

Dienogest Вігест-КВ



**Стандарт
лікування
ендометріозу¹**



- **Ефективне зменшення болю при ендометріозі²**
- **Достовірне зменшення кількості та розмірів вогнищ ендометріозу²**
- **Добре переноситься при тривалому використанні²**

Реєстраційне посвідчення № UA/19230/01/01 від 23.02.2022. Наказ МОЗ України від 23.02.2022 р. № 360.
Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



Дієногест у лікуванні ендометріозу:

розгляд літератури

Ендометріоз – гормонозалежне хронічне захворювання зі схильністю до прогресування та рецидивів. Для запобігання подальшому поширенню ендометріозу отримано схвалення застосування прогестину IV покоління дієногесту (ДНГ). Зростає кількість доказів, які підтверджують його ефективність у боротьбі з болем, пов'язаним з ендометріозом, запобіганні поширенню ектопічних уражень та зниженні випадків рецидивів захворювання. Пропонуємо до уваги читачів адаптований переклад статті J. Lee та співавт. – Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. Clin Exp Reprod Med. 2023 Dec; 50 (4): 223-229, де обговорюються клінічна ефективність, профіль безпеки та переносимість ДНГ при лікуванні ендометріозу, а також представлено сучасні наукові дослідження щодо ефективності його тривалого застосування.

Ендометріоз – хронічне захворювання, що уражає від 10 до 15% жінок репродуктивного віку; характеризується появою та розростанням вогнищ ендометрію поза межами матки (Giudice & Kao, 2004). Характерні ознаки: дисменорея, нециклічний хронічний тазовий біль, диспареунія і безпліддя. Поширеність ендометріозу серед жінок із безпліддям коливається від 25 до 50% (Bulletti et al., 2010)

Етіопатогенез ендометріозу вивчається й досі. Існує декілька теорій його походження, однак жодна з них не може обґрунтувати різні типи цього захворювання (Wang et al., 2020; Becker et al., 2011; Du et al., 2007; Signorile et al., 2010). Ендометріозу властиві хронічний перебіг, часті рецидиви (навіть після хірургічного лікування). Медикаментозне лікування застосовується зазвичай як допоміжна терапія після оперативного втручання. Останніми роками досягнуто згоди щодо можливості використання медикаментозної терапії як первинного емпіричного лікування ендометріозу. Крім того, тривале лікування вважається необхідним для зменшення інтенсивності болю, пов'язаного з ендометріозом, та запобігання рецидиву (Bedaiwy et al., 2017; Agarwal et al., 2019; Becker et al., 2022; Hirsch et al., 2018).

Варіанти лікування ендометріозу включають прогестини, оральні контрацептиви, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормона (ГРГ), гормон-вивільняючі внутрішньоматкові спіралі та підшкірні імпланти. Сьогодні прогестини стали одним із найважливіших варіантів лікування ендометріозу (Becker et al., 2022; Murji et al., 2020; Kalaitzopoulos et al., 2021). ДНГ – активний при пероральному прийомі прогестин IV покоління з високою селективністю до зв'язування з рецептором прогестерону (Foster and Wilde, 1998). Для лікування ендометріозу його схвалено в багатьох країнах (Angioni et al., 2014; Leonardo-Pinto et al., 2019; Schindler et al., 2011).

Механізми дії ДНГ за ендометріозу

ДНГ – похідне 19-нортестостерону; відрізняється від інших прогестинів наявністю ціанометильної групи замість етинільної (Bizzarri et al., 2014). Основа фармакологічної дії ДНГ – локальний вплив на вогнища ендометріозу з мінімальною ангіогенною, естрогенною, глюко- чи мінералокортикоїдною активністю. Крім того, він чинить анорегуляторну й антипроліферативну дію (Bedaiwy et al., 2017; Kohler et al., 2010; Harada et al., 2009), помірно пригнічує секрецію гонадотропінів, знижуючи ендогенну продукцію естрадіолу, викликаючи децидуалізацію ектопічного ендометрію з подальшою атрофією (Bizzarri et al., 2014; Sasagawa et al., 2008). ДНГ пригнічує проліферацію клітин ендометрію модулюванням експресії матричних металопротеїназ і ароматази, що беруть участь в ектопічній відповіді на ендогенний естроген (Vercellini et al., 2003; Miyashita et al., 2014). Дослідження *in vivo* та *in vitro* демонструють антиангіогенні та протизапальні властивості ДНГ, що зменшують ураження ендометрію (Yamanaka et al., 2012; Grandi et al., 2016).

