

The Academy for Clinical Debates & Controversies in Medicine

COGI - The 13th World Congress on
CONTROVERSIES
IN OBSTETRICS
GYNECOLOGY &
INFERTILITY

Held jointly with

The German Society of Obstetrics & Gynecology



BERLIN, GERMANY • NOVEMBER 4-7, 2010

13-й Всемирный Конгресс «Спорные вопросы в Акушерстве, Гинекологии и Бесплодии» Берлин, Германия, 4-7 ноября 2010

**Satellite Symposia «Innovation in Endometriosis Nreatment»
Сателитный симпозиум «Инновации в лечении эндометриоза»,
5 ноября 2010**

Сопредседатели сателитного симпозиума:

Felice Petraglia, Italy

Профессор кафедры Акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины в Университете г. Сиена, Италия; член исполкома International Federation of Gynecology and obstetrics (FIGO), главный редактор Journal of Endometriosis

Carlos Petta, Brazil

Медицинский директор Центра по Репродукции человека (Center for Human Reproduction), проф. акушерства и гинекологии Государственного Университета (State University of Campina), Сан-Пауло, Бразилия, руководитель клиники по лечению эндометриоза, член исполкома Международного общества эндоскопистов

Свое вступительное слово **проф. F. Petraglia** начал свое выступление с представления эндометриоза, как гормонально-зависимого, хронического заболевания, сложный патогенез которого остается до конца не раскрытым. В связи с этим, помимо хирургического, предложено множество методов медикаментозного лечения,

направленных на подавление трофических процессов в эндометриoidных очагах, купирование симптомов заболевания, особенно, болевого синдрома, и улучшение качества жизни пациенток. Хотя хирургическое лечение нередко относят к первой линии терапии, в последнее время вследствие высокого процента рецидивов заболевания (до 40-60%) медикаментозная терапия рассматривается в качестве альтернативы хирургическому лечению при определенных формах и стадиях заболевания, особенно, значимой для профилактики рецидивов тазовой боли. Принимая во внимание хроническое течение заболевания и высокую частоту рецидивов, проф. F. Petraglia уделил особое внимание тем методам терапии, которые могут использоваться в течение длительного времени.

Так, помимо эффекта псевдодецидуализации в очагах эндометриоза, прогестины обладают множественными благоприятными эффектами, оказывая модулирующее воздействие на митотическую активность клеток, локальное образование факторов роста и их рецепторов, активацию противовоспалительных процессов и др. Прогестины могут использоваться перорально, внутриматочно, трансвагинально или в виде имплантов. Лечение прогестинами является экономически выгодным, но, к сожалению, большинство из них не лицензированы для лечения эндометриоза и обладают рядом побочных эффектов при использовании в высоких дозах. В этой связи, диеногест обладает значительными преимуществами по сравнению с другими прогестинами и помогает решить многие специфические проблемы пациенток, страдающих эндометриозом.

Д-р Lone Hummelshøj (Генеральный секретарь Всемирного общества по эндометриозу, главный редактор и автор многих публикаций на сайте Endometriosis.org, активный член специальных групп по эндометриозу в European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) и American Society for Reproductive Medicine (ASRM), консультант в редколлегии *Journal of Endometriosis*, президент World Endometriosis Research Foundation) очень эмоционально выступила с презентацией «Жизнь с эндометриозом» («Living with endometriosis»).

Подсчитано, что во всем мире эндометриозом страдает около 176 млн. женщин в возрасте от 15 до 49 лет (см. Рис. 1.). Заболевание поражает каждую из 10 женщин в самый продуктивный период их жизни, когда они заканчивают образование, делают карьеру, строят партнерские отношения или создают семью.

