

Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза

Н. В. Артымук¹, О. А. Тачкова¹, Л. Н. Данилова²

¹ Кемеровская государственная медицинская академия

² Кемеровский областной клинический перинатальный центр имени Л. А. Решетовой

Цель обзора: представить современные сведения о возможностях медикаментозного контроля эндометриоза.

Основные положения. Результаты доступных в настоящее время контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний, препаратами первой линии у пациенток с болевым синдромом, обусловленным эндометриозом, по-прежнему остаются комбинированные оральные контрацептивы. Прогестины представляют разумную, приемлемую альтернативу.

Заключение. Пероральное применение диеногеста в дозе 2 мг/сут как при консервативной терапии, так и после проведенного хирургического вмешательства является безопасным и эффективным методом лечения пациенток с эндометриозом в соответствии с зарегистрированными в Российской Федерации показаниями.

Ключевые слова: эндометриоз, медикаментозная терапия, диеногест.

Medication Control of Endometriosis: Current Options

N. V. Artyuk¹, O. A. Tachkova¹, L. N. Danilova²

¹ Kemerovo State Medical Academy

² L. A. Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center

Objective of the Review: To describe current methods to control endometriosis through medication therapy.

Key Points: Available data obtained from controlled clinical studies suggest that, despite the absence of approved indications, continuous treatment with combined oral contraceptives remains the first-line therapy for patients who suffer from pain caused by endometriosis. Progestins are a reasonable and acceptable alternative.

Conclusion: Oral dienogest 2 mg/day both as a conservative treatment and after surgery is a safe and effective therapeutic option for patients with endometriosis; in the Russian Federation, these uses are approved indication for dienogest.

Keywords: endometriosis, medication therapy, dienogest.

Эндометриоз является хроническим эстрогензависимым заболеванием, которое поражает около 10% женщин репродуктивного возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 25–30 лет [13, 23, 32, 35, 38, 48].

Эндометриозидные очаги могут разрастаться вне матки, в том числе в яичниках и других органах малого таза. Эти повреждения вызывают хроническую воспалительную реакцию, которая может привести к образованию рубцовой ткани и спаек [19]. У каждой четвертой женщины с эндометриозом наблюдаются симптомы дисменореи, предменструальная боль, диспареуния и хроническая усталость [7, 42]. Эндометриоз может нарушать функцию кишечника или мочевого пузыря, до 50% женщин с данным заболеванием страдают бесплодием [17, 45].

Тем не менее клинические проявления эндометриоза могут варьировать в широких пределах, многие женщины с эндометриозом могут не иметь никаких симптомов болезни [14]. Не установлено четкой взаимосвязи между степенью эндометриозидных поражений и симптомами [18].

Исследования качества жизни у пациенток с эндометриозом показывают, что проявления заболевания влияют на многие аспекты жизни женщины, в том числе на работу, получение образования, социальные взаимