

# Медикаментозная терапия эндометриоза

Эндометриоз – длительно протекающее, рецидивирующее заболевание с разнообразными клиническими проявлениями. Ведение эндометриоза зависит от возраста пациентки, формы/стадии заболевания, характера симптомов, репродуктивных задач, а также от рисков, побочных эффектов и стоимости лечения.

Лечение эндометриоза предусматривает следующие цели:

- уменьшение интенсивности болей;
- предотвращение прогрессирования заболевания и рецидивов заболевания;
- сохранение фертильности/

Трудности, с которыми врач сталкивается при лечении пациенток с эндометриозом, могут объясняться следующими факторами:

- не изученные до конца этиология и механизмы формирования боли;
- отсутствие надежной объективизации интенсивности боли;
- широкое разнообразие клинических проявлений;
- отсутствие простых неинвазивных диагностических маркеров;
- резко негативное влияние на качество жизни в целом;
- тенденция к вовлечению окружающих тканей и органов;
- недостаток доказательных данных, касающихся оценки эффективности медикаментозного и хирургического лечения по сравнению с плацебо и другими методами лечения;
- достаточно ограниченный круг предложенных на данный момент методов лечения.

Медикаментозное лечение не является специфическим, но его роль в комплексном ведении пациенток с эндометриозом очень важна, так как оно:

- достаточно эффективно;
- безопасно;
- служит профилактикой рецидива заболевания;
- снижает риск повторного оперативного вмешательства;
- может использоваться длительно (с перерывом на беременность) до возраста менопаузы.

На определенных этапах комплексной терапии лечебные эффекты гормональной терапии были доказаны для перитонеального, овариального и глубокой инвазивной формы эндометриоза. Медикаментозная терапия может применяться:

- на ранних этапах в качестве эмпирической терапии у пациенток с симптомами, свидетельствующими с большой степенью вероятности о наличии эндометриоза;
- для профилактики рецидивов после лапароскопического подтверждения эндометриоза и удаления видимых очагов, эндометриомы или иссечения эндометриоидных узлов при инфильтративной форме заболевания;
- лечения рецидивов с целью снижения риска повторных оперативных вмешательств.

К медикаментозным методам терапии традиционно относят комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестины, даназол, гестринон и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ).

## Комбинированные оральные контрацептивы

Согласно Рекомендациям многих ведущих гинекологических обществ, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) считаются терапией *первой линии* в случае тазовой боли, связанной с эндометриозом, у женщин, не имеющих противопоказаний к их использованию и не нуждающиеся на данный момент в беременности [Leyland N, Casper R, Laberge Ph, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline. JOGC 2010;32((7):1-27; Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005;20:2698-704] ..

Лечение эндометриоза эстроген-гестагенными препаратами должно проводиться длительно, при этом дополнительные терапевтические и профилактические свойства КОК, как и нежелательные побочные эффекты, зависят от *дозировки эстрогена, характеристик прогестагенного компонента и индивидуальной переносимости*. Теоретически для лечения эндометриоза возможно долгосрочное использование любого монофазного КОК, но желательно, чтобы в нем доминировал прогестагенный компонент. КОК можно использовать длительно для лечения пациенток с эндометриозом до тех пор, пока не встанет вопрос о необходимости беременности, но желательно в пролонгированном или непрерывном режиме.

## Пероральные прогестагены

К терапии *первой линии* для лечения и профилактики рецидива эндометриоза относят также монотерапию прогестагенами (перорально или парентерально), не уступающую по своей эффективности КОК [Leyland N, Casper R, Laberge Ph, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline. JOGC 2010;32((7):1-27] . Прогестагены не только оказывают прямое влияние на эндометриозные очаги, тормозят рост эндометриозной ткани, стимулируют децидуальную перестройку и, в конечном счете, вызывают атрофию эндометрия при использовании в непрерывном режиме, но одновременно блокируют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, уменьшая секрецию эстрогенов яичниками. Однако терапия прогестагенами должна осуществляться в непрерывном режиме в дозировке, на фоне которой достигается аменорея, чтобы не только устранить симптомы боли, но и предотвратить развитие новых поражений и осуществить регресс уже имеющихся очагов.

