

**Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии РАМН
Российское общество по контрацепции
Консультативно-информационный центр
«Контрацепция и здоровье женщины»**

В.Н.Прилепская, Л.И.Острейкова

**ДИЕНОГЕСТ:
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ,
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ
АСПЕКТЫ**

**Москва
2004**

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение. Клиническая фармакология современных прогестагенов	4
2. Диеногест – прогестаген в препарате Жанин	10
2.1. Химическая структура	10
2.2. Фармакокинетика	11
2.2.1. Биодоступность	12
2.2.2. Метаболизм	13
2.2.3. Выведение диеногеста	13
2.3. Фармакодинамика	14
2.3.1. Изучение связывающих рецепторов	14
2.3.2. Прогестагенное действие	14
2.3.3. Эффект подавления овуляции	15
2.3.4. Антиандрогенное действие	15
2.4. Фармакологическая безопасность	16
2.4.1. Фармакологическая толерантность	16
2.4.2. Токсичность	17
3. Жанин – контрацептивный гормон, содержащий диеногест	17
3.1. Контрацептивная эффективность	17
3.1.1. Влияние на различные звенья репродуктивной системы	18
3.1.2. Индекс Перля	18
3.2. Влияние на менструацию	19
3.2.1. Контроль менструального цикла	19
3.2.2. Дисменорея	20
3.3. Влияние на кожу и волосы	20
3.3.1. Подавление синтеза андрогенов	21
3.3.2. SNBG-связывающий тестостерон	21
3.3.3. Клиническое влияние на кожу	21
3.4. Клиническая безопасность и толерантность. Побочные эффекты	22
3.4.1. Метаболические эффекты	22
3.4.2. Побочные эффекты	26
4. Эндометриоз	26
4.1. Локализация эндометриоидных гетеротопий	27
4.2. Клинические особенности эндометриза	29
4.3. Методы исследования	31
4.4. Дифференциальная диагностика	32
4.5. Клиническая значимость возникновения эндометриоза	32
4.6. Лечение	34
4.6.1. Эффективность и приемлемость диеногеста в лечении Эндотриоза	37
Литература	53

1. ВВЕДЕНИЕ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОГЕСТАГЕНОВ

Основы гормональной контрацепции были заложены экспериментальными исследованиями еще в 1919 г. В 1921 г. Людвиг Хабер-бладт доказал, что экстракт желтого тела полностью блокирует овуляцию и назвал это «гормональной стерилизацией». В 1955 г. доктором Пинкусом было доказано, что наступление беременности можно предотвратить ежедневным введением прогестерона в дозе 30 мг. В дальнейшем ученые синтезировали новые синтетические гестагены (прогестагены). В 1934 г. был выделен натуральный гестаген прогестерон (рис. 1). Этот вид контрацепции не получил широкого применения из-за больших доз прогестерона и высокой скорости метаболизма и клиренса препарата. В 1950 г. получен норэтистерон, в 1952 г. — норэтинодрел, после чего прогестагены становятся более доступными для широкой практики. В 1953 г. их успешно используют для лечения меноррагии, к 1956 г. относятся первые попытки контрацепции с использованием норэтинодрела, но революционным событием оказалось появление на рынке комбинированного орального контрацептива (КОК) — Эновида. В 80-е годы прогестагены становятся неотъемлемой частью заместительной гормонотерапии (ЗГТ), а в 90-ые их пытаются использовать для мужской контрацепции.

Недавние достижения в объяснении молекулярных механизмов действия стероидных гормонов способствуют улучшению характеристик новых синтетических стероидов. Известно, что обнаружен только один ген каждого типа половых стероидных рецепторов и одинаковый протеин для эстрогеновых, прогестинных и андрогенных рецепторов в различных тканях органов-мишеней, что натуральные и синтетические стероиды действуют не одинаково в различных тканях. Этот эффект можно объяснить распределением в тканях различных дополнительных факторов транскрипции и подтипов рецепторов. Эти новые представления способствуют созданию новых препаратов для ОК, обладающих профилактическим действием при различных заболеваниях.

Прогестагены относятся к стероидным гормонам. Механизм их действия связан с воздействием на стероидные рецепторы. Первой структурой, с которой взаимодействуют прогестагены в процессе реализации биологической активности на клеточном уровне, является плазматическая мембрана. На ней расположены специфические рецепторы, которые выполняют очень важные функции. Во-первых, — это этап узнавания, идентификации соответствующего гормона, во-

Прогестагены

Производные тестостерона	Производные прогестерона	Производные спиронолактона
(19-норстероиды)		ДРОСПИРЕНОН
1. Содержащие этинильную группу у С-17	хлормадинон ципротерон (ацетат) дидрогестерон медроксипрогестерон	
эстраны — норэтистерон норэтинодрел линестренол тиболон	} 1-е поколение	
гонаны — норгестрел левоноргестрел	} 2-е поколение	
дезогестрел гестоден норгестимат	} 3-е поколение	
2. Не содержащие этинильной группы	Диеногест	

Рис. 1.

вторых, при связывании с гормоном происходит изменение функционального состояния клетки, за счет изменения проницаемости мембран для различных ионов, изменения активности ферментов, образования вторичных посредников внутри клетки. Это опосредует негеномные эффекты прогестагенов, которые развиваются быстро, в течение нескольких минут или часов. Проникая внутрь клетки, прогестагены связываются с цитозольными рецепторами, представляющими собой ядерные белки. В результате изменяется транскрипция специфических генов, что обуславливает физиологические и морфологические изменения в органах-мишенях. Это геномные медленные эффекты прогестагенов. Они развиваются в течение нескольких часов, и даже суток. Существует 5 типов стероидных рецепторов: для глюкокортикоидов, минералокортикоидов, эстрогенов, прогестагенов и андрогенов. Прогестагены специфически связываются с гестагенными рецепторами, но могут в той или иной мере связываться и с другими типами стероидных рецепторов, что определяет особенности их действия. Так прогестерон связывается с минералокортикоидными рецепторами, что обуславливает его антиминералокортикоидное действие, медроксипрогестеронацетат (МПА) — с глюкокортикоидными рецепторами, поэтому обладает небольшой глюкокортикоидной активностью, ряд прогестагенов связывается с андрогенными рецепторами.

В настоящее время синтезировано большое количество разнообразных прогестагенов, что открывает большие возможности для индивидуального выбора гормонального препарата. Это особенно важно, если учесть, что на сегодняшний день мы имеем фактически один синтетический эстроген – этинилэстрадиол. Традиционно все синтетические прогестагены делятся на две группы: производные 19-нортестостерона (19-НТ) и 17-гидроксипрогестерона (см. рис. 1). Синтетические прогестагены близки по химической структуре к натуральному прогестерону. Производные тестостерона подразделяются на II группы: производные норэтистерона и производные левоноргестрела (см. рис. 1). Они часто используются в оральных контрацептивах, метаболизируются также как и натуральные стероиды. Это включает распад на метаболиты, гидроксирование, конъюгирование с сульфатами и глюкуронидами, которые экскретируются с мочой и калом. К норэтистероновой группе относятся норэтистерон (норэтинодрон), норэтинодрел, этинодиолдиацетат, линестрелол, все они при первичном прохождение через печень метаболизируются до норэтистерона и только тогда становятся биологически активными. Левоноргестрел – это синтетическое соединение, родственное норэтистерону, обладает наиболее выраженным сродством к рецепторам прогестерона, прочно связывается с ними и проявляет 100% биологическую активность. К производным левоноргестрела относятся дезогестрел, норгестимат, гестоден – прогестагены последнего поколения (см. рис. 1).

В последние годы выделяют особую группу синтетических гестагенов – это так называемые гибридные гестагены. Первым представителем этой группы является *диеногест*.

Диеногест отличается от других производных 19-нортестостерона тем, что содержит 17 α -цианметильную группу ($-\text{CH}_2\text{CN}$) вместо 17 α -этиниловой группы и дополнительную двойную связь в «В» кольце (9–10С). В результате этого изменился размер молекулы, ее гидрофобность и полярность, что в свою очередь, повлияло на абсорбцию, распределение и метаболизм соединения и придало диеногесту его специфические свойства (см. рис. 2).

В таблице 1 представлены данные фармакологической активности прогестагенов. Производные 17-гидроксипрогестерона по гестагенной активности равны или незначительно превосходят эффект натурального прогестерона, а производные 19-нортестостерона – значительно активнее прогестерона. Небольшая эстрогенная активность присутствует у норэтистерона. Антиэстрогенная активность отмечается у всех синтетических гестагенов, но наиболее выражена у представителей 19-нортестостерона. Андрогиенная активность не характерна для производных прогестерона, за исключением МПА (слабая), но имеется у 19-нортестостерона. Антиандрогиенная активность отмечена у небольшого количества прогестагенов, клиническое значение она имеет у ципротерона ацетата. *Диеногест* обладает сильной гестагенной активностью, сравнимой с таковой 19-нортес-

Таблица 1

Фармакологические эффекты прогестагенов

Гестаген	Частичные эффекты			
	Эстрогенный	Антиэстрогенный	Андрогенный	Антиандрогенный
Дезогестрел	—	+	+	—
Гестоден	—	+	+	—
Норгестимат	—	+	+	—
Диеногест	—	—	—	+

— эффект отсутствует; + эффект присутствует.

тостерона, при этом у него нет эстрогенной, антиэстрогенной и андрогенной активности. Диеногест, первый гестаген, структурно близкий 19-нортестостерону, который имеет клинически значимую антиандрогенную активность.

Наличие андрогенной активности у прогестагенов имеет свои отрицательные (их, по-видимому, больше) и положительные стороны. К отрицательным моментам относятся неблагоприятное действие на метаболизм, прежде всего липидов и углеводов, возможность повышения массы тела, нежелательное влияние на кожу и волосы и то, что андрогенная активность препятствует положительному действию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему при ЗГТ. Но есть и свои плюсы. Это лечебное действие при наличии слабости, астении, гипотонии, снижении либидо и дополнительная защита костной ткани при ЗГТ.

Установлено, что прогестагены могут влиять на метаболизм липидов, причем их действие, как правило, неблагоприятное. Они повышают ХС в атерогенных ЛП – ЛПНП и снижают в антиатерогенных – ЛПВП, кроме того может повышаться уровень ТГ. В большей степени на обмен липидов влияют прогестагены, обладающие андрогенной активностью. Клинически значимые изменения липидов могут произойти при применении производных 19-НС, особенно назначаемых в больших дозах и длительно. При изучении *диеногеста* в большом количестве клинических исследований было показано, что он практически не влияет на метаболизм липидов, и в этом отношении он ближе к прогестерону.

Антиандрогенная активность – это очень редкое и очень ценное качество прогестагена. Сегодня мы имеем три прогестагена с доказанной антиандрогенной активностью – это ципротерона ацетат, диеногест и дроспиренон. Антиандрогенная активность обусловлена несколькими механизмами: блокирование выработки гонадотропинов гипофизом, что приводит к уменьшению синтеза андрогенов; прямое блокирование андрогенных рецепторов; ингибирование активности 5 α -редуктазы, которая переводит тестостерон в более активный дигидротестостерон; в сочетании с этинилэстрадиолом

повышение уровня глобулина связывающего половые стероиды (ГСПС) и отсутствие вытеснения андрогенов из связи с ГСПС. Диеногест отличается от ципротерона ацетата только одним свойством, он не блокирует выработку гонадотропинов гипофизом, поэтому его антиандрогенная активность меньше, но клинически значима. Наличие антиандрогенной активности – это показания при лечении акне, гирсутизма, андрогенетической алопеции и себореи.

Таким образом, прогестагены различаются по своим свойствам, и каждый тип прогестагенов имеет свои преимущества. Уникальная особенность гибридных прогестагенов, к которым относится диеногест, заключается в том, что они объединили преимущества 19-нор-тестостерона и производных прогестерона. Для первых характерны следующие положительные качества: высокая биодоступность при приеме внутрь; короткий плазменный период полувыведения; выраженный гестагенный эффект на эндометрий; надежное подавление овуляции; хороший контроль менструального цикла при комбинации с этинилэстрадиолом (табл. 2).

Преимущества производных прогестерона заключаются в отсутствии андрогенного эффекта; наличии антиандрогенной активности; для гормональной контрацепции применяются дозы, измеряемые в миллиграммах; умеренном антигонадотропном действии; минимальном влиянии на показатели обмена веществ и минимальной способности к связыванию с ГСПС.

Фармакологический профиль диеногеста отличается высокой специфичностью в отношении гестагенных рецепторов (связывает-

Таблица 2

Свойства диеногеста

Фармакодинамические/ Фармакокинетические свойства	Сходство с 19-норгестагенами
Высокая биодоступность после приема внутрь	+
Короткий период полувыведения из плазмы	+
Контроль цикла	+
Выраженное гестагенное действие на эндометрий	+
	Сходство с производными прогестерона
Слабое антигонадотропное действие и ингибирование овуляции	+
Отсутствие андрогенной активности	+
Антиандрогенный эффект	+
Ничтожно малое сродство к транспортным белкам (ГСПС, КСГ)	+
Метаболическая нейтральность	+

ся только с данным типом рецепторов). Обладая сильным и избирательным действием на эндометрий, диеногест не имеет эстрогенной, антиэстрогенной и андрогенной активности. В то же время препарат имеет клинически значимую антиандрогенную активность, сравнимую с таковой у ципротерона ацетата. Антигонадотропное действие, т.е. способность ингибировать секрецию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, выражено у диеногеста слабо. Антиовуляторный эффект у женщин достигается в основном периферическими механизмами, такими, например, как подавление преовуляторного пика 17β -эстрадиола.

Важной особенностью диеногеста, которая отличает его от других гестагенов, является его благоприятное действие на ЦНС. Клинические исследования T.Zimmermann и соавт. (1999) показали, что при применении диеногеста улучшается сон, повышается концентрация внимания и способность к запоминанию, уменьшается раздражительность и депрессия.

Клинические показания к использованию синтетических прогестинов в гинекологической эндокринологии, дерматологии и онкологии, совершенствование препаратов тесно связаны с оральной контрацепцией (ОК). Как уже было сказано в 1960 г., оральная контрацепция получила свое развитие в связи с синтезом первой контрацептивной таблетки «Эновид». С тех пор около 200 млн. женщин пользовались гормональным методом предохранения от беременности.

При ОК эстрогены добавляются к прогестагенам для подавления овуляции и профилактики прорывных кровотечений. Выраженность гестагенного эффекта прогестагенов обусловлена различными их сродством к рецепторам прогестерона. Рецепторы к прогестерону имеются во многих тканях организма женщины (в головном мозге, костной системе, сосудистой стенке, в тканях молочной железы и т.д.). И именно с этим связано контрацептивное действие гестагенов, возможное системное влияние на организм женщины и лечебный эффект при ряде гинекологических заболеваний.

Благодаря своим фармакологическим особенностям диеногест нашел широкое применение в контрацепции. Комбинация 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста «Valette», успешно применяется в Германии с 1995 г. в качестве оральной контрацепции. В России аналогичный оральный контрацептив зарегистрирован под названием Жанин в 2002 г.

Контрацептивный эффект комбинированных эстроген-гестагенных препаратов основан главным образом на действии прогестагенов, а контроль менструального цикла зависит от эстрогенов. Поэтому диеногест в дозах 0,5; 1,0; 1,5 и 2,0 мг был использован при нормальном менструальном цикле для определения дозы препарата, которая подавляет овуляцию. В различные дни цикла до и во время применения диеногеста определяли концентрацию в сыворотке крови 17β -эстрадиола, прогестерона, ФСГ и ЛГ и сравнивали эти показатели. Концентрация прогестерона ниже 9,55 нмол/л свидетельствовала об

ановуляторном цикле, 9,55–29 нмоль/л – лютеиновой недостаточности, выше 30 нмоль/л – полноценной лютеиновой фазе цикла. На основании результатов этого исследования была определена доза диеногеста, ингибирующая овуляцию, равная 1 мг в день.

Подавление овуляции экзогенными прогестагенами объясняется их влиянием на гипоталамо-гипофизарную функцию: отсутствует пик ЛГ в середине цикла и увеличение секреции ФСГ, необходимые для созревания фолликула. Подавление овуляции диеногестом, как показали исследования Schleussner и соавт. (1997), вероятно связано с периферическим действием на яичники, тогда как центральное антигонадотропное действие слабое. Женщины с регулярным менструальным циклом получали в течение 21 дня ежедневно или 2 мг диеногеста, или 2 мг диеногеста в комбинации с 0,03 мг этинилэстрадиола. Определяли концентрацию прогестерона, ФСГ и среднюю частоту пульсации ЛГ. Было обнаружено, что диеногест не подавляет частоту пульсации ЛГ и уровень ФСГ. Однако комбинация диеногеста с 0,03 мг этинилэстрадиола подавляла секрецию гонадотропинов.

