Медичні науки

УДК 615. 357:618. 14-002-08 + 618. 13-006. 55-009. 7-08

**Макагонов Ігор Олександрович**
*кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини*
*Львівський національний медичний університет*
*імені Данила Галицького*
**Макагонов Игорь Александрович**
*кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины*
*Львовский национальный медицинский университет*
*имени Данила Галицкого*
**Makagonov Igor**
*Candidate of Medical Sciences,*
*Associate Professor of Family Medicine Department*
*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

**Вергун Андрій Романович**
*кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини*
*Львівський національний медичний університет*
*імені Данила Галицького*
**Вергун Андрей Романович**
*кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины*
*Львовский национальный медицинский университет*
*имени Данила Галицкого*
**Vergun Andrij**
*Candidate of Medical Sciences,*
*Associate Professor of Family Medicine Department*
*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

**Солдатенко Олег Якович**
*кандидат медичних наук,*
*доцент кафедри радіології та радіаційної медицини*

*Львівський національний медичний університет*
*імені Данила Галицького*
**Солдатенко Олег Яковлевич**
*кандидат медицинских наук,*
*доцент кафедры радиологии и радиационной медицины*
*Львовский национальный медицинский университет*
*имени Данила Галицкого*
**Soldatenko Oleg**
*Candidate of Medical Sciences,*
*Associate Professor of the Department of*
*Radiology and Radiation Medicine*
*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

**Вергун Оксана Михайлівна**
*кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії №1 та*
*медичної діагностики ФПДО*
*Львівський національний медичний університет*
*імені Данила Галицького*
**Вергун Оксана Михайловна**
*кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии №1 и*
*медицинской диагностики ФПДО*
*Львовский национальный медицинский университет*
*имени Данила Галицкого*
**Vergun Oksana**
*Candidate of Medical Sciences,*
*Associate Professor of the Department of Therapy №1*
*and Medical Diagnostics FpgE*
*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

# ДО ПИТАННЯ ТЕРАПІЇ АДЕНОМІОЗУ У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЄНЕГЕСТУ В ПОРІВНЯННІ З ПРОГЕСТЕРОНОМ

# К ВОПРОСУ ТЕРАПИИ АДЕНОМИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕНОГЕСТА В СРАВНЕНИИ С ПРОГЕСТЕРОНОМ

# TO THE QUESTION OF ADENOMYOSIS THERAPY IN WOMEN OF FERTILE AGE: EFFICACY OF DIENOGESTI IN COMPARISON WITH PROGESTERONE

***Анотація.*** *Комплексно обстежено, відповідно до чинних рекомендацій МОЗ України, та проліковано 61 пацієнтку репродуктивного віку з підтвердженим гістероскопічно та патогістологічно діагнозом аденоміозу I–III стадії. У статті висвітлений досвід ефективності використання прогестагену четвертого покоління, який містить 2 мг дієногесту, в порівнянні з прогестероном щодо лікування аденоміозу. Результати проведеного клінічного дослідження свідчать про вищу ефективність та незначну кількість побічних ефектів при застосуванні прогестагену четвертого покоління, який містить 2 мг дієногесту у порівнянні з прогестероном при лікування аденоміозу в пацієнток репродуктивного віку.*

***Ключові слова:*** *аденоміоз, довготривале гормональне лікування, дієногест.*

***Аннотация.*** *Комплексно обследовано, в соответствии с действующими рекомендациями Министерства здравоохранения Украины, и пролечено 61 пациентку репродуктивного возраста с подтвержденным гистероскопически и патогистологически диагнозом аденомиоз I-III стадии. В статье представлен опыт использования прогестагена четвертого поколения, который содержит 2 мг диеногеста, в сравнении с прогестероном для лечения аденомиоза. Результаты клинического исследования указывают на более высокую эффективность и небольшое количество побочных эффектов при использовании прогестагена четвертого поколения, содержащего 2мг*

*диеногеста в сравнении с прогестероном при лечении аденомиоза у женщин репродуктивного возраста.*

***Ключевые слова:*** *аденомиоз, долговременное гормональное лечение, диеногест.*

***Summary.*** *Complex examination was performed according to the current recommendations of the Ministry of Health of Ukraine, and 61 patients of reproductive age with confirmed hysteroscopy and pathologist diagnosis of adenomyosis of stages I-III were treated. The article presents the experience of the use of the fourth generation progestogen, which contains 2 mg of dienogest compared with progesterone for the treatment of adenomyosis. The obtained results of clinical research indicate a higher efficacy and a small number of side effects when administering a fourth-generation progestogen containing 2 mg of dienogest compared with progesterone in the treatment of adenomyosis in patients of reproductive age.*

