

Л.В. ЕРОФЕЕВА, гендиректор региональной общественной организации содействия охране репродуктивного здоровья «Народонаселение и развитие» (РАНиР), Москва

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО КОНТРАЦЕПТИВНОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ДИЕНОГЕСТ И ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ, ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

В статье рассматриваются вопросы использования комбинированного контрацептивного препарата, содержащего современный гестаген диеногест, для консервативной противорецидивной терапии эндометриоза. Согласно современным представлениям эндометриоз – это хронически протекающее мультифакторное дисгормональное иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в разрастании и присутствии в слизистой полости матки эндометриозных гетеротопий. Если для точной постановки диагноза и абляции гетеротопий используется хирургия, то для последующего лечения в арсенале врача имеется множество фармпрепаратов, действие которых сводится в целом к одному – борьбе с проявлениями эндометриоза, торможению прогрессирования процесса, сокращению рецидивов заболевания, улучшению качества жизни пациенток. Фармакотерапия эндометриоза должна быть эффективной и безопасной. Диеногест продемонстрировал качества, сравнимые с агонистами гонадотропных рилизинг-гормонов, особенно в ранних клинических проявлениях эндометриоза. Комбинированный контрацептив, содержащий диеногест и этинилэстрадиол, наилучшим образом подходит для длительной многомесячной терапии эндометриоза в циклическом или непрерывном режиме приема.

Ключевые слова:

эндометриоз
комбинированные гормональные контрацептивы
прогестагены
диеногест
комбинированные оральные контрацептивы
продолжительный прием

Все больше внимания медики в современном мире уделяют вопросам качества жизни населения, и женщин в частности. В парадигме качества жизни и здоровья ведущая роль принадлежит отсутствию хронических, беспокоящих, сопровождаемых болью и физическими страданиями заболеваний, что подтверждается рядом международных обязывающих документов Организации объединенных наций (ООН) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В ноябре 2015 г. в штаб-квартире ВОЗ в Женеве (Швейцария) состоялась конференция, устанавливающая рамки новой Глобальной стратегии для достижения здоровья женщин, детей и подростков, которая будет принята в 2016 г. совместно с Целями Устойчивого Развития ООН [1]. Проблема сохранения здоровья женщин репродуктивного возраста и молодости заслуживает большого внимания со стороны государства и медицинских профессиональных сообществ, при этом им необходимо помочь репродуктивный выбор и реализовать свой репродуктивный потенциал.

При поиске в сети Интернет информации, касающейся заболевания *эндометриоз*, удивительно, как много попадает ссылок на международные, европейские и отечественные организации, сколько им принадлежит сайтов и страниц социальных сетей для поддержки страдающих этой патологией пациенток.

Это говорит, во-первых, о чрезвычайной частоте встречаемости заболевания в мире и об остроте обсуждаемой проблемы, о необходимости дальнейших шагов по изучению использования имеющихся в арсенале врачей ресурсов, а также о важности профилактики [2, 3].

Оптимистичен лозунг Всемирного общества по эндометриозу¹: «Следующее поколение женщин будет жить без эндометриоза», однако до достижения этого предстоит пройти еще очень долгий путь, во всяком случае, предложить более широкое использование безопасных и надежных, хорошо себя зарекомендовавших фармпрепаратов с целью лечения и профилактики эндометриоза.

Изучать эндометриоз ученые стали очень давно, но систематизировали данные о заболевании немногим более 30 лет назад. 1986 г. – это памятная дата проведения первого Всемирного конгресса по эндометриозу, который состоялся в Клермон-Ферране, во Франции.

Эндометриоз занимает ведущие позиции среди регистрируемых пролиферативных хронических заболеваний женской половой сферы, затрагивает практически все

¹ Всемирное общество по эндометриозу (The World Endometriosis Society (WES)) было основано в 1998 г. с целью обмена клиническим опытом и результатами исследований между гинекологами, эндокринологами.

органы и системы организма, ухудшает качество жизни, а также отодвигает вопросы желанной беременности на неопределенное время [4]. Эндометриоз – гормонально зависимое, хроническое воспалительное заболевание, имеющее сложную этиологию и патогенез, которые все еще остаются до конца невыясненными. К основным проявлениям заболевания относят тазовую боль, нарушения менструального цикла и репродуктивной функции [5].