Выраженный периферический гестагенный эффект диеногеста проявляется также в его сильном трансформирующем влиянии на эндометрий по сравнению с другими прогестагенами. Препарат обладает высокой контрацептивной эффективностью и хорошей толерантностью; кроме того, он нормализует нерегулярный менструальный цикл, а антиандрогенные свойства оказывают благоприятное действие на кожу и волосы. Диеногест обладает и антипролиферативностью активностью. Эти особенности препарата определяют его эффективность при лечении эндометриоза, чему будет посвящен отдельный раздел книги.

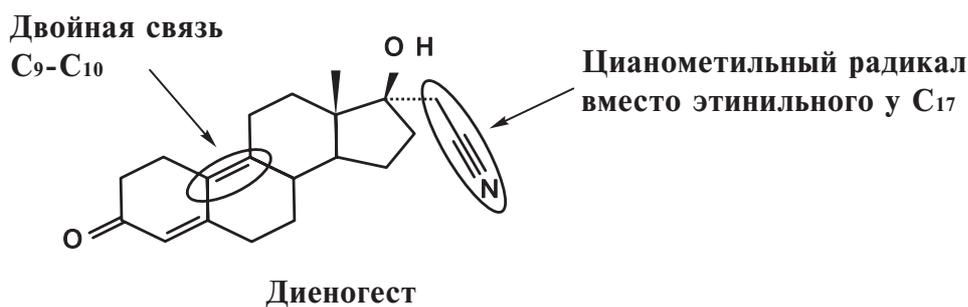
2. ДИЕНОГЕСТ – ПРОГЕСТАГЕН В ПРЕПАРАТЕ ЖАНИН

Диеногест – сочетается с низкой дозой этинилэстрадиола в препарате **Жанин** (21 таблетка, покрытая сладкой оболочкой).

Как и большинство комбинированных ОК, в качестве эстрогенного компонента Жанин содержит этинилэстрадиол, фармакологические свойства которого хорошо изучены (Reynolds, 1993). Основные свойства ОК связаны именно с прогестагенным компонентом, т.е. в препарате Жанин с диеногестом.

2.1. Химическая структура

Как уже было сказано, диеногест относится к 19-норпрогестагенам и отличается от других представителей этого класса, таких как левоноргестрел, заменой 17 α -этинил группы на α -цианометил группу (CH_2CN) (Hubner et al., 1980). Замена 17 α -этинил группы влияет на физико-химические и фармакокинетические свойства препарата, изменяя таким образом его фармакологическое действие.

17 α -цианометил-17 β -гидрокси-4,9-эстрадиен-3-он**Рис. 2.** Химическая структура диеногеста.

2.2. Фармакокинетика

Препарат полностью всасывается в ЖКТ, не подвергается пре-системному метаболизму и имеет высокую биодоступность (более 90%). Для диеногеста характерна высокая C_{\max} (23,4 нг/мл), которая в 1,5 раза выше, чем у норэтистерона и практически в 10 раз выше, чем у других производных 19-нортестостерона. T_{\max} составляет 1–2 ч, т.е. эффект препарата проявляется быстро. Диеногест связывается с альбуминами плазмы на 91%, его удельный объем распределения равен 0,7 л/кг. $T_{1/2}$ составляет 6,5–12 ч, он существенно короче, чем у большинства других прогестагенов, поэтому эффекты диеногеста хорошо контролируются. Диеногест не подавляет активность цитохрома P450, экскретируется почками и фекалиями в 86%.

В таблице 3 представлены данные о связи с белками плазмы производных 19-нортестостерона. Все 19-нортестостерона в той или иной мере связываются с ГСПГ, следовательно могут вытеснять тестостерон, чем частично обусловлена их андрогенная активность.

Диеногест не связывается с ГСПС, не вытесняет тестостерон, что, безусловно, усиливает его антиандрогенные свойства. Обращает на себя внимание высокая концентрация свободной фракции диеногеста (9%), что выше, чем у других представителей 19-НС. Именно свобод-

Таблица 3

Связь с белками плазмы производных 19-нортестостерона

Гестаген	Связь с ГСПС, %	Связь с альбумином, %	Свободная фракция, %
Норэтистерон	35,5	60,8	3,7
Левоноргестрел	47,5	50,0	2,5
3-кето-дезогестрел	31,6	65,9	2,5
Гестоден	75,3	24,1	0,6
Диеногест	0	91	9

ная фракция препарата фармакологически активна и именно этот показатель во многом объясняет высокую активность диеногеста.

2.2.1. Биодоступность

Высокая биодоступность, отсутствие кумуляции или накопления в организме, линейная фармакокинетика.

Абсолютная биодоступность диеногеста у человека составляет 90% (Hoffmann et al., 1995). Это является большим преимуществом по сравнению с другими 19-норпрогестагенами, которые наиболее часто применяются в качестве ОК (Goretzlehner, Lauritzen, 1992; Oettej et al., 1993).

Диеногест аккумулируется в организме дольше того времени, которое ожидается от его линейной фармакокинетики. Однако он не накапливается во внутренних органах. Таблица 5 демонстрирует результаты открытого исследования 12 здоровых женщин, в котором сравнивалась фармакокинетика одной и повторной доз диеногеста (Strauch, Perles, 1994). $AUC_{0-\infty}$ после единственной дозы препарата и AUC_{0-12h} после повторной дозы не отличались значительно, подтверждая линейную фармакокинетику после единственной и повторной дозы диеногеста. Кроме того, объем распределения (V_d/F) был ниже по сравнению с другими 19-норпрогестагенами, что указывает на то, что диеногест не накапливается во внутренних органах в отличие от других прогестагенов (Oettel et al., 1995).

Линейная фармакокинетика диеногеста в дозах от 1 до 8 мг была доказана при обследовании 12 здоровых женщин, которые рандомизированным методом использовали диеногест в дозах 1, 2, 4 и 8 мг в течение 4 циклов (Strauch, Perles, 1994). Не было выявлено значительных различий между показателями C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ или T_{max} , что подтверждает линейную фармакокинетику для доз диеногеста между 1 мг и 8 мг.

Таблица 4

Фармакокинетические параметры (геометрические показатели) диеногеста после единственной и повторной оральной дозы 1 мг у здоровых женщин (Strauch, Perles, 1994; Zimmermann et al., 1999)

Показатель	Единственная доза	Повторная доза
C_{max} (ng/ml)	22,7	32,5
T_{max} (h)(median)	2	1,7
$T_{1/2\beta}$ (h)	6,3	9,5
AUC_{0-12} (ng/ml.h)	159,0	236,4
$AUC_{0-\infty}$	230	
V_d/F (L) (median)	46,2	54,3

При использовании 2 мг диеногеста в сочетании с 0,03 мг этинилэстрадиола (Жанин) показатели фармакокинетики были такими же, как при использовании только диеногеста. Одна доза препарата Жанин создает максимальный уровень диеногеста в сыворотке, равной 52 ng/ml, который достигается через 2,5 ч после применения (Hobe et al., 1986).

2.2.2. Метаболизм

Диеногест не является пропрепаратом, т.е. неактивной формой лекарственного средства, его метаболизм происходит различными путями, он попадает в организм уже в активном состоянии и не нуждается в процессе активации.

Первичный метаболизм диеногеста происходит путем гидроксилирования и путем гидрогенокации, соединения и ароматизации фактически неактивных метаболитов (Hobe et al., 1995).

Только некоторые из потенциальных метаболитов диеногеста показали одинаковое или более высокое сродство к прогестероновым рецепторам, чем диеногест, но все они имеют более слабый прогестероновый эффект (Oettel et al., 1993).

Поэтому можно сделать вывод о том, что диеногест не нуждается в процессе активации. Одинаковые пероральные и подкожные дозы диеногеста вызывают тот же прогестагенный эффект; это свидетельствует о том, что диеногест попадает в организм уже в активном состоянии.

2.2.3. Выведение диеногеста

Приемлемый период полувыведения ежедневной дозы диеногеста и более высокий почечный клиренс, чем у большинства прогестагенов.

Период полувыведения диеногеста составляет 6–11 ч, что относительно короче, чем у других прогестагенов. Принимая во внимание другие фармакокинетические исследования, можно сделать вывод о том, что, в отличие от других прогестагенов, диеногест при комбинации с этинилэстрадиолом аккумулирует ежедневную дозу в значительной степени (Oettel et al., 1993).

При пероральном применении диеногеста соотношение почечной и кишечной экскреции составляет 6,7:1 (Hobe et al., 1983). Этот показатель выше, чем у других прогестагенов: мегестрол ацетат – 3,4:1, норэтистерон – 1,2:1, левоноргестрел – 1,6:1. Около 86% введенной дозы препарата полностью выводится в течение 5 дней, причем основная ее часть экскретируется с мочой в первые 24 часа. Это доказано исследованиями биотрансформации препарата, которые показали, что метаболиты диеногеста быстро выводятся с мочой, главным образом, в первый день после его применения.

2.3. Фармакодинамика

Фармакодинамика диеногеста при применении его одного или в комбинации с этинилэстрадиолом (Жанин) изучена во время доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*, а также во время клинических исследований.

2.3.1. Изучение связывающих рецепторов

Низкое сродство диеногеста к рецепторам андрогенов, прогестерона, эстрогенов, альдостерона и глюкокортикоидов.

Для оценки сродства диеногеста и других прогестагенов к различным стероидным рецепторам были изучены ткани человека и животных, а именно, матки. Способность диеногеста связываться с прогестероновыми и андрогеновыми рецепторами оказалась низкой, сродство к рецепторам эстрогенов, альдостерона и глюкокортикоидов было незначительным или совсем отсутствовало. Однако способность связываться со стероидными рецепторами не свидетельствует о выраженном агонистическом или антагонистическом действии. Следовательно, антиандрогенную активность диеногеста и других антиандрогенов, таких как ципротерон ацетат и хлормадион ацетат, нельзя объяснить, основываясь на изучении андрогенных рецепторов.

2.3.2. Прогестагенное действие

Диеногест является одним из наиболее активных прогестагенов.

Прогестагенный эффект на эндометрий определяют дозой трансформации (доза, которая вызывает полную секреторную трансформацию эндометрия, подтвержденную гистологическим исследованием материала биопсии). Диеногест – один из наиболее активных прогестагенов в этом отношении, как показали клинические исследования женщин в периоде постменопаузы. Влияние диеногеста на процесс трансформации эндометрия было изучено с помощью применения 0,03 мг этинилэстрадиола в день с целью пролиферации эндометрия и 6,3 мг диеногеста на цикл в сравнении с 3,5 мг левоноргестрела на цикл с целью трансформации эндометрия (Trager et al., 1983). Дозы ципротерон ацетата и хлормадион ацетата, необходимые для трансформации эндометрия, были значительно выше: 20 и 25 мг/цикл соответственно.

Не было обнаружено взаимодействия диеногеста с SHBG (глобулинами, связывающими половые гормоны, ГСПС) или транскортином (Moore et al., 1995). Поэтому в плазме крови выявлена большая часть активного вещества. В целом, около 10% препарата остается в несвязанном виде, что намного больше, чем у других прогестагенов (0,5–4%) (Oettel et al., 1995; Juchem et al., 1995). Оставшиеся 90% находятся в слабосвязанном с альбуминами состоянии. Часть из них (если не все связанные с альбуминами фракции) также могут дости-

гать тканей, т.е. обладают биодоступностью (Hammond et al., 1984). Эти факты можно объяснить выраженной прогестагенной активностью препарата, несмотря на его относительно низкое сродство к рецепторам прогестерона.

2.3.3. Эффект подавления овуляции

Диеногест эффективно подавляет овуляцию в дозе 2 мг в сочетании с 0,03 мг этинилэстрадиола.

У фертильных женщин диеногест подавляет овуляцию в дозе 1 мг в день (Moore, 1995). Диеногест в дозе 2 мг в сочетании с 0,03 мг этинилэстрадиола обеспечивает хороший контроль менструального цикла и обладает контрацептивным действием.

Подавление овуляции диеногестом вероятно связано с выраженным периферическим действием (*т.е. прямым влиянием на яичники больше, чем центральным – на секрецию гонадотропинов*). Применение диеногеста в дозе 2 мг у 15 женщин при рандомизированном исследовании показало, что, несмотря на подавление овуляции, частота и амплитуда секреции ЛГ и ФСГ не изменялась (Schleussner et al., 1995). Созревание фолликула прекращалось при его размерах, равных 10 мм, что исключает развитие фолликулярных кист в яичниках. В противоположность этому процессу, при использовании диеногеста в сочетании с 0,03 мг этинилэстрадиола подавлялась секреция ЛГ и снижались до базального уровня средние показатели гонадотропинов. Созревание фолликула и овуляция подавлялись.

2.3.4. Антиандрогенное действие

Диеногест – первое производное 19-норпрогестагенов с антиандрогенным действием.

Экспериментальное исследование на крысах показало неожиданное для 19-норпрогестагенов отсутствие андрогенного действия диеногеста (Oettel et al., 1997). Кроме того, у диеногеста – первого из группы 19-норпрогестагенов была выявлена антиандрогенная активность (Juchem et al., 1995; Oettel et al., 1997).

Диеногест относительно слабо связывается с рецепторами андрогенов, поэтому вряд ли его антиандрогенный эффект можно объяснить антагонизмом к рецепторам. Однако существуют другие механизмы, которые вызывают антиандрогенное действие диеногеста. Хорошо известно, что 19-норпрогестагены, левоноргестрел и норэтиндрон, вместе с тестостероном связываются с молекулой SHBG, в результате чего увеличивается концентрация свободного тестостерона, что оказывает андрогенное действие. Диеногест не связывается ни с CBG (протеин, связывающий кортизол, транскортин) подобно прогестерону, ни с SHBG подобно норпрогестагенам (Juchem et al., 1995) (см. табл. 5). Следовательно, диеногест не вытесняет эндоген-

Таблица 5

Относительная способность различных прогестагенов связываться с CBG и SHBG (процентное соотношение кортизола или 5 α -дегидротестостерона [ДНТ] соответственно) (Juchem et al., 1995)

Связанный с протеином гормон	CBG (сыворотка беременных)	SHBG (сыворотка беременных)	SHBG (очищенный SNBG)
ДНТ	0,6	100	100
Диеногест	<0,1	<0,1	<0,1
Гестоден	<0,1	65	70
3-кето-дезогестрел	<0,1	4	8
Левоноргестрел	<0,1	45	50
Прогестерон	53	<0,1	<0,1

ные стероиды (тестостерон или дегидротестостерон) из связанного с SNBG состояния и, таким образом, не увеличивает концентрацию свободного тестостерона.

Антиандрогенный эффект может быть вызван ингибцией эндогенного биосинтеза стероидов (Schurenkamper, Lisse, 1989). Диеногест в опытах *in vitro* вызывает изменения биосинтеза стероидов подобно антиандрогенному препарату ципротерон ацетату. Эти изменения включают в себя ингибицию 5 α -редуктазы в коже с помощью того же механизма, что и прогестерон и норэтистерон (Cassidenti et al., 1991).

Обследование женщин, получавших препарат Жанин при многоцентровом сравнительном изучении, показало, что уровень SHBG и CBG увеличился на 250–280 и 100–130% соответственно (Moore et al., 1995; Oettel et al., 1997). Это увеличение – результат действия этинилэстрадиола. Более высокая концентрация SHBG и CBG приводит к уменьшению свободного тестостерона, что и определяет антиандрогенное действие диеногеста в препарате Жанин.

2.4. Фармакологическая безопасность

2.4.1. Фармакологическая толерантность

Хорошая толерантность, отсутствие андрогенного действия в отличие от большинства прогестагенов.

Фармакологические исследования показали, что диеногест не оказывает влияния на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, функцию почек или метаболизм, когда используются приемлемые терапевтические дозы (Hoffvann et al., 1995). В отличие от прогестагенов с андрогенными свойствами, диеногест не связывается ни с SHBG, ни с CBG (Moore et al., 1995).

2.4.2. Токсичность

Диеногест и комбинация его с этинилэстрадиолом пригодны для длительного использования; различные дозы препарата не вызывают значительных мутагенных, карциногенных или тератогенных эффектов.

Изучение мутагенных и карциногенных влияний

Диеногест не вызывает мутагенных эффектов (Hoffmann et al., 1995). Отсутствие тумор-индуцирующего действия диеногеста в дозах от 35 до 150 мг/кг доказано экспериментальным исследованием на печени крысы (Oesterle, Deml, 1995). Два исследования карциногенности на крысах и мышах не показали, что диеногест вызывает какие-либо атипические изменения (Zimmermann et al., 1999).

Таким образом, диеногест является активным оральным прогестагеном, весьма приемлемым для использования в качестве оральной контрацепции в комбинации с этинилэстрадиолом. Его химическая структура способствует объединению положительных свойств 19-норпрогестагенов и C₂₁-прогестагенов.

