

ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ ПРОГЕСТАГЕНІВ У ТЕРАПІЇ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Ендометріоз – гінекологічне захворювання, що зустрічається у 5–10% жінок репродуктивного віку й у 25–30% жінок з непліддям, за якого гормонально реактивні клітини ендометрія розростаються поза межами внутрішніх стінок матки [1]. Найбільш поширеною є генітальна форма ендометріозу – 92–95% випадків. Екстрагенітальна форма ендометріозу зустрічається у 6–8% пацієнок [2]. Клінічними проявами захворювання є біль різного ступеня вираженості (вторинна дисменорея, глибока диспареунія, хронічний тазовий біль) та непліддя трубного генезу. Водночас у 15–20% жінок захворювання має безсимптомний перебіг [3].

На сьогодні основними типами лікування ендометріозу є консервативний (гормонотерапія), хірургічний та їх поєднання [4].

Гормонотерапія – найбільш поширений метод лікування ендометріозу [5]. Її мета полягає у блокуванні менструації, що приводить до стану ятрогенної менопаузи, або псевдовагітності. Сучасна гормонотерапія не виликовує хворобу остаточно, але здатна контролювати симптоми болю, запобігати хірургічному лікуванню або відтермінувати його та тривалий час контролювати перебіг захворювання [6].

Першою лінією гормонотерапії ендометріозу на сьогодні є прогестини [7]. Прогестини – це гестагени, що впливають на прогестеронові рецептори, знижують секрецію фолікулостимулювального та лютеїнізувального гормонів, спричиняючи ановуляцію, стан відносної гіпоестрогенії та аменореї, які пригнічують ендометріоз та зменшують дисменорею. Окрім того, вони мають антиестрогенний ефект, спричиняючи псевдодецидуалізацію ендометрія, що пригнічує запальну реакцію при ендометріозі [8].

Препарати прогестинів, які найчастіше використовуються для лікування ендометріозу, містять: дієногест, норетиндрону ацетат, медроксипрогестерону ацетат, дезогестрел. Прогестини вважаються препаратами першочергового вибору для лікування ендометріозу, враховуючи їхню високу ефективність, добру переносимість та низьку частоту рецидивів захворювання [9, 10].

Мета огляду: оцінити сучасні підходи застосування прогестагенів для лікування ендометріозу, використовуючи літературні джерела; надати приклади їх ефективності у світовій та власній практиках.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Огляд літературних джерел, присвячених сучасним підходам до лікування ендометріозу, проведено з використанням пошукових баз даних Google Scholar, Research4Life, ScienceDirect, PubMed, Scopus. Аналіз виконано за допомогою контент-аналізу, методів порівняльного аналізу та бібліосемантики.

Загалом відібрано та опрацьовано 41 публікацію закордонних авторів на підставі їхньої відповідності зазначеній темі. Також в огляді представлено інформацію щодо ефективності застосування вітчизняного прогестагенного препарату Вігест-КВ у власній практиці авторів під час лікування ендометріозу.

На сьогодні найновішим прогестином є дієногест – похідний 19-нортестостерону. Даний тип прогестинів показав свою високу ефективність за різних клінічних проявів ендометріозу, а також за його рецидивів [11, 12].

Порівняно з даназолом та комбінованими оральними контрацептивами дієногест є альтернативою лікування тазового болю при ендометріозі. Інформації щодо його впливу на зниження мінеральної щільності кісткової тканини немає [13, 14].

Що стосується впливу дієногесту на різні фенотипи ендометріозу, то він сприяє значному зменшенню як об'єму ендометрія, так і об'єму ендометріом яєчників, водночас зберігається оваріальний резерв яєчників, що є дуже важливим чинником для збереження репродуктивної функції жінок [15, 16]. Дієногест також ефективно контролює біль, спричинений ректовагінальним та глибоким інфільтративним ендометріозом, і сприяє покращенню якості життя, зокрема сексуального [17].