В основе патогенеза лежит возникновение и распространение эндометриозных гетеротопий за пределы обычного их расположения – слизистой оболочки матки, их миграция в миометрий, где гетеротопии ведут себя агрессивно и аналогично эндометрию, пролиферируют, где из-за ингибирования апоптоза, секвестрации и невозможности выведения вовне образуются кисты, которые впоследствии запусевают, образуя соединительнотканые рубцы и спайки.

За последние 50 лет разработано более 10 классификаций эндометриоза, к сожалению, ни одна из них не признана универсальной.

Тем не менее эндометриоз выявляется у трети гинекологических больных, обратившихся по поводу бесплодия (Farinon A. et al., 1992), поражает 10–16% всех женщин репродуктивного возраста (Cramer D.V., 1987; Koh C.H., 1996), а это приблизительно 176 млн женщин во всем мире. Заболевание значительно влияет на качество жизни, работоспособность и общее благополучие наиболее социально активной популяции женщин. Женщины с эндометриозом встречаются во всех группах репродуктивного возраста: от подростков до женщин в перименопаузе, и почти все они отмечают, что тяжелая дисменорея началась у них с менархе [6], что свидетельствует о некоей генетической предрасположенности. Но повсеместно в мире диагностика и выявление эндометриоза затруднены, чему способствует «культурная мизогиния» социума – вторичность роли женщины и ее сексуальности, чрезмерная стыдливость, несправедливые социальные нормы в сообществах и семье, не способствующие обсуждению темы менструации даже среди близких людей, замалчивающие необходимость обращения к врачебной помощи и считающие болезненные месячные или боль при половых контактах обычным «женским бременем», т. е. нормой жизни.

Эндометриоз – гормонально зависимое, хроническое воспалительное заболевание, имеющее сложную этиологию и патогенез, которые все еще остаются до конца невыясненными. К основным проявлениям заболевания относят тазовую боль, нарушения менструального цикла и репродуктивной функции

Американские коллеги из Общества репродуктивной медицины считают, что «эндометриоз рассматривается как хроническое заболевание, требующее разработки плана медикаментозного лечения с целью максимально возможного освобождения от боли и предотвращения повторных хирургических вмешательств» [7].

На заседании российских участников Экспертного совета «Современная тактика ведения больных генитальным эндометриозом» 10 декабря 2011 г. (Москва, РФ) был достигнут консенсус по ключевым вопросам, и в 2013 г. по итогам были выпущены Федеральные клинические рекомендации по ведению больных «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» [8]. Несомненно, следование этим рекомендациям будет способствовать улучшению медицинского сопровождения женщин, страдающих от появляющейся боли или других симптомов, связанных с эндометриозом.

Наиболее жаркие дискуссии среди исследователей, изучающих эту проблему, касаются выбора рационального метода лечения, которое проблематично вылечить, но можно успешно лечить, давая шанс улучшения качества жизни огромному числу женщин, страдающих от эндометриоза различной глубины поражения и локализации [6].

Отдавая должное важности хирургических методов лечения, нельзя нивелировать роль гормональных препаратов не только для лечения, но и, что не менее важно, для профилактики возможных рецидивов. В случае своевременной диагностики и при определенных формах заболевания гормональные методы, включая КОК, в сочетании с адекватной обезболивающей терапией, вегетокорректорами и – при необходимости – антидепрессантами позволяют обойтись вовсе без хирургического лечения [9].

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

До сей поры именно операция в первую очередь является «золотым стандартом» в диагностике, а также в лечении эндометриоза, т. к. позволяет врачу собственными глазами оценить распространение эндометриоза и радикально удалить очаги, особенно его инфильтративные формы [10].

Послеоперационное лечение лекарственными препаратами необходимо проводить для того, чтобы добиться устойчивой ремиссии, предотвратить дальнейшее развитие эндометриоза [11].