Эндометриоз – широко распространенное заболевание:

- 5–10% среди женской популяции в целом^{1,2}
- ~5.5 млн. женщин в США; ~16 млн. женщин в Европе³
- Поражает, в основном, женщин репродуктивного возраста
- Чем в более молодом возрасте заболевание проявляется впервые, тем тяжелее его течение⁴
- ~ у 50% - дисменорея; у 75% - хроническая тазовая боль; у 25–40% женщин - бесплодие/снижение фертильности^{5,6}

1. Mounsey AL *et al.* Am Fam Phys 2006;
2. Eskenazi B, Warner ML. Obstet Gynecol Clin North Am 1997;
3. Taylor MM. AORN 2003;

4. Child TJ *et al.* Drugs 2001;
5. Cramer DW *et al.* Ann N Y Acad Sci 2002.
6. Ballweg ML *et al.* J Pediatr Adolesc Gynecol 2003;



Рис. 1 Эпидемиология эндометриоза

Вследствие частого развития таких проявлений, как болезненные овуляции и менструации, диспареуния, синдром раздраженного кишечника, боли при мочеиспускании и дефекации, хроническая тазовая боль, эндометриоз, крайне негативно воздействует на социальную активность и личную жизнь пациенток.

Показано, что, в среднем, проходит 8 лет от момента появления первых симптомов заболевания до правильной постановки диагноза. Эндометриоз – трудно поддающееся диагностике заболевание, особенно, на ранних этапах, чаще диагноз устанавливается, когда пациентка обращается к врачу по поводу бесплодия. Эндометриоз относится к числу тех заболеваний, которые невозможно вылечить, но можно лечить, поэтому донесение необходимой информации до женщин через СМИ, расширение знаний врачей, ранняя диагностика являются жизненно важными для этих пациенток и помогут им справиться со многими трудностями, сопровождающими это заболевание.

Следующим докладчиком с презентацией «Размышления по ведению эндометриоза» («Considerations in managing endometriosis») выступил **проф. Stephen Kennedy** (Руководитель Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford), являющийся одним из ведущих мировых экспертов в области эндометриоза, медицинским консультантом American Endometriosis Association, секретарем и казначеем World Endometriosis Research Foundation. Проф. S.Kennedy основал и до сих пор возглавляет международный научный консорциум по изучению различных аспектов эндометриоза, в том числе, генетической предрасположенности женщин к развитию этого заболевания, участвовал в подготовке рекомендаций по эндометриозу Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG, 2006 г.) и ESHRE (2008 г.).

Проф. S. Kennedy начал свою презентацию, с перечисления опубликованных к настоящему времени Практических рекомендаций по ведению эндометриоза ((RCOG, 2006 г., ESHRE, 2008 г.). Последним в 2010 г. опубликован аналогичный документ Канадского общества акушеров и гинекологов (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Однако, поскольку на данный момент пока не проведено крупномасштабного рандомизированного контролируемого исследования для выработки четких общепринятых клинических рекомендаций, клиницистам чаще приходится полагаться на свой практический опыт. Трудности с лечением этого заболевания объяснимы и связаны со многими факторами: не изученная до конца этиология, широкое разнообразие клинических проявлений, отсутствие неинвазивных диагностических маркеров, резко негативное влияние на качество жизни и жизненную продуктивность в целом пациенток, а также ограниченный круг предложенных на данный момент методов лечения.

Проф. S. Kennedy подчеркнул, что поскольку эндометриоз, по сути, является хроническим заболеванием разработка терапевтической стратегии на долгую перспективу следует осуществлять при тесном участии самой пациентки с учетом ее пожеланий и предпочтений. Выбор того или иного метода лечения зависит от многих составляющих: возраст и статус фертильности, характер симптомов и их тяжесть, переносимость предыдущего лечения, приоритеты самой пациентки, риск побочных эффектов, стоимость и предполагаемая длительность терапии. По сути, врач должен иметь четкий ответ на следующий вопрос: что он лечит (заболевание, отдельные симптомы или то и другое вместе). Возможной целью терапии могут быть улучшение естественной фертильности; повышение шансов для успешного применения ВРТ; купирование болевого синдрома в

качестве альтернативы хирургическому лечению/в период подготовки к нему/в послеоперационный период для профилактики рецидивов (см. Рис. 2).