Перспективними є тривалі схеми лікування дієногестом (60 місяців), оскільки вони ефективно зменшують біль та ризик рецидиву ендометріозу, зокрема після оперативного лікування [18, 19]. Дуже важливою перевагою



Л.Б. МАРКІН

д. мед. н., професор,
член-кореспондент НАМН України,
завідувач кафедри акушерства
та гінекології Львівського
національного медичного
університету імені
Данила Галицького,
м. Львів
ORCID: 0000-0003-0237-7808

О.О. МАТВІЄНКО

к. м. н., доцент кафедри
акушерства та гінекології
Львівського національного
медичного університету імені
Данила Галицького, м. Львів
ORCID: 0000-0003-1560-896X

Контакти:

Маркін Леонід Борисович
Львівський НМУ
ім. Данила Галицького,
кафедра акушерства та гінекології
79012, м. Львів,
вул. Карпинця, 9/4;
Тел.: +38 (067) 588 53 05,
+38 (032) 244 41 65,
Email: shatik2@ukr.net.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.72.17-21>

застосування дієногесту є низька частота побічних ефектів (1,2–2,5%), особливо щодо зниження мінеральної щільності кісткової тканини [20].

Норетиндрон – похідний 19-нортестостерону, препарат групи гестагенів, що має виражену прогестагенну дію. Норетиндрон у низьких дозах (2,5 мг/день) за тривалої схеми лікування вважається ефективним, недорогим препаратом, що добре переноситься при лікуванні симптомного ректовагінального ендометріозу, який спричиняє інтенсивний хронічний тазовий біль та глибоку диспареунію [21, 22]. Цей препарат широко застосовується у США завдяки хорошему фармакологічному профілю та ефективності за тривалого лікування захворювання [23, 24].

Медроксипрогестерону ацетат – похідний 17-ОН-прогестерону, ефективний при лікуванні дисменореї [25, 26]. Недолік цього препарату полягає в тому, що за тривалого застосування (до 2 років) він збільшує ризик переломів через дефіцит естрогенів [27]. Його використовують лише в тому випадку, якщо інші методи терапії неприйнятні.

Дезогестрел (75 мг/день) – ефективний засіб у лікуванні больового синдрому при ендометріозі [28, 29]. Виникнення профузної кровотечі під час його використання є основним побічним ефектом [29, 30].

Застосування внутрішньоматкової спіралі з левоноргестрелом оцінювалося в низці досліджень [30–32]. Левоноргестрел індукує залозисту атрофію ендометрія і децидуальну трансформацію строми та зменшує проліферацію клітин ендометрія [33]. Через 6–12 місяців спостерігалось зменшення тазового болю при перитонеальному і ректовагінальному ендометріозах, а також зниження ризику рецидиву дисменореї після консервативної операції [34, 35]. Крім того, пацієнтки, яким призначався даний тип терапії, продемонстрували зменшення частоти відмов від лікування, що свідчить про його ефективність для контролю післяопераційного болю та запобігання рецидиву. Проте наразі немає даних щодо ефективності цього методу для запобігання рецидиву ендометріозу яєчників [36, 37].

Сьогодні проводиться декілька експериментальних досліджень застосування селективних модуляторів рецепторів прогестерону, які є лігандами рецепторів прогестерону [38, 39]. Вони діють комплексно, пригнічуючи овуляцію та проліферацію ендометрія, гальмують ендометріальну кровотечу через прямий вплив на кровоносні судини ендометрія та зменшують продукцію ендометріальних простагландинів. Таким чином, можна припускати ефективність використання селективних модуляторів рецепторів прогестерону при ендометріозі. Але на сьогодні немає даних про їх застосування у клінічній практиці [40, 41].

Клінічний досвід авторів статті дозволяє рекомендувати використання для лікування різних типів ендометріозу українського лікарського препарату Вігест-КВ виробника «Київський вітамінний завод», що містить 2 мг дієногесту в одній таблетці. Перевагами даного препарату є особливий механізм блокади овуляції, спрямований на апоптоз гранульозних клітин фолікула, що зростає. Також тривале застосування препарату Вігест-КВ приводить до інгібування фолікулостимулювального та лютеїнізувального гормонів

та помірного зниження рівня естрадіолу, який знаходиться в межах фізіологічних показників. Це є дуже важливим для уникнення симптомів дефіциту естрогенів при збереженні антипроліферативного ефекту. Даний препарат також має потужний антиангіогенний, протизапальний та імуномодулювальний ефекти.