По данным литературы, если не проводить консервативное лечение, то в 15–21% случаев через 1–2 года, в 36–47% через 5 лет и в 50–55% через 5–7 лет наступит рецидив заболевания. А после использования противорецидивной терапии этот риск снижается до 2–3% [12].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Идеальная, конечная цель терапии – полная регрессия патологической гетеротопной ткани, что может быть достигнуто применением последовательного ряда или использованием комбинации препаратов. Эндометриоз не лечится исключительно с помощью лекарств, но позволяет безопасно и эффективно его контролировать. Таргетное лечение ослабляет боли, снижает вероятность повторного возникновения проявлений болезни и, соответственно, риск операции в будущем. Одним из реко-

мендуемых методов являются некоторые средства гормональной контрацепции. Многие современные препараты гормональной контрацепции по содержанию в них эстрогенного компонента являются низко- или микродозированными, их можно использовать годами, разве что с перерывами на желанную беременность. Это особенно важно, потому что эндометриоз – заболевание длительное, протекающее с частыми рецидивами, имеющее неясный прогноз и пока еще изученное недостаточно [13].

Медикаментозное лечение может применяться на разных стадиях эндометриоза:

- на ранних стадиях²;
- после хирургического подтверждения эндометриоза и удаления видимых очагов болезни как профилактика рецидива;
- для лечения рецидивов, чтобы снизить риск повторной операции.

По мнению большинства ученых, течение эндометриоза провоцируется и усугубляется в результате воздействия собственных гормонов эстрогенов и в состоянии относительной гиперэстрогении [14]. Подавляющее большинство современных методов терапии сводятся к снижению или подавлению выработки эстрогенов организмом, тем самым облегчая проявления заболевания [15].

Среди медикаментозных методов терапии эндометриоза применяются:

- комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы (КОК)
- прогестины – пероральные прогестагены, диеногест, левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС)
- даназол
- агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ)
- негормональные дополнительные методы лечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), фитокорректоры).

Левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система

ЛНГ-ВМС относят к средствам пролонгированной контрацепции. Она также представляет собой консервативный метод эффективной борьбы с эндометриозом. Это гормональная внутриматочная спираль, которая выделяет местно прогестаген левоноргестрел. В отличие от оральных контрацептивов (как КОК, так и чистых прогестиновых таблеток мини-пили) выделяемое количество (концентрация) прогестагена в системе постоянно, и это позволяет оказывать непрерывное подавляющее воздействие на эндометрий. Такое местное лечение препятствует прогрессированию болезни, дальнейшему

распространению гетеротопий, уменьшает болевой синдром. Кроме того, ЛНГ-ВМС – это еще и контрацептивное средство для женщин, не планирующих беременность от 3 до 5 ближайших лет, для тех, кому противопоказаны синтетические эстрогены. Система подходит для кормящих мам и лиц в возрасте старше 35 лет, которые не в состоянии справиться с привычкой табакокурения. С точки зрения терапии эндометриоза ЛНГ-ВМС особенно показана при ретроцервикальной локализации очагов эндометриоза [16].

Даназол

Лечение таблетками даназола – слабого андрогена – было самым широко распространенным методом терапии эндометриоза в конце XX в. – начале XXI в. Он эффективно подавляет симптомы заболевания уже в течение первых 2 мес. приема препарата, курс лечения в среднем продолжается 6 мес. Но из-за того, что даназол является андрогеном, он вызывает типичные побочные эффекты, такие как угревая сыпь, повышенная сальность кожи и волос, приливы жара и увеличение массы тела. Многие женщины не готовы смириться с такими побочными явлениями и демонстрируют низкую приверженность к данной терапии [17].

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Эндометриоз – эстрогензависимое заболевание, поэтому лечение, которое снижает выработку этого гормона в организме, очень эффективно как для снятия болей, так и для подавления очагов гетеротопий. Способность аГнРГ бороться с эндометриозом не уступает другим гормонсодержащим методам. Но длительное применение аГнРГ приводит к выраженному дефициту эстрогенов вплоть до гипозэстрогении. Гипозэстрогеновое состояние оказывает противовоспалительное действие на эндометрий, на очаги эндометриоза, на гормональные рецепторы в эндометрии.