### *Диеногест*

Диеногест – высокоселективный (т.е. активирует только прогестероновые рецепторы), прогестаген четвертого поколения, не имеющий андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного действия. Его способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия выше, чем у многих других прогестагенов, его отличает также выраженное антиэстрогенное воздействие на эндометрий. Кроме того, ДНГ не имеет этинильного радикала, который называют «ядом для печени», является метаболически нейтральным, что также крайне важно для длительного использования при эндометриозе.

В многочисленных исследованиях показано, что ДНГ в небольшой дозе (2 мг) эффективен для снижения эндометриозных поражений, купирования боли, связанной с эндометриозом, включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную тазовую боль. Многие рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали, что ДНГ не уступает по своей эффективности аГнРГ и может быть эффективным выбором для долгосрочного лечения эндометриоза. Высокая эффективность ДНГ для лечения и профилактики рецидивов эндометриоза связана с уникальным сочетанием нескольких механизмов действия – антиэстрогенного, антипролиферативного,

противовоспалительного и антиангиогенного влияний. Некоторые из этих эффектов обнаруживаются при применении даназола и аГН-РГ, однако эти препараты не могут применяться длительно из-за выраженных побочных эффектов.

## **Левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система**

Получены данные об успешном лечении различных форм эндометриоза с помощью левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС). Согласно последним Международным рекомендациям [Leyland N, Casper R, Laberge Ph, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline. JOGC 2010;32((7):1-27) , ЛНГ-ВМС относят к терапии *второй линии* для лечения эндометриоза. ЛНГ – мощный прогестаген – производное 19-нортестостерона, обладающий значительным антиэстрогенным антипролиферативным влиянием на эндометрий. Поступление 20 мкг/день ЛНГ на местном уровне приводит к атрофии эндометрия и аменорее у значительного числа пациенток без подавления овуляции. ЛНГ-ВМС оказывает выраженное ингибирующее влияние на эндометрий с помощью множественных механизмов: опосредованное воздействие на рецепторный фенотип эндометрия, модулирующее влияние на активность факторов роста, снижение пролиферативной активности и активация процессов апоптоза и др.

Таким образом, различные формы прогестагенов (пероральные, внутриматочные) предоставляют врачу широкие возможности для долгосрочного лечения болевого синдрома, кроме того, такая терапия служит профилактикой рецидива старых и появления новых эндометриозных поражений. Применение прогестагенов в непрерывном режиме обеспечивает контрацептивный эффект у тех женщин, которые не нуждаются в беременности. В зависимости от характеристик прогестагена могут быть получены дополнительные благоприятные воздействия. Немаловажен тот факт, что современные прогестагены являются экономически рентабельным методом лечения, не уступающим по своей эффективности аГН-РГ для купирования тазовой боли при лучшем профиле побочных эффектов.

### **ДАНАЗОЛ**

В течение двух предыдущих десятилетий даназол – пероральный слабый андроген (производное 17-этинилтестостерона), являлся наиболее широко распространенным методом лечения эндометриоза. Даназол обладает множественным благоприятным влиянием при эндометриозе: торможение секреции гонадотропинов гипофизом, прямое торможение роста эндометриозного имплантата и овариальных ферментов, ответственных за секрецию эстрогенов, что, в конечном счете, приводит к аменорее. Даназол назначается обычно в дозе от 400 до 800 мг ежедневно в течение 6 месяцев и эффективно подавляет симптомы эндометриоза уже в течение 2 месяцев использования. Однако в связи с тем, что даназол обладает умеренным андрогенным влиянием, на его фоне могут отмечаться побочные эффекты, такие как акне (в 54% случаев), повышенная сальность кожи и волос (в 48% случаев), приливы жара (67,8%), а также увеличение веса, в результате чего многие пациентки не в состоянии переносить препарат длительно, что является ключевым моментом при эндометриозе.