3. ЖАНИН – КОНТРАЦЕПТИВНЫЙ ГОРМОН, СОДЕРЖАЩИЙ ДИЕНОГЕСТ

3.1. Контрацептивная эффективность

Высоко эффективный контрацептив, который подавляет созревание фолликула и овуляцию, даже, если пропущен прием одной дозы препарата.

Контрацептивное действие гормональных препаратов обусловлено, в основном, действием прогестагенного компонента. Эстрогены потенцируют подавляющий эффект прогестагенов на овуляцию на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и на яичники. Кроме этого прогестагены замедляют перистальтику маточных труб, в связи с чем затрудняется прохождение яйцеклетки в полость матки; оказывают антиимплантационный действие, обусловленное ранней секреторной трансформацией эндометрия и, наконец, повышают вязкость цервикальной слизи, что затрудняет движение сперматозоида в полость матки.

Каждый из перечисленных механизмов в отдельности способен обеспечить контрацептивный эффект, сочетание же их в гормональных препаратах обеспечивает высокую надежность метода, которая теоретически приближается к 100% и уступает лишь стерилизации, выгодно отличаясь от нее обратимостью изменений фертильности.

Жанин – высоко эффективный контрацептив, как подтверждают обширное маркетинговое исследование и четыре основных исследования: пилотное изучение 97 женщин (Moore et al., 1995), многоцентровое обследование более 2000 женщин (Moore et al., 1995; Zahradnik et al., 1997), сравнительное изучение диеногеста (Schle-

ussner et al., 1995) и открытое изучение подавления овуляции у 22 женщин (Spona et al., 1997). Кроме того, было проведено два постмаркетинговых исследований, которые провели более 3400 гинекологов; они обследовали более 27 000 женщин в течение 6 циклов лечения (Zimmermann et al., 1999).

3.1.1. Влияние на различные звенья репродуктивной системы **Влияние на эндометрий**

Эффективный контроль состояния эндометрия.

При обследовании 22 женщин, получавших Жанин в течение 3 циклов, было проведено ультразвуковое исследование для измерения толщины эндометрия (Spona et al., 1997). Максимальная толщина эндометрия составила в среднем 10,1 мм на 18-й день контрольного цикла (до лечения) и 10,8 мм на 18-й день цикла после лечения. В течение трех циклов лечения не отмечено четкого уменьшения толщины эндометрия, но было показано, что толщина эндометрия была менее 10 мм.

Влияние на овуляцию

Выраженный антиовуляторный эффект.

При открытом обследовании 22 женщин, получавших препарат Жанин, определяли концентрации ЛГ, ФСГ, 17 β-эстрадиола и прогестерона до лечения, во время каждого из трех циклов лечения и после лечения (Spona et al., 1997). Ни у одной женщины не отмечен овуляторный цикл в течение лечения, а уровень гормонов в сыворотке крови был значительно снижен по сравнению с контрольным циклом.

При пилотном исследовании 686 циклов лечения препаратом Жанин у 97 женщин не было ни одной беременности (Moore et al., 1995). Для того чтобы подтвердить ановуляцию, изучены уровни прогестерона в сыворотке крови в течение 6 циклов лечения; проведен анализ 108 циклов во время лечения и 22 контрольных (до лечения). Концентрация прогестерона, равная 3,5 нг/мл расценивалась как верхняя граница ановуляторного цикла. Увеличение уровня прогестерона на 22-й и 24-й день цикла, характерное для овуляции (в контрольном цикле), не было обнаружено ни одной женщины, получавшей Жанин, что свидетельствовало об успешном подавлении овуляции (Moore et al., 1995).

3.1.2. Индекс Перля

Индекс Перля при клиническом изучении препарата Жанин составляет 0,21, при постоянном использовании в практике – 0,09.

Индекс Перля – это число незапланированных беременностей на 100 женщин (женщин-лет) в течение года использования средства

контрацепции. Только 16 беременностей наступило при многоцентровом исследовании, в котором 2290 женщин получали препарат Жанин в течение 1–21 циклов. Этот показатель коррелировал с индексом Перля, равным 0,68 и частотой неудач (life-table) – 0,0088 после 22 циклов лечения. Если учесть пропуск или прекращение приема таблеток, а также рвоту и т.д., можно исключить 5 беременностей и тогда индекс Перля будет равен 0,21 (Moore et al., 1995; Zahradnik, 1997), что сравнимо с его величиной, определенной для левоноргестрел- или гестоден-содержащих ОК (Brill et al., 1991; Corson, 1993).

В течение 6 месяцев проводилось постмаркетинговое исследование, в котором участвовало 2403 гинеколога (Zimmermann et al., 1990). В течение обследования проведен анализ 92 000 циклов у 16 000 женщин, получавших Жанин, что эквивалентно почти 7700 женщин-лет. В течение периода обследования наступило 17 беременностей, включая шесть в результате перерыва в приеме таблеток и четыре – в связи с пропуском приема препарата. С учетом этих факторов индекс Перля составил 0,089, что является хорошим показателем. Представляет интерес, что число беременностей у женщин, моложе 20 лет (33% участников обследования) не было выше, чем у более старших пациенток, хотя риск незапланированной беременности у более молодых женщин выше.

3.2. Влияние на менструацию

3.2.1. Контроль менструального цикла

Менструальный цикл нормализуется, предотвращаются кровотечения и уменьшаются «прорывные» кровотечения.

Клинические исследования показали, что препарат Жанин хорошо контролирует менструальный цикл. Комбинированный анализ пилотного и многоцентрового исследований свидетельствует о том, что менструальноподобные кровотечения наблюдаются у 96% женщин уже в течение второго цикла лечения. Нарушения менструального цикла в виде мажущего характера кровянистых выделений или «прорывных» кровотечений наблюдались редко даже в первые несколько циклов лечения. Частота межменструальных кровотечений уменьшается по мере увеличения сроков использования препарата.

Как у низкодозированных ОК, частота межменструальных кровотечений при использовании препарата Жанин была незначительной даже в первом цикле лечения (мажущего характера кровянистые выделения – у 5%, «прорывные» – у 3,4% женщин), а затем уменьшалась до очень низкого уровня (Zimmermann et al., 1999). Это было подтверждено также и другими клиническими исследованиями (Moore et al., 1995; Zahradnik, 1997). Частота аменореи составила приблизительно 2% от всех циклов лечения в течение 6 месяцев; она наблюдалась у 5,9% женщин, получавших Жанин. Это сравнимо с показателями других низкодозированных ОК.

Во время приема Жанин продолжительность менструального цикла составила 27–29 дней; средняя продолжительность менструалоподобных кровотечений уменьшалась от 4,7 дней перед приемом препарата до 3,2 дней во время лечения (Moore et al., 1995; Zahradnik, 1997). Заслуживает внимание тот факт, что число женщин со скудными менструациями увеличилось с 17,5% до приема препарата до 45,2% в третьем цикле лечения и до 48,2% на девятом цикле (Moore et al., 1995).

3.2.2. Дисменорея

Препарат Жанин уменьшает или способствует прекращению болевых ощущений во время менструации, даже у ранее принимавших ОК.

Число женщин, предъявляющих жалобы на болезненные менструации (дисменорею), уменьшается по мере увеличения сроков использования препарата Жанин. Многоцентровое исследование показало, что до использования препарата у 28,9% женщин отмечалась слабо или умеренно выраженная, или тяжелая дисменорея; после 6 циклов лечения очень небольшое число женщин предъявляло такие жалобы (Moore et al., 1995). Это особенно интересно, так как 64% женщин перед использованием препарата Жанин применяли другие ОК.

Из 189 женщин, участвующих в постмаркетинговом исследовании, 70% отметили уменьшение симптомов дисменореи во время лечения Жанином (Zimmermann et al., 1999).

3.3. Влияние на кожу и волосы

Благоприятное влияние на андрогензависимые изменения кожи и волос.

Препарат Жанин помогает решить проблемы, связанные с возрастными изменениями кожи, такими как пятнистая кожа, черные угри, жирная кожа, жирные волосы, шелушащаяся кожа, причиной которых является повышенная секреция сальных желез.

Активность сальных желез связана с возрастом и пик ее приходится на пубертатный период. Приблизительно 50% женщин в течение какого-либо периода жизни имели проблемы, связанные с повышенной продукцией сальных желез (себорея), которая является причиной жирных волос и кожи. Прогестагены с частичной андрогенной активностью могут индуцировать или отягощать проявления себореи в зависимости от структуры и дозы прогестагенов (Tauber, Kuhl, 1995). Жанин, в отличие от других прогестагенов, не обладает андрогенным действием, ему присущи антиандрогенные эффекты, причиной которых являются:

- быстрое и эффективное подавление синтеза андрогенов и их предшественников яичниками и корой надпочечников (Golbs et al., 1995);

- нормализация уровня глобулинов, связывающих половые гормоны (SHBG), у женщин с низким их уровнем до начала применения препарата Жанин (Oettel et al., 1997);
- снижение уровня тестостерона в сыворотке крови (Oettel et al., 1997).

3.3.1. Подавление синтеза андрогенов

Снижение уровня свободного тестостерона.

Снижение уровня общего тестостерона на 20–40% и свободного тестостерона – на 45–60% было выявлено при обследовании 27 женщин, получавших Жанин (Golbc et al., 1995). Кроме того, концентрация в сыворотке 5 α -андростен-3 α , 17 β -диол-глюкоронида (маркер образования дегидротестостерона в коже) снизилась на 48% во время применения препарата Жанин (Oettel et al., 1997).

3.3.2. SHBG-связывающий тестостерон

В отличие от большинства ОК, Жанин снижает уровень свободного тестостерона.

SHBG (глобулинами, связывающими половые гормоны, ГСПС) связывают почти весь тестостерон сыворотки крови, делая его биологически неактивным. Следовательно, индуцированное андрогенами действие на метаболизм липидов и углеводов, вес тела и состояние кожи и волос, во многом зависит от концентрации в сыворотке SHBG, который связывает тестостерон.

В то время как эстрогенный компонент ОК стимулирует синтез SHBG в печени, прогестагены с частичной андрогенной активностью нейтрализуют это действие. Кроме того, большинство прогестагенов сами связываются с SHBG посредством конкуренции с тестостероном. Диеногест не обладает способностью связываться с SHBG и поэтому не вытесняет тестостерон из связанного состояния; этим объясняется снижение уровня свободного тестостерона при использовании препарата Жанин (Juchem et al., 1995).

Значительное увеличение уровня SHBG в сыворотке крови было выявлено при анализе результатов многоцентрового исследования 29 женщин, получавших препарат Жанин (Oettel et al., 1997). Концентрация SHBG увеличилась на 200–300% (см. рис. 3–4). Более того, Жанин нормализует уровень SHBG у большинства женщин, у которых до начала применения препарата уровень его был снижен.

3.3.3. Клиническое влияние на кожу

При постмаркетинговом исследовании (Zimmermann et al., 1999) более 11 000 женщин получали в течение 6 циклов препарат Жанин, что составляет 4883 женщин-лет. Перед началом лечения слабую, умеренную и тяжелую степень выраженности жирности волос отметили 31, 27 и 11% женщин соответственно. Слабую, умеренную

и тяжелую степень жирности кожи – 33, 39 и 16% соответственно. 69% (n=8227) женщин, которые оценивали эффект препарата Жанин, отметили, что волосы становятся жирными не так быстро; только 1% сообщили об ухудшении симптомов. 81% (n=7980) отметили уменьшение жирности кожи; только 1% сообщил об ухудшении.

При постмаркетинговом исследовании 16 000 женщин с целью оценки безопасности и эффективности препарата Жанин, установлено, что после 6 мес. лечения препаратом Жанин 73% из них отметили улучшение состояние кожи (Zimmermann et al., 1999 г.).

3.4. Клиническая безопасность и толерантность. Побочные эффекты

Низкая частота побочных эффектов; число побочных реакций уменьшается при длительном применении.

Частота побочных эффектов, характерная для эстроген-гестагенных комбинированных препаратов (отеки, снижение либидо, депрессия, тошнота/рвота, напряжение молочных желез), в начале применения препарата Жанин была такой же, как и у других низкодозированных ОК; частота побочных эффектов уменьшалась при продолжающемся применении (Moore et al., 1995). Необходимо отметить, что депрессивные состояния и снижение либидо отмечались очень редко.

3.4.1. Метаболические эффекты Гемостаз

Баланс про- и антикоагулянты/фибринолитические изменения не нарушен: показатели в пределах нормы.

Большие ретроспективные исследования свидетельствуют о возможной связи между использованием ОК и случаями тромбозов. Возможный риск тромбозов связан главным образом с дозой эстрогенов в составе ОК (Gerstman et al., 1991; Lidegaard, 1993). Как было показано ранее, доза этинилэстрадиола в препарате Жанин не вызывает нарушения баланса между коагуляцией и фибринолизом (Winkler, 1992).

Влияние препарата Жанин на гемостаз было изучено в двойном слепом, рандомизированном, плацебоконтролируемом исследовании 40 женщин (Srona et al., 1997). На 21-й день цикла проводилось сравнительное изучение 12 гемостатических параметров (прокоагуляторных, антикоагуляторных и профибринолитических, антифибринолитических, обмен фибрина) при использовании Жанина и плацебо. Уровень протромбиновых фрагментов 1+2, был одинаковым в обеих группах. Активность фактора VIII и протеина С, фибринолитическая активность (выражающаяся в более высоком уровне плазминогена) и уровень фибринолитического D-dimer (антитром-

ботический компонент) были несколько выше у женщин, принимающих Жанин, по сравнению с плацебо. Это свидетельствует о том, что препарат Жанин обладает балансирующим влиянием на систему гемостаза, которое стимулирует и прокоагуляторы (фактор VIII), и фибринолитическую активность (протеин С, плазминоген и D-dimer) (Spona et al., 1997). Результаты этого исследования согласуются с ранее проведенным изучением других низкодозированных ОК, содержащих новые генерации прогестагенов (Fotherby, Caldwell, 1994; Jespersen et al., 1990). Таким образом, результаты всех этих исследований указывают на то, что ОК индуцируют прокоагулянтные изменения, которые балансируются сопутствующими изменениями антикоагулянтной и фибринолитической активности.

Изменения гемостаза, обнаруженные в этих исследованиях, не отличались от изменений во время использования других низкодозированных контрацептивов (Norris, Bonnar, 1996; Kuhl, 1996; Winkler et al., 1996). У здоровых женщин, принимавших Жанин, изменения в системе коагуляции оставались в нормальных пределах. Риск неблагоприятных кардиоваскулярных реакций был выше у женщин, предрасположенных к ним, однако это характерно и для других низкодозированных ОК.

Липиды

Улучшение соотношения LDL:HDL (липопротеины низкой плотности: липопротеины высокой плотности), показатели уровней липидов были в нормальных пределах.

Неблагоприятное влияние на уровень липидов связано с увеличением риска кардиоваскулярных заболеваний, поэтому положительное влияние на метаболизм липидов считается критерием качества современных ОК (Gerstmann et al., 1991). Уровни триглицеридов, общего холестерина, HDL-холестерина, LDL-холестерина и соотношение LDL:HDL были определены у 63 женщин, получавших препарат Жанин в течение 6 циклов (Golbs et al., 1995). Уровень общего холестерина был незначительно увеличен, что могло быть причиной увеличения концентрации HDL-холестерина. Соотношение LDL:HDL в период обследования было существенно снижено после 6 циклов применения препарата Жанин: от 1,99 перед лечением до 1,75. В целом, все показатели метаболизма липидов в период лечения оставались в пределах нормы.

Метаболизм углеводов

Параметры инсулина оставались в пределах нормы.

На метаболизм углеводов могут оказывать влияние андрогенные свойства прогестагенов. Прогестагены вызывают резистентность к инсулину за счет уменьшения количества инсулиновых рецепторов или снижения их чувствительности к инсулину. Это приводит

к уменьшению толерантности к глюкозе и увеличению уровня инсулина в плазме, что создает ситуацию, подобную той, что наблюдается при сахарном диабете.

Метаболизм углеводов был изучен у 29 женщин, получавших препарат Жанин в течение более 3 мес. (Data on file, 1994). Не было обнаружено клинически значимых изменений концентрации инсулина или соотношения инсулин/глюкоза. Жанин, подобно другим низкодозированным ингибиторам овуляции (Crook et al., 1988; Godsland et al., 1990; Jandrain et al., 1990), вызывает незначительно выраженную гиперинсулинемию и резистентность к инсулину, которые в целом остаются в нормальных пределах без клинических проявлений. Однако женщины, предрасположенные к диабету, должны тщательно обследоваться при использовании Жанина, чтобы предотвратить неблагоприятное влияние на метаболизм глюкозы.

