

# Золадекс

ПЕРЕЗАВАНТАЖЕННЯ гозерелін  
НЕОБХІДНЕ!



## ЗОЛАДЕКС – ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ТЕРАПІЇ ДОБРОЯКІСНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ДЛЯ ПОВНОЦІННОГО ЖИТТЯ ЖІНКИ

1-4



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX®) 3,6 мг. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609. Реєстраційне посвідчення № UA/4236/01/02; 3. В. О. Потапов. Міома матки у жінок із репродуктивними планами: досягнення максимальної ефективності терапії. Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія, 2021; 3 (44), 19-20. 4. А. В. Бойчук. Ендометріоз: сучасні гайдаїни та практичний досвід лікування. Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія, 2020; 5 (41), 13-14.

### Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX)

**Склад:** Золадекс 3,6 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 3,6 мг гозереліну-основи. Золадекс 10,8 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 10,8 мг гозереліну-основи. Фармакологічні властивості. Золадекс (D-Ser (But)6Azylyl OHP-PT) є синтетичним аналогом природного лігандного гормону – діліаніну-гормону (ЛГ-РГ). При постійному застосуванні Золадекс пригнічує виділення гіпофізом лігандного гормону, що призводить до зниження сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. На початковому етапі Золадекс, подібно до інших агоністів ЛГ-РГ, може спричинити тимчасове збільшення сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. **Показання до застосування. Золадекс 3,6 мг.** Рак передміхурової залози. Лікування раку передміхурової залози у таких випадках: - лікування метастатичного раку передміхурової залози – застосування Золадексу сприятливо впливало на виживаність, подібно до ефекту хірургічної кастрації; - лікування місцеворозповсюдженого раку простати як альтернатива хірургічній кастрації – застосування Золадексу сприятливо впливало на виживаність, подібно до ефекту застосування антиандрогену; - як ад'ювантна терапія до променевої терапії у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози високого ризику або місцеворозповсюдженим раком передміхурової залози – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби та загальну виживаність; - як неад'ювантна терапія, що передують променевої терапії, у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози високого ризику або місцеворозповсюдженим раком простати та високим ризиком прогресування захворювання – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби; - як ад'ювантна терапія до радикальної простатектомії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком простати та високим ризиком прогресування захворювання – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби. Рак молочної залози. Лікування поширеного раку молочної залози, чутливого до гормонального впливу, у жінок у період перед- та перименопаузи. В якості альтернативи хімотерапії в рамках стандартного лікування жінок у період перед/перименопаузи із естроген-рецептор (ER) позитивним раннім раком молочної залози. Ендометріоз. Полегшує симптоми, включаючи біль, зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень. Потоншення ендометрія. Для попереднього потоншення ендометрія перед його абляцією або резекцією. Фіброми матки. У поєднанні з терапією препаратами заліза для поліпшення гематологічного статусу хворих на анемію із фібромами перед хірургічною операцією. При екстракорпоральному заплідненні. Десенсибілізація гіпофіза при підготовці до стимуляції супероулуції. **Золадекс 10,8 мг.** Рак передміхурової залози. Терапія раку простати, при якому можливий гормональний вплив. Ендометріоз. Терапія ендометріозу, включаючи полегшення симптомів, таких як біль, та зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень, покращення гематологічного стану та полегшення таких симптомів, як біль. Як допоміжний засіб при хірургічному втручанні з метою полегшення операційної техніки і зменшення втрат крові при операції. Рак молочної залози у жінок у період перименопаузи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до гозереліну ацетату або до будь-якої з допоміжних речовин. Період вагітності або годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, про які повідомлялося під час терапії Золадексом дуже часто (≥ 1/10 пацієнтів), є зниження лібідо, припливи, гіпергідроз, акне (у жінок), еректильна дисфункція, вульвовагінальна сухість, збільшення грудей (у жінок) та реакції у місці введення. **Спосіб застосування та дозу.** Золадекс 3,6 мг. Одну капсулу препарату Золадекс 3,6 мг вводять підшкірно у передню черевну стіну кожні 28 днів. Золадекс 10,8 мг. 1 капсулу (10,8 мг) лікарського засобу Золадекс вводять підшкірно в передню черевну стіну кожні 12 тижнів. Більш детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Застосування агоністів ЛГ-РГ може призводити до зниження мінеральної щільності кісток. Попередні дані свідчать, що застосування у чоловіків бисфосфонатів на додачу до агоністів ЛГ-РГ може зменшувати втрату мінералів кісток. Існуючі дані свідчать, що у більшості жінок щільність кісток відновлюється після припинення застосування препарату. Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 1 капсулі у шприц-апликаторі із захисним механізмом; по 1 шприцу в конверті з прикріпленим прапорцем-анотацією з вологопоглинаючою капсулою; по 1 конверту в картонній коробці.