Щоденний прийом однієї таблетки Вігест-КВ (добова доза дієногесту 2 мг) упродовж 65 тижнів забезпечує ефективне зменшення больового синдрому за різних типів ендометріозу. Також спостерігається вірогідне зменшення кількості та розмірів вогнищ ендометріозу. Засіб добре переноситься при довготривалому лікуванні, після 6 місяців лікування спостерігається мінімальна частота рецидивів захворювання.

ВИСНОВКИ

Зважаючи на чіткий ендокринний патогенез ендометріозу, гормонотерапія на сьогодні є наріжним каменем його лікування. Вона не тільки зменшує клінічні симптоми ендометріозу, але є терапією першої лінії, зокрема до та після хірургічного лікування задля зменшення ризику рецидиву. Найбільш популярним і поширеним гормональним методом лікування ендометріозу є застосування прогестинів (дієногесту). З одного боку, він дозволяє зменшити клінічні прояви й ризик рецидиву, а з іншого – зберігає оваріальний резерв (тобто репродуктивну функцію жінки). Дієногест як найбільш поширений та ефективний прогестин має виражену антипроліферативну дію, спрямовану на ендометрій, а також протизапальний та імуномодулювальний ефекти з мінімальним ризиком побічних реакцій. Застосування дієногесту перорально в дозі 2 мг/добу забезпечує прогресувальне зменшення клінічних симптомів, покращення якості життя та збереження репродуктивної функції.

З огляду на клінічний досвід авторів статті, щодо застосування вітчизняного препарату Вігест-КВ при різних типах ендометріозу, можна рекомендувати його використання та широке впровадження в клінічну практику.

MODERN PROGESTOGENS IN THE TREATMENT OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

LITERATURE REVIEW

INTRODUCTION

Endometriosis is a gynecological disease that occurs in 5–10% of women of reproductive age and in 25–30% of women with infertility, in which hormonally reactive endometrial cells grow outside the inner walls of the uterus [1]. The most common is the genital form of endometriosis – 92–95% of cases. The extragenital form of endometriosis occurs in 6–8% of patients [2]. Clinical manifestations of the disease are pain of varying severity (secondary dysmenorrhea, deep dyspareunia, chronic pelvic pain) and tubal infertility. Along with this, the disease has an asymptomatic course in 15–20% of women [3].

Today, the main types of endometriosis treatment are conservative (hormone therapy), surgical, and their combination [4].

Hormone therapy is the most common method of treating endometriosis [5]. Its purpose is to block menstruation, causing a state of iatrogenic menopause, or pseudopregnancy. Modern hormone therapy does not cure the disease permanently, but it can control pain symptoms, prevent or postpone surgical treatment, and control the course of the disease for a long time [6].

Today, progestins are the first line of hormone therapy for endometriosis [7]. Progestins are progestogens that act on progesterone receptors, reduce the secretion of follicle-stimulating and luteinizing hormones, causing anovulation, a state of relative hypoestrogen and amenorrhea, which suppress endometriosis and reduce dysmenorrhea. In addition, they have an anti-estrogenic effect, causing pseudodecidualization of the endometrium, which suppresses the inflammatory reaction in endometriosis [8].

Such progestins are most often used in the treatment of endometriosis: dienogest, norethindrone acetate and medroxyprogesterone acetate, desogestrel. Progestins are the first choice for the treatment of endometriosis, given their high efficacy, good tolerability, and low frequency of disease recurrence [9, 10].

Objective of the review: to evaluate modern approaches to the use of progestogens for the treatment of endometriosis, using literature sources, to provide examples of their effectiveness in global and own clinical practices.

ANALYSIS OF LITERARY DATA

A review of literature sources devoted to modern approaches to the treatment of endometriosis was conducted using the search databases Google Scholar, Research4life, ScienceDirect, PubMed, Scopus. The analysis was carried out using content analysis, methods of comparative analysis and bibliosemantics.