Терапевтична ефективність ДНГ у плацебо-контрольованих дослідженнях

У багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) вивчалися ефективність і безпека ДНГ (Lang et al., 2018) у жінок із лапароскопічно діагностованим ендометріозом та скаргами на тазовий біль (ЕАТБ). Ефективність препарату оцінювали за показником ЕАТБ упродовж 24 тиж спостереження, а також за потреби додаткового прийому підтримувального анальгетика (ПА). Середнє зниження показника ЕАТБ у ДНГ було значно вищим порівняно із групою плацебо. У групі ДНГ відзначено зменшення вживання ПА із у середньому 1,5 таблетки

на початку дослідження до 0,5 на 24-му тижні (ібупрофен 200 мг). У групі плацебо спостерігалось незначне збільшення вживання ПА із 1,7 до 1,9.

У багатоцентровому РКД ефективність перорального (п/о) ДНГ порівнювалася із плацебо протягом 12 тиж (Strowitzki et al., 2010). Серед учасниць дослідження $\approx 70\%$ мали III або IV стадію ендометріозу. ЕАТБ оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (VAS). Середнє зниження показника VAS становило 27,4 мм у групі ДНГ і 15,1 мм у групі плацебо, різниця в балах (12,3 мм) – на користь ДНГ. Вищий відсоток пацієнтів відзначили свій стан як «значне покращення / дуже значне покращення» (52,9 проти 22,9%); за шкалою загальної задоволеності лікуванням – як «дуже задоволений / дуже-дуже задоволений» (43,1 проти 20,8% у групі плацебо).

Дослідження T. Strowitzki та співавт. (2010) також продемонстрували зниження показника ЕАТБ із 57 ± 17 на початку до 12 ± 11 наприкінці лікування, при цьому спостерігалися аномальні профілі кровотечі, включаючи нерегулярні (22%), рідкісні (24%) та аменорею (28%). Незважаючи на ці результати, лише 2 пацієнтів припинили лікування.

Терапевтична ефективність ДНГ порівняно з агоністами ГРГ

Проведено низку досліджень для порівняння терапевтичної ефективності ДНГ з агоністами ГРГ (лейпрорелін, бусерелін і трипторелін). Результати показали однакову ефективність ДНГ порівняно із внутрішньом'язовим (в/м) застосуванням декапептиду (Cosson et al., 2002), інтраназального спрею бусереліну ацетату (Harada et al., 2009) та в/м лейпрореліну (Strowitzki et al., 2010). Проте в групі ДНГ спостерігалися вища частота нерегулярних кровотеч, менша втрата мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Ефективність ДНГ після оперативного лікування при рецидивах ендометріозу

Метааналізи, під час проведення яких оцінювали ризик рецидиву ендометріозу в жінок, котрі отримували ДНГ після операції порівняно з контрольною групою (Zakhari et al., 2020), при застосуванні інших методик (внутрішньоматкова система із вивільненням левоноргестрелу, аналогів ГРГ) або без лікування взагалі (Liu et al., 2021) встановили, що застосування ДНГ після операції знижує ризик рецидиву ендометріозу ($p < 0,001$). Частота рецидивів у групі ДНГ була зіставною з іншими методами лікування і нижчою порівняно з пацієнтами без лікування, що свідчить про можливість застосування ДНГ як ефективної підтримувальної терапії ендометріозу для зниження частоти рецидивів після оперативного втручання (Liu et al., 2021).

Тривале застосування ДНГ і побічні ефекти (ПЕ)

Під час об'єднаного аналізу 4 РКД оцінювали безпеку та переносимість ДНГ при лікуванні ендометріозу (Strowitzki et al., 2015). Найчастіші ПЕ: головний біль (9%), дискомфорт у грудях (5,4%), депресивний настрій (5,1%) та акне (5,1%). У дослідженні Seitz і співавт. (2009) найчастіші ПЕ: головний біль, назофарингіт і дискомфорт у грудях. ДНГ загалом добре переносився та демонстрував загальний сприятливий профіль безпеки.

