

ISSN 2309-4117



9 772309 411702

№4(24), 2015

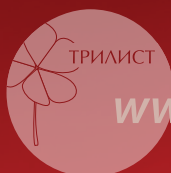
ЕР

*Reproductive Endocrinology
Scientific and Practical Medical Journal*

репродуктивна ендокринологія

Науково-практичний медичний журнал

НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ЕНДОМЕТРІОЗОМ



www.reproduct-endo.com

www.reproduct-endo.com.ua



НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ЕНДОМЕТРІОЗОМ

ВСТУП

Посідаючи третє місце в структурі гінекологічної захворюваності, ендометріоз продовжує залишатися серйозною проблемою для дослідників і практичних лікарів. Зазвичай перші прояви захворювання припадають на той момент часу, коли жінки отримують освіту, роблять кар'єру, будують партнерські стосунки або створюють сім'ю. Роки виснажливого болю, неплідності, а іноді й повної втрати працездатності перешкоджають розкриттю потенціалу та повній реалізації можливостей цих жінок в економічній, соціальній сфері та в родині, що дозволяє віднести ендометріоз до соціально значущих захворювань.

Неспецифічність клінічної симптоматики, відсутність чітких неінвазивних стандартів верифікації, нез'ясованість причин появи та розвитку ендометріозних гетеротопій обумовлюють труднощі в діагностиці та лікуванні цього захворювання.

У документі представлено основні відомості щодо симптомів і ознак ендометріозу та викладено рекомендації щодо тактики його ведення з метою зниження кількості випадків невчасної діагностики і відповідного негативного впливу на життя жінок, які страждають на цю хворобу.

ВИЗНАЧЕННЯ

Ендометріоз визначають як наявність ендометріальних залоз та стромы за межами порожнини матки. Наявність ектопічного ендометрія викликає хронічний запальний процес, залежний від впливу естрогенів [1].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Точні дані щодо поширеності захворювання невідомі, проте за оцінками вчених ця патологія зустрічається у 10% жінок у загальній популяції та майже у 50% жінок із неплідністю [1]. Водночас дослідники припускають, що розповсюдженість ендометріозу є значно більшою, оскільки точність результатів досліджень щодо вивчення цієї проблеми досить низька. Це обумовлено ймовірними складнощами неінвазивної діагностики, помилками, пов'язаними з ретроспективним дизайном багатьох робіт, а також тим, що в дослідженнях були враховані лише випадки хірургічно підтвердженого ендометріозу.

ДІАГНОСТИКА ЕНДОМЕТРІОЗУ

Первинна підозра на наявність ендометріозу формується, виходячи з анамнезу, характерних симптомів і ознак, пізніше підкріплюється результатами фізикального обстеження та візуалізаційних методів діагностики і остаточно підтверджується даними гістологічних досліджень зразків, відібраних під час лапароскопії.

Клінічні прояви

Симптоми ендометріозу дуже різноманітні, проте існують певні ознаки, які з великою часткою ймовірності дозволяють запідозрити ендометріоз. Найчастішим симптомом захворювання є дисменорея, яка зустрічається у 70% жінок із ендометріозом [2]. Окрім неї, больовий синдром при ендометріозі може бути представлений такими симптомами, як диспареунія, хронічний тазовий біль, дизурія, дисхезія, біль у попереку та в нижній частині живота. В усіх пацієнток із такими скаргами необхідно зібрати детальний анамнез розвитку болю, а також гінекологічний анамнез, щоб розглянути і виключити інші можливі причини болючих відчуттів.

Згідно з рекомендаціями Канадського товариства акушерів-гінекологів (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC), **при проведенні диференціального діагнозу тазового болю в молодих жінок у першу чергу як причину необхідно припускати ендометріоз, поки не доведена інша причина болювих проявів [1].**

Такий підхід обумовлений значними затримками у постановці остаточного діагнозу ендометріозу від моменту появи перших симптомів захворювання. Так, зокрема, загальна затримка в постановці діагнозу становить для Німеччини та Австрії 10,4 років, для Великобританії та Іспанії – 8 років, для Норвегії – 6,7 років, для Італії – 7–10 років, для Ірландії та Бельгії – 4–5 років.