Функция печени

Функция печени не нарушается.

Влияние препарата Жанин на функцию печени было изучено при применении его в течение 6 циклов у 97 женщин (Gobs et al., 1995). Увеличения активности энзимов печени, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы или гамма-глутамилтрансферазы не было обнаружено при сравнении этих показателей до начала лечения. Уровень билирубина и активность алкалинфосфатазы также не изменялись.

Кровяное давление

Не отмечено изменений кровяного давления.

Влияние Жанина на кровяное давление было изучено в многоцентровом исследовании более 2000 женщин (Moore et al., 1995). В течение 12 циклов использования препарата средние цифры систолического и диастолического давления оставались без изменений по сравнению с контрольным циклом до начала лечения.

Вес тела

Значимых изменений веса тела не выявлено.

Побочное действие ОК на обмен липидов и углеводов можно объяснить частичным андрогенным действием прогестагенного компонента ОК; увеличение веса тела может быть связано с повышенным аппетитом (Vubenzler, 1994). При многоцентровом исследовании не было обнаружено статистически значимых изменений веса тела после 12 циклов применения препарата Жанин по сравнению с контрольным циклом (Moore et al., 1995). Средний вес тела женщин до начала лечения составлял 62,4 кг, после 12 мес. использования препарата – 63,2 кг.

Кроветворная система

Стабильные параметры крови.

Не обнаружено влияния препарата Жанин на кроветворную систему. Все показатели крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, сегментоядерных клеток, показатели гемоглобина и гематокрита) оставались в пределах нормы в течение длительного (6 мес.) использования препарата Жанин у 97 женщин (Golbs et al., 1995).

Функция почек

Все показатели в пределах нормы.

С целью общей оценки функции почек у 97 женщин, получавших препарат Жанин в течение 6 мес., определяли концентрацию креатинина в сыворотке крови. Неблагоприятного влияния на функцию почек не обнаружено: все показатели оставались в пределах нормы (Golbs et al., 1995 г).

3.4.2. Побочные эффекты

Безопасность применения препарата.

Повышенный риск венозного тромбоза и инфаркта миокарда или инсульта при использовании ОК связан, главным образом, как показывают эпидемиологические исследования, с эстрогенным компонентом ОК. Однако риск этих осложнений снизился в последние 20 лет в связи с применением новых ОК, содержащих очень низкие дозы этинилэстрадиола, например препарата Жанин.

Результаты клинических исследований препарата Жанин и маркетинговых исследований, которые охватывают около 1,2 млн. женщин-лет, не обнаружили повышенного риска артериального тромбоза и тромбоэмболий или каких-либо неблагоприятных реакций при использовании препарата Жанин и других низкодозированных ОК. При анализе 15 млн. циклов (между 750 тыс. и 1,2 млн. жен-

Таблица 6

Побочные реакции, выявленные в результате посмаркетингового исследования

Побочные реакции	Частота (% от общего числа пациенток)
Сердечно-сосудистые нарушения	0,4
Желудочно-кишечные нарушения	1,1
Головные боли и мигрени	1,6
Мастодиния	1,5
Психовегетативные нарушения	0,9
Прибавка веса	1,1

щин), в которых использовался Жанин, серьезные неблагоприятные эффекты, возможно связанные с препаратом, были отмечены в 21 случае (клинические и два постмаркетинговых исследования).

Результаты посмаркетингового исследования (Zimmermann et al., 1999; Hoffmann et al., 1999) представлены в таблице 6.

4. ЭНДОМЕТРИОЗ

В последние годы отмечается тенденция к возрастанию частоты эндометриоза, который занимает третье место в структуре гинекологических заболеваний после воспалительных процессов и миомы матки. Патологические изменения, обозначаемые в настоящее время термином «эндометриоз», были описаны около 1600 лет до н.э. в египетском папирусе. Термин «эндометриоз» впервые был предложен в 1892 г. Bell Blair.

Патогенез эндометриоза до конца не изучен. У больных с эндометриозом выявлены разнообразные нарушения в содержании гормонов сыворотки крови и гормональных рецепторов в органах-мишенях, но в настоящее время доказано, что гормоны не оказывают прямого влияния на клетки гормонально-зависимых органов. Их действие опосредовано через факторы роста, экспрессию генов, специфические белки, цитокины, нарушение соотношения процессов пролиферации и апоптоза. Исследование апоптоза (генетически запрограммированной смерти клетки) открывает новые направления в генезе и лечении многих распространенных заболеваний, в том числе и эндометриоза. Последние годы появились сообщения о важной роли фосфоинозитидов и продуктов их метаболизма при различных патологических состояниях. Отмечена важная роль одного из самых активных компонентов мембран клеток — фосфатидилинозитов в процессах пролиферации (Слюсарь Н.Н., 1991; Швец В.И. и др., 1987).

Эндометриоз развивается только при наличии менструального цикла. Установлена роль ретроградного заброса менструальной крови и фрагментов эндометрия из матки в брюшную полость и в другие области тела. Доказана возможность проникновения клеток эндометрия по кровеносным и лимфатическим путям, а также через базальную мембрану в толщу миометрия (внутренний эндометриоз). Последние годы многие исследователи пришли к выводу, что «внутренний эндометриоз матки» надо рассматривать как совершенно особое заболевание и называть его аденомиозом. При этом «эндометриозом» следует называть лишь то заболевание, которое ранее называлось «наружный эндометриоз».

Эндометриоз — заболевание, которое встречается у 5–20% женщин репродуктивного возраста и характеризуется наличием желез и стромы эндометрия вне матки. Наиболее часто поражаются яичники и тазовая брюшина, но гетеротопии могут быть обнаружены и в других органах вне малого таза.

Частота эндометриоза колеблется от 7 до 59% у женщин репродуктивного возраста (25–40 лет). Средний возраст больных эндометриозом около 30 лет ($31,1 \pm 1,9$) лет, внутренним эндометриозом – 40 ($42,1 \pm 3,1$) лет. В течение последнего десятилетия отмечено увеличение частоты заболевания эндометриозом (от 12 до 27% оперированных гинекологических больных). Имеются данные о возросшей частоте заболеваний среди родственников больных по сравнению с общей популяцией. При лапороскопии очаги эндометриоза обнаруживаются у 15–40% больных с хроническими тазовыми болями. Больные эндометриозом имеют неблагоприятный преморбидный фон, каждая вторая женщина страдает нейропсихическими и вегетососудистыми нарушениями. Эндометриоз нередко сочетается с миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия (34%).

4.1. Локализация эндометриоидных гетеротопий

В зависимости от локализации эндометриоидных гетеротопий эндометриоз подразделяют на:

- Генитальный – поражение миометрия, шейки матки, влагалища, яичников, брюшины, прямокишечно-маточного пространства, пузырно-маточного пространства. Генитальный подразделяется в свою очередь на внутренний – аденомиоз (эндометриоз тела матки). Аденомиоз может быть диффузным и очаговым, или узловым.
- Экстрагенитальный – топографически не связанный с половыми органами.

В течение последних 50 лет предложено более 10 различных классификаций эндометриоза. Одной из наиболее применяемых в мировой практике стала классификация Американского общества фертильности (1985), основанная на подсчете количества эндометриоидных гетеротопий, выраженных в баллах:

- Малые формы – стадия I, 1–5 баллов.
- Легкие формы – стадия II, 6–15 баллов.
- Умеренные формы – стадия III, 16–40 баллов, множественные импланты, эндометриоидные кисты диаметром менее 2 см, небольшое число спаек.
- Тяжелые формы – стадия IV, более 40 баллов. Эндометриоидные кисты диаметром более 2 см, выраженные спайки в области труб и яичников, обструкция маточных труб, поражение кишечника и/или мочевых путей.

Учеными Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН В.И.Кулаковым и Л.В.Адамян была разработана в 1998 г. классификация внутреннего эндометриоза тела матки, эндометриоидных кист яичников и ретроцервикального эндометриоза, позволяющая выделить 4 стадии распространения эндометриоидных гетеротопий:

- Стадия I – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки.

- Стадия II – патологический процесс переходит на мышечные слои.
- Стадия III – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной стенки матки до ее серозного покрова.
- Стадия IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Классификация эндометриоидных кист яичников:

- Стадия I – мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей.
- Стадия II – эндометриоидная киста одного яичника, размером не более 5–6 см с наличием мелких эндометриоидных включений на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника.
- Стадия III – эндометриоидные кисты обоих яичников (различной величины – более 5–6 см одного яичника и небольшая эндометриома другого). Эндометриоидные гетеротопии небольших размеров на серозном покрове матки, маточных труб и на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника.
- Стадия IV – двухстороннее эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс.

Для эндометриоза ретроцервикальной локализации:

- Стадия I – эндометриоидные очаги располагаются в пределах ретровагинальной клетчатки.
- Стадия II – прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист.
- Стадия III – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки и серозный покров прямой кишки.
- Стадия IV – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки, распространение процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки.

Большую роль в диагностике эндометриоза играет клиническая картина течения заболевания, данные гинекологического обследования, специальных инструментальных, лабораторных методов исследования (сонография, компьютерная томография, метод ядерного магнитного резонанса, определение уровня онкоантигенов в крови и т.д.).

При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на возраст, данные семейного анамнеза, возраст менархе и становление менструальной функции, беременности (аборты, самопроизвольные выкидыши), перенесенные гинекологические (особенно воспали-

тельные) и экстрагенитальные заболевания, характер и эффективность проводимого ранее лечения.

4.2. Клинические особенности эндометриоза

Наиболее важными клиническими симптомами эндометриоза являются — болевой синдром, связанный с менструальным циклом, тянущие боли внизу живота и в области поясницы в течение всего месяца, которые усиливаются накануне менструации, резко болезненные менструации. Имеют место и тазовые боли, дисменорея, диспареуния, нарушения менструальной функции (гиперменорея, метроррагия, нерегулярные менструации, кровяные выделения до и после менструации, контактные кровяные выделения из влагалища) и бесплодие (как первичное, так и вторичное). Эндометриоз наблюдается приблизительно у 60% женщин, страдающих бесплодием и/или тазовыми болями (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2001). Однако ни этиология эндометриоза, ни точные механизмы возникновения болей и бесплодия недостаточно понятны. Более того, отсутствует прямая корреляция между стадией заболевания, типом эндометриоза и частотой и тяжестью этих симптомов. Причины боли внизу живота при этом заболевании не известны. Между тем, связь между интенсивностью боли и локализацией очагов эндометриоза, а также распространенностью поражения отсутствует. До 30–50% больных всеми формами эндометриоза вообще не предъявляют жалоб на боль, 40–60% не отмечают болезненности при бимануальном исследовании. Боль характерна для поражения прямокишечно-влагалищной перегородки. В этом случае боль обусловлена, по-видимому, органическим поражением нервных сплетений. Сильная боль нередко наблюдается при малых формах эндометриоза. Это можно объяснить тем, что в небольших очагах образуется гораздо больше простагландинов E и F_{2a}, чем в крупных. Исследования последних лет позволили выдвинуть предложение о том, что развитию эктопического эндометрия способствуют локальное перитонеальное воспаление и усиление ангиогенеза (McLaren J. et al., 1996; Seli E. et al., 1998). В пользу этой гипотезы свидетельствуют повышение в перитонеальной жидкости количества активированных макрофагов и лимфоцитов, а также увеличение уровня специфических провоспалительных цитокинов (Harada T. et al., 1997) и факторов роста с ангиогенной активностью (McLaren J. et al., 1996). Кроме того, показано, что эндометриоидные импланты сами являются источником провоспалительных цитокинов и факторов роста, тем самым усиливая рекрутирование капилляров и активированных клеток в гетеротопии (Taylor R.N., Ryan I.P., 1997). T.Gurgan с соавт. (1997) показали, что на поздних стадиях заболевания в перитонеальной жидкости женщины значительно повышается содержание инсулиноподобного фактора роста 1. Эпидермальный фактор роста повышает пролиферативную активность клеток эндометрия. При этом он и его рецептор представлены во многих тканях реп-

родуктивной системы, в том числе, эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях. При эндометриозе концентрации эпидермального фактора роста в перитонеальной жидкости в лютеиновую фазу менструального цикла выше, тогда как у здоровых женщин подобных циклических изменений не наблюдается. Л.В.Посисеева с соавт. в 2002 г. показали, что эпидермальный фактор роста, содержащийся в перитонеальной жидкости, является одним из факторов, усиливающих рост гетеротопий. По данным В.А.Бурлева с соавт. (1999), источником эпидермального фактора роста в перитонеальной жидкости при эндометриозе могут быть клетки эндометриоидных гетеротопий и макрофаги. У женщин с эндометриозом отмечается увеличение уровня эпидермального фактора роста, что прямо связано со степенью распространенности патологического процесса (Посисеева Л.В., 2002). Увеличение концентрации эпидермального фактора роста в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом является результатом секреторной активности клеток самих эндометриоидных гетеротопий. Поскольку в очагах эндометриоза имеются рецепторы к эпидермальному фактору роста, то, вероятно в данном случае происходит аутостимуляция продукции эпидермального фактора роста клетками очагов эндометриоза и разрастание эндометриоидной ткани приводит к еще большему увеличению содержания эпидермального фактора роста (Taylor R.N., Ryan I.P., 1997; Gurgan T.I. et al., 1997).

Жалобы на диспареунию (боли при половом контакте) предъявляют 26–70% женщин, страдающих генитальным эндометриозом. В некоторой степени эти симптомы зависят от локализации поражений. При локализации глубокого инфильтрирующего эндометриоза в области дугласова пространства или крестцово-маточных связок пациенты отмечают резкие боли, иррадиирующие во влагалище, прямую кишку, промежность, бедра, при дефекации и в положении сидя. На ранних стадиях симптомы могут иметь периодический характер, а при III–IV стадиях процесса – постоянный характер. Не всегда наблюдается корреляция между размером очага поражения, длительностью процесса и клинической картиной. Клинические проявления заболевания и анатомо-морфологические изменения зависят от локализации, формы и распространенности эндометриоза. В ряде случаев заболевание может протекать бессимптомно.

Гинекологическое обследование является одним из наиболее важных методов диагностики эндометриоза. Необходимо тщательно исследовать вульву, влагалище и шейку матки для выявления любых признаков эндометриоза. При осмотре влагалищной части шейки матки видны эндометриоидные очаги различной величины и формы (от мелкоочечных до кистозных полостей 0,7–0,8 см в диаметре различной окраски). В перешейке матки определяются уплотнение, расширение, болезненность, в заднем своде инфильтрация, спаечные изменения. Пальпируются утолщение, напряжение и болезненность крестцово-маточных связок.

При узловом аденомиозе может пальпироваться нормальная или незначительно увеличенная матка с плотными болезненными узлами, в области углов, тела или дна. Перед и во время менструации размеры узлов несколько увеличиваются, матка размягчается, а болезненность резко возрастает. При диффузном аденомиозе величина матки достигает 5–8-недельной беременности и более. Отмечается четкая зависимость величины матки от фаз менструального цикла.

При эндометриозе яичников с одной или двух сторон пальпируются плотноватые, увеличенные, болезненные и неподвижные яичники или конгломерат придатков матки. Размеры и болезненность конгломерата придатков матки изменяются соответственно фазам цикла. Эндометриодные кисты определяются как болезненные опухолевидные образования овоидной формы различной величины (в среднем 6–8 см), тугоэластической консистенции, ограниченно подвижные, расположенные в боковом или заднем своде, спаянные с маткой и брюшиной прямокишечного пространства.

Эндометриоз ректовагинальной перегородки при влагалищном (или влагалищно-прямокишечном) исследовании определяется в виде плотного болезненного образования с неровной поверхностью величиной 0,8–1 см и крупнее (до 4–5 см) на задней поверхности перешейки матки. Узел окружен плотной болезненной инфильтрацией, распространяющейся на переднюю стенку прямой кишки и задний свод влагалища.

4.3. Методы исследования

Ультразвуковое исследование органов малого таза (предпочтительно трансвагинальное сканирование) получило широкое распространение для диагностики эндометриоза. Метод обеспечивает надежную диагностику аденомиоза, эндометриодных кист, позволяет заподозрить локализацию процесса в ректовагинальной перегородке, но не выявляет поверхностные импланты на брюшине.

Кольпоскопия позволяет определить локализацию и степень поражения эндометриозом шейки матки.

Гистероскопия используется для диагностики аденомиоза. Характерными признаками аденомиоза являются неровность контуров эндометрия, наличие бугристой поверхности в виде «хребтов», крипт, ячеистой структуры, не выравнивающейся после удаления функционального слоя эндометрия. Иногда отмечается наличие «точек» или «щелей», напоминающих соты, из которых поступает кровь, что особенно выражено после внутривенного введения раствора окситоцина (окситоциновый тест).