***Key words:*** *adenomyosis, long-term hormonal treatment, dienogest.*

**Вступ.** Незважаючи на понад вікову історію вивчення різних аспектів проблеми ендометріозу, захворювання не втрачає медико-соціального значення у XXI столітті, що пов'язано з прогресивним клінічним перебігом та формуванням стійкого больового синдрому і, як наслідок, – зниженням якості життя хворих. За даними ВООЗ у структурі причин жіночого неплідддя ендометріоз займає друге місце після запальних захворювань придатків, а пік захворюваності припадає на репродуктивний період життя жінки (вікову групу 26-35років). Ендометріоїдна хвороба є частою причиною непрацездатності та призводить до порушення реподуктивної функції [3, 10]. Ендометріоз — гормонозалежний патологічний процес, суть якого полягає у доброякісному розростанні тканини, подібної до ендометрію за морфологічними і функціональними властивостями, що виникає на фоні порушення гормонального й імунного балансу за наявності генетичної схильності [1, 2]. Генітальний ендометріоз поділяють на зовнішній та внутрішній. З терміном

зовнішнього генітального ендометріозу асоціюють ураження яєчників, маткових труб, очеревини малого тазу, піхвової частини шийки матки, піхви, вульви, ретроцервікальної ділянки. Внутрішній ендометріоз уражає тіло матки, цервікальний канал, інтрамуральну частину маткових труб та діагностується як окреме захворювання, яке істотно відрізняється від зовнішнього ендометріозу за патогенезом, епідеміологією та клінічною картиною [1, 8] і позначається терміном «аденоміоз». У сучасній гінекології не існує єдиних стандартів в діагностиці та лікуванні аденоміозу [5]. На сьогоді існують три основні підходи до лікування генітального ендометріозу: консервативний, хірургічний та комбінований. Перевага того чи іншого методу лікування залишається предметом дискусій [4, 6, 11]. Консервативне лікування ендометріоїдної хвороби за останні роки не втратило свого значення [6]. Показаннями до консервативного лікування ендометріозу є репродуктивний вік, аденоміоз, наявність безплідності, безсимптомний перебіг [4]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з питань репродукції людини і ембріології (ESHRE), прогестагени розглядають як найбільш оптимальний варіант лікування захворювання, тому що вони ефективно редукують симтоми патології [2, 7, 9], зменшують інтенсивність болю, а також мають меншу кількість побічних ефектів у порівнянні з іншими гормональними препаратами [3, 4, 6, 11]. Популярними гестагени є через цінову доступність з огляду на соціально-економічний стан більшості пацієнток. Серед препаратів прогестеронового ряду, схвалених для лікування ендометріозу, можна відзначити медроксіпрогестерон ацетат, гестрінон, дідрогестерон, власне прогестерон [4, 6, 10]. На Україні зарєєстрований інноваційний прогестаген четвертого покоління препарат Візан компанії «Баєр» (Німеччина), який містить 2 мг дієногесту – перший так званий «гібридний» прогестерон. Препарат поєднує фармакодинамічні переваги представників сімейства 19-нортестостерона та дериватів прогестерону і тому володіє прогестагенною та антиандрогенною дією. У зв'язку з відсутністю у структурі хімічної формули етинілової групи дієногест менше впливає на печінковий метаболізм у

порівнянні з похідними норетистерону [3, 8, 10]. Особливістю дієногесту є метаболічна нейтральність, що надзвичайно важливо при плануванні тривалого лікування. Клінічно значимою є здатність препарату щодо периферичного антипроліферативного ефекту. Прогестаген четвертого покоління у дозі 6,3 мг на цикл забезпечує трансформацію ендометрія, а для регресії ендометріоїдних вогнищ у багатьох випадках є достатнім прийом 2 мг дієногесту на добу [3, 4, 6]. Труднощі в застосуванні гормональної терапії детермінуються необхідністю призначення тривалих курсів лікування, наявністю протипоказань за присутності супутньої патології, алергізацією. Це зумовлює потребу в розробленні нових раціональних, науково обгрунтованих схем лікування генітального ендометріозу згідно з принципами доказової медицини.

**Мета роботи.** На основі аналізу різних літературних джерел і власних спостережень дослідити ефективність і безпечність прогестагену четвертого покоління, який містить 2 мг дієногесту, в порівнянні з прогестероном при терапії аденоміозу в жінок фертильного віку.

**Матеріал та методи.** Під спостереженням перебувала 61 жінка, віком від 25 до 39 років, які звернулися у жіночі консультації комунальної 2-ої, 5-ї міських поліклінік міста Львова та Львівський клінічний госпіталь Державної прикордонної служби України. Основною скаргою пацієнток був хронічний тазовий біль, детермінований аденоміозом. Критерії включення у дослідження: підтверджений гістероскопічно та патоморфологічно діагноз аденоміозу I–III стадії, репродуктивний вік та відсутність протипоказів до використання гестагенів. Гістероскопія дає можливість оцінити поширеність захворювання та забезпечує точність понад 95%. У разі локалізації гетеротопій на поверхні очеревини адекватність діагностики сягає 100% [5, 9]. Недоліком методу є складність діагностики інфільтративних форм гетеротопій. Обстеження проводили на 5-7 день менструального циклу гістероскопом фірми «Olympus» (Японія) з подальшим роздільним діагностичним вишкрібанням. Комплексне обстеження жінок основної та контрольної групи включало трансабдомінальне

і трансвагінальне ультразвукове сканування органів малого тазу в I і II фазу менструального циклу на апараті Logiq E (США), який обладнаний конвексним датчиком з робочою частотою 3,5 МГц та інтравагінальним датчиком з частотою 7,5 МГц. Додатково проводили кольорове допплерівське картування. Ехографічними ознаками аденоміозу вважали кулясту форму та збільшення передньо-заднього розміру матки, асиметричне потовщення однієї із її стінок, наявність дифузних змін міометрію за рахунок ехопозитивних включень неправильної форми розмірами від 2 до 6 мм – ендометріоїдних гетеротопій, а допплерометричним маркером – наявність додаткового зубця А. Усі хворі були обстежені відповідно до діючих клінічних протоколів (накази МОЗ України від 15. 12. 2003 №582 і від 31. 12. 2004 № 676). Жінки були розподілені на дві групи у залежності від медикаментозної терапії. До першої (основна) групи віднесли 32 пацієнтки, які приймали прогестаген четвертого покоління, який містить 2 мг дієногесту у дозі 1 мг два рази на добу в безперервному режимі протягом 24 тижнів. Друга група (контрольна) була представлена 29 жінками, які протягом одинакового з основною групою терміну отримували прогестерон у дозі 50 мг сублінгвально тричі на добу.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводилась за допомогою параметричних критеріїв Стьюдента. Проводились розрахунки середньої арифметичної, стандартного відхилення, коефіцієнта вірогідності за загальноприйнятими формулами. При визначенні ступеня імовірності припускалась точність 95,0%. Порівняння кількісних результатів у вибірках проводилося за допомогою двовибіркового t-тесту Стьюдента для різнодисперсних вибірок після перевірки гіпотези про розподіл даних у вибірках за нормальним законом. Визначали такі основні статистичні величини: M – середнє арифметичне; m – стандартну похибку середнього арифметичного; t – критерій Стьюдента; P – показник достовірності різниці між середніми величинами (відмінність між величинами вважали достовірною при значенні $P \leq 0,05$). Для вивчення ефективності кожної методики комплексного лікування використано ліцензійне програмне забезпечення

операційних систем Linux та Windows із застосуванням програмних пакетів математичної обробки Derive та стандартного забезпечення Microsoft Office та Libre Office / Open Office Org (pro Linux), за допомогою комп'ютерних програм «LibreOffice Calc», та «Statistica 6. 0». Дослідження проведені відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої у 2002 році, директив Національного Комітету з етики наукових досліджень. Від усіх учасниць отримано інформаційну згоду та вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