### **Гестринон**

Гестринон является производным 19-нортестостерона и обладает одновременно андрогенным, прогестагенным, антипрогестагенным и антиэстрогенным действием. Точные механизмы лечебного действия препарата не известны, однако полагают, что он

обладает центральным (блокада овуляторного пика и снижение базального уровня ЛГ), что приводит к снижению уровня эстрогенов и повышению свободного тестостерона в крови, а также местным действием (снижение клеточной активности и атрофия в эндометриодных гетеротопиях). Аменорея возникает в 50-100% случаев. Стандартная доза составляет 1,25-2,5 мг 2 раза в неделю. Клинические побочные эффекты сходны с таковыми при использовании даназола. Это связано с тем, что помимо основного антигонадотропного действия, он обладает анаболической и андрогенной активностью. Прибавка массы тела, появление акне, себореи, гирсутизма, потенциальная гепатотоксичность, в значительной мере, ограничивают длительное применение этого препарата, несмотря на его достаточно высокую эффективность.

## **Агонисты ГнРГ**

Поскольку эндометриоз – эстроген-зависимое заболевание, терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), приводящая к гипоэстрогении может быть эффективной в отношении тазовых очагов эндометриоза и купирования боли. Препараты этой группы эффективно ингибируют синтез эндогенных гонадотропинов, приводят к гипоэстрогении, атрофии эндометрия и аменорее. В систематическом обзоре 15 РКИ улучшение показателей боли при дисменорее с использованием аГн-РГ составляло от 60 до 100 %; эти результаты исследования подобны таковым при применении даназола, антипрогестинов и КОК [ Prentice A, et al. Gonadotrophinreleasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000346] .

Однако использование, особенно длительное, аГнРГ приводит к развитию множественных симптомов эстрогенного дефицита, таких как приливы, бессонница, сухость влагалища, снижение либидо и потеря костной массы до 13 % в течение 6 месяцев, которая лишь частично обратима после прекращения терапии. Согласно современным рекомендациям, аГнРГ не должны использоваться *в течение любого отрезка времени* без эстроген-прогестагенной, так называемой «возвратной», гормональной терапии (комбинации натурального эстрогена и прогестина).

Препараты аГнРГ относят *второй линии* терапии, которые следует назначать женщинам, не отвечающим на терапию КОК или прогестагенами или имеющим рецидив заболевания после начального улучшения состояния.

Терапия аГнРГ является высокоэффективной для лечения эндометриоза, однако профиль побочных эффектов и потребность в возвратной терапии, наряду со стоимостью этого лечения в целом, делает его менее приемлемым выбором на длительный срок по сравнению с КОК и прогестагенами.

## **Нестероидные противовоспалительные средства**

Неселективные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) подавляют активность обеих изоформ фермента циклоксигеназы, вовлеченного в синтез простагландинов – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, хотя в эктопической эндометрии обнаруживается повышение экспрессии только последней изоформы. В течение многих десятилетий, НПВС широко использовались для лечения боли, связанной с эндометриозом, особенно, дисменореей, однако их эффективность была оценена только в нескольких РКИ, которые не выявили статистически значимой разницы в отношении купирования боли между НПВС и плацебо, недостаточно убедительными оказались и данные, касающиеся числа неблагоприятных побочных эффектов по сравнению с плацебо [Allen C, et al. Non-steroidal

anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4): CD004753]. [Allen C, 2006].

Результаты только что опубликованного мета-анализа данных, касающихся влияния наиболее широко распространенных НПВС (напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб и люмиракоксиб) свидетельствуют о повышении сердечно-сосудистых рисков при их использовании, что делает небезопасным длительное использование этой группы препаратов [Trelle S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:7086-97].

## **Адьювантная терапия после хирургического лечения**

Аргументом в пользу необходимости назначения медикаментозной терапии после хирургического лечения служит частота рецидивов: 15-21% через год-два, 36-47% через 5 лет и 50-55% через 5-7 лет. Поскольку, как и в случае хирургического лечения, частота рецидива симптомов после прекращения медикаментозной терапии достаточно высока, к первой линии препаратов следует относить только те из них, которые могут использоваться длительно. Ранее было отмечено, что КОК не эффективны для *лечения* рецидивов, однако эта группа препаратов достаточно эффективна в качестве ингибирующей послеоперационной терапии для *профилактики* рецидивов, в том числе эндометриомы и для купирования дисменореи, что было продемонстрировано в недавнем систематическом обзоре (6 проспективных исследований, из которых 4 были РКИ [Seracchioli R, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized, controlled trial. *Fert Steril* 2010;93:52–56] . Потенциальными преимуществами КОК является низкая цена, малое число побочных эффектов и возможность длительного лечения, что особо подчеркивается в последних рекомендациях АСОГ по эндометриозу за 2010 г. [Management of endometriosis. *Practical Bulletin No.114. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2010;116:223-36] . Для этих целей можно с успехом использовать также прогестагены (перорально или внутриматочно).