**Ця інформація для лікарів.** Призначено тільки для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Реєстраційне посвідчення Золадекс 3,6 мг UA/4236/01/02; термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.07.2020. Реєстраційне посвідчення Золадекс 10,8 мг UA/4236/01/02; термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.07.2020. Текст складено згідно з Інструкціями для медичного застосування, затвердженими Наказом МОЗ України №1609 від 15.07.2020 та змінами затвердженими Наказом МОЗ України №1982 від 03.11.2022. ЗОЛАДЕКС — торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© АстраЗенека 2006–2023.  
За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, 5-й поверх, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

# Гестаген-резистентні форми гіперплазії ендометрія: місце аналогів ГнРГ

## За матеріалами конференції

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) є однією з найпоширеніших патологій репродуктивної системи, що характеризується порушенням росту та диференціювання клітин ендометрія. Клінічно ГЕ проявляється аномальними матковими кровотечами, які значно погіршують якість життя жінок. Застосування стандартних методів лікування ГЕ, таких як гестагени та внутрішньоматкові контрацептиви, не завжди є ефективним і може призводити до рецидивів захворювання. Неефективність традиційної терапії часто пов'язана з гестаген-резистентними формами ГЕ. У таких випадках доцільним є пошук альтернативних, більш ефективних підходів до лікування. У рамках науково-практичної конференції «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи», яка відбулася 5-6 жовтня, завідувач кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валентин Олександрович Потапов представив доповідь «Фундаментальні підходи до вибору терапії рецидивів гіперплазії ендометрія без атипії».

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, гестаген-резистентність, гестагени, аналоги гонадотропін-релізинг-гормону, гозерелін.

У 2014 році Всесвітня організація охорони здоров'я затвердила загальну класифікацію ГЕ, відповідно до якої її поділяють на гіперплазію без атипії та гіперплазію з атипією. Патогістологічний діагноз визначає ризик розвитку раку ендометрія та подальшу стратегію ведення пацієнток. Наприклад, за наявності ГЕ без атипії ризик розвитку раку становить до 5%, тому пацієнткам із цією патологією зазвичай рекомендують консервативне лікування. У разі ГЕ з атипією ризик розвитку раку надзвичайно високий – 60%. З огляду на те що ГЕ з атипією супроводжується малігнізацією, терапія в такому випадку має включати обов'язкове хірургічне втручання, а саме гістеректомію.

ГЕ є однією з найпоширеніших патологій у жінок репродуктивного віку. За даними скринінгу, у понад 4 тис. жінок у Києві, Полтаві та Дніпрі діагностовано ГЕ, при цьому найбільша її частота реєструвалася серед жінок перименопаузального та пізнього репродуктивного періодів.

Згідно із сучасними клінічними протоколами, препаратами першої лінії для лікування ГЕ без атипії є гестагени. Дана рекомендація заснована на тому, що гестагени врівноважують мітогенну дію естрогенів на ендометрій. Доведено, що гестагени реалізують свою дію шляхом гальмування експресії цикліну D1 циклін-залежною кіназою 1 – ключового регулятора клітинного поділу. Крім того, висунуто гіпотезу щодо здатності прогестерону підвищувати рівень експресії гена-супресора p21, який гальмує або блокує клітинний цикл (Selam B., 2001).