Основні припущення про причини такої затримки в діагностиці включають традиційні уявлення про менструації та нормальність менструального болю з боку жінок, їхніх матерів, сімейних лікарів, гінекологів та інших фахівців, що обумовлює постановку невірної діагнозу.

Атипові прояви ендометріозу свідчать про залучення в патологічний процес інших структур і включають циклічний біль в ногах або попереково-крижовий радикуліт (залучення нервової системи), циклічну ректальну кровотечу або гематурію (інвазія в кишечник або сечовий міхур) і навіть циклічну задишку, яка може розвиватися внаслідок пневмотораксу.

Окрім цього, досить часто ендометріоз може протікати безсимптомно, а ектопічний ендометрій виявляється випадково під час хірургічного втручання.

Фізикальний огляд

Фізикальне обстеження є важливим фактором для постановки діагнозу і виключення інших захворювань, в тому числі гострої патології, яка може вимагати негайного втручання. Обсте-

РОБОЧА ГРУПА:

В.М. ЗАПОРОЖАН

модератор, президент Асоціації акушерів-гінекологів України, д. мед. н., професор, акад. НАМН України, віце-президент НАМН України, ректор Одеського національного медичного університету (Одеса)

Т.Ф. ТАТАРЧУК

модератор, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України (Київ)

В.В. КАМІНСЬКИЙ

член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний акушер-гінеколог МОЗ України, директор Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини (Київ)

А.В. Бойчук (Тернопіль),

О.В. Булаченко (Вінниця),

Ю.П. Вдовиченко (Київ),

І.З. Гладчук (Одеса),

О.В. Демченко (Харків),

Ю.А. Дубоссарська

(Дніпропетровськ),

О.О. Єфименко (Київ),

Н.Я. Жилка (Київ),

Н.Ф. Захаренко (Київ),

Л.В. Калугіна (Київ),

А.Г. Корнацька (Київ),

Н.В. Косей (Київ),

Л.Б. Маркін (Львів),

Н.Ю. Педаченко (Київ),

В.І. Пирогова (Львів),

В.А. Потапов (Дніпропетровськ),

Н.М. Рожковська (Одеса)

ження має включати гінекологічний огляд для визначення положення, розмірів і рухливості матки: при виявленні малорухомої матки в ретрофлексії можна запідозрити наявність злукової хвороби. Ректовагінальне обстеження може знадобитися для пальпації матково-крижових зв'язок і ректовагінальної перетинки, в якій можуть бути виявлені вузлики, що свідчать про глибокі інфільтративні форми ендометріозу. Виявлення утворень в області придатків матки при гінекологічному огляді може свідчити про наявність ендометріоми яєчників. Необхідно враховувати, що навіть нормальні результати фізикального обстеження не виключають ймовірності ендометріозу у жінок із підозрою на це захворювання [3].

Лабораторна діагностика

Клінічним лікарям не рекомендується з метою діагностики ендометріозу використовувати імунологічні біомаркери, в тому числі CA-125, які містяться в плазмі, сечі або сироватці. Хоча рівень CA-125 у сироватці при помірних і важких формах ендометріозу може бути дещо підвищеним, його використання як одного з рутинних методів при цьому захворюванні не є інформативним. Згідно з результатами мета-аналізу 23 досліджень, в яких вивчалися рівні CA-125 у сироватці крові жінок із хірургічно підтвердженим діагнозом ендометріозу, чутливість даного маркера становила лише 28%, а специфічність – 90% [4].

Інструментальна діагностика

Відповідно до рекомендацій SOGC, ультрасонографія є першою ланкою інструментального обстеження при підозрі на ендометріоз, що дозволяє виявити кісти яєчників та інші порушення органів малого тазу. Окрім цього, у жінок із симптомами та ознаками ендометріозу прямої кишки трансвагінальне УЗД допомагає ідентифікувати або виключити наявність захворювання. Даних, які б підтверджували доцільність застосування тривимірної ехографії для діагностики ендометріозу, не існує.