Остается дискуссионным вопрос крайне важный вопрос, во всех ли случаях при подозрении на эндометриоз необходимо проводить лапароскопию с диагностической и лечебной целью или возможна терапия, направленная на лечение и профилактику возобновления симптомов без хирургически подтверждения диагноза? Во всяком случае, в рекомендациях RCOG, 2006 г говорится: «Возможно назначение медикаментозного лечения, направленного на подавление менструаций у женщин с болями, предположительно связанными с эндометриозом, если она согласна получать терапию без точного подтверждения диагноза».

- Не существует единственного метода лечения эндометриоза
- Цели терапии (зависят от потребностей пациентки):
 - Купирование боли или других симптомов
 - Снижение эндометриоидных очагов
 - Сохранение/восстановление фертильности
 - Профилактика рецидивов
 - Улучшение качества жизни



Рис. Возможные цели терапии эндометриоза

Представляет интерес проведение клинических исследований для изучения эффективности терапии комбинированными оральными контрацептивами (ежемесячными или пролонгированными циклами) или прогестагенами для лечения вызванных эндометриозом болей и других дистресс-симптомов без проведения предварительной лапароскопической диагностики. В последнее время новые прогестагены, наделенные специфическими свойствами в отношении эндометриоза, приобретают все большую популярность в качестве, как эмпирической, так и адьювантной терапии, назначаемой после хирургического лечения.

Проф. **Daniela Hornung** является заместителем директора отделения акушерства и гинекологии университета Women's Hospital Schleswig-Holstein (г. Любек, Германия), многие годы ее научные интересы связаны с изучением иммунологических аспектов патогенеза эндометриоза, за свои научные достижения в этой области она получила Главный приз Всемирного общества по эндометриозу (2002 г.) и почетный приз Walter-Hohlweg Немецкого общества акушеров-гинекологов (2004 г.). Презентация проф. D. Hornung называлась «Фармакологическая основа эффективности «Визанна»® («Pharmacological insight into the efficacy of Visanne®»).

Проф. D. Hornung своей презентации охарактеризовала Диеногест – уникальный прогестин, полученный в процессе разработки прогестагенов с улучшенными

фармакологическими свойствами. Диеногест является производным 19-нортестостерона с цианометиловой группой в 17 α -позиции вместо этиниловой группы, в связи с чем, объединяет положительные свойства производных 19-нортестостерона и прогестерона, при этом характеризуется специфическими свойствами, характерными только для этого прогестагена. (см. Рис. 3).

Высокая биодоступность диеногеста и значительный его уровень в крови в свободном, не связанном с белками, состоянии объясняет его мощный прогестагенный эффект на эндометрий. Относительно короткий период полу-выведения способствует поддержанию почти неизменных его концентраций в сыворотке при ежедневном однократном применении. Диеногест снижает активность яичников благодаря умеренным центральным и мощным периферическим эффектам.

Сходные с производными прогестерона	Сходные с производными нортестостерона	Специфические Эффекты ДНГ
Короткий период полу-выведения (\approx 10 часов); нет кумуляции	Антиандрогенная активность	Не взаимодействует с печеночными транспортными белками (ПССГ, КСГ)
Мощное прогестагенное ингибирование секреции ГТ	Относительно слабое эндометрий	Более высокая концентрация свободной фракции по сравнению с другими прогестинами (10%)
Высокая биодоступность (> 90 %)	Нейтральные системные при пероральном приеме сердечно-сосудистые и метаболические эффекты	Прямое ингибирование образования эстрадиола в яичниках

Oettel et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 1999;4:2-13; Oettel et al. Drugs Today 1999;35:3-12;
Sasagawa et al. Steroids 2008;73:222-231; Sasagawa et al. J Endocrinol Invest 2008;31:631-636;
Mueck&Seeger Gynecol Endocrinol 2009; in press



20

Рис. 3 Фармакологические эффекты Диеногеста

В ежедневной дозе 2 мг Диеногест полностью подавляет фолликулогенез и овуляцию, при этом снижение уровня эстрогенов является умеренным, это создает гипоэстрогенное окружение вокруг эндометриоидного очага, необходимое для эффективной терапии, в отсутствие выраженных клинических эффектов эстрогенного дефицита (например, снижения МПК), что наблюдается при использовании агонистов Гн-РГ или других прогестагенов, требующих высокой дозы для успешного лечения этого заболевания. В отличие от других производных норэтистерона, характеризующихся типичными андрогенными побочными эффектами, Диеногест обладает антиандрогенной активностью. Благодаря своему уникальному фармакологическому профилю Диеногест демонстрирует нейтральное влияние на печень, не имеет неблагоприятных метаболических, сосудистых эффектов и отрицательного влияния ЦНС.