Но при длительном течении гипозэстрогении также проявляется в симптомах постменопаузы – приливах жара к лицу, ночных потах, вегетативных расстройствах,

Эндометриоз – эстрогензависимое заболевание, поэтому лечение, которое снижает выработку этого гормона в организме, очень эффективно как для снятия болей, так и для подавления очагов гетеротопий

бессоннице, урогенитальных симптомах: сухости влагалища, снижении либидо и диспареунии, а также в последующей потере костной массы. Терапию аГнРГ с самого начала необходимо проводить в комбинации с компенсирующей «возвратной» («add-back») гормональной терапией и только в этом случае ее можно применять более длительно (до 12 мес.) (уровень доказательности Ia). В настоящее время эти препараты относят ко второй линии терапии, назначаются при невозможности использования или неэффективности других средств [18].

² Эмпирическая, т. е. проводимая без подтверждения диагноза результатами визуального наблюдения и гистологического исследования терапия при тазовых болях, предположительно вызванных эндометриозом; может быть предпринята только после тщательного обследования больной и исключения других, негинекологических причин возникновения наблюдающихся симптомов и лишь врачом, имеющим большой опыт лечения этого заболевания, при условии исключения объемных образований в брюшной полости (эндометриоидные кисты, ретроцервикальный эндометриоз). Недопустимо медикаментозное лечение эндометриоидных кист яичников без верификации диагноза, т. к. предполагаемая «эндометриоидная киста» на самом деле может быть опухолью яичника или «переродиться» в нее в процессе лечения (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация»).

Нестероидные противовоспалительные препараты

В течение многих десятилетий НПВП (например, напроксен, ибупрофен, диклофенак) широко использовались для лечения боли, вызванной эндометриозом [19]. Применение данных препаратов не является специфическим лечением эндометриоза, их длительный прием может также вызывать развитие осложнений, особенно со стороны органов желудочно-кишечного тракта [20, 21].

Прогестагены

Прогестагены, с одной стороны, тормозят рост очагов эндометриоза, а с другой – при циклическом приеме снижают выработку эстрогенов яичниками. Признаком эффективного действия гестагенов может стать прекращение менструаций. По своей эффективности они не уступают стандартному лечению эндометриоза в XX в. – инъекциям, которые создают в организме искусственную менопаузу и, таким образом, подавляют очаги эндометриоза. Препараты этого класса прежних поколений обладали целым рядом побочных эффектов, невысокой эффективностью и плохой переносимостью. Гестагены нового поколения, напротив, крайне эффективны в лечении эндометриоза, их побочные эффекты минимальны. Лидер среди них – диеногест, как лечебный монопрепарат, так и в составе КОК.

Диеногест

Это прогестаген современного IV поколения, который эффективно воздействует на эндометриоидные разрастания и облегчает хроническую тазовую боль, боли при менструациях и половом акте, поскольку оказывает ярко выраженное антиэстрогенное воздействие, активирует только прогестероновые рецепторы. Прогестагены оказывают также блокирующее влияние на известные ключевые звенья патогенеза эндометриоза, такие как пролиферация, ангиогенез, а также воспаление.

Среди прочих преимуществ диеногеста следовало бы отметить минимальное влияние на функцию печени и в целом на обмен веществ, что очень важно с учетом того, что лечение эндометриоза продолжается не один месяц. Диеногест универсален для лечения эндометриоза, он рекомендуется как стартовая терапия эндометриоза, а также как профилактика его рецидивов после операции. Консенсус по современному лечению эндометриоза (Всемирный конгресс по эндометриозу в Монпелье³) позиционирует диеногест в качестве препарата первой линии лечения эндометриоза.

Диеногест эффективен при лечении эндометриоза по сравнению с другими современными гормональными методами даже в отношении достаточно тяжелых его форм, а гипотеза о превосходстве над ним препаратов агНРГ оказалась несостоятельной. В своем сравнительном исследовании японские клиницисты в выпуске «Fertility and Sterility» пишут, что прогестин диеногест столь же эффективен, как агНРГ бусерелин, в отношении уменьшения выраженности симптомов эндометриоза, и лечение им сопровождается менее значительным снижением костной массы. Они объясняют это высокой селективностью в отношении прогесте-

роновых рецепторов и антипролиферативной активностью в изолированных человеческих эндометриальных клетках, диеногест также ингибирует секрецию цитокинов эндометриальными стромальными клетками [22].