MPT рекомендована до застосування при підозрі на наявність глибокого інфільтративного ендометріозу з метою визначення глибини ураження.

Комбінація лапароскопії та гістологічного аналізу ендометріальних залоз та/або строми є визнаним «золотим стандартом» діагностики захворювання. В багатьох випадках наявність типових ендометріюїдних імплантів у черевній порожнині вважається підтвердженням діагнозу ендометріозу.

Проте відповідно до рекомендацій як SOGC, так і Європейського товариства репродуктології та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), **при підозрі на ендометріоз доцільно розпочати емпіричне лікування навіть без остаточного підтвердження діагнозу за допомогою лапароскопії та/або гістології.** Це необхідно робити в усіх випадках важкої дисменореї, резистентної до лікування нестероїдними протизапальними засобами, за наявності болю при огляді органів малого тазу та виявленні вузлів при пальпації матково-крижових зв'язок і ректовагінальної перетинки, або при сонографічному виявленні кісти яєчника з ознаками, характерними для ендометріоми.

ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ

Ендометріоз слід розглядати як хронічне захворювання, яке потребує розробки плану довгострокового ведення пацієнтки з максимальним використанням медикаментозного лікування для запобігання повторним хірургічним втручанням.

Терапія має тривати до віку менопаузи або поки не настане вагітність, якщо вона бажана [1].

Медикаментозна терапія

Медикаментозна терапія застосовується у вигляді самостійного лікування, а також з метою профілактики рецидивів після оперативного лікування.

Завдяки отриманим протягом останніх років даним доказової медицини в лікуванні ендометріозу відбулися суттєві зміни. Йдеться про широке застосування методів лікування з доведеною ефективністю, безпечністю та ймовірністю поновлення фертильності, що є надзвичайно важливим для пацієнток із ендометріозом. Універсального препарату, який би повністю вилікував жінку від ендометріозу, на сьогодні не існує. Індивідуалізована терапія має особливі пріоритети: подолання скарг (біль, неплідність), оптимізація співвідношення профілів ефективності, безпечності та переносимості, підвищення прихильності до лікування.

Існує декілька груп препаратів, які застосовуються для лікування ендометріозу.

Пероральні прогестини

Застосування прогестинів є першою ланкою терапії згідно з міжнародними рекомендаціями щодо ведення пацієнток із ендометріозом [1, 3, 5].

Прогестини здатні блокувати гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь, тим самим зменшуючи секрецію естрогенів яєчниками. Крім того, ці препарати безпосередньо впливають на ендометріюїдні вогнища, викликаючи децидуалізацію стромальних клітин та секреторну трансформацію епітеліальних клітин ендометрія, що призводить до його атрофії при використанні прогестинів у безперервному режимі.

У відповідності до рекомендацій ESHRE та SOGC, як терапію першої ланки слід розглядати монотерапію одним із наступних прогестинів – медроксипрогестерону ацетат, ципротерону ацетат, норетистерону ацетат і дієногест. Автори рекомендацій наголошують, що лікарі повинні враховувати профілі безпеки терапевтичних засобів, обираючи метод лікування для покращення якості життя жінки.

Єдиним гестагеном, ефективність якого при ендометріозі доведена у спеціальній програмі досліджень, є дієногест.

Дієногест виявляє антипроліферативну, антиангіогенну, протизапальну, імуномодуючу дію і викликає пряме пригнічення внутрішньоядерного фактора каппа В (NF-κB), що відіграє ключову роль у процесах запалення і неангіогенезу. До переваг цього прогестину відносять особливий механізм блокади овуляції, спрямований на апоптоз гранульозних клітин зростаючого фолікула, слабкий центральний ефект (інгібування рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів) і помірне зниження продукції естрадіолу, рівень якого знаходиться в межах терапевтичного вікна, що дозволяє уникнути розвитку симптомів естрогенного дефіциту при збереженні вираженого антипроліферативного ефекту [6].

