативне хірургічне лікування аденоміозу пов'язане з високою швидкістю рецидивів у довгостроковій перспективі (38–49% через 2–3 роки після процедури); однак, як свідчать результати досліджень, одночасне медикаментозне лікування може знизити цю частоту рецидивів [92–95]. Крім того, під час хірургічних процедур існує високий ризик розвитку кровотечі через близькість поверхні міометрія до важливих артерій [94].

У жінок із міомою діаметром < 3 см керівництва рекомендують застосовувати спочатку ЛНГ-ВМС [96]. Якщо ж жінка надає перевагу альтернативному лікуванню, наявні дані свідчать про те, що дієногест є ефективним і добре переноситься при лікуванні больових симптомів у пацієнток із цим станом [89]. У рандомізованому дослідженні III фази за участю 67 жінок із аденоміозом лікування дієногестом було пов'язане зі значним зниженням показників ВАШ порівняно з плацебо (-58,4 ± 23,6 мм проти -20,6 ± 23,6 мм, p < 0,001) [89]. Рекомендується спостерігати за анемією пацієнток, особливо в дівчат молодшого віку [17, 97]. У довгостроковій перспективі застосування фармакотерапії є найкращим варіантом лікування аденоміозу, який допомагає уникнути хірургічних втручань і дозволяє пацієнткам за бажання завагітніти [98].

Глибокий інфільтраційний ендометріоз

ГІЕ – важка форма ендометріозу, яка виникає при залученні у процес очеревини та ураженні ділянок навколо матки. Вогнища ГІЕ часто поширюються на очеревину глибиною > 5 мм, глибина проникнення часто пов'язана з типом та вираженістю симптомів [99–101]. ГІЕ асоціюється з високою частотою тазового болю, а також безпліддям, дисменореєю та диспареунією [102]. Докази свідчать про ефективність лікування ГІЕ дієногестом: так, застосування 2 мг дієногесту протягом 12 міс у жінок із ГІЕ асоціювалося зі зменшенням низки больових симптомів, пов'язаних із ендометріозом, включаючи дисменорею, тазовий біль, диспареунію та біль у кишечнику [84, 103, 104]. В одному невеликому дослідженні лікування дієногестом у дозі 2 мг/доба після хірургічного втручання асоціювалося зі зменшенням болю, пов'язаного з ендометріозом, порівняно з відсутністю медикаментозного лікування [84]. Хірургічне втручання слід розглядати у випадках, що ускладнюються непрохідністю уретри, кишечника, нирок або свищами при ректовагінальному ендометріозі, оскільки ризик розвитку ускладнень є високим [2].

Супутні захворювання в пацієнток із ендометріозом

Симптоми ендометріозу часто впливають на психологічне та соціальне благополуччя, значно погіршуючи стосунки з партнером, сексуальність та психічне здоров'я пацієнток [105, 106]. Крім того, жінки, які страждають на ендометріоз, повідомляють про високий рівень тривожності, депресії та інших психічних розладів, що може посилити вираженість болю [105]. Слід розглядати психологічні аспекти захворювання та відкрито обговорювати їх із пацієнтками до початку гормонального лікування ендометріозу [105]. Депресивний настрій може спостерігатися при прийомі 2 мг дієногесту, як і при інших гормональних методах лікування; він має місце у < 10% жінок за даними об'єднаного аналізу інформації про безпеку в рамках ключових діагностичних досліджень [41]. Пацієнток слід попередити, що зміни настрою або депресія – це можливий результат дії всіх прогестинів, а не конкретно дієногесту, і вони повинні стежити за будь-якими змінами у цій сфері.

Дослідження також припускають, що ендометріоз може бути пов'язаний із синдромом роздратованого кишечника –

його частота у 5 разів вища в жінок із ендометріозом порівняно з особами без нього [107]. Крім того, пацієнтки-підлітки з ендометріозом можуть мати вищу ймовірність мігрені, ніж ті, які не страждають на ендометріоз, – повідомляється, що частота мігрені в таких хворих у 5 разів вища [108].