Гистеросальпингография применяется для диагностики аденомиоза, при этом на гистерограмме определяются законтурные тени различной длины, ширины и формы.

Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография позволяют с высокой точностью определить характер патологического процесса, его локализацию, связь с соседними органами,

уточнить анатомическое состояние органов малого таза. Все вышесказанное крайне важно для планирования подхода и объема оперативного вмешательства, а также для динамического наблюдения при проведении консервативной терапии.

Диагностическая лапароскопия. К типичным проявлениям эндометриоза, обнаруженного при лапароскопии, следует отнести наличие на серозной поверхности брюшины рубцово-сморщенных черных очагов («пороховой ожог»). Эндометрит также может проявляться в виде бело-красных очагов, железистых выбуханий, неправильной формы желто-коричневых пятен, округлых дефектов брюшины, петехиальных высыпаний, гипертрофизированных участков и др. Лапароскопическим признаком аденомиоза является мраморность матки. Эндометриоидные кисты яичников обычно расположены на передней поверхности и сопровождаются ретракцией, пигментацией и спайками с брюшиной. Эндометриоидные кисты часто содержат темно-коричневую жидкость («шоколадная жидкость»). При диагностике эндометриоза крайне важна морфологическая верификация результатов лапароскопии.

4.4. Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз генитального эндометриоза проводится с миомой матки, хроническим эндометритом, гиперпластическими процессами эндометрия, опухолями яичника, метротромбофлебитом, злокачественными новообразованиями гениталий, тубоовариальными образованиями воспалительной этиологии.

4.5. Клиническая значимость возникновения эндометриоза (История болезни)

Клиническую значимость возникновения эндометриоза почти у 10% женщин часто недооценивают. Обычно заболевание локализуется в дугласовом пространстве, яичниках и везикоутеральной области. Эндометриоз в дугласовом пространстве может поражать сигмовидную ободочную кишку и прямую кишку, иногда с результирующими стенозами, также описана обструкция мочеточников.

История болезни (A.Henkel, B.Christensen, A.E.Schindler. Department of Gynecology, especially Gynecologic Oncology, Centre of Gynecology and Obstetrics, University Essen, Hufelandstrasse, 1998 г.)

В октябре 1996 г. 30-летняя женщина с нечетко выраженными болями внизу живота и неприятными симптомами во время мочеиспускания была направлена к урологу. При урологическом исследовании была диагностирована нефункционирующая гидронефротическая почка слева и умеренный гидронефроз, вызванный обструкцией мочеточника в области таза, справа. Функция почек была достаточной, однако, с течением времени функция почек снижалась. Это явилось показанием для левосторонней нефрэктомии и уретеролиза справа, выполненных в феврале 1997 г. Во время этой операции был обнаружен обширный рубец, осо-

бенно в области позади мочевого пузыря. Поскольку выполнить уретеролиз было невозможно, была выполнена уретроцистонеостомия справа. Для выяснения причин появления рубца позади мочевого пузыря и параметрия во время операции обратились за консультацией к гинекологу. Наличие облитерации рубца в области дугласова пространства и параметрия в результате обширного эндометриоза было подтверждено посредством биопсии. Ретроспективное послеоперационное изучение гинекологического анамнеза показало, что женщина страдала дисменорей и гиперменореей, а также первичным бесплодием. Эти симптомы были объяснены наблюдавшим ее гинекологом, как вызванные психологическим состоянием пациентки (ожидаемый развод). Выполненная нефрэктомия была ее первой операцией.

Гинекологическое исследование выявило неподвижную фиксированную матку к прямой кишке и болезненные узлы в дугласовом пространстве. Ректальное исследование показало новообразование в дугласовом пространстве, проникающее в переднюю стенку прямой кишки. В течение послеоперационного периода в результате этого стеноза возникла кишечная непроходимость. Из-за обширного эндометриоза восстановление подвижности прямой кишки и первичный анастомоз конец-в-конец был невозможен — было необходимо вывести трансверзостому. После гормональной терапии с помощью диеногеста (20 мг/сут.) планировалась междисциплинарная операция. Диеногест является довольно умеренно антигонадотропным, но явно утеротропным и антипролиферирующим прогестином. Пациентка хорошо переносила терапию, и боли в нижней части живота исчезли. Клиническое исследование показало значительное уменьшение эндометриоза. В октябре 1997 г. была проведена междисциплинарная операция по удалению половых органов и устранению прямокишечной обструкции.

Этот отчет о пациентке с первичным диагнозом эндометриоз, вызванным двухсторонней обструкцией мочеточников с уремией в сочетании с кишечной непроходимостью. Эндометриоз мочеточников, вызванный необратимым поражением почки слева и угрозой поражения справа. Эндометриоз мочевых путей обнаружен у 1,2–16% всех пациенток с эндометриозом; в то время как односторонний эндометриоз мочеточника (1%). В литературе до настоящего времени описано 12 случаев двухстороннего эндометриоза мочеточников; однако, только шесть из них привели к значительной обструкции и уремии, и все они имели дополнительные симптомы, характеризовались болями в боку, гематурией или гипертензией. У пациентки эти симптомы отсутствовали, несмотря на долгосрочную обструкцию обоих мочеточников. Симптомы кишечного эндометриоза, аналогичные кровотечению из прямой кишки также не выявлены. Единственными симптомами были дисменорея и бесплодие. Сочетанная обструкция обоих мочеточников, вызывавшая уремию и инфильтрацию прямой кишки, с результирующей кишечной непроходимостью.

Этот случай ясно показал, что эндометриоз, хотя и первично доброкачественное заболевание, может перейти в злокачественное, в виду роста опухоли. Его не следует недооценивать. Часто очень трудно различить физиологические боли в нижней части живота у женщин в пременопаузе и вызванную эндометриозом дисменорею, которая часто является единственным признаком этого заболевания. Следовательно, необходимо динамическое гинекологическое исследование причин дисменореи, при необходимости, посредством лапароскопии.

По данным многих авторов разрастание эндометриоза может привести к его перерождению в злокачественное заболевание, и его не следует недооценивать даже при наличии нескольких симптомов (Verspyck E. et al., 1997; Oettel M. et al., 1995).

4.6. Лечение

ЦЕЛЬ – редукция очагов эндометриоза. Купирование клинической симптоматики, восстановление репродуктивной функции.

- **ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ;**
- **МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ.**

Показания к госпитализации

- Выраженный болевой синдром, не купирующийся пероральным введением лекарственных препаратов.
- Разрыв эндометриомы.
- Плановое хирургическое лечение.
- При распространенных формах заболевания и высоком риске рецидивирования современный подход к лечению больных эндометриозом состоит в комбинации хирургического метода и гормональной терапии.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Сущность метода заключается в максимальном механическом иссечении очагов эндометриоза в пределах неизмененных тканей.

А. Лапароскопический доступ. Является наименее инвазивным и травматичным способом хирургического воздействия и методом контроля за эффективностью проводимого лечения. Благодаря оптическому увеличению представляется возможным распознать и удалить труднодоступные при обычной визуализации очаги эндометриоза. Лапароскопия может быть использована у большинства пациенток. При этом используется острое удаление имплантов, монополярная электрокоагуляция, биполярная электрокоагуляция, испарение CO₂-лазером, иссечение CO₂-лазером и др. (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2001).

Б. Лапаротомия. Показана при распространенных и сочетанных формах эндометриоза с длительным, рецидивирующим течением заболевания с нарушением функции или поражением эндометриозом соседних органов (кишечника, мочеочника, мочевого пузыря); при больших размерах эндометриоидных кист; сочетании эндомет-

риоза с другими гинекологическими заболеваниями, а также в ситуациях, когда лапароскопия не выполнима по техническим причинам (отсутствие опытного хирурга, оборудования, условий, анестезиологические противопоказания к лапароскопии).

В. Влагалищный доступ. Применяется изолировано или в сочетании с лапароскопией для удаления эндометриоза ретровагинальной перегородки.

У пациенток с распространенными формами эндометриоза перед хирургическим вмешательством рекомендуется проводить в течение 3 мес. курс медикаментозного (гормонального) лечения с целью уменьшения васкуляризации и размера имплантов.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Цель медикаментозной терапии эндометриоза – остановить прогрессирование заболевания. Лечение заключается в подавлении с помощью гормональных препаратов процессов овуляции, а также в индукции гипоэстрогении и аменореи. Очаги эндометриоза сначала подвергаются децидуализации, а затем в результате длительной терапии и атрофии.

Выбор препаратов и методика их применения зависит от возраста больного, локализации и степени распространения эндометриоза, переносимости лекарственных средств, наличия сопутствующей гинекологической и соматической патологии.

Комбинированные оральные контрацептивы

- Жанин, Фемоден, Диане-35, Ярина и другие с 1–5-го дня по 25-й день менструального цикла 6–12 мес.

Препаратом выбора является Жанин – единственный ОК, содержащий диеногест в дозе эффективной для лечения эндометриоза (2 мг/сут.), но выбор препарата зависит также от его переносимости, наличия сопутствующих заболеваний.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

- Гозерелин (Золадекс) – подкожно по 3,6 мг 1 раз в 28 дней.
- Декапептил-депо – внутримышечно по 3,75 мг 1 раз в 28 дней.
- **Трипторелин** (Диферелин) – внутримышечно по 3,75 мг 1 раз в 28 дней.

Антигонадотропины

- Даназол – назначают перорально по 1 капсуле (100 или 200 мг) 3 или 4 раза в сутки (суточная доза 400–800 мг) в течение 3–6 мес., реже 12 мес. Стартовая доза обычно составляет 200 мг 2 раза в сутки и может быть увеличена в зависимости от клинической симптоматики.

Прогестагены

- Медроксипрогестеронацетат (МПА) назначается перорально в дозе 30 мг в сутки или внутримышечно 150 мг депонированного вещества 1 раз в две недели 6–9 мес. (табл. 7).
- Дидрогестерон (Дюфастон) – перорально по 10–20–30 мг/сут. 6–9 мес.

Таблица 7

**Различные прогестагены в лечении эндометриоза.
Сравнение терапевтических доз с дозами, используемыми
в оральных контрацептивах или заместительной гормонотерапии
(Oettel M., Graeser T., Hoffmann H., Moore C., 1999)**

Прогестин	Лечебная доза при эндометриозе, мг/сут.	Доза прогестина в ОК или ЗГТ, мг/сут.
Норэтистерона ацетат	10–20	0,5–1,0
Линестрол	5–7,5	0,75–2,5
Дидрогестерон	10–60	10–20
Медроксипрогестерона ацетат	10–50	2,5–5,0
Диеногест	2	2

- Диеногест, 17α -цианометил- 17β -гидрокси-эстра-4,9-диен-3-один, является синтетическим стероидом, который обладает исключительной прогестагенной активностью, и было четко показано отсутствие андрогенного, эстрогенного, антиэстрогенного и кортикоидоподобного действия. Это соединение было первоначально оценено по его значимости, как контрацептив, но сейчас используется, как средство при лечении эндометриоза (Katsuki Y., Takano Y., 1998).

Эффективность гормональной терапии эндометриоза сегодня не подвергается сомнению. Наряду с общепризнанным даназолом (дерииватом 17α -этинилтестостерона) по-прежнему применяются прогестагены, например, линэстрол и ацетат медроксипрогестерона, а в последнее время стали применять также антигестаген гестринон и агонисты ГТ-РГ. Исследования свидетельствуют, что с помощью всех применяемых гормонов достигаются в значительной мере идентичные результаты, как субъективные, так и объективные, но выраженные побочные эффекты различны. В 1980-х годах основным лечебным средством был даназол, в 1990-е – агонисты ГТ-РГ. Даназол вызывает комбинированный эффект: подавляет секрецию гонадотропинов и оказывает прямое действие на стероидогенез в яичниках. Выраженные побочные эффекты даназола отмечались у 80% пациентов и были связаны с гипоэстрогений и гиперандрогенией. Наиболее частые побочные эффекты – прибавка веса тела, задержка жидкости в организме, утомляемость, уменьшение величины молочных желез, акне, жирная кожа, рост волос на лице, атрофия слизистой влагалища, «приливы» жара, судороги мышц, эмоциональная лабильность. Кроме того, даназол может изменить тембр голоса и оказать неблагоприятное влияние на профиль липидов в сыворотке крови.

Агонисты ГТ-РГ вызывают десенситизацию гипофиза и снижение уровня гонадотропных гормонов (медикаментозная овариэктомия). Вследствие этого передняя доля гипофиза как бы лишается

чувствительности к пульсирующим выбросам эндогенного пептида. В связи с этим, после первоначальной фазы активации гипофиза (7–10 дней) наступает его десенситизация. Это сопровождается снижением уровня ФСГ и ЛГ, прекращением соответствующей стимуляции яичников. Уровень эстрогенов в крови становится менее чем 100 пмоль/л, т.е. соответствует содержанию этих гормонов после кастрации или в постменопаузе. Снижается также продукция в яичниках прогестерона и тестостерона. При лечении этими препаратами в условиях выраженной гипоэстрогении происходит атрофические изменения эндометриодных очагов, что, по-видимому, обеспечивается снижением кровообращения, это подтверждается гистологическим исследованием биоптатов, взятых до и после лечения, однако полной ликвидации очагов не наблюдается. Из клинических симптомов при применении агонистов ГТ-РГ раньше всего исчезает дисменорея, затем боли, не связанные с менструацией, а через 3–4 мес. и диспареуния. В ряде случаев агонисты используются до операции с целью уменьшения размеров эндометриоза и снижения кровоснабжения очагов, что облегчает выполнение операции. Побочные эффекты при лечении агонистами ГТ-РГ: «приливы», сухость слизистой оболочкой влагалища, головные боли, снижение либидо и т.д. При длительном применении ГТ-РГ происходит деминерализация костной ткани.

Прогестины, успешно используемые в последнее время для лечения симптомов эндометриоза, вызывают гипоэстрогению и гиперпрогестинемия, которые в конечном результате приводят к атрофии эндометриодных очагов. Терапия прогестинами хорошо переносится, но связана с некоторыми побочными эффектами: напряжение молочных желез, прибавка веса, отеки, а также нерегулярные межменструальные кровянистые выделения. Упомянутые побочные эффекты многие больные считают «приемлемыми» и предпочитают именно прогестагены при лечении эндометриоза и/или его рецидивов. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности лечения прогестинами болевого синдрома, сравнимой с даназолом и ГТ-РГ, и о меньшем числе побочных эффектов. Поэтому прогестины являются альтернативным методом терапии эндометриоза. Можно ли уже давно известные высокодозированные прогестины заменить прогестином нового поколения диеногестом. Учитывая фармакологические и клинические особенности диеногеста, с целью определения метода гормональной терапии эндометриоза, обладающего минимальными побочными эффектами и не влияющего на обменные процессы, проведено изучение эффективности диеногеста при лечении эндометриоза.

4.6.1. Эффективность и приемлемость диеногеста при лечении эндометриоза

Эффективность и приемлемость препарата диеногест при лечении эндометриоза были изучены в клинических исследованиях.

Влияние различных доз диеногеста на эндометриоз было изучено в контролируемом, рандомизированном исследовании, проведенном в нескольких центрах учеными К. Мур, Д. Кюхлер, А. Мюллер.

На примере трех клинических исследований (исследование А, В и С) изучалась эффективность диеногеста при лечении эндометриоза и переносимость препарата.

Группа исследования А

Обследовано 68 пациенток (средний возраст — 30 лет) с гистологически подтвержденным эндометриозом I, II или III стадии по классификации Американского общества по изучению фертильности (r-AFS). Все пациентки рандомизированным методом были разделены на группы, в которых диеногест применялся в дозах 1, 2 или 4 мг ежедневно в течение 24 нед. Эффективность лечения определяли по данным лапароскопии и биопсии очагов эндометриоза, а также по типичным для этого заболевания жалобам больных, переносимости препарата, влиянию на характер менструального цикла и лабораторные показатели. 29 пациенток получали 2 мг диеногеста, 35 пациенток — 4 мг.

Препарат в дозе 1 мг получали только 4 пациентки, так как лечение было прекращено в связи с обильным кровотечением.

Группа исследования В

Проведено клиническое обследование 104 пациенток в возрасте 17–45 лет.

Эндометриоз был диагностирован с помощью лапароскопии или лапаротомии, подтвержден гистологическим исследованием и классифицирован по методу Semm. I стадия заболевания выявлена у 46 больных, II — 40, III — 9, IV — 9. Лечение проводилось в течение 24 нед.: по 1 мг диеногеста 2 раза в день с интервалом 12 ч. Если прорывное кровотечение не прекращалось самостоятельно в течение 7 дней, дозу препарата увеличивали до 1 мг 3 раза в день или уменьшали до 1 мг 1 раз в день. Если кровотечение продолжалось, лечение прекращалось на 5 дней. Результаты терапии оценивались по количеству и размерам очагов эндометриоза при контрольной лапароскопии и в некоторых случаях — в сочетании с интраабдоминальной биопсией. Дополнительные терапевтические средства не применялись.