У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях встановлено, що дієногест у дозі 2 мг на добу протягом 24 тижнів застосування знижує пов'язаний із ендометріозом біль (дисменорея, диспареунія і дифузний тазовий біль) та значно зменшує поширеність ендометріюїдних вогнищ, що визначають за даними шкали Американського товариства фертильності (The revised American Fertility Society, rAFS) при лапароскопії [7].

Окрім цього, ефективність дієногесту в лікуванні ендометріозу не поступається ефективності агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ), причому застосування дієногесту асоціюється зі значно меншою кількістю побічних явищ [8–10].

Нещодавно отримано результати довгострокового дослідження ефективності та безпеки застосування дієногесту в жінок із ендометріозом. Його щоденна доза у 2 мг протягом 65 тижнів забезпечила прогресуюче зменшення інтенсивності больових проявів захворювання, покращення якості життя пацієнток та відсутність у них клінічної симптоматики ще впродовж 6 місяців після припинення лікування [11].

Депо-форми прогестинів

Підшкірна форма депо димедроксипрогестерону ацетату в дозі 104 мг була вивчена в 2-х рандомізованих клінічних дослідженнях, які порівнювали цей препарат із депонованою формою лейпроліду ацетату [12, 13]. Протягом 6-місячного періоду застосування та 12 місяців подальшого спостереження ефективність цих двох препаратів стосовно зменшення больових проявів ендометріозу була еквівалентною.

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС)

У дослідженнях із використанням ЛНГ-ВМС понад половина жінок із хронічним тазовим болем, пов'язаним із ендометріозом, була задоволена або дуже задоволена лікуванням вже після 6 місяців терапії. ЛНГ-ВМС може бути ефективною терапією ректовагінального ендометріозу, яка зменшує дисменорею та не пов'язаний із менструальним циклом тазовий біль, а також дисхезію та тяжку диспареунію. УЗД демонструє невелике зменшення розмірів фіброзно-вузлових ректовагінальних утворень [14–16].

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК)

Незважаючи на обмежену кількість свідчень та відсутність схваленого показання у багатьох країнах світу, КОК широко застосовуються для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, а також болю у жінок із підозрами на це захворювання. Механізм дії цієї групи препаратів полягає у пригніченні оваріальної функції внаслідок порушення циклічної секреції фолікулоstimулюючого та лютеїнізуючого гормонів, що супроводжується ановуляцією та децидуалізацією стромы. До Кокранівського огляду увійшло лише одне виявлене дослідження з вивчення застосування пероральних КОК для лікування больового синдрому при ендометріозі. Автори дослідження дійшли висновку, що використання низькодозованих КОК є ефективним засобом зменшення болю у пацієнток із ендометріозом, однак підкреслили, що розмір вибірки в їхньому дослідженні був обмеженим, а зібрані дані відповідають тільки 6-місячному періоду, і це не дозволяє підтвердити довгострокову безпеку лікування ендометріозу із застосуванням КОК [17].

Окрім того, поки що не вистачає даних і про вплив на перебіг захворювання естрогенового компоненту в складі КОК, оскільки існує припущення щодо можливої потенційної стимуляції розвитку та прогресування захворювання під впливом екзогенних естрогенів, бо ж відомо, що ендометріоз є естрогенозалежним процесом. Також недостатньо даних, які б підтверджували довгострокову безпеку лікування ендометріозу КОК. З іншого боку, сучасні комбіновані гормональні контрацептиви містять надто низькі дози етинілестрадіолу для того, щоб спричинити активацію хвороби.

Агоністи ГнРГ

Агоністи ГнРГ – це синтетичні пептиди, аналоги рилізінг-гормону гіпоталамуса. Механізм їхньої дії обумовлений конкуруванням із ендogenous ГнРГ за рецептори клітин гіпофізу, що секретують гонадотропіни. Утворення стійкого зв'язку препарату та рецепторів гонадотрофів викликає десенситизацію гіпофізу та блокує стимуляцію секреції гонадотропінів. Пригнічення секреції призводить до гіпоестрогенного ановуляторного стану («псевдоменопауза»), зниження рівня естрогенів у периферичній крові до характерного для постменопаузи, атрофії ендометріюїдних ділянок та аменореї.