Ряд исследователей выясняли, насколько долго можно безопасно и эффективно использовать диеногест, для чего были проведены 24- и 53-недельные двойные слепые рандомизированные с двойной маскировкой исследования, включавшие использование 1 мг диеногеста 2 раза в сутки (утро и вечер) и 300 мг интраназального бусерелина 3 раза в сутки (утро, день и вечер) [23]. Доза диеногеста 1 мг была достаточной для супрессии овуляции, но процесс созревания фолликулов в яичниках при этом полностью не прекращался, что подтверждалось подъемом уровня эстрадиола в плазме крови, для подавления чего требовалась более высокая, чем 2 мг, доза диеногеста.

Диеногест универсален для лечения эндометриоза, он рекомендуется как стартовая терапия эндометриоза, а также как профилактика его рецидивов после операции. Консенсус по современному лечению эндометриоза (Всемирный конгресс по эндометриозу в Монпелье) позиционирует диеногест в качестве препарата первой линии лечения эндометриоза

Эти два препарата во время отсутствия менструации были одинаково эффективны в облегчении всех пяти документированных симптомов: боли в животе, люмбаго, боли при дефекации, половом акте и внутреннем гинекологическом обследовании. Авторами отмечалось также существенное уменьшение физической боли по шкале «Short Form-36 Quality of Life» (22,2 для диеногеста и 18,5 для бусерелина) [24]. Меньше пациенток в группе диеногеста сообщали о приливах, но было больше жалоб о мажущих кровянистых выделениях из половых путей (71,9 и 53,7%), число случаев кровотечений «прорыва» и их интенсивность снижались по мере продолжительности лечения, что не отразилось на показателях (4,4 и 5%) отказа от дальнейшего лечения. Вторыми по частоте встречаемости были жалобы на головные боли (18,5%), а также запоры (10,4%), но ни один из побочных эффектов не был пациентками оценен как серьезный для того, чтобы прекратить прием диеногеста [24].

Диеногест также вызывал меньшее снижение минеральной плотности костной ткани к концу исследования (-1,0 против -2,6%), которое ученые приписывают более высокой концентрации сывороточного эстрадиола во время лечения диеногестом [25]. Отсутствие эндометриоидных эктопий достигнуто у 25% пациенток каждой группы. 86,2% пациенток, использовавших диеногест, и 80% лечившихся трипторелином были удовлетворены лечением. 15 женщин, лечившихся диеногестом, и 12 из группы, использовавшей трипторелин, в течение 12 мес. от конца лечения спонтанно забеременели желанными беременностями ($p = 0,71$) [25].

³ Всемирный конгресс по эндометриозу в Монпелье, Франция.

Потенциальные плюсы диеногеста неоспоримы, он безопасен и эффективен на протяжении приема в течение 2 последовательных лет исследования, хотя в настоящее время обычные сроки приема гораздо меньше, чаще всего 6 мес. [26]. Эффективность лечения установлена не ниже, чем при терапии агонистами рилизинг-гормонов [27]. Полученные результаты позволяют предположить, что монопрепарат диеногеста наравне с диеногестсодержащим КОК может стать новой терапевтической альтернативой для лечения эндометриоза.