- Подавление активности **протеинкиназы C** в клетках эндометрия (*in vitro*)
- Повышение **образования пролактина** стромальными клетками эндометрия (*in vitro*)
- Снижение образования перитонеальными **макрофагами** интерлейкина-1 β (*in vivo*)
- Повышение активности **естественных киллеров** в перитонеальной жидкости (*in vivo*)
- Подавление эмбрионического и индуцированного опухолеклеточного **ангиогенеза** (*in vivo*)

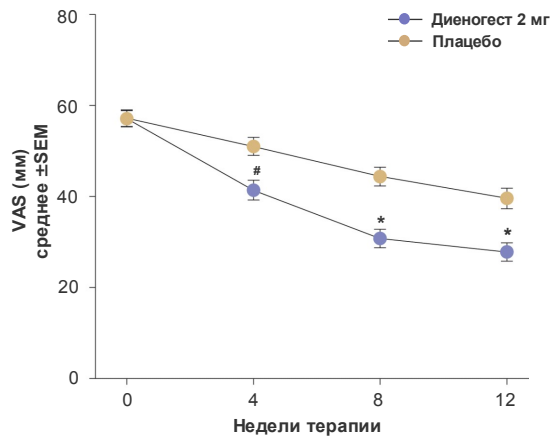
Katsuki Y et al. Drugs Exp Clin Res 1997;
Nakamura M et al. Eur J Pharmacol 1999;
Okada H et al. Mol Hum Reprod 2001.



Рис. 4. Активность Диеногеста в доклинических исследованиях

Таким образом, помимо прогестагенных эффектов, обусловленных взаимодействием Диеногеста с прогестероновыми рецепторами, он характеризуется дополнительным прямым ингибиторным влиянием на пролиферацию эндометриальных стромальных клеток (*in vitro* и *in vivo*); противовоспалительную активность посредством модулирующего влияния на провоспалительные маркеры и ингибиторный эффект на процессы неоангиогенеза (Рис. 4).

Д-р **Ludwig Kiesel**, Руководитель отдела акушерства и гинекологии Университета Медицинской школы г. Мюнстера (Германия), президент немецкого общества по менопаузе и отделения Фонда исследований по эндометриозу Германии выступил с презентацией «Новые методы лечения эндометриоза на основе результатов доказательных исследований» («New Evidence-based treatment in endometriosis»), в которой представил результаты нескольких новых доказательных исследований, в которых для лечения эндометриоза применялся пероральный прогестин Диеногест в дозе 2 мг курсами от 12 до 15 месяцев. В одном из исследований проводилось сравнение эффективности 2 мг диеногеста в отношении тазовой боли по данным визуальной аналоговой шкалы (visual analogue scale (VAS) и выявлено значительное снижение боли уже к 4-й неделе терапии по сравнению с плацебо (Рис. 5). В другом долговременном исследовании, продолжавшемся до 53 недель, также продемонстрировано стабильное снижение тазовой боли и показателя VAS. В открытом сравнительном исследовании, проводившемся в течение более 24 недель, диеногест показал сходную эффективность в отношении снижения тазовой боли согласно показателю VAS по сравнению с агонистом Гн-РГ люпролидом ацетатом (ЛА), однако при этом оказывал достоверно меньшее негативное влияние на величину минеральной плотности кости (МПК) по сравнению с ЛА (см. Рис. 5 и Рис. 6).