Дедалі частіше з'являються повідомлення про певний відсоток неуспішного лікування неатипової ГЕ із застосуванням патогенетично обґрунтованої терапії з використанням прогестинів. Цей показник може досягати 17%, що призводить до рецидивів або навіть

прогресування захворювання (рис. 1) (Потапов В.О., 2022). Це свідчить про недостатню ефективність традиційних схем лікування неатипової ГЕ та необхідність удосконалення підходів до терапії її рецидивів. Окрім того, залишається невирішеним питання, чому іноді призначена патогенетична терапія неатипової ГЕ гестагенами виявляється неефективною. Однією з основних причин цього є низький рівень експресії рецепторів прогестерону в ендометрії, що унеможливує реалізацію їхньої терапевтичної дії. Внаслідок цього застосування гестагенів є малоефективним при гестаген-резистентних формах неатипової ГЕ. Визначення рецепторного статусу ендометрія дозволяє прогнозувати ефективність гестагенів у конкретної пацієнтки та оптимізувати вибір терапевтичної тактики при неатиповій ГЕ (Потапов В.О., 2022).

Відповідно до українських протоколів, при верифікації діагнозу ГЕ без атипії препаратами першої лінії є пероральні гестагени та внутрішньоматкова система з левоноргестрелом. Тривалість лікування гестагенами становить 6 міс (МОЗ, 2021). Контрольне обстеження (біопсія) проводиться через 6 міс терапії. У разі відсутності ефекту від лікування або розвитку рецидиву неатипової ГЕ протягом 6 міс рекомендовано продовжити прийом гестагенів строком до 12 міс. Після завершення 12-місячного курсу терапії прогестагенами при персистенції патологічних змін або рецидиві неатипової ГЕ слід розглянути доцільність виконання гістеректомії, особливо у жінок старше 40 років і пацієнток із супутньою екстрагенітальною патологією.

Проте дана рекомендація є безперспективною, оскільки продовження терапії прогестагенами до 12 міс у випадку персистенції або рецидиву неатипової ГЕ не є доцільним: існує висока ймовірність отримання прогнозовано такого ж негативного результату, як і після 6-місячного курсу. Це пов'язано з тим, що у частини пацієнток спостерігаються гестаген-резистентні форми ГЕ. У таких випадках більш ефективним є застосування альтернативних методів лікування, зокрема агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ), наприклад гозереліну.

Механізм дії ГнРГ полягає в уповільненні секреції гонадотропінів гіпофізом і, відповідно, пригніченні функції яєчників, що зумовлює блокування клітинної проліферації в ендометрії. Таким чином, аналоги ГнРГ забезпечують блокування центральних механізмів контролю синтезу яєчниками статевих гормонів, що приводить до редукції циркулюючих у крові естрогенів. Результати попередніх клінічних досліджень демонструють, що застосування гозереліну після неефективної 6-місячної терапії гестагенами дозволяє зменшити частоту рецидивів гіперплазії із 17 до 6,3%. Окрім того, на молекулярному рівні гозерелін ефективніше знижує експресію маркера проліферації Ki-67 в ендометрії (на 64,2%), ніж гестагени (на 26,5%). Це свідчить про більш виражену здатність агоністів ГнРГ гальмувати поділ клітин порівняно з гестагенами.



В.О. Потапов

З огляду на механізм розвитку ГЕ алгоритм вибору патогенетичної терапії має бути заснований на диференціальному підході, який полягає в тому, що при призначенні лікування слід враховувати рівень експресії прогестеронових рецепторів у тканині ендометрія. Так, високий рівень експресії буде означати задовільний ефект від застосування терапії прогестинами, тоді як низький рівень асоційований із нечутливістю тканини ендометрія до терапії прогестинами або внутрішньоматковою системою із левоноргестрелом (Хасхачих Д.А., 2020). У такому випадку рекомендовано застосовувати аналоги ГнРГ (зокрема, гозерелін) протягом 6 міс (рис. 2). Важливо зазначити, що при гестаген-резистентній формі ГЕ аналоги ГнРГ мають призначатися як терапія першої лінії. Контрольне обстеження показано через 6 міс від початку терапії ГнРГ.