In total, 41 publications of foreign authors were selected and processed based on their relevance to the chosen topic. The review also presents information on the effectiveness of domestic progestogen drug Vigest-KV in our own practice in the treatment of endometriosis.

Today, the newest progestin is dienogest, a derivative of 19-nortestosterone. This type of progestins has shown its high efficiency in various clinical manifestations of endometriosis, as well as in its recurrences [11, 12].

Compared with danazol and combined oral contraceptives, dienogest is an alternative for the treatment of pelvic pain in endometriosis, there are no data on its effect on reducing the mineral density of bone tissue [13, 14].

As for the effect of dienogest on various phenotypes of endometriosis, it contributes to a significant reduction of both the volume of the endometrium and the volume of endometriomas of the ovaries, while the ovarian reserve of the ovaries is preserved, which is a very important factor for preserving the reproductive function of women [15, 16]. Dienogest is also effective in controlling pain caused by rectovaginal and deep infiltrative endometriosis and contributes to improving quality of life, particularly sexual [17].

Long-term treatment regimens with dienogest (60 months) are promising, as they effectively reduce pain and the risk of endometriosis recurrence, in particular after surgical treatment [18, 19]. A very important advantage of the dienogest is the low frequency of side effects (1.2–2.5%), especially in question of the decrease in bone mineral density [20].

Norethindrone is a derivative of 19-nortestosterone, a drug from the group of progestogens, which has a pronounced progestogenic effect. Low-dose norethindrone (2.5 mg/day) in a long-term regimen is considered an effective, inexpensive, and well-tolerated drug for the treatment of

L.B. MARKIN

MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, head of the Obstetrics and Gynecology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv
ORCID: 0000-0003-0237-7808

O.O. MATVIYENKO

PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv
ORCID: 0000-0003-0237-7808

symptomatic rectovaginal endometriosis, which causes intense chronic pelvic pain and pronounced dyspareunia [21, 22]. This drug is widely used in the USA due to its good pharmacological profile and effectiveness in the long-term treatment of the disease [23, 24].

Medroxyprogesterone acetate is a derivative of 17-OH-progesterone, effective in the treatment of dysmenorrhea [25, 26]. The disadvantage of this drug is that with long-term use (up to 2 years) it increases the risk of fractures due to estrogen deficiency [27]. It is used only if other methods of therapy are unacceptable.

Desogestrel (75 mg/day) is an effective tool in the treatment of pain syndrome in endometriosis [28, 29]. The occurrence of profuse bleeding when using it is the main side effect [29, 30].

The use of an levonorgestrel-releasing intrauterine system was evaluated in a number of studies [30–32]. Levonorgestrel induces glandular atrophy of the endometrium and decidual transformation of the stroma and reduces the proliferation of endometrial cells [33]. After 6–12 months, there was a decrease in pelvic pain in peritoneal and rectovaginal endometriosis, as well as a decrease in the risk of recurrence of dysmenorrhea after conservative surgery [34, 35]. In addition, patients who were prescribed this type of therapy demonstrated a decrease in the frequency of refusals from treatment, which indicates the effectiveness of this method for controlling postoperative pain and preventing recurrence. However, there are currently no data on the effectiveness of this method to prevent ovarian endometrioma recurrence [36, 37].

Currently, several experimental studies of the use of selective progesterone receptor modulators, which are progesterone receptor ligands, are being conducted [38, 39]. They have a complex effect, inhibiting ovulation and proliferation of the endometrium, inhibiting endometrial bleeding due to a direct effect on the blood vessels of the endometrium, and reducing the production of endometrial prostaglandins. Thus, it is possible to assume the effectiveness of the use of selective progesterone receptor modulators in endometriosis. But today there is no data on their use in clinical practice [40, 41].

Our clinical experience allows us to recommend the Ukrainian medicinal product Vigest-KV (manufacturer “Kyiv Vitamin

Plant”) for the treatment of various types of endometriosis. The advantages of this drug are a special mechanism of ovulation blockade aimed at apoptosis of granulosa cells of a growing follicle. Also, long-term use of the Vigest-KV leads to the inhibition of follicle-stimulating and luteinizing hormones and a moderate decrease in the estradiol, the level of which is within the physiological parameters. This is very important for avoiding the symptoms of estrogen deficiency while maintaining the anti-proliferative effect. This drug also has powerful anti-angiogenic, anti-inflammatory and immunomodulatory effects.