Рекомендації експертів

- Застосування фармакотерапії має бути максимально доступним для пацієнток із аденоміозом.
- Лікування дієногестом у дозі 2 мг/доба ефективно зменшує біль у пацієнток із аденоміозом і може бути альтернативою ЛНГ-ВМС.
- Пацієнткам із симптоматичним ГІЕ можна рекомендувати дієногест у дозі 2 мг/доба.
- Якщо екстрагенітальний ендометріоз призводить до непрохідності уретри, кишечника, нирок або свищів при ректовагінальному ендометріозі, слід розглянути варіанти хірургічного лікування.
- Менеджмент розладів настрою та депресії, що виникли при прийомі 2 мг дієногесту, повинен включати регулярний моніторинг під час рутинних оглядів і може потребувати додаткових заходів для жінок, які мали депресію в анамнезі.
- Слід поінформувати пацієнток, що при лікуванні дієногестом у дозі 2 мг/доба, як і при застосуванні будь-яких гормональних методів терапії, може виникати депресія і порушення настрою.
- При лікуванні пацієнток слід виявляти ознаки депресії або порушення настрою під час рутинного спостереження.
- В разі тривалої терапії пацієнток із порушеннями настрою в лікуванні можна зробити перерву.
- Якщо в жінки діагностовано клінічну депресію (або такий діагноз мав місце в анамнезі), при призначенні 2 мг дієногесту або інших гормональних методів лікування слід бути обережними. Крім того, можна залучити до вирішення питання фахівця з психічного здоров'я.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ В ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

Ендометріоз вражає значну частку дівчаток-підлітків, але в цій популяції нерідко має місце несвоєчасна діагностика захворювання [109, 110], в тому числі через відмінності в клінічних проявах порівняно з дорослими. Така затримка в діагностиці може частково пояснити ступінь тяжкості захворювання в цих молодих пацієнток і свідчить про те, що для скринінгу ендометріозу в цій популяції потрібен простий неінвазивний інструмент, адже своєчасна діагностика є запорукою вчасно призначеного лікування [109, 110]. Таким чином, не слід недооцінювати стан дівчат-підлітків із дисменореєю та хронічним тазовим болем, а перед проведенням клінічної оцінки та УЗД органів таза необхідно з'ясувати детальний та точний анамнез. Крім того, в пацієнток підліткового віку слід зосередити увагу на клінічній, а не хірургічній/лапароскопічній діагностиці. Встановлення діагнозу ендометріозу може дещо заспокоїти дівчат щодо причини їх болю, але одночасно викликає занепокоєння через можливу потребу в тривалому лікуванні й операції та ймовірність безпліддя, тому важливим є планування частих візитів таких пацієнток.

Сучасні способи хірургічного лікування мають потенційний згубний вплив на резерв фолікулів яєчників, і деякі дослідження свідчать про те, що частота рецидивів становить до 56% в пацієнток-підлітків із ендометріозом [110]. Тому бажано застосовувати консервативний підхід до лікування, уникаючи хірургічних втручань, а для полегшення пов'язаного із ендометріозом болю рекомендується застосовувати гормональну терапію та анальгетики [2]. У 52-тижневому багатоцентровому дослідженні пацієнток-підлітків дієногест у дозі 2 мг/доба був ефективним для полегшення симптомів (тазового болю, дисменореї та диспареунії) та ознак (тазової чутливості та ущільнення) ендометріозу. Крім того, 2 мг дієногесту зазвичай добре переноситься дівчатами, так само як і дорослими пацієнтками [24]. Зважаючи на те, що підлітковий вік є вирішальним часом для накопичення МЩКТ, дані про вплив лікування ендометріозу в цьому віці представляють особливий інтерес [24]. У підлітків, які протягом 1 року отримували 2 мг дієногесту на добу, спостерігалося зниження МЩКТ на 1,2% від початкового рівня до кінця лікування [24]. Це незначне зниження має бути врівноважене значним зменшенням болю, пов'язаного з ендометріозом, під час терапії та відновленням МЩКТ після припинення лікування [24]. Ці особливості також слід враховувати у пацієнток-підлітків в контексті того факту, що МЩКТ є лише сурогатним маркером здоров'я кісток [50, 112]. При проведенні DEXA, особливо в дітей та підлітків, слід враховувати такі фактори, як вік, раса, стать, статевий вік та зріст. Помилки в інтерпретації результатів денситометрії кісток у дітей та підлітків можуть призвести до гіпердіагностики остеопенії або навіть остеопорозу на підставі низького рівня МЩКТ, отриманого під час DEXA [112].