Використання агоністів ГнРГ супроводжується симптомами дефіциту естрогенів: припливами жару, сухістю в піхві, зниженням лібідо. Прийом агоністів ГнРГ може призвести до ятрогенного зниження мінеральної щільності кісткової тканини у зв'язку з дефіцитом естрогенів, що підвищує ризик остеопорозу, обмежує період застосування агоністів ГнРГ до 6 місяців, потребує терапії «прикриття» естрогенами та виключає можливість проведення повторних курсів лікування стосовно більшості препаратів. Побічні ефекти агоністів ГнРГ не завжди мають зворотній розвиток [1].

Нестероїдні протизапальні препарати

Незважаючи на широке застосування нестероїдних протизапальних препаратів як терапії першої ланки при болях, спричинених ендометріозом, свідчення на користь їхнього використання при ендометріозі фактично відсутні, за винятком одного дослідження, опублікованого в 1985 р. Разом із тим клінічним лікарям рекомендується враховувати можливість застосування нестероїдних протизапальних препаратів або інших анальгетиків для зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом [1, 3].

Хірургічне лікування ендометріозу

Відповідно до рекомендацій SOGC, хірургічне лікування ендометріозу показано нижченаведеним групам пацієнток.

1. Пацієнтки з тазовим болем:

- ❖ в яких виявляється важка інвазивна форма захворювання із залученням кишечника, сечового міхура, сечоводу або тазових нервів;
- ❖ які мають гостре захворювання придатків матки (перекрут кісти або розрив кісти яєчника);
- ❖ які мають протипоказання до медикаментозної терапії, не відповідають на неї або відзначають прогресивне зниження її ефективності.

2. Пацієнтки з наявністю або підозрою на ендометріоз яєчника:

- ❖ в яких не уточнений діагноз впливає на вибір методу лікування (як у випадку з хронічним тазовим болем);
- ❖ пацієнтки з неплідністю, симптоми якої вказують на можливість наявності ендометріозу за умови відсутності ефективності консервативної терапії.

Оптимальна тактика хірургічного лікування на сьогоднішній день — це ендоскопічне втручання, за наявності інформованої згоди пацієнтки на можливе розширення об'єму операції в разі необхідності. При зовнішніх формах поширеного генітального ендометріозу операцію слід виконувати в багатопрофільному стаціонарі, оскільки хірургічне втручання може стосуватися сечового міхура, сечовивідних шляхів, прямої кишки та інших органів.

При підтвердженні діагнозу діагностичне оперативне втручання розширюють до лікувальної маніпуляції. Процедура зазвичай включає деструкцію (вирізання або абляцію) ділянок ендометріозу, видалення ендометріюїдних кіст, розділення злукових утворень. Лапароскопічне втручання у жінок, які страждають на неплідність, асоційовану з ендометріозом, дозволяє виконати всі необхідні маніпуляції, пов'язані з іншими причинами неплідності (міомектомію, поновлення прохідності маткових труб тощо).

Щодо питання вибору об'єму втручання в останні роки вважається, що навіть при поширених формах ендометріозу в жінок, зацікавлених у відновленні генеративної функції, необхідно дотримуватися принципів реконструктивно-пластичної консервативної хірургії та вдаватися до радикальних операцій тільки у тих випадках, коли вичерпані всі інші можливості як хірургічного, так і медикаментозного лікування.

При поширених і поєднаних формах ендометріозу з порушенням функцій чи ураженням ендометріозом сусідніх органів (сечоводи, кишечник, сечовий міхур), при великих розмірах ендометріюїдних кіст, поєднанні ендометріозу з іншими гінекологічними захворюваннями, для адекватного лікування яких необхідно застосовувати хірургічні методи, і одночасній відсутності умов для виконання операції в повному обсязі лапароскопічно, методом вибору є лапаротомія.