Daily intake of one Vigest-KV tablet (dienogest daily dose is 2 mg) for 65 weeks provides effective reduction of pain syndrome in various types of endometriosis. There is also a significant decrease in the number and size of endometriosis foci. Vigest-KV is well tolerated during long-term treatment, after 6 months of treatment there is a minimal frequency of disease relapses.

CONCLUSIONS

Given the clear endocrine pathogenesis of endometriosis, hormone therapy is currently the cornerstone of its treatment. It not only reduces the clinical symptoms of endometriosis, but is a first-line therapy, including before and after surgical treatment to reduce the risk of recurrence. The most popular and common hormonal method of treating endometriosis is progestins (dienogest). On the one hand, it allows reducing clinical manifestations and the risk of relapse, and on the other hand, it preserves women's ovarian reserve (reproductive function). Dienogest, as the most common and effective progestin, has a pronounced anti-proliferative effect directed at the endometrium, as well as pronounced anti-inflammatory and immunomodulatory effects with a minimal risk of side effects. The use of dienogest orally in a dose of 2 mg/day ensures a progressive reduction of clinical symptoms, improvement of quality of life and preservation of reproductive function.

Considering our clinical experience of using the domestic drug Vigest-KV in various types of endometriosis, we can recommend its wide implementation in clinical practice.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019. Nov;15(11):666–682. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z.
- Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: The ENDO study. *Fertil Steril*. 2011. Aug;96(2):360–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.087.
- Chamié LP, Ribeiro DMFR, Tiferes DA, et al. Atypical sites of deeply infiltrative endometriosis: Clinical characteristics and imaging findings. *Radiographics*. 2018. Jan-Feb;38(1):309–328. DOI: 10.1148/rg.2018170093.
- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98:511–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389–98. DOI: 10.1056/NEJMc1000274.
- Barra F, Grandi G, Tantari M, et al. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. *Expert Opin Biol Ther*. 2019. Apr;19(4):343–60. DOI: 10.1080/14712598.2019.1581761.
- Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, et al. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: The mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update*. 2020. Jun 18;26(4):565–585. DOI: 10.1093/humupd/dmaa009.
- Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):399–415. DOI: 10.1080/17425255.2018.1461840.
- Lee JH, Song JY, Yi KW, et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci*. 2018;25(10):1515–22. DOI: 10.1177/1933719118779733.
- Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):68. DOI: 10.1186/s12905-019-0758-6.
- Vignali M, Belloni GM, Pietropaolo G, et al. Effect of Dienogest therapy on the size of the endometrioma. *Gynecol Endocrinol*. 2020. Aug;36(8):723–727. DOI: 10.1080/09513590.2020.1725965.
- Angioni S, Pontis A, Malune ME, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020. Jan;36(1):84–86. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640674.
- Maggiore ULR, Ferrero S, Candiani M. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *Eur Urol*. 2017;71(5):790–807. DOI: 10.1016/j.euro.2016.12.015.
- Angioni S, Nappi L, Pontis A, et al. Dienogest. A possible conservative approach in bladder endometriosis. Results of a pilot study. *Gynecol Endocrinol Of J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2015;31(5):406–8. DOI: 10.3109/09513590.2015.1006617.
- Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, Yela DA. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. Apr;211:108–111. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.015.
- Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res*. 2019;12:2371–8. DOI: 10.2147/JPR.S207599.
- Papiková Z, Hudeček R, Ventruba P, Szypulová M. Efficacy of dienogest treatment of clinical symptoms of rectovaginal endometriosis. *Ces Gynecol*. 2019;84(5):331–6.
- Kappou D, Matalliotakis M, Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis. *Minerva Ginecol* 2010;62:415–32.
- Yu Q, Zhang S, Li H, et al. Dienogest for treatment of endometriosis in women: A 28-week, open-label, extension study. *J Women's Heal*. 2019. Feb;28(2). DOI: 10.1089/jwh.2018.7084.
- Cho BS, Roh JW, Park J, et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reprod Sci*. 2020. Mar;27(3):905–915. DOI: 10.1007/s40302-019-00094-5.

21. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: A before and after study. *Fertil Steril*. 2016. Mar;105(3):734–743.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.11.016.
22. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, et al. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low dose norethindrone acetate. *Fertil Steril*. 2005. Nov;84(5):1375–87. DOI:10.1016/j.fertnstert.2005.03.083.
23. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, et al. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: A pilot study. *Hum Reprod*. 2010. Nov;84(5):1375–87. DOI:10.1093/humrep/dep361.
24. Morotti M, Venturini PL, Biscaldi E, et al. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. Jun;213:4–10. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.03.033.
25. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod*. 2006;21(1):248–56. DOI:10.1093/humrep/dei290.
26. Vercellini P, Somigliana E, Vignani P, et al. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009;69:649–75. DOI:10.2165/00003495-200969060-00002
27. Somigliana E, Vignani P, Barbara G, Vercellini P. Treatment of endometriosis related pain: options and outcomes. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009;1:455–65. DOI:10.2741/e41.
28. Committee Opinion No. 602. Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1398–402. DOI:10.1097/01.AOG.0000450758.95422.c8.
29. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, et al. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;135(2):188–90. DOI:10.1016/j.ejogrb.2006.08.002.
30. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345: 266–75. DOI:10.1056/NEJM200107263450407.
31. Maggiore ULR, Remorgida V, Scala C, et al. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(3):239–47. DOI:10.1111/aogs.12326.
32. Tekin YB, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril*. 2011;95(2):492–6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.08.042.
33. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, et al. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:139–44. DOI:10.1001/archpedi.159.2.139.
34. Lee KH, Jung YW, Song SY, et al. Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018. Sep;44(9):1779–1786. DOI:10.1111/jog.13703.
35. Chen Y-J, Hsu T-F, Huang B-S, et al. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):582.e1–582.e9. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.008.
36. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):209–22. DOI:10.1055/s-2003-41327.
37. Wattanayingcharoenchai R, Rattanasiri S, Charakorn C, et al. Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2021. Jan;128(1):25–35. DOI:10.1111/1471-0528.16366.
38. Chwalisz K, Perez MC, DeManno D, et al. Selective Progesterone Receptor Modulator Development and Use in the Treatment of Leiomyomata and Endometriosis. *Endocr Rev*. 2005;26(3):423–38. DOI:10.1210/er.2005-0001.
39. Goenka L, George M, Sen M. A peek into the drug development scenario of endometriosis – A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:575–85. DOI:10.1016/j.biopha.2017.03.092.
40. Islam MS, Afrin S, Jones SI, Segars J. Selective progesterone receptor modulators—mechanisms and therapeutic utility. *Endocr Rev*. 2020;41(5):bnaa012. DOI:10.1210/er.2019-0011.
41. Bruner-Iran KL, Zhang Z, Eisenberg E, et al. Down-regulation of endometrial matrix metalloproteinase-3 and -7 expression in vitro and therapeutic regression of experimental endometriosis in vivo by a novel nonsteroidal progesterone receptor agonist, tanaproget. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1554–60. DOI:10.1210/jc.2005-2024. □

ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ ПРОГЕСТАГЕНІВ У ТЕРАПІЇ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

Огляд літератури

Л.Б. Маркін, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

О.О. Матвієнко, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів

Мета огляду: оцінити сучасні підходи до застосування прогестагенів для лікування ендометріозу, використовуючи літературні джерела; надати приклади ефективності прогестагенів у світовій та власній практиках.

Аналіз літературних даних. Загалом відібрано та опрацьовано 41 публікацію закордонних авторів. Також надано інформацію щодо ефективності застосування вітчизняного прогестагенового препарату Вігест-КВ у власній практиці при лікуванні ендометріозу.