Водночас, незважаючи на проблеми з інтерпретацією МЩКТ у підлітковій популяції, дієногест у дозі 2 мг/доба може бути ефективним за відсутності альтернативних методів лікування з урахуванням співвідношення користь/ризик.

Рекомендації експертів

- Не слід недооцінювати можливої наявності ендометріозу та впливу його симптомів у пацієнток підліткового віку, важливим є проведення своєчасної діагностики та вчасний початок лікування.
- У пацієнток-підлітків слід уникати хірургічної діагностики ендометріозу, віддаючи перевагу клінічній діагностиці на основі симптомів.
- Для пацієнток підліткового віку з ендометріозом доступно кілька варіантів лікування, в тому числі застосування дієногесту в дозі 2 мг/доба. Однак рішення щодо лікування слід приймати індивідуально, використовуючи підхід ризик/користь, який враховує ефективність та безпеку терапії.

ВИСНОВКИ

Ендометріоз є хронічним захворюванням, при цьому має превалювати медикаментозне лікування. Хірургічні втручання слід мінімізувати та уникати їх, якщо в цьому немає потреби. Дієногест у дозі 2 мг/доба є ефективною альтернативою хірургічному втручанню для тривалого лі-

кування ендометріозу, що добре переноситься і має ряд важливих переваг перед КОК. Крім того, наявні дані свідчать про те, що пацієнтки готові прийняти нерегулярні кровотечі, які часто виникають при прийомі 2 мг дієногесту, оскільки препарат зменшує больові прояви ендометріозу. В клінічній практиці важливими компонентами лікувальної тактики є консультування пацієнток щодо очікуваних побічних ефектів, оцінка ефективності та безпеки кожного терапевтичного підходу і дотримання наявних рекомендацій щодо надання індивідуальної допомоги відповідно до потреб та побажань кожної жінки.

Список літератури можна знайти у повній версії статті за адресою: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2020.1744120

ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄНОГЕСТУ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ
Огляд описової літератури та коментарі експертів

Ally Murji, д. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології, лікарня Маунт-Сінай, Університет Торонто, Торонто, Онтаріо, Канада
Kutay Biberoğlu, професор, Приватний центр екстракорпорального запліднення Анкари, Анкара, Туреччина
Jinhua Leng, лікарня Пекінського медичного коледжу, Пекін, Китай
та інші автори

Мета. Ендометріоз вражає до 10% жінок репродуктивного віку, і головна мета лікування – полегшити його симптоми. Прогестини є основними засобами для пригнічення проявів ендометріозу, важливим представником яких в багатьох країнах світу став дієногест. Дана стаття є експертним оглядом літератури з рекомендаціями щодо застосування дієногесту в лікуванні ендометріозу в контексті різних клінічних міркувань.
Методи. У базі даних PubMed проведений пошук публікацій, присвячених застосуванню дієногесту при ендометріозі, які вийшли між 2007 та 2019 роками. Експерти розглянули їх та включили найбільш актуальні для клінічної практики, базуючись на власному клінічному досвіді.
Результати. Наведені докази щодо тривалого (понад 15 місяців) застосування дієногесту для лікування ендометріозу, при цьому експерти роблять висновок, що ефективність дієногесту слід оцінювати насамперед на основі його впливу на біль та якість життя пацієнтки. Крім того, розглянуто можливість збереження фертильності, можливість уникнення або відтермінування хірургічного втручання, а також тактика ведення нерегулярних кровотеч, які можуть виникнути під час лікування. Може бути корисним консультування жінок перед початком лікування щодо ймовірних ризиків розвитку кровотечі. Як свідчать дані досліджень, мало жінок припиняють лікування з цієї причини, при цьому переваги лікування превалюють над будь-яким впливом нерегулярних кровотеч.
Висновки. Загалом наявні докази свідчать про те, що дієногест добре переноситься і є ефективною альтернативою хірургічному лікуванню або доповненням до хірургічного втручання, маючи багато переваг перед комбінованими гормональними контрацептивами в терапії ендометріозу. Важливо дотримуватися керівних принципів лікування та враховувати індивідуальні потреби і побажання жінки.