Передопераційне призначення медикаментозної терапії

Ефективність передопераційної гормональної терапії вивчалась у Кокранівському огляді [18], за результатами якого було зроблено висновок про відсутність свідчень щодо підтвердження корисного впливу передопераційної медикаментозної терапії на результати хірургічного втручання. Водночас жінкам із больовим синдромом в період очікування операції може бути запропонована медикаментозна терапія з метою полегшення болю до операції, але не після неї [3].

Післяопераційна гормональна терапія для вторинної профілактики ендометріозу

Вторинна профілактика рецидивів ендометріозу та пов'язаного з ним болю є важливим питанням в клінічному аспекті,

зважаючи на частоту повідомлень про рецидиви після відповідного хірургічного втручання. Під вторинною профілактикою слід розуміти заходи, спрямовані на припинення або уповільнення прогресування захворювання після постановки діагнозу. В контексті цих настанов вторинна профілактика означає попередження рецидивів больових симптомів (дисменорея, диспареунія, тазовий біль неменструального характеру) або рецидивів захворювання (повторна поява ендометріюїдних гетеротопій, підтверджена даними УЗД для ендометріюїдних яєчників або результатами лапароскопії для всіх ендометріюїдних уражень) упродовж тривалого періоду (понад 6 місяців після операції). **Згідно з рекомендаціями ESHRE, жінкам, які були прооперовані з приводу ендометріозу, включаючи цистектомію (за наявності ендометріюїдних кіст), лікарі повинні рекомендувати застосовувати в післяопераційний період гормональні препарати протягом 6–24 місяців, як один із засобів вторинної профілактики дисменореї, пов'язаної з ендометріозом.**

Спосіб життя та раціональне харчування

Відповідно до міжнародних рекомендацій «Харчування, фізична активність та профілактика раку: глобальні перспективи», що були підготовлені Світовим фондом із вивчення раку (World Cancer Research Fund) і Американським інститутом вивчення раку (American Institute for Cancer Research), здоровий спосіб життя та раціональне харчування можуть знизити ризик захворюваності на пухлинну патологію на 30–40%.

Рекомендується обмежити вживання солі, а також червоного м'яса (яловичини, свинини, баранини). Харчування має містити велику кількість клітковини (зерно, сочевицю, горіхи, боби), оливкову олію, свіжі овочі та фрукти. При цьому слід надавати перевагу овочам родини хрестоцвітих, які містять індоли, а також рослинам із вмістом епігаллокатехинів (наприклад, зелений чай), що пригнічують канцерогенез та збільшують антиоксидантну активність клітин, справляючи тим самим антипроліферативну дію.

Здоровий спосіб життя має включати щоденну помірну фізичну активність, підтримку маси тіла в показниках норми, контроль за палінням та вживанням алкоголю, а також зменшення емоційно-психологічної перенапруги.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. SOGC Clinical practice guideline: diagnosis and management of endometriosis. JOGC, 2010.
2. Sinaii, N., et al. "Differences in characteristics among 1.000 women with endometriosis based on extent of disease." *Fertil Steril*, 89(3) (2008): 538–545.
3. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Management of endometriosis, 2013.
4. Mol, B.W., Bayram, N., Lijmer, J.G., Wiegerinck, M.A., et al. "The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis." *Fertil Steril*, 70(1998): 1101–1108.
5. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*, 28(6) (2013): 1552–1568.
6. Mueck, A.O. "Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis." *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 1 (Vol. 6) (2011): 5–15.
7. Köhler, G., Faustmann, T.A., Gerlinger, C., Seitz, C., Mueck, A.O. "A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis." *Int J Gynecol Obstet*, 108(2010): 21–25.
8. Strowitzki, T., Marr, J., Gerlinger, C., Faustmann, T., Seitz, C. "Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial." *Hum Reprod*, 25(2010): 633–634.
9. Harada, T., Momoeda, M., Taketani, Y., Aso, T., et al. "Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial." *Fertil Steril*, 91(3) (2009): 675–681.
10. Cosson, M., Querleu, D., Donnez, J., Madelenat, P., et al. "Dienogest is as effective as buserelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study." *Fertil Steril*, 77(2002): 684–692.
11. Schindler, A.E. "Dienogest in long-term treatment of endometriosis." *Int J Womens Health*, 3(2011): 175–184.
12. Schlaff, W.D., Carson, S.A., Luciano, A., Ross, D., Bergqvist, A. "Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain." *Fertil Steril*, 85(2006): 314–325.
13. Crosignani, P.G., Luciano, A., Ray, A., Bergqvist, A. "Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain." *Hum Reprod*, 21(2006): 248–256.
14. Petta, C.A., Ferriani, R.A., Abrao, M.S., Hassan, D., et al. "Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis." *Hum Reprod*, 20(2005): 1993.
15. Vercellini, P., Aimi, G., Panazza, S., et al. "A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study." *Fertil Steril*, 72(1999): 505–508.
16. Fedele, L., Bianchi, S., Zanonato, G., Portuese, A., Raffaelli, R. "Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis." *Fertil Steril*, 75(2001): 485–488.
17. Wong, C., et al. "Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhea." *Cochrane Database Syst Rev* (2009).
18. Yap, C. "Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery." *Cochrane Database Syst Rev*, 3(2004): CD003678.