**Результати та обговорення.** Основна та контрольна групи були однорідними щодо віку, масо-ростових даних, характеру менструацій та менструального циклу, вираженості клінічних симптомів і тривалості захворювання. Середній вік пацієнток становив 32±0,3 року. Первинна неплідність відмічалась у 12 (37,5%) пацієнток основної та 10 (34,5%) контрольної групи. Вторинна неплідність стверджена відповідно у 11 (34,4%) та 9 (31%) хворих. При вивченні больового синдрому констатували наявність альгоменореї, диспареунії та болю у ділянці таза, не пов'язаного з менструацією та статевим актом. Перед початком лікування оцінка за системою візуальної аналогової шкали (ВАШ) становила 60,2 (±21,1) мм для хворих, які приймали дієногест та 58,4 (±20,3) мм для пацієнток, які отримували прогестерон. Прийом обох препаратів призводив до суттєвого зменшення болю за системою ВАШ. Внаслідок проведеного лікування значення ВАШ зменшилося до 16,7(±20,0) мм у групі жінок, які приймали прогестаген четвертого покоління, який містить 2 мг дієногесту; до 12,8 (±15,2) мм – у пацієнток, які лікувалися прогестероном, $p < 0,05$. Абсолютне зниження показників за системою ВАШ становило 47,4 (±24,1) мм в основні групі, та 38,1(±23,2) мм у контрольній групі. Суттєве зменшення болю через 24 тижні терапії відзначили 93,8% жінок, які приймали дієногест, $p < 0,05$. Під час ультразвукового дослідження, яке проводилося після гормональної терапії, спостерігалося зменшення розмірів матки у 27 (84,4%) пацієнток основної і 29 (72,4%) контрольної групи. Основними побічними ефектами терапії були

мажучі кров'янисті виділення, які відзначалися в перші три місяці прийому препаратів у 5(15,6%) жінок, які приймали дієногест, у 8 (27,6%) пацієнток, які отримували прогестерон. Біль голови спостерігався у 32 (18,7%) хворих основної та 8 (27,6%) – контрольної групи. Проте ні в однієї пацієнтки це не стало причиною відмови від продовження лікування.

**Висновки.** Вважаємо доцільнішим застосування прогестагену четвертого покоління, який містить 2 мг дієногесту, у порівнянні з прогестероном щодо лікування аденоміозу в пацієнток репродуктивного віку, що детермінується дещо вищою ефективністю та незначною кількістю побічних ефектів. Вибір засобів гормональної терапії генітального ендометріозу згідно з принципами доказової медицини потребує індивідуалізації, враховуючи клінічні прояви, ступінь поширеності процесу, преморбідний фон, ефективність і характер побічних ефектів. Медико-соціальне значення проблеми (генітальний ендометріоз) є однією з провідних причин зниження якості життя та порушення фертильності жіночого населення, вимагає подальшого дослідження щодо підвищення ефективності консервативного лікування.

## Література

1. Айламазян Э. К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей / Э. К. Айламазян, С. А. Сельков, М. И. Ярмолинская. – Спб., 2013 с.
2. Баскаков В. П. Эндометриоидная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. В. Кира. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2008. – 452 с.
3. Вдовиченко Ю. П. Інформаційний лист МОЗ України про нововведення в системі охорони здоров'я № 331. Лікування ендометріозу / Ю. П. Вдовиченко, Н. Я. Жилка, І. І. Шевчук – К., 2012. – 8 с.
4. Вовк И. Б., Петербургская В. Ф. Гормональная терапия различных нарушений менструальной функции у женщин репродуктивного периода: Метод. Рекоменд. / И. Б. Вовк, В. Ф. Петербургская // К., 2001. – 16 с.

5. Ищенко А. И. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза / А. И. Ищенко, Е. Н. Жуманова, А. А. Ищенко [и др.] // Акушерство, гинекология ирепродукция. – 2013. – №3. – С. 30-34.
6. Прилепская В. Н. Различные аспекты применения нового низкодозированого контрацептива Жаннин / В. Н. Прилепская, Л. И. Острейкова, С. И. Роговская и др. // Гинекология. – 2005. – Т. 5, № 2. – С. 54-56.
7. Anderson F. D. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive / F. D. Anderson, H. Hait // Contraception. – 2003. – Vol. 68. – P. 125-128.
8. Guo S. W. Emerging drugs for endometriosis / Guo S. W. // Expert Opin Emerg Drugs. – 2008. – Vol. 13(4). – P. 547-571.
9. Jarlot C., Anglade E., Paillocher N. et al. MR imaging features of deep pelvic endometriosis: correlation with laparoscopy / J Radiol. – 2008. – Vol. 89. – P. 1745-1754.
10. Mueck A. O. The long road to a contraceptive pill with estradiol. / A. O. Mueck // Gynaecol. Forum. – 2009. – 14(2). – P. 3-4
11. Vercelini P. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach / P. Vercelini, E. Somlgliana, P. Vigano et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2009. – 25. – P. 1-5.