Ключові слова: ендометріоз, гормон, прогестин, експерти, огляд.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИЕНОГЕСТА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ
Обзор описательной литературы и комментарии экспертов

Ally Murji, д. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, больница Маунт-Синай, Университет Торонто, Торонто, Онтарио, Канада
Kutay Biberoğlu, профессор, Частный центр экстракорпорального оплодотворения Анкары, Анкара, Турция
Jinhua Leng, больница Пекинского медицинского колледжа, Пекин, Китай
и другие авторы

Цель. Эндометриоз поражает до 10% женщин репродуктивного возраста, и главная цель лечения – облегчить его симптомы. Прогестины являются основными средствами для подавления проявлений эндометриоза, важным представителем которых во многих странах мира стал диеногест. Данная статья является экспертным обзором литературы с рекомендациями по использованию диеногеста в лечении эндометриоза в контексте различных клинических соображений.
Методы. В базе данных PubMed проведен поиск публикаций, посвященных использованию диеногеста при эндометриозе, которые вышли между 2007 и 2019 годами. Эксперты рассмотрели их и включили наиболее актуальные для клинической практики, основываясь на собственном клиническом опыте.
Результаты. Приведены доказательства длительного (более 15 месяцев) применения диеногеста для лечения эндометриоза, при этом эксперты делают вывод, что эффективность диеногеста следует оценивать прежде всего на основе его влияния на боль и качество жизни пациентки. Кроме того, рассмотрена возможность сохранить фертильность, избежать или отсрочить хирургическое вмешательство, а также тактика ведения нерегулярных кровотечений, которые могут возникнуть при этом лечении. Может быть полезным консультирование женщин перед началом терапии насчет возможных рисков развития кровотечения. Как свидетельствуют данные исследований, мало женщин прекращает лечение по этой причине, при этом преимущества терапии превалируют над каким-либо воздействием нерегулярных кровотечений.
Выводы. В целом имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что диеногест хорошо переносится и является эффективной альтернативой хирургическому лечению или дополнением к хирургическому вмешательству, имея много преимуществ перед комбинированными гормональными контрацептивами в терапии эндометриоза. Важно соблюдать руководящие принципы лечения и учитывать индивидуальные потребности и пожелания женщины.

Ключевые слова: эндометриоз, гормон, прогестин, эксперты, обзор.

USE OF DIENOGEST IN ENDOMETRIOSIS
A narrative literature review and expert commentary

Ally Murji, MD, assistant professor Department of Obstetrics and Gynecology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Kutay Biberoğlu, professor, Ankara Private IVF Center, Ankara, Turkey
Jinhua Leng, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China
and other authors

Objective: Endometriosis affects up to 10% of women of reproductive age, and the main goal of treatment is to relieve symptoms. Progestins have been the mainstay of endometriosis suppression, of which dienogest has become an important option in many parts of the world. This is an expert literature review, with recommendations on the use of dienogest in the context of various clinical considerations when treating endometriosis.
Methods: A search of PubMed was conducted for papers published between 2007 and 2019 on the use of dienogest in endometriosis. Experts reviewed these and included those they considered most relevant in clinical practice, according to their own clinical experience.
Results: Evidence regarding the long-term use (>15 months) of dienogest for the management of endometriosis is presented, with experts concluding that the efficacy of dienogest should be assessed primarily on its impact on pain and quality of life. Fertility preservation, the option to avoid or delay surgery, and managing bleeding irregularities that can occur with this treatment are also considered. Counseling women on potential bleeding risks before starting treatment may be helpful, and evidence suggests that few women discontinue treatment for this reason, with the benefits of treatment outweighing any impact of bleeding irregularities.
Conclusions: Overall, the evidence demonstrates that dienogest offers an effective and tolerable alternative or adjunct to surgery and provides many advantages over combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis. It is important that treatment guidelines are followed and care is tailored to the woman's individual needs and desires.

Keywords: endometriosis, hormone, progestin, experts, review.