A full-page photograph of a blonde woman with long, wavy hair, wearing a light blue, sleeveless, form-fitting dress. She is leaning against a dark, textured surface, possibly a curtain or a wall, with her hands resting on it. She is looking directly at the camera with a slight smile. The lighting is soft and focused on her, creating a dramatic effect against the dark background.

- Склад:** 1 таблетка містить діючої речовини 2 мг. **Показання.** Лікування ендометріозу. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія в активній формі; артеріальні або кардіоваскулярні захворювання; цукровий діабет у наявності (інфаркт міокарда, цереб्रो-васкулярний розлад, ішемічна хвороба серця); наявність діабету з ураженням судин; тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень; пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні); відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів; вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології; підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого із компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Приймають по 1 таблетці щодня приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини, не роблячи перерви у застосуванні препарату. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструального циклу. **Побічні реакції. Часті (від 1/100 до <1/10):** Підвищення маси тіла, пригнічення настрою, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігреня, нудота біля жовтоті метеоризм, злутіла червоної порожнини, блювота.

ня, акне, алопеція, біль у спині, дискоромф у молочних залозах, кіста яєчників, припливи жару, маткові/вагінальні кровотечі, в т.ч. кровозаміщення, астенія, подразливість. **Нечасті (від ≥ 1/1000 до <1/100):** анемія, зниження маси тіла, підвищений апетит, запалювання, депресія, лабільність настрою, порушення вегетативної регуляції, розсіяна увага, диспест очей, дзвін у вухах, неспецифічні циркуляторні розлади, посилене серцебиття, гіпотензія, диспное, діарея, запор, дискоромф у черевній порожнині, запалення шлунково-кишкового тракту, гінгівіт, сухість шкіри, гіпергідроз, свербіж, гірустизм, оніхоклазія, лупа, дерматит, зміни у рості волосся, реакції фоточутливості, зміни пігментації, біль у кістках, м'язові судороги, біль у кінцівках, відчуття тяжкості у кінцівках, інфекція сецевидних шляхів, вагінальний кандидоз, сухість вульви та піхви, виділення зі статевих органів, біль у ділянці малого таза, атрофічний вульвовагініт, збільшення молочних залоз, кістозно-фіброзна захворювання молочних залоз, ушліщення молочних залоз, набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду інструкції:** 06.01.2011.

Детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

1. Köhler G. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2010; 108; pp. 21–25.

2. T. Strowitzki et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human Reproduction* 2010; Vol.25, No.3 pp. 633-641.

3. McCormack P.L. Dienogest. A Review of its Use in the Treatment of Endometriosis. *Drugs* 2010; 70 (16): 2073-2088.

ТОВ «Байєр»:

04071 м. Київ, вул. Верхній Вал, 4Б
тел: (044) 220-33-00, факс: (044) 220-33-01.
www.bayer.ua



Bayer HealthCare