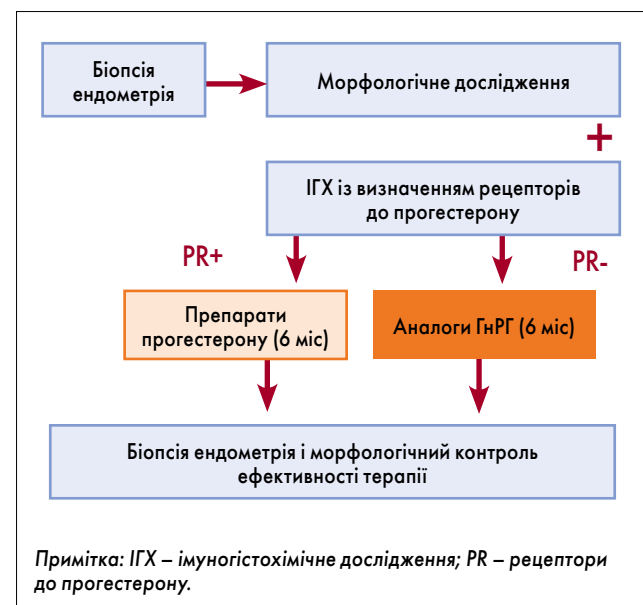


Рис. 2. Алгоритм вибору медикаментозної терапії ГЕ

Отже, результати представлених досліджень свідчать, що агоністи ГнРГ, зокрема гозерелін, є ефективною стратегією лікування гіперплазії ендометрія, особливо у випадках гестаген-резистентних форм та рецидивів після невдалої терапії гестагенами. Гозерелін чинить більш виражений пригнічуючий вплив на проліферативні процеси в ендометрії порівняно з іншими препаратами, про що свідчить зниження експресії маркера Ki-67. Це дозволяє рекомендувати гозерелін у якості препарату першої лінії в менеджменті гестаген-резистентної гіперплазії ендометрія. В Україні гозерелін представлений широковідомим препаратом Золадекс (виробництво компанії «АстраЗенека»). Застосування саме цієї лікарської форми гозереліну з урахуванням представлених даних дає змогу оптимізувати результати лікування у пацієнток із ГЕ.

Підготувала Анна Сочнева

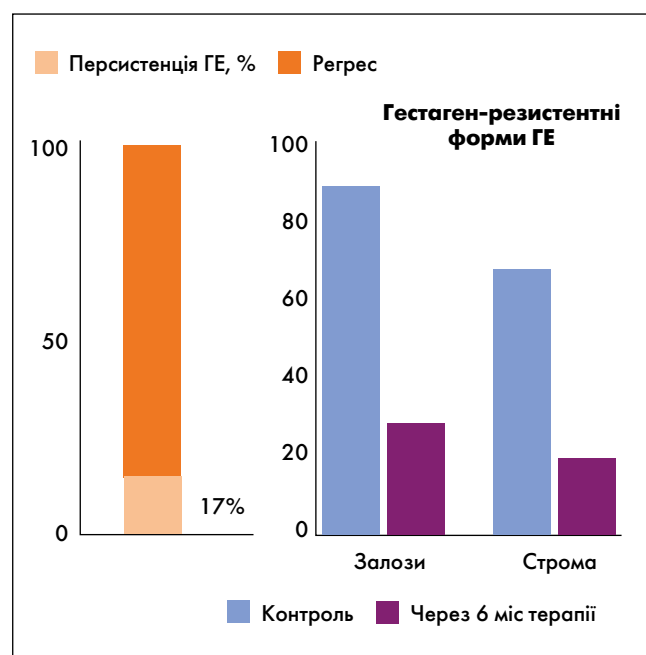


Рис. 1. Аналіз невдач терапії прогестагенами (Хасхачих Д.А., Потапов В.О., 2019)