Группа исследования С

В контролируемом, многоцентровом исследовании проведен сравнительный анализ эффективности 2 мг диеногеста (1 мг 2 раза в день с интервалом 12 ч) и 10 мг норэтистерон ацетата (5 мг 2 раза в день с интервалом 12 ч) в течение 24 нед. у пациенток с эндометриозом. В случае прорывных кровотечений, которые не прекращались в течение 7 дней, принимались те же меры, которые описаны при исследовании группы В. Лечение диеногестом проведено 119 пациент-

кам в возрасте от 20 до 44 лет, норэтистерон ацетат применили у 48 женщин в возрасте от 20–39 лет. Эндометриоз был диагностирован с помощью лапароскопии и лапаротомии. В группе пациенток, получавших диеногест, у 61 выявлен эндометриоз I стадии по классификации Semm (Semm K., 1983), 36 – II, 18 – III, 4 – IV. Стадии заболевания у пациенток, получавших норэтистерон, распределились следующим образом: 32 – I стадия, 14 – II, 2 – III. Бесплодием страдали 71,4% женщин, получавших диеногест, и 69% – при лечении норэтистерон. После последнего дня лечения проводилась контрольная лапароскопия.

Клиническая эффективность (данные лапароскопии) в группе исследования А при использовании диеногеста в дозах 2 мг и 4 мг статистически достоверного различия не имела. Лапароскопическая оценка после применения 2 мг диеногеста показала, что частота выявления стадий заболевания II и III уменьшилась, а I увеличилась.

Подобные результаты получены при применении диеногеста в дозе 4 мг. У 5 пациенток (23,8%), получавших 2 мг диеногеста, и у 6 (20%), получавших 4 мг, эндометриоз не был обнаружен. В обеих группах значительно уменьшилось количество очагов эндометриоза, улучшение отмечено у 68% (2 мг) и у 57% (4 мг). Не отмечено изменений у 26% и 40% соответственно, ухудшение – у одной пациентки в каждой группе. У 84% и 80% пациенток каждой группы количество очагов эндометриоза уменьшилось на одинаковое число, что свидетельствует о том, что доза 2 мг не менее эффективна, чем 4 мг. Гистологическое исследование после 24 нед. терапии показало, что эндометриоидные гетеротопии сохраняются у 7 пациенток (33,3%), получавших 2 мг диеногеста и 14 (46,7%), получавших 4 мг препарата.

В группе исследования В лапароскопическая/хирургическая оценка результатов лечения после 24 нед. показала полное исчезновение очагов эндометриоза у 65 пациенток (65%), а в целом – ремиссию и полную регрессию у 85%. У 16 пациенток (15%) проявления эндометриоза остались без изменений (см. табл. 9). У 18 женщин определялись эндометриоидные очаги небольших размеров; они были удалены с последующим гистологическим исследованием.

Таблица 8

Результаты эндоскопии после 6 мес. лечения эндометриоза диеногестом в дозе 2 мг ежедневно (группа исследования В) (Мур К., Кюхлер Д., Мюллер А., 1999)

Эндометриоз	Диеногест	
	n	%
Полное исчезновение очагов	65	65,0
Частичная ремиссия	20	20,0
Без изменений	16	15,0
Общее число пациенток	101	100,0

Таблица 9

**Результаты эндоскопии после 6 мес. лечения
эндометриоза диеногестом по 2 мг в день или норэтистерон
ацетатом по 10 мг в день (группа исследования С)
(Мур К., Кюхлер Д., Мюллер А., 1999)**

Эндометриоз	Диеногест		Норэтистерон ацетат	
	n	%	n	%
Полное исчезновение очагов эндометриоза	61	62,9	30	62,5
Частичная ремиссия	25	25,8	11	22,9
Без изменений	11	11,3	7	14,6
Общее число пациенток	97	100	48	100

Из 119 пациенток группы исследования С, которые получали диеногест в дозе 2 мг в день, лапароскопия/лапаротомия произведена 97 женщинам после 24 нед. лечения, а в группе, получавших норэтистерон, всем 48 пациенткам. Полное исчезновение очагов эндометриоза отмечено у 61 пациентки (62,9%), получавших диеногест, частичная ремиссия – у 25 (25,8%), т.е. улучшение отмечено у 86 пациенток (88,7%). Только у 11 пациенток (11,3%) терапевтический эффект отсутствовал (табл. 9).

Оценка результатов лечения лапароскопия/хирургия, по данным Zent.bl. Gynäkol. (1987), показала полное исчезновение очагов эндометриоза. Диагноз был поставлен в 56 случаях при лапароскопии или лапаротомии и в одном случае – клинически. Терапия в течение 6 мес. заключалась в ежедневном применении 2 мг диеногеста. Сразу после курса лечения у 51 пациентки была проведена контрольная лапароскопия. В 66,7% случаев эндоскопия не обнаружила очагов эндометриоза, в 88,4% случаев наблюдалось их исчезновение или регрессия, в то время как в 19,6% случаев не было изменений. Субъективное состояние улучшилось в 83,9% случаев. В качестве побочных явлений в основном наблюдалось снижение либидо. Был проведен контроль веса, артериального кровяного давления – они не изменились. Ни в одном из случаев лечение не было прервано из-за побочных явлений. Лапароскопическая оценка, по данным Zbl. Gynäkol. (1987), показывает, что 66,7% женщин наблюдалось полное обратное развитие очагов и у 80,4% – регрессия или исчезновение эндометриоза. В 19,6% случаев эффективность отсутствовала. Выявлена значимая корреляция ($r=0,419$, $n=51$, $P=1\%$) между лапароскопическими данными и возрастом пациенток: у более молодых пациенток эффективность была лучше, чем у пожилых. Симптоматика, существовавшая до начала лечения, улучшилась или полностью исчезла в 83,9% случаев. В процессе наблюдения, в среднем продолжавшегося 13 мес., эффектив-

Таблица 10

Влияние лечения диеногестом в дозе по 2 мг в день в течение 6 месяцев на клинические симптомы эндометриоза (группа исследования В) (Мур К., Кюхлер Д., Мюллер А., 1999)

Симптомы эндометриоза	Изменение	
	n	%
Исчезновение	18	17,9
Улучшение	70	69,3
Без изменений	13	12,8

ность лечения пациенток получила следующую оценку: терапия оказалась успешной у 52,8% женщин; лечение оправдало себя, хотя исчезли не все жалобы у 35,9%; терапия была бесполезной у 11,3%. Субъективное улучшение проявлялось уже на первом месяце, но чаще всего — начиная с 3-го месяца, в отдельных случаях — только на 6-м месяце лечения (Zbl. Gynäkol., 1987).

Клинические симптомы, такие как дисменорея, предменструальные боли, диспареуния и тазовые боли почти исчезли при лечении диеногестом в дозах 2 и 4 мг в группе исследования А.

После 24 нед. лечения диеногестом в группе исследования В уменьшились или исчезли дисменорея, предменструальные боли, диспареуния и тазовые боли у 88 пациенток (82,2%). Терапевтический эффект отсутствовал у 13 пациенток (12,8%) (табл. 10). Субъективное уменьшение жалоб было различным: у некоторых — в первый месяц лечения, у большинства — через 3 мес. и только у нескольких пациенток — после 6 мес. лечения.

Признаки эндометриоза, выявленные при гинекологическом исследовании

В группе исследования А гинекологическое исследование было болезненным у 48 (75%) пациенток перед лечением диеногестом. Этот показатель уменьшился до 45% после 24 нед. терапии в дозе 2 мг диеногеста и до 21% при дозе препарата 4 мг. Подвижность матки у большинства пациенток не изменилась.

Признаки эндометриоза, выявленные при пальпации перед лечением у пациенток в группе В, после 24 нед. лечения диеногестом у 57,7% были почти не выражены, а у 29,5% отмечено улучшение.

У пациенток группы С патологические изменения исчезли у 28,6%, улучшение отмечено у 65,3% женщин. Отсутствие эффекта отмечено только у 6 пациенток. При лечении норэтистероном пальпаторные изменения у 29,4% пациенток почти не определялись, у 64,7% отмечена частичная ремиссия, у 5,9% эффект отсутствовал.

Частота наступления беременности

Частота наступления беременности изучена в группах В и С. Среди 104 женщин группы В 45 были бесплодны или беременность не наступала в течение последнего года (средняя длительность бесплодия – 39,1 мес.). У 6 из 45 женщин бесплодие было обусловлено мужским фактором. После окончания терапии диеногестом первая менструация наступила в среднем через 28,9 дня. И в первом же менструальном цикле у 15 из 17 женщин, измерявших базальную температуру, она была двухфазной. Более того, у 4 пациенток в первом цикле после лечения наступила беременность. Это свидетельствует о том, что после окончания лечения диеногестом процесс овуляции быстро восстанавливается. Из 45 женщин, желавших наступления беременности, у 44,4% она наступила в пределах 22 мес. после лечения. Эти данные указывают на то, что изменения в эндометрии и в гормональном статусе, индуцированные диеногестом, обратимы.

В группе исследования С у 2 женщин после лечения диеногестом и у одной после применения норэтистерона, которые страдали бесплодием, наступила беременность в первом цикле после отмены терапии. В течение 8,6 мес. после лечения диеногестом беременность наступила у 30,3% бесплодных пациенток.

Частота рецидива эндометриоза

Рецидивы заболевания были отмечены только в группах В и С. При наблюдении в течение 6 мес. обследования рецидив симптомов эндометриоза отмечен в 8 случаях (7,7%) в группе В. В 4-х случаях диагноз был подтвержден при лапароскопии или лапаротомии. В группе С рецидив симптомов эндометриоза обнаружен у 4 женщин (3,4%), у 2-х из них при лапароскопии или лапаротомии. При лечении с помощью норэтистерон ацетата рецидив заболевания диагностирован у 5 женщин (10,4%), у трех из них при лапароскопии.

Клиническая безопасность

Побочные эффекты

Большинство побочных эффектов (в трех группах исследования) – это субъективные симптомы: тошнота, головная боль, отеки, метеоризм и депрессия (табл. 11).

Эти побочные эффекты появляются нередко при применении половых стероидов, чаще в начале лечения, и имеют тенденцию к уменьшению со временем. Побочное действие, вызванное прогестинами, выражено меньше и исчезает быстрее.

Многие женщины отмечают благоприятное действие диеногеста: уменьшение акне, гирсутизма, головных болей и напряжения молочных желез, а также повышением либидо (в некоторых случаях).

Было отмечено только два серьезных побочных эффекта в группе исследования А: при лечении 2 мг диеногеста у двух пациенток обнаружены кисты яичников, что потребовало госпитализации. Од-

Таблица 11

**Частота побочных эффектов при лечении эндометриоза
диеногестом в трех группах исследования
(Мур К., Кюхлер Д., Мюллер А., 1999)**

Побочный эффект	Группа А		Группа В	Группа С
	2 мг/д* n=29, %	4 мг/д* n=35, %	2 мг/д** n=104, %	2 мг/д** n=119, %
Снижение либидо	0	5,7	21,2	33,6
Утомляемость	10,3	2,9	9,6	14,3
Повышенный аппетит	0	5,7	8,7	37,0
Тошнота	10,3	2,9	6,7	14,3
«Приливы»	24,1	22,9	5,8	18,5
Акне	37,9	31,4	5,8	15,1
Напряжение мол. желез	10,3	20	4,8	5,9
Головная боль	17,2	2,9	3,8	16,0
Гирсутизм	0	0	2,9	0,8
Раздражительность	6,9	2,9	1,9	16,0
Депрессия	6,9	5,7	1,9	15,1

* Один раз в день.

** 1 мг 2 раза в день.

нако только в одном случае это осложнение было без сомнения связано с лечением.

Кровяное давление и вес тела

Во время лечения 2 или 4 мг диеногеста в трех группах исследования не было отмечено значительных изменений систолического или диастолического давления. Также существенно не изменился вес тела. Максимальная потеря веса составила 11,3 кг, максимальная прибавка – 8,5 кг. 29–38% пациенток, получавших диеногест в дозе 2 мг, прибавили 2 кг и более, а 23% потеряли 2 кг и более.

Лабораторные показатели

Во всех группах исследования оценивались лабораторные показатели. Лечение диеногестом не вызывало значительных изменений гематологических параметров, за исключением нерезко выраженной транзиторной лейкопении, которая наблюдалась также и при применении норэтистерона. Различные показатели функции печени, такие как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, алкалинфосфатаза или лактатдегидрогеназа, которые несколько отличались от нормальных показателей до начала лечения, не изменились под влиянием диеногеста.

Не были обнаружены значительные изменения электролитов, сывороточных протеинов или мочевой кислоты. Противоречивые результаты получены при исследовании концентрации билирубина и креатинина, активности лактатдегидрогеназы; эти показатели были значительно повышены только в группе В. Метаболизм глюкозы, С-протеины существенно не менялись под влиянием диеногеста. Уровень липидов и липопротеинов не менялся в группах А и В. В группе С при лечении 2 мг диеногеста выявлено незначительное уменьшение липопротеинов низкой плотности и увеличение липопротеинов высокой плотности. Терапия диеногестом не индуцировала изменения показателей тромбопластинового времени. Однако в группе С содержание фибриногена и тромбоцитов было снижено.

С целью определения метода гормональной терапии эндометриоза, обладающего минимальными побочными эффектами и не влияющего на обменные процессы, проведено изучение эффективности диеногеста в трех группах исследования. Различия между дозами препарата 2 и 4 мг, которые назначались ежедневно в течение 24 нед., не было обнаружено. Терапия диеногестом в дозе 2 мг ежедневно снижала количество очагов эндометриоза в среднем на одну треть (по шкале r-AFS) по сравнению с их количеством до начала лечения (Барберри Р.Л., 1999). Это позволило сделать вывод о том, что диеногест по эффективности равен или даже превосходит другие медикаментозные средства (табл. 12).

Таблица 12

Индукцированное лечением уменьшение количество очагов эндометриоза по шкале Американского общества по изучению фертильности (r-AFS) (Мур К., Кюхлер Д., Мюллер А., 1999)

Препарат и доза	Источник	До лечения	После лечения	Редукция (%)
Диеногест (мг/д)				
Диеногест (2)		11,4±9,2	3,6±5,1	68,4
Диеногест (4)		9,7±7,9	3,9±4,4	59,8
Даназол (мг/д)				
Даназол (600)	(20)	14,5±13,7	7,0±11,0	51,7
Даназол (800)	(20)	22,2	13,9	37,4
Даназол (800)	(21)	14,2±11,6	9,4±11,0	33,8
Даназол (800)	(22)	18,4	10,5	42,9
Даназол (600)	(23)	16,9±1,6	8,6±1,6	49,1
Агонисты ГТ-РГ (мг/24 нед.)				
Госерелин (3,6)	(20)	16,4±20,1	6,7±12,4	59,1
Госерелин (3,6)	(21)	16,4±11,2	8,0±9,2	51,2
Леупролид ацетат (3,75)	(24)	24,3	13,9	42,3
Нафарелин (0,4)	(23)	16,4±1,4	8,8±1,2	46,3
Нафарелин (0,8)	(22)	21,9±9,1	12,6±2,6	42,5
Нафарелин (0,4)	(22)	20,4±2,2	11,7±1,8	42,6

Диеногест эффективен при лечении эндометриоза в очень низких дозах по сравнению с другими прогестинами. Вследствие короткого времени полувыведения препарата (5–10 ч) не происходит кумуляции диеногеста в сыворотке крови при длительном лечении. Barbieri показал, что после лечения агонистами ГТ-РГ уменьшение числа очагов эндометриоза составляет 51% (бусерелин) и 42% (нафарелин). Эффективность лечения диеногестом при болевом синдроме (50–90%) не отличается от показателей при применении нафарелина (73–77%), леупролида (89%), бусерелина (72%) и гoserелина (70%). Диеногест уменьшает величину эндометриоидных гетеротопий в той же степени, что и даназол, который наиболее часто применяется при лечении эндометриоза.

В течение 24 нед. лечения диеногестом 55–90% пациенток предъявляют жалобы на нерегулярные кровянистые выделения. Их интенсивность незначительна: скудные или мажущего характера; они хорошо переносились пациентками и не служили причиной для прекращения лечения. Известно, что прорывные кровотечения — частый побочный эффект прогестинов. При лечении медроксипрогестерон ацетатом по 50 мг ежедневно в течение 6 мес. у 80% пациенток наблюдались нерегулярные кровотечения. В другом исследовании тот же препарат вызвал прорывные кровотечения у 23% женщин, мажущего характера кровянистые выделения — у 26% (Могисси К.С., 1995). Оральные контрацептивы вызывают прорывные кровотечения у 21% пациенток при лечении эндометриоза.