На сьогодні найновішим прогестином є дієногест – похідний 19-нортестостерону. Він показав свою високу ефективність за різних клінічних проявів ендометріозу, а також його рецидивів. Перспективними є тривалі схеми лікування дієногестом (60 місяців), оскільки вони ефективно зменшують біль та ризик рецидиву ендометріозу, зокрема після оперативного лікування. Важливою перевагою дієногесту є низька частота побічних ефектів (1,2–2,5%), особливо стосовно зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Клінічний досвід авторів статті дозволяє рекомендувати використання для лікування різних типів ендометріозу українського лікарського препарату Вігест-КВ, що містить дієногест. Його переваги полягають в особливому механізмі блокади овуляції, спрямованому на апоптоз гранульозних клітин фолікула, що зростає. Також тривале застосування цього препарату приводить до інгібування фолікулістимулювального і лютеїнізувального гормонів та помірного зниження рівня естрадіолу, який знаходиться в межах фізіологічних показників. Це дуже важливо для уникнення симптомів дефіциту естрогенів при збереженні антипроліферативного ефекту.

Висновки. На сьогодні основним методом лікування ендометріозу є гормонотерапія. Вона не тільки зменшує клінічні симптоми ендометріозу, але й застосовується до та після хірургічного лікування з метою зниження ризику рецидиву захворювання. Застосування прогестинів (дієногесту) – найбільш поширений гормональний метод лікування ендометріозу. Дієногест як найбільш ефективний прогестин має виражену антипроліферативну дію, спрямовану на ендометрій, а також протизапальний та імуномодулювальний ефекти з мінімальним ризиком побічних явищ. Застосування дієногесту в дозі 2 мг/добу забезпечує зменшення клінічних симптомів, покращення якості життя та збереження репродуктивної функції. З огляду на власний клінічний досвід використання препарату Вігест-КВ при різних типах ендометріозу, автори можуть рекомендувати його впровадження у клінічну практику.

Ключові слова: ендометріоз, прогестини, дієногест, Вігест-КВ.

MODERN PROGESTOGENS IN THE TREATMENT OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

Literature review

L.B. Markin, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, head of the Obstetrics and Gynecology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

O.O. Matvienko, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Objective of the review: to evaluate modern approaches to the use of progestogens for the treatment of endometriosis, using literature sources, to provide examples of their effectiveness in global and own practices.

Analysis of literary data. In total, 41 publications by foreign authors were selected and processed. Information on the effectiveness of the domestic progestogen drug Vigest-KV in the treatment of endometriosis in our own practice is also presented.

Today, the newest progestin is dienogest, a derivative of 19-nortestosterone. It has shown its high efficiency in various clinical manifestations of endometriosis, as well as in its recurrences. Long-term treatment regimens with dienogest (60 months) are promising, as they effectively reduce pain and the risk of endometriosis recurrence, in particular after surgical treatment. An important advantage of dienogest is the low frequency of side effects (1.2–2.5%), especially such as the effect on bone mineral density.

Our clinical experience allows us to recommend the Ukrainian medicinal product Vigest-KV, containing dienogest, for the treatment of various types of endometriosis. Its advantage is a special mechanism of ovulation blockade aimed at apoptosis of the granulosa cells of the growing follicle. Also, long-term use of this drug leads to the inhibition of follicle-stimulating and luteinizing hormones and a moderate decrease in the estradiol, the level of which is within the physiological parameters. This is very important to avoid the symptoms of estrogen deficiency while maintaining the anti-proliferative effect.

Conclusions. Today, the main method of treating endometriosis is hormone therapy. It not only reduces the clinical symptoms of endometriosis, but is also used before and after surgical treatment to reduce the risk of disease recurrence. Progestins (dienogest) are the most common hormonal method of treating endometriosis. Dienogest, as the most effective progestin, has a pronounced anti-proliferative effect directed at the endometrium, as well as anti-inflammatory and immunomodulatory effects with a minimal risk of side effects. Dienogest in a dose of 2 mg/day provides a reduction in clinical symptoms, an improvement in the quality of life and preservation of reproductive function. Taking into account our own clinical experience of using Vigest-KV in various types of endometriosis, we can recommend its implementation into clinical practice.

Keywords: endometriosis, progestins, dienogest, Vigest-KV.