## **ЗГТ у женщин с эндометриозом в анамнезе**

Проведение длительных курсов аГн-РГ, повторного хирургического лечения может способствовать снижению овариального резерва и развитию преждевременной/ ранней менопаузы, а значит возникновению рисков, связанных с эстрогенным дефицитом (сердечно-сосудистые заболевания, когнитивное снижение, болезнь Альцгеймера, ранняя смертность), что потребует назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Согласно современным рекомендациям, при появлении менопаузальных симптомов у женщин с эндометриозом после хирургического лечения и тем более, после двухсторонней овариэктомии в молодом возрасте, следует применять *непрерывный комбинированный* режим терапии в независимости от того, произведена гистерэктомия или нет [Moen MN, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 2010;67(1):94] .

## **Перспектива медикаментозных методов лечения**

В последние годы разрабатываются новые подходы к медикаментозной терапии эндометриоза, селективно воздействующие на отдельные звенья патогенеза этого загадочного заболевания, к которым относятся антагонисты Гн-РГ, селективные ингибиторы ЦОГ-2, агонисты эстрогеновых рецепторов- $\beta$  , модуляторы прогестероновых рецепторов, ингибиторы ангиогенеза и др., однако их эффективность и безопасность при длительном применении не изучена и требует дальнейших исследований в ходе РКИ.

Наибольшее число работ, посвященных альтернативным медикаментозным методам лечения эндометриоза, проведены с использованием *ингибиторов ароматазы* (ИА). Как известно, достаточно большое количество эстрогенов может образоваться локально в пределах эктопически расположенных эндометриoidных очагов с помощью интракринных механизмов, благодаря экспрессии в них фермента ароматазы. Однако ИА дополнительно ингибируют производство эстрогенов в яичниках, мозге и жировой ткани, что у женщин репродуктивного возраста неизбежно приведет к увеличению уровня ФСГ и образованию фолликулярных кист яичника. Другая проблема длительной терапии ИА – потеря костной массы. Поэтому у молодых женщин ИА должны применяться в комбинации с препаратами, вызывающими супрессию ФСГ, такими как КОК и прогестагены.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), «эндометриоз следует рассматривать, как длительно протекающее заболевание, которое требует разработки плана долговременного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств» [ Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine (ASRM), 2008] . До настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидивов заболевания, вследствие множественных полисистемных нарушений, лежащих в основе его патогенеза.

Помимо высокой эффективности, главным условием успешного применения медикаментозных средств для консервативной терапии эндометриоза является их безопасность и отсутствие выраженных побочных эффектов при длительном использовании. Гормональные контрацептивные средства (эстроген/прогестагенные комбинации) или современные прогестагены являются терапией *первой линии*, обеспечивают контроль симптомов, приводят к регрессу очагов эндометриоза при длительном применении в непрерывном режиме, в связи с чем, являются приемлемым методом терапии для женщин, не нуждающихся в беременности на данный момент времени. Профиль побочных эффектов агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, относящихся ко *второй линии* терапии, и потребность в возвратной гормональной терапии, наряду со стоимостью этого лечения в целом, делает их менее подходящим методом для длительного использования. ЛНГ-ВМС является еще одним приемлемым методом лечения эндометриоза/аденомиоза у женщин, не нуждающихся на данный момент в беременности.

При выборе метода терапии следует подробно информировать пациентку о доказанной эффективности и безопасности отдельных методов лечения, а также о возможных рисках, побочных эффектах и стоимости лечения, важно рассмотреть ее предпочтения потому что эндометриоз является долгосрочным заболеванием и требует длительного лечения и наблюдения.