Значимое снижение боли отмечалось на фоне 2 мг диенегеста уже после 4 недель лечения

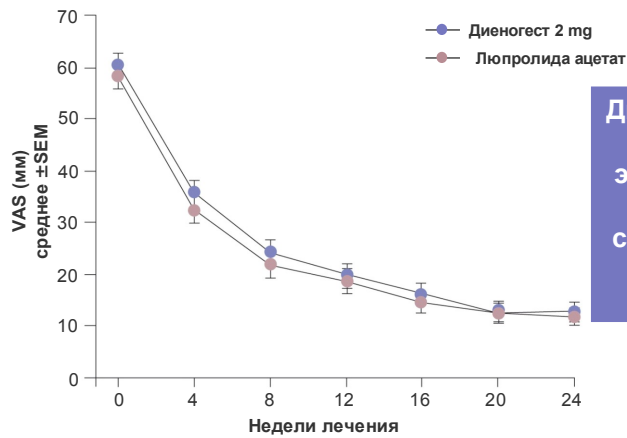
Превосходство против плацебо
[#] $P < 0.0016$ после 4 недель
^{*} $P < 0.0001$ после 8 и 12 недель

Strowitzki T et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010.



17

Рис. 5 Эффективность лечения тазовой боли: 2 мг диенегеста против плацебо



Диенегест показал сходную эффективность в дозе 2 мг по сравнению с ЛА в дозе 3.75 мг в/мыш.

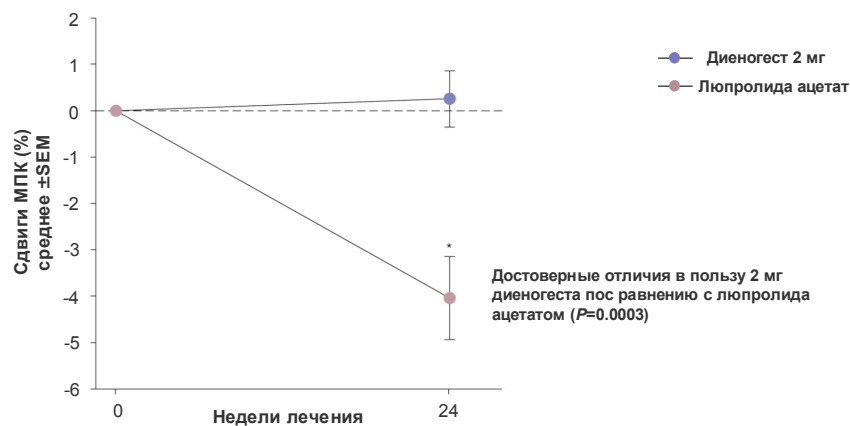
Не ниже, чем на фоне лепролида ацетата ($P < 0.0001$)

VAS, visual analogue scale (визуальная аналоговая шкала).
 Strowitzki T et al. Hum Reprod 2010.



34

Рис. 6. Эффективность лечения тазовой боли: 2 мг диенегеста против Люпролида ацетата



Strowitzki T et al. Hum Reprod 2010.



41

Рис. 6. Лечение тазовой боли: 2 мг диеногеста против Люпролида ацетата: диеногест сохраняет минеральную плотность кости

Таким образом, клинические исследования с применением Диеногеста в дозе 2 мг продемонстрировали эффективное купирование боли по сравнению с плацебо, сравнимое с влиянием агонистов ГнРГ, однако с достоверно меньшими побочными эффектами, связанными с эстрогенным дефицитом (приливы и снижение МПК).

Принимая во внимание благоприятный профиль безопасности и переносимости Диеногеста, препарат особенно подходит для длительной терапии и представляет весомый шаг в направлении разработки медикаментозных методов терапии эндометриоза, основанных на результатах доказательной медицины.

В завершении Сателитного симпозиума проф. С. Petta еще раз отметил широкую распространенность эндометриоза. Во всем мире ежегодные затраты на различные виды лечения и реабилитацию этих пациенток составляют более одного миллиарда долларов. Несмотря на активное изучение, точные этиопатогенетические механизмы заболевания, ответственные за тазовую боль и бесплодие, остаются загадкой. Поиск высокоэффективных, экономичных методов терапии, характеризующихся низкой частотой побочных эффектов при длительном применении, остается крайне актуальными.