Комбинированные оральные контрацептивы

Несмотря на то что КОК специально не разрабатывались для лечения эндометриоза, они являются препаратами первой линии терапии и одними из самых популярных и часто используемых в мире средств для лечения этой болезни [28]. Их назначают женщинам, у которых нет абсолютных противопоказаний к приему синтетических прогестинов и которые к тому же нуждаются в плановой контрацепции. Достаточно давно [29] для лечения эндометриоза использовались различные КОК [30], но желательно выбирать препараты с относительно низким содержанием эстрогенного компонента (низкодозированные – 35–30 мкг этинилэстрадиола или микродозированные – ниже 20 мкг этинилэстрадиола) и гестагеном типа диеногеста, который, согласно современным научным данным, подавляет эндометриозидные эктопии в наибольшей степени [31]. Согласно рекомендациям ведущих гинекологических обществ, КОК относят к препаратам первого выбора (хотя и без одобренных показаний), которые применяют для купирования связанной с эндометриозом дисменореи и тазовой боли. Потенциальными преимуществами КОК являются низкая цена, небольшое число регистрируемых побочных эффектов и возможность длительного лечения. Хотя КОК используются для лечения эндометриоза в течение многих лет, только в нескольких клиниках было проведено их сравнение с другими медикаментозными методами терапии (уровень доказательности Ia) [32]. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что применение низкодозированных КОК прекрасно обеспечивает контроль менструального цикла, снижает интенсивность боли, связанной с эндометриозом (уровень доказательности Ib) [32]. Лечебные неконтрацептивные свойства КОК частично обусловлены теми же механизмами, которые обеспечивают и сам противозачаточный эффект: антигонадотропным действием, торможением фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках, подавлением митотической активности в эндометрии и миометрии, влиянием на процессы межклеточного и внутриклеточного сигналинга. При этом превалирование механизмов зависит от свойств гестагенов, от их способности связываться с различными рецепторами. При эндометриозе важными в механизме действия КОК являются ановуляция, децидуализация стромы с последующей атрофией очагов эндометриоза [8, 33]. Тем не менее пока недостаточно данных о влиянии синтетического эстрогенного компонента в составе КОК на течение эндометриоза; теоретически нельзя исключить потенциальную стимуляцию развития, прогрес-

сирования или рецидивирования заболевания в зависимости от его характеристик, поскольку эндометриоз – эстрогензависимое заболевание [34].

В настоящий момент в ряде клиник европейских стран и Японии идут исследовательские работы, надеющиеся подтвердить долговременную безопасность такого лечения [35].

Ряд отечественных ученых, напротив, считает, что именно доказанное регрессивное воздействие на очаги эндометриоза и возможность длительного безопасного использования КОК (т. к. гормональная контрацепция лекарством не является, а с учетом использования у здоровых женщин имеет высочайшую степень безопасности) является прямым показанием для антирецидивного постоперационного лечения и улучшения качества жизни пациенток [36]. С учетом того, что эндометриозу подвержены женщины с двухфазным циклом, с овуляцией, но с отягощенным гинекологическим анамнезом, вполне оправданна, по мнению авторов, в патогенетической профилактике эндометриоза и профилактическая роль использования КОК с раннего репродуктивного возраста и в интергенетических интервалах [37].

Использование КОК при эндометриозе – рациональное лечение, обладающее сопоставимой эффективностью, хорошей переносимостью и доступностью по сравнению с лечебными гормональными препаратами. При этом таблетированную гормональную контрацепцию, как известно, можно использовать не просто долгое время [38], а в непрерывном режиме, что относится к ее особенностям.

Несмотря на то что КОК специально не разрабатывались для лечения эндометриоза, они являются препаратами первой линии терапии и одними из самых популярных и часто используемых в мире средств для лечения этой болезни

Почти два десятилетия назад ученые предложили использовать КОК в пролонгированном режиме, т. е. увеличить продолжительность приема препарата свыше 21 дня, используемых при стандартном контрацептивном цикле. Были предложены т. н. короткие и длинные схемы пролонгированного приема КОК [39]. Они позволяют отложить менструацию от нескольких дней до 4 нед., прием таблеток из последующей упаковки начинается сразу же после окончания предыдущей. Причинами отсрочки менструалоподобной реакции и удлинения искусственного «цикла» могут быть как медицинские показания (например, при плановом оперативном вмешательстве), профессиональная деятельность, так и личные обстоятельства – отправление религиозных ритуалов, интимная жизнь, отпуск, занятия спортом, выступления и др.

Продолжительное лечение с помощью КОК с диеногестом без перерывов

Непрерывный режим приема КОК имеет значительные преимущества при лечении эндометриоза по сравнению с

циклическим режимом, состоящим из 3 нед. приема КОК и 1 нед. перерыва [40]. В настоящее время в качестве консервативной терапии первой линии рекомендуемым назначением считается непрерывный режим КОК в течение 3–9 мес., при этом гарантированно блокируется обратный заброс менструального детрита, содержащего эндометрий, в брюшную полость, что является действенной профилактикой последующего рецидивирования эндометриоза.