Лечение агонистами ГТ-РГ реже вызывают нерегулярные кровотечения (15%).

Во время и после лечения диеногестом самочувствие пациенток улучшается. Головная боль — наиболее частый побочный эффект терапии — наблюдается у 3–16% пациенток, что значительно меньше, чем при использовании гoserелина, нафарелина, бусерелина и даназола (65%, 9%, 24% и 50% соответственно). Другие побочные эффекты также наблюдаются реже при лечении диеногестом, чем даназолом и агонистами ГТ-РГ.

Лечение диеногестом вызывает такие побочные эффекты, как боли в животе (13,1%), «приливы» (8,2%). По сравнению с другими препаратами частота этих побочных эффектов была значительно меньше. Так, в обзоре Kaupila показано, что во время лечения агонистами ГТ-РГ (гoserелин или нафарелин) почти 100% пациенток жалуются на «приливы» — типичный симптом периода менопаузы. Терапия даназолом вызывает выраженные андрогенные побочные эффекты: акне (54%), жирная кожа и волосы (48%). Леупролид ацетат — причина «приливов» у 67,8% пациенток. По низкой частоте побочного действия диеногест можно сравнить только с гестриноном. Однако по сравнению с последним диеногест имеет преимущество: он уменьшает акне у 10% пациенток.

Наиболее неблагоприятным побочным эффектом агонистов ГТ-РГ является деминерализация костной ткани. В исследовании на

крысах изучена эффективность диеногеста при лечении эндометриоза и его влияние на костную ткань в сравнении с бусерелином и в комбинации с бусерелином. При изучении минеральной плотности костной ткани было выявлено, что при лечении бусерелином значительно снижается минеральная плотность костной ткани в дистальной бедренной трабекулярной кости. Однако при лечении диеногестом или при сочетании его с бусерелином не отмечено существенного влияния на минеральную плотность костной ткани (Кацуки Й., Такано Й., Футакура Й., 1998).

Одним из наиболее частых побочных эффектов терапии даназолом является прибавка веса тела, которая наблюдается у 43,1% пациенток. При лечении диеногестом этот эффект отсутствует. Два случая образования кист яичников могли быть связаны с диеногестом, так как применение прогестинов может быть причиной повышенной фолликулярной или лютеиновой активности.

4.6.2. Действие диеногеста на рост эндометрических стромальных клеток человека, метаболизм липидов, углеводов во время лечения эндометриоза

Важное значения для понимания эффективности имеют сведения о ингибирующем действии стероида диеногеста на рост эндометрических стромальных клеток человека, также метаболизм липидов, углеводов во время лечения эндометриоза прогестагеном диеногестом. Проведенные исследования показали, что ежедневный прием 2 мг диеногеста не оказывает влияние на метаболизм углеводов или оказывает лишь очень слабое влияние (Nickschick S., Köhler G., Männchen E., 1986). Клиническое исследования (Köhler et al., 1987) показало, что диеногест оказался весьма эффективным при лечении эндометриоза, и частота обнаруженных побочных эффектов была весьма незначительной. Не происходило изменения биохимических параметров (Köhler, 1986) и было обнаружено лишь минимальное влияние на метаболизм липидов (Köhler, Brachmann, 1987). Задачей настоящего исследования являлась оценка влияния ежедневного приема 2 мг диеногеста в течение 6 мес. на метаболизм углеводов. Заметными особенностями являлись небольшое повышение уровня глюкозы натощак и несущественное повышение уровней инсулина при внутривенном введении глюкозы. Данные S.Nickschick, G.Köhler и E.Männchen показывают, что диеногест в использованном режиме оказывает лишь слабое влияние на метаболизм углеводов и не ухудшает переносимость глюкозы. Можно предположить, что сниженная чувствительность периферических тканей к инсулину приводит к дополнительной секреции инсулина, чтобы поддерживать использование глюкозы с нормальной скоростью. Ухудшение чувствительности к инсулину может происходить вследствие изменений в инсулиновых рецепторах, обнаруженных после введения прогестинов и других половых стероидов животным и человеку (De Pirro et al., 1981; Ballejo et al., 1983). В отношении режи-

мов применения только прогестагенов данные, полученные в разных центрах, не согласуются друг с другом. Несколько авторов сообщили лишь о небольших изменениях метаболизма углеводов, а другие наблюдали ухудшение переносимости глюкозы. Даназол, в настоящее время чаще всего применяющийся для лечения эндометриоза препарат, вызывает слабое, но выраженное ухудшение переносимости глюкозы (Wynn, 1977). Медроксипрогестеронацетат, в настоящее время также применяющийся для лечения эндометриоза, также изменяет переносимость глюкозы и метаболизм липидов (Liew et al., 1984; Fahracus et al., 1986). Эти эффекты частично зависят от дозы. Авторы полагают, что диеногест показан для лечения эндометриоза вследствие его клинической эффективности и того, что он не влияет или лишь слабо влияет на параметры метаболизма.

G.Köhler, G.Göretzlehner и K.Brachmann в 1989 г. изучили метаболизм липидов во время лечения эндометриоза диеногестом. У 84 женщин в возрасте от 17 до 46 лет, страдающих эндометриозом, подтвержденным с помощью лапароскопии. Диеногест назначался по 2 мг 1 раз в день в течение 24 нед. Было обнаружено подтвержденное эндоскопией и субъективное улучшение, составляющее 80 и 83% соответственно. До применения диеногеста и после 1, 3 и 6 мес. его применения определяли уровни триглицеридов, общего холестерина, липопротеины высокой (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП). После 6 мес. лечения по сравнению со значениями до лечения максимальное снижение составляло $-5,8\%$ для уровней ЛПВП и $-6,5\%$ для уровней триглицеридов. Отношение уровней ЛПНП/ЛПВП за время лечения увеличилось от 1,6 до 1,8. Не происходило статистически значимых изменений. Известно, что даназол, который чаще всего применяющийся для лечения эндометриоза, приводит к значительным изменениям метаболизма липидов. Во время курса лечения даназолом обнаружены следующие изменения уровней липидов по сравнению со значениями до лечения: -40% ЛВПХ, -59% ЛВПХ и $+34\%$ ЛНПХ (4), -50% ЛВПХ и $+44\%$ ЛНПХ. При использовании даназола отношение ЛНПХ/ЛВПХ увеличивалось от 0,75 до 2,5% (6), тогда как диеногест приводит к увеличению лишь с 1,6 до 1,8%. Во время лечения диеногестом средняя масса тела менялась лишь незначительно и статистически незначимо. В связи с этим авторы полагают, что вследствие своей клинической эффективности и отсутствия или слабого влияния на метаболизм липидов диеногест также эффективен для гормонального лечения эндометриоза.

Воздействие диеногеста на экспериментальный эндометриоз у крыс (Katsuki Y., Takano Y., Futamura Y., Shibutani Y., 1999)

Для изучения эндометриоза были созданы экспериментальные модели крыс посредством аутоотрансплантации тканей эндометрия в стенку брюшины (Y.Katsuki, Y.Takano), брыжейку кишечника

(Y.Futamura, Y.Shibutani) или субкапсулярное пространство почки. Сообщается, что такие лекарственные средства, как бусерелин, даназол и лейпролид уксуснокислый эффективны при этих моделях эндометриоза у животных (Y.Futamura, Y.Shibutani). В настоящем исследовании Y.Futamura с соавт. использовали модель крысы с почечной субкапсулярной аутотрансплантацией ткани эндометрия, поскольку достаточное кровоснабжение обеспечивает высокую степень приживления имплантатов. Даназол и бусерелин значительно снижали объем имплантатов эндометрия, что было подтверждено гистологическими данными. Было показано, что диеногест обладает некоторыми перспективными характеристиками, как возможного терапевтического средства для лечения эндометриоза.

Диеногест значительно снижал объем имплантатов эндометрия, что предполагает его воздействие на эндометриоз.

Показано клинически, что хирургическая овариэктомия или медикаментозная овариэктомия с ГН РГ вызывает потерю минеральных веществ костной ткани. Y.Futamura, Y.Shibutani оценивали воздействие диеногеста, даназола, бусерелина и овариэктомии на угнетение костномозгового кроветворения. Их результаты показали, что и овариэктомия, и лечение бусерелином вызывают снижение угнетения костномозгового кроветворения губчатой кости в дистальной части бедра. Даназол оказался схожим с бусерелином по воздействию на костную ткань. Данные по угнетению костномозгового кроветворения дополнительно подтверждаются наблюдением, что даназол повышал продуцирование вызывающих резорбцию кости цитокинов посредством мышинных остеобластов *in vitro*. Эти результаты предполагают, что даназол стимулирует резорбцию кости у крыс с эндометриозом. В противоположность этому, диеногест не влиял на угнетение костномозгового кроветворения, что делает его более предпочтительным для устранения данного нежелательного побочного эффекта, связанного с лечением эндометриоза. Для контроля неблагоприятных эффектов, обусловленных гипоэстрогенией, вызванной ГН РГ, для лечения эндометриоза предложена комбинированная терапия ГН РГ и гестагена (например, МПА). Поскольку диеногест обладает прогестагенной активностью и не влияет на угнетение костномозгового кроветворения, оценили также действие комбинации диеногеста с бусерелином на экспериментальный эндометриоз. При применении диеногеста выявлено защитное действие против вызванных бусерелином потерь минеральных веществ кости без снижения возможности действия на имплантаты эндометрия. Таким образом, диеногест в комбинации с бусерелином является многообещающим средством для лечения эндометриоза.

В последнее время некоторые исследователи сообщили об увеличении числа активированных макрофагов и повышении уровня интерлейкина -1 β фактора некроза опухолей в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом, а также снижении у них уровней цитокинов после медикаментозного лечения (Moore C., Feichtin-

ger W., Klinger G., 1999). Изучена естественная киллерная активность мононуклеарных клеток из перитонеальной жидкости и селезенки, а также продуцирование интерлейкина-1 β брюшными макрофагами на модели крысы. Обнаружено, что диеногест нормализует не только естественную киллерную активность, но также число клеток в перитонеальной жидкости и продуцирование интерлейкина-1 β брюшными макрофагами. Эффекты диеногеста можно использовать для улучшения перитонеальной среды при эндометриозе, что позволяет уменьшить боли и бесплодие, обусловленное эндометриозом. В противоположность этому, естественная киллерная активность в группах женщин, применяющих даназол, бусерелин и у тех, кому произведена овариэктомия оставалась ниже, чем в контрольной группе. Используя клетки эндометрия крыс *in vitro*, Y.Katsuki, Y.Takano, Y.Futamura, исследовали механизмы, ответственные за воздействие диеногеста. Диеногест прямо подавлял пролиферацию клеток эндометрия крысы. Ингибирующее действие явно отличается от прогестагенного эффекта и может оказаться специфическим для диеногеста. В противоположность этому, даназол и прогестерон не влияют на РКС активность. Кроме того, ингибирующее действие диеногеста, даназола и прогестерона на внутриклеточное содержание цАМФ активность зависит от их прогестагенной активности.

В заключение ученые делают выводы, что диеногест является потенциальным средством для лечения эндометриоза с прямым ингибирующим действием на пролиферацию эктопической ткани эндометрия (Y.Katsuki, Y.Takano, Y.Futamura, Y.Shibutani). Кроме того, в отличие от даназола и бусерелина, он нормализует перитонеальную среду, восстанавливает естественную киллерную активность и сдерживает потери минеральных веществ кости.

Сравнительное исследование эффективности диеногеста и декапептила

Ученые M.Cosson с соавт. провели сравнительное исследование эффективности диеногеста и декапептила. Согласно их данным, диеногест эффективнее, чем декапептил.

По данным литературы, средняя продолжительность лечения с аналогами ГН РГ составляет 6 мес. Современный подход к лечению определяет срок их использования не более 3–4 мес. во избежание влияния на костный метаболизм. Результаты показали, что диеногест столь же эффективен, что и декапептил. Более того, оба типа лечения эквивалентны с точки зрения эффективности. Сравнение состояния эндометриоза до и после медикаментозного лечения свидетельствуют об улучшении у 20% пациенток в обеих группах. Не наблюдалось изменений у 53% пациенток при лечении диеногестом и у 60% при лечении декапептилом. Следовательно, можем сделать вывод, что в обеих группах результаты были удовлетворительны в 70–80% случаев, что эквивалентно результатам, ранее наблюдавшимся при лечении даназолом и в сравнительном, и в плацебо-контролируемом исследовании.

ях. Снижение болей характерно при обоих видах лечения. Среди пациенток 86 жаловались на бесплодие (45 в группе диеногеста и 41 в группе декапептила). В группе диеногеста частота наступления беременности составила 33%, и у 13 из 15 женщин беременность закончилась родами. В группе, где применяли декапептил 29% пациенток забеременели, и 9 из 12 были родоразрешены. Суммарная частота родов составила 29% в группе с диеногестом и у 22% женщин в группе с декапептилом. Достоверное различие между двумя группами по этим показателям указывает на предпочтительность диеногеста.

Таким образом, в качестве нового терапевтического средства для лечения эндометриоза многие ученые исследовали диеногест. Первые результаты привели к благоприятному воздействию на эндометриоз за 6-месячный период исследования (Köhler et al., 1987) при отсутствии или почти полном отсутствии воздействия на печень, метаболизм липидов (Köhler, 1986; Köhler, Brachmann, 1987), на метаболизм углеводов (Nickschick S., Köhler G., Mannchen E., 1989) и низкой частотой побочных эффектов (Briggs, 1981; Fraser, 1985).

Диеногест так же эффективен как и декапептил для противоречивой терапии после хирургической операции при лечении эндометриоза. Характеристики безопасности диеногеста отличались от характеристик декапептила (3,75 мг). Диеногест представляет собой новую терапевтическую альтернативу аналогам ГТ-РГ (Fertil Steril, 2002).

Данные К. Мур с соавт. (1999) показали, что эффективность лечения эндометриоза диеногестом по 2 мг в день сравнима с обычными схемами применения даназола и агонистов ГТ-РГ. Однако безопасность и толерантность диеногеста оказалась выше. Неблагоприятное влияние диеногеста выражалось только в нерегулярных кровотечениях, которые были скудными и не вызывали у пациенток неприятных ощущений.

По данным M. Cosson, D. Querleu, J. Donnez, H. Manhes, прогестогены, сочетающие центральный эффект подавления с их периферическим действием, достигают полного регресса эндометрических поражений в 50% случаев и частичного – в 13% наблюдений. Однако используемые соединения (главным образом, медроксипрогестерон ацетат, линестренол, этинодрел или норэтистерон) оказывали неблагоприятные метаболические эффекты, и их лечебная доза была относительно высокой по сравнению с терапевтической дозой диеногеста (см. табл. 7). Диеногест является терапевтической альтернативой аналогам ГНРГ при лечении эндометриоза. Эффективность 2 мг диеногеста, принимаемого ежедневно в течение 24 нед., сравнима с традиционным терапевтическим режимом даназола или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Однако в отношении безопасности и переносимости, терапия диеногестом имеет явные преимущества: хорошая переносимость и меньшее количество побочных эффектов, чем при большинстве известных терапевтических режимов (Moore C., Köhler G., Muller A., 1999).

В исследовании M.Cosson, D.Querleu, J.Donnez, H.Manhes 4-месячное лечение эндометриоза диеногестом после оперативного вмешательства было столь же эффективно, как и при применении других препаратов, и не вызывало андрогенных эффектов.

Данные H.Okada¹, T.Nakajima (2001) показывают, что диеногест непосредственно действует на эндометриальную ткань. Результаты исследований *in vitro* показали наличие непосредственного ингибирующего действия диеногеста на пролиферацию эндометриоидных стромальных клеток. Диеногест является активным препаратом для лечения эндометриоза путем ингибирования пролиферации эктопических эндометриозных тканей *in vivo*. Эти данные означают, что диеногест оказывает прямое воздействие на подавление роста эндометриоидных имплантатов.

Диеногест, как уже говорилось, входит в состав комбинированного орального контрацептива Жанина – это единственный ОК, содержащий диеногест в дозе, эффективной для лечения эндометриоза (2 мг/сут.).

Клинические данные применения препарата Жанин

При изучении эффективности и приемлемости препарата Жанин была прослежена концентрация прогестерона в сыворотке крови на 8-й, 22-й и 24-й дни цикла у 32 женщин, принимающих Жанин в течение 6 циклов. Было выявлено, что максимальная концентрация прогестерона при ановуляторном цикле равна 3,5 нмоль/л. Ни у одной из женщин, принимающих Жанин, не было обнаружено ни в 22-й, ни в 24-й день цикла увеличение концентрации прогестерона до уровня, соответствующего овуляции.