В ретроспективному РКД S. Lee та співавт. (2018) аналізували довготривалу ефективність і безпеку післяопераційного застосування ДНГ, при цьому найчастішими ПЕ були аменорея (29%) і аномальна маткова кровотеча (6,4%). Зазначені ПЕ спостерігаються частіше на початку лікування; згодом мають тенденцію до зменшення (Schindler, 2011; Lang et al., 2018; Osuga et al., 2020; Techatrasak et al., 2022).

Під час проведення дослідження VIPOS (2020) вивчали безпеку ДНГ та інших гормональних методів лікування ендометріозу в рутинній клінічній практиці (Heinemann et al., 2020). Основними показниками, які оцінювали, були анемія, депресія *de novo*, клінічне погіршення. Не виявлено проблем із безпекою, пов'язаних з анемією, в пацієнтів групи ДНГ.

У дослідженні ENVISIOeN (2022) оцінювали якість життя за ендометріозу в реальних умовах (Techatrasak et al., 2022). Результати показали, що ДНГ покращував ЕАТБ і якість життя.

Встановлено, що ДНГ пригнічує овуляцію, помірно знижує продукцію естрадіолу (Klipping et al., 2012). Може спричинити занепокоєння тривале використання ДНГ та його потенційний негативний вплив на здоров'я кісток. У дослідженнях вплив тривалого щоденного прийому ДНГ на здоров'я кісток оцінювався за показником МЩКТ у поперековому відділі хребта та шийки стегнової кістки. Встановлено зниження МЩКТ після перших 6 міс ($-2,2\%$) і 1 року ($-2,7\%$) порівняно з початковими показниками. При застосуванні ДНГ ≥ 2 роки значення МЩКТ були зіставними із зареєстрованими через 1 рік (Momoeda et al., 2009; Seo et al., 2017).

У дослідженні застосування ДНГ упродовж 3 років встановлено, що МЩКТ у поперековому відділі хребта та стегнової кістці зменшилася на $-4,4$ та $-3,6\%$ відповідно порівняно з початковими показниками (Kim et al., 2021). Виявлено, що втрата кісткової маси в поперековому відділі хребта відбувалася переважно протягом 1-го року лікування і поступово зменшувалася зі збільшенням його тривалості (Kim et al., 2021). В дослідженні Ebert і співавт. (2017) зазначено, що втрата кісткової тканини при застосуванні ДНГ частково відновилася через 6 міс після припинення лікування. Сучасні дані свідчать про зниження МЩКТ під час лікування ДНГ. Однак клінічне значення цього висновку потребує подальшого дослідження.

Висновки

Багато років медикаментозне лікування ендометріозу застосовувалося переважно як допоміжне / підтримувальне після хірургічного втручання. Нещодавно відбулася зміна парадигми щодо розгляду застосування прогестинів для емпіричного медикаментозного лікування ендометріозу. В сучасних рекомендаціях ДНГ схвалено як лікарський засіб першої лінії для лікування цієї патології. Він ефективний у зменшенні болю, ендометріоз, також спостерігається менше побічних ефектів через гіпоестрогенію. Саме тому його тривале використання є можливим, що підтверджується даними численних досліджень (Becker et al., 2022; Chapron et al., 2019; NICE, 2017; Park et al., 2016).

На українському фармацевтичному ринку ДНГ представлений препарат Вігест-КВ® (АТ «Київський вітамінний завод») у таблетованій формі в дозуванні 2 мг. Вігест-КВ® створено у співпраці з європейським виробником гормональних лікарських засобів, він є препаратом стандартної терапії для лікування ендометріозу. Вігест-КВ® впливає на ендометріоз, зменшуючи ендогенне продукування естрадіолу, пригнічуючи трофічні ефекти естрадіолу на ектопічний та ектопічний ендометрій. За тривалого та безперервного застосування сприяє утворенню гіпоестрогенного гіперестагенного середовища, що спричиняє атрофію ендометріозних вогнищ.

Підготувала Людмила Суржко