Установлено, что перевод женщин с тяжелой формой дисменореи с циклического на непрерывный режим приема препаратов способствовал снижению интенсивности боли через 6 мес. на 58%, а через 2 года – на 75% ($p < 0,001$) [8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Наталья К., 24 года. Находится на диспансерном учете в женской консультации по поводу эндометриоза. Впервые обратилась в 2011 г. с жалобами на альгодисменорею, диспареунию, дисхезию, отсутствие беременностей при половой жизни без предохранения в течение 4 лет.

Обследована в стационаре, лапароскопически и гистологически верифицирован диагноз наружного генитального эндометриоза II степени распространения согласно классификации R-AFS.

Для количественной оценки болевых симптомов, определения тяжести и интенсивности боли использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с градацией боли от 0 (нет боли) до 100 мм (нестерпимая боль). Пациентка оценивала по ВАШ отдельно следующие параметры: тяжесть дисменореи, диспареунии и интенсивность хронической тазовой боли. Оценка по ВАШ и стандартное клиническое обследование проводились перед началом лечения диеногестсодержащим КОК и каждые 3 мес. терапии. Кроме того, оценивались побочные эффекты лечения, проводились гинекологический осмотр, гистологическое, ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным датчиком.

Пациентке в сентябре 2013 г. с целью противорецидивного лечения эндометриоза назначен комбинированный низкодозированный контрацептивный препарат Силует («Геден Рихтер», Венгрия), содержащий 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола. Контрацептив назначен по схеме: сначала на 3 мес. в циклическом (21/7), затем на 6 мес. в непрерывном режиме, без семидневных интервалов (21 + 21 + 21 и т. д.). Ко второму циклу приема препарата пациентка отмечала уменьшение боли при «кровотечении отмены». К 3-му мес. приема резко сократился объем теряемой крови во время отмены КОК и менструалоподобной реакции, исчезли мажущие кровянистые выделения, продолжавшиеся прежде по несколько дней до и после менструации. К 4-му мес. на фоне непрерывного режима приема Силуета женщина отмечала улучшение общего самочувствия и настроения, уменьшение чувства тяжести внизу живота. К 6-му мес. непрерывного приема препарата менструалоподобная реакция отсутствовала, жалоб на боли или тяжесть внизу живота не предъявляла.

Клинические исследования: ко 2-му мес. приема комбинации диеногеста и этинилэстрадиола при гистологическом исследовании аспирата эндометрия имеются мелкие железы с уплотненным эпителием и участки стромы пролиферативного типа. К 3-му мес. имела место гипоплазия эндометрия, к 4-му – полная атрофия. К 6-му мес. гистологическая картина атрофического эндометрия с неполноценной преддецидуальной трансформацией клеток стромы.

Заслуживает внимания динамика регресса болевого синдрома после лечения Силуетом. До начала лечения пациентка оценивала болевой синдром по ВАШ как $65,3 \pm 11,5$ мм. Через 3 мес. среднее значение ВАШ снизилось по сравнению с исходным на 26 мм, через 6 мес. – на 5 мм, через 9 мес. – на 13 мм.

Оценка выраженности диспареунии оценивалась также через 3, 6 и 9 мес. от начала терапии Силуетом. Этот параметр, угнетающий качество половой жизни, достоверно улучшился при проведении консервативного лечения.

При лечении пациентки диеногестсодержащим контрацептивным препаратом Силует в циклическом, а затем непрерывном режиме нами регистрировались незначительные побочные эффекты. В течение первых 3 мес. циклического приема (21/7) пациенткой отмечались скудные выделения мажущего характера, возникавшие в конце трехнедельного приема КОК, редкие головные боли, повышенная эмоциональная лабильность, некоторое снижение либидо. Все указанные симптомы не требовали

медикаментозной коррекции, исчезли самостоятельно к четвертому циклу приема и не повлияли на приверженность пациентки к продолжению лечения.