Результаты исследования подтвердили высокую эффективность (100%) Жанин, случаев наступления беременности не было ни у одной женщины.

Во время применения Жанин был доказан очень хороший контроль менструального цикла. Менструальноподобное кровотечение наступало в семидневный перерыв в приеме препарата и продолжалось от 3 до 5 дней. До назначения контрацепции у 11 пациенток отмечались обильные, более 7 дней менструации, к 6-му месяцу использования Жанин, менструальноподобные реакции у всех женщин стали менее обильными и продолжительными.

Следует отметить, что нарушения цикла в виде межменструальных прорывных кровотечений или мажущих кровянистых выделений не наблюдались во время применения препарата. При рассмотрении длительности менструального цикла на фоне приема Жанин можно наблюдать четкую тенденцию к стабилизации средней длительности в 27–29 дней. Средняя длительность менструальноподобного кровотечения снизилась с $4,4 \pm 1,9$ дней перед применением до $3,9 \pm 0,8$ дней в третьем цикле и $2,6 \pm 0,7$ дня в двенадцатом цикле

применения. Необходимо также отметить, что количество женщин со слабым кровотечением отмены возросло с 17,5% перед применением Жанин до 45,2% в шестом цикле применения и до 48,2% в двенадцатом цикле.

Одновременно значительно снизилось число женщин с дисменореей. Если перед началом применения Жанин жаловались на слабую, среднюю или тяжелую дисменорею 28,9% женщин, то после 6 циклов применения отмечено исчезновение или значительное ослабление симптомов дисменореи, через 12 циклов контрацепции дисменорея сохранялась лишь у 3,8% пациенток. Кроме того, у 15,9% женщин с предменструальным синдромом наблюдалось значительное улучшение общего состояния уже на 6 цикле применения Жанин, которое выражалось в исчезновении таких симптомов, как раздражительность, слабость, вздутие живота, снижение трудоспособности и отеки нижних конечностей. К концу 12-го цикла использования контрацептива симптомы предменструального синдрома сохранялись только у 2,6% пациенток, в то время как до использования контрацептива они были отмечены у 32% женщин ($P < 0,001$).

Степень переносимости оценивалась по количеству случаев появления головной боли, нагрубания молочных желез, тошноты или рвоты, отеков, изменения полового влечения и депрессии. Наиболее частыми побочными реакциями являлись: напряжение молочных желез (3%), тошнота (3%), изменения эмоциональной лабильности (6%). Побочные эффекты наблюдались в основном в первые месяцы применения, а затем частота их значительно уменьшилась. Депрессивные состояния, снижение либидо, желудочно-кишечные нарушения не отмечались. Аллергических реакций и отеков нижних конечностей не выявлено ни у одной женщины, что свидетельствует о том, что принимаемая доза эстрогена, а также гестагенный компонент не способствуют увеличению задержки натрия и воды в организме. Мы изучили влияние контрацептива на проявления масталгии. У 18,2% женщин отмечали жалобы на болезненность и нагрубание молочных желез, возникающих циклически до назначения, то через 6 мес. эти жалобы предъявляли 3,1% женщин.

Ввиду того, что обусловленное андрогенным действием гестагенов нежелательное влияние на липиды крови может привести к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, положительный эффект на метаболизм липидов считается одним из критериев качества современных контрацептивов. Мы изучили метаболизм липидов у 86 женщин, принимающих Жанин в течение 6 -12 циклов, определяли концентрации триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП и соотношение ЛПНП/ЛПВП. Результаты показали незначительное повышение концентрации общего холестерина по сравнению с исходным значением, за счет увеличения уров-

ня ЛПВП. Соотношение ЛПНП/ЛПВП в ходе исследований значительно снизилось — с 1,99 перед началом применения препарата до 1,75 после 6 циклов (т.е. на 12,1%). В ходе исследований все значения остались в физиологических пределах.

Воздействие на метаболизм углеводов также может зависеть от андрогенного влияния принимаемого гестагена. Гестагенный компонент может увеличивать резистентность к инсулину, которая может быть связана с уменьшением количества инсулиновых рецепторов или со снижением их сродства рецепторов к инсулину. Результатом может быть снижение толерантности к глюкозе и рост концентрации инсулина в плазме, т.е. состояние, которое метаболически соответствует диабету. Исследование, в котором участвовали 86 женщины, показало, что даже после 6–12 циклов применения Жанин не произошло значительных изменений концентрации глюкозы в крови. В ходе последующих исследований было подтверждено отсутствие значительных изменений инсулина и гликозилированного гемоглобина. У женщин с нормальной массой тела результаты теста на толерантность к глюкозе также были в физиологических пределах.

Многие женщины отмечали дополнительный эффект препарата: наблюдалось уменьшение угревой сыпи, избыточного оволосения, головных болей, дряблости груди; в некоторых случаях отмечалось повышение либидо.

Таким образом, монофазный низкодозированный контрацептив Жанин, который содержит в своем составе гестаген, диеногест, обладающий селективным прогестагенным действием на эндометрий, с низкой антигонадотропной активностью, с антиандрогенным действием, отсутствием токсичности и потенциальной канцерогенности в отношении печени, а также возможная антипролиферативная активность в отношении ткани молочных желёз, несомненно, расширит применение его у женщин с нерегулярным менструальным циклом, гиперпластическими процессами эндометрия, эндометриоза, а также при дисменорее, предменструальном синдроме, меноррагии, гиперандрогении.

Особенно препарат показан женщинам с эндометриозом, с повышенной секрецией сальных желёз, главным образом в юном возрасте и впервые начинающим контрацепцию. Контрацептив обеспечивает хороший контроль менструального цикла. При клиническом обследовании женщины сообщили о том, что менструации стали более регулярными, менее продолжительными и обильными, менее болезненными. Регулирующее действие препарата Жанин на менструальные кровотечения одинаково важно и для молодых женщин, и для пациенток в периоде пременопаузы, у которых могут наблюдаться нерегулярные менструации.

Исследования показали, что препарат Жанин обладает хорошей переносимостью и не вызывает каких-либо отрицательных влияний на параметры метаболизма (липиды, коагуляция) или на кровяное давление и вес тела.

Жанин является высокоэффективным, хорошо переносимым контрацептивом, которым могут пользоваться фертильные женщины любого возраста. Учитывая, кроме того, его благоприятное действие на кожу и волосы, можно рекомендовать практически врачам использовать его для оральной контрацепции наряду с другими препаратами. Крайне важен эффект диеногеста у женщин с эндометриозом вследствие его клинической эффективности, хорошей переносимости, регуляции менструального цикла, быстрого восстановления фертильности после отмены. Однако безусловно показания к фармакотерапии эндометриоза должны быть четко обоснованными и аргументированными. В целом можно рекомендовать его применения как препарата первого выбора в следующих ситуациях:

Как самостоятельный метод, когда хирургическое лечение не показано или противопоказано.

В качестве предоперационной терапии.

Для противорецидивной терапии после произведенного хирургического лечения.

В каждом конкретном случае врач должен индивидуализировать длительность терапии в зависимости от клинической эффективности, переносимости препарата, данных дополнительных, по показаниям инструментальных методов лечения, от чего во многом зависит успех лечения.

Литература

- Адамян Л.В., Андреева Е.Н.* Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Метод. пособие для врачей. — М., 2001.
- Белюсов Ю.Б., Асецкая И.Л.* Место Диане-35 и других оральных контрацептивов в лечении акне и себореи у женщин // Фарматека. — 2001. — №6. — С.22-25.
- Гормональная контрацепция / Под ред. В.Н.Прилепской. — М.: МЕДпресс, 1998.
- Давыдов А.И., Пашков В.М.* Генитальный эндометриоз: нерешенные вопросы // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — №4. — Т. 2. — Ст. 53–60.
- Кондриков Н.И.* Концепция метапластического происхождения эндометриоза: современные аспекты // Акушерство и гинекология. — 1999. — №4. — Ст. 10–13.
- Посисеева Л.В., Шохина М.Н., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С.* Изменение содержания эпидермального фактора роста в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом // Акушерство и гинекология. — 2002. — №3. — Ст. 32–38.
- Прилепская В.Н., Острейкова Л.И.* Новый гестагенный компонент оральных контрацептивов-новые перспективы(обзор литературы) // Гинекология. — 2002. — №2. — Т. 4. — Ст. 12.
- Рецепторы в клинической фармакологии / Под ред. В.Г.Кукеса, В.П.Фисенко. — М.: Палея-М, 2001. — С. 165.
- Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И.* Рецепторы физиологически активных веществ. — М.-Волгоград, 1999. — С. 542.

- Сидорова И.С., Коган Е.А.* Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) // *Акушерство и гинекология*. — 2002. — №1. — Ст.40-42.
- Barentsen R., Van de Weijer P.H.M.* Progestogens: Pharmacological characteristics and clinically relevant differences // *European Menopause J.* — 1996. — Vol. 3. — №4. — P. 266–271.
- Bocker R., Kleingeist B.* Influence of dienogest on the human cytochrome P-450 system in vitro. In: *Dienogest — Praxlinik und Klinik eines neuen Gestagens*. — Berlin/New York, 1995. — P. 141–149.
- Cachrimanidou A.C., Hellberg D., Nilsson S. et al.* Long-interval treatment regimen with desogestrel-containing oral contraceptive // *Contraception*. — 1993. — Vol. 48. — P. 205–216.
- Davenport-Hines R.* On the pill. A social history of oral contraceptive // *Nature*. — 1988 — P. 338–396.
- De Voogd W.S.* Postponement of withdrawal bleeding with a monophasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinylestradiol // *Contraception*. — 1991. — Vol. 44. — P. 107–112.
- Fitzgerald C., Feichtinger W., Spona J. et al.* A contraception of the effects of two monophasic low dose oral contraceptives on the inhibition of ovulation // *Adv. Contracept.* — 1994. — Vol. 10. — P. 5–18.
- Foster R.H., Wilde M.I.* Dienogest // *Drugs*. — 1998. — Vol. 56. — P. 825–833.
- Gal D., Weiselberg L., Runowicz C.D.* Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 1252–1253.
- Gerh T.W.B., Sica D.A.* Case report and review of the literature: urethral endometriosis // *Am. J. Med. Sci.* — 1987. — Vol. 294 (Suppl. 5). — P. 346–352.

- Glazier A.F., Smith K.B., van der Spuy Z.M. et al.* Amenorrhea associated with contraception – international study on acceptability // *Contraception*. – 2003. – Vol. 67. – P. 1–8.
- Hamerlynck J.V.T.H., Vollebregt J.A., Doornebvos C.M., Muntendum P.* Postponement of withdrawal bleeding in women using low-dose combined oral contraceptives // *Contraception*. – 1987. – Vol. 35. – P. 199–205.
- Henkel A., Christensen B., Schindler A.E.* Эндометриоз: клинически злокачественное заболевание // Department of Gynecology. especially Gynecologic Oncology, Centre of Gynecology and Obstetrics, University Essen, Hufelandstrasse 55, 45122.
- Hirvonen E.* Progestins // *Maturitas*. – 1996. – Vol. 23(Suppl.). – S13-S18.
- Hsueh A.J.W.* Designer contraceptive pills // *Human Reprod/* – Vol. 1995. – Vol. 10.
- Katsuki Y., Takano Y., Futamura Y. et al.* Воздействие диеногеста, синтетического стероида, на экспериментальный эндометриоз у крыс // Toxicology Laboratory, Mochida Pharmaceutical Co. Ltd, Fujieda, Shizuoka 426, Japan and 1Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160, Japan (Correspondence should be addressed to Y Katsuki, Toxicology Laboratory, Mochida Pharmaceutical Co. Ltd, 342 Gensuke Fujieda, Shizuoka 426, Japan).
- Kohler G.* Treatment of endometriosis with dienogest / In: *Preclinical and clinical Features of a Unique Progestogen*, 1st Edition. A.T.Teichmann (Ed.). – Berlin: Walter de Gruyter, 1995. – P. 243–251.
- Loudon N.B., Foxwell M., Potts D.M. et al.* Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen // *Br. Med. J.* – 1977. – Vol. 2. – P. 487–490.
- McDonnell D.P., Clevenger B., Dana S.* The mechanism of action of steroid hormones: A new twist to an old tale // *J. Clin. Pharmacol.* 1993. – Vol. 33. – P. 1165–1172.

- Miller L., Highes J.P.* Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101. – P. 653–661.
- Miller L., Notter K.M.* Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 98. – P. 771–778.
- Moore C., Feichtinger W., Klinger G. et al.* Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette // *Drugs of Today.* – 1999. – Vol. 35 (Suppl. C). – P. 53–68.
- Moore C., Kohler G., Muller A.* The treatment of endometriosis with dienogest // *Drug of Today.* – 1999. – Vol. 35 (Suppl. C). – P. 41–52.
- Moore C., Luderschmidt C., Moltz L. et al.* Antiandrogenic properties of the dienogest-containing oral contraceptive Valette // *Drugs of Today.* – 1999. – Vol. 35 (Suppl. C). – P. 69–79.
- Nikschick S., Kohler G., Mannchen E.* Метаболизм углеводов во время лечения эндометриоза прогестином диеногестом // *Exp. Clin. Endocrinol.* – 1989. – Vol. 94. – №1/2ю – P. 211–214.
- Oettel M., Bervoas-Martin B., Elger W. et al.* A 19-norprogesterin without a 17 α -ethinyl group. I: Dienogest from a pharmacodynamic point of view // *Med. Actual. Drugs Today.* – 1995. – Vol. 31. – P. 499–516.
- Oettel M., Carol W., Elger W. et al.* A 19-nonprogesterin without a 17 α -ethinyl group. II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view // *Drugs of Today.* – 1995. – Vol. 31 (Suppl.). – P. 517–536.
- Oettel M., Graser T., Hoffmann H. et al.* The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview // *Drugs of Today.* – 1999. – Vol. 35 (Suppl. C). – P. 3–12.
- Oettel M., Holz C.* Hybrid progestins – the example of dienogest / In: *Progestins and antiprogestins in clinical practice.* Sitruc-Ware R., Mishell D. (Eds.). – New York: Marcel Dekker Inc., 1999.

- Okada H., Nakajima T., Yoshimura T., et al.* Ингибирующее воздействие синтетического стероида диеногеста на рост эндометрических стромальных клеток человека *in vitro* // *Molecular Human Reproduction*. – 2001. – Vol. 7. – №4. – P. 341 – 347.
- Oral Hormonal Contraception / In: *Manual of Human Reproduction*. – Vol.3, Reproductive Health. Rosenfield A., Fathalla M.F., Indriso C. et al. (eds.). – N. Jersey, USA, 1990. – P. 42–63.
- Rosner N.* Endometriosis of the Ureter // *Europ. Urd.* – Vol. 5 (Suppl). – P. 294–297.
- Rutter W., Knight C., Vizzard J. et al.* Women's attitude to withdrawal bleeding and their knowledge and beliefs about the oral contraceptive pills // *Med. J. Austral.* – 1988. – Vol. 149. – P. 417–419.
- Schleussner E., Michels W., Bethge S., Klinger G.* Effect of dienogest on the hypothalamo-pituitary axis: A pilot study / In: *Dienogest. Preclinical and clinical Features of a Unique Progesteron*, 2nd Edition. A.T.Teichmann (Ed.). – Berlin: Walter de Gruyter, 1995. – P. 171–179.
- Stanczyk F.Z.* Structure-function relationships, metabolism, pharmacokinetics and potency of progestins // *Drugs of Today*. – 1996. – Vol. 32 (Suppl. H). – P. 1–14.
- Tonkelaar I., Oddens B.J.* Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use // *Contraception*. – 1999. – Vol. 59. – P. 357–362.
- Verspyck E., Lefrane J.P., Guyard B., Blondon J.* Treatment of bowel endometriosis: a report of six cases of colorectal endometriosis and a survey of the literature // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1997. – Vol. 71 (Suppl. 1). – 81–84.
- Wiegratz I., Hommel H.H., Zimmermann T., Kuhl H.* Long-cycle treatment with oral contraceptives // *Contraception*, submitted.

World Health Organization. Task Force on Psychosocial Research in Family Planning. A cross-cultural study of menstruation: implications for contraceptive development and use // *Stud. Fam. Plann.* – 1981. – Vol. 12. – P. 3–16.

Zimmermann H., Duvauchelle T., Gualano V. et al. Pharmacokinetics of dienogest as a single drug or in combination with estradiol valerate or ethinylestradiol // *Drugs of Today.* – 1999. – 35 (Suppl. C). – P. 27–39.

Zimmermann T., Dietrich H., Wisser K.H., Hoffmann H. Efficacy and tolerability of the dienogest-containing oral contraceptive Valette. Results of a postmarketing surveillance study // *Drugs of Today.* – 1999. – Vol. 35 (Suppl. C). – P. 79–87.