Клиническая эффективность Силуета у данной пациентки проявлялась в плановом отсутствии беременности на протяжении всего курса лечения эндометриоза, в уменьшении менструальной кровопотери с последующей запланированной аменореей, достигнутой в непрерывном цикле приема. Этиопатогенетический эффект Силуета продемонстрирован в последовательном регрессе тазовых болей, что наблюдались в течение всех 9 мес. лечения. Через 9 мес. с момента окончания терапии у пациентки не отмечалось рецидива исходного уровня болей, а в октябре 2015 г. у пациентки наступила желанная самопроизвольная беременность.

В заключение, принимая во внимание изложенное, необходимо отметить, что с учетом доказанных преимуществ и стойкого лечебного действия при эндометриозе прогестагена диеногеста, а также в связи с требуемой длительностью консервативного лечения для терапии следует отдать предпочтение комбинированному низкодозированному контрацептивному препарату, содержащему диеногест, а с учетом надежности, приемлемости и соотношения цена/качество, по нашему мнению, им будет являться Силует («Гедеон Рихтер», Венгрия), содержащий 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола.



ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) <http://www.who.int/life-course/news/events/accountability-post-2015-consultation/en/>, на 30 ноября 2015 г.
2. Muneyirci-Delale O, Sinaii N, Charles C et al. Changes in quality of life (QOL) in women with symptomatic endometriosis by pain type during treatment. *Fertility and Sterility*, 2010 September, 94, 4: S206.
3. Muneyirci-Delale O, Charles C, Sinaii N et al. Health-related quality of life improvement in women with endometriosis-associated pain during treatment. *Fertility and Sterility*, 2014 September, 102, 3: e14.
4. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С. и соавт. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*, 2011, 6: 78-81.
5. ASRM (American Society for Reproductive Medicine). The Practice Committee. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2012, 98: 591-598.
6. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Эндометриозная болезнь. Гинекология: Руководство для врачей, Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. М.: Литера, 2008. 840 с.
7. <http://www.asrm.org/FertilityAndSterility/>, на 27 ноября 2015 г.
8. Адамян Л.В. и соавт. Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных, М., 2013, 65 с.
9. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*, 2011, 6: 66-77.
10. Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2010, 3, 4.
11. Кузнецова И.В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики. *Гинекология*, 2008, 5: 74-79.
12. Логинова О.Н., Сонова М.М. Клинические особенности наружного генитального эндометриоза. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*, 2011, 6: 28-29.
13. Сметник В.П. Фармакотерапия генитального эндометриоза. *Consilium medicum*, 2002, 4(10): 8-12.
14. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996. 330 с.
15. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. Review. *Mol Hum Reprod*, 2009, 15: 587-607.
16. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 4. CD005072.
17. Selak V, Farquhar C, Prentice A et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 4. CD000068.
18. Mitwally MF, Gotlieb L, Casper RF. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. *Menopause*, 2002, 9: 236-241.
19. Stefano Luisi, Gabriele Centini, Lucia Lazzeri Current approach to treatment of pain in patients with endometriosis: results of a survey of specialists in Italy. *Journal of Endometriosis*, 2015, 7(1): 49-50.
20. Allen C, Hopewell S, Prentice A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 4. CD004753.
21. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Psychiatric Disorders, Compendium. – Arlington, Va: American Psychiatric Publishing, Inc. 2006.
22. Tasuku Harada, Mikio Momoeda, Yui Taketani, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis -- a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertility and Sterility*, 2009, 91(3): 675-681.
23. Cosson M, Querleu D, Donnez J et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: Results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*, 2002, 77, 4: 684-692.
24. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*, 2010, 25: 633-641.
25. Momoeda M, Taketani Y. Randomized double-blind, multicentre, parallel-group dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther.*, 2007, 35: 769-783.
26. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol.*, 1998, 138: 216-226.
27. Yoshiaki Ota, Masaaki Andou, Shiori Yanai, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *Journal of Endometriosis*, 2015, 7(2): 63-67.
28. Haider Z, D'Souza R. Non-contraceptive benefits and risk of contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.*, 2009, 23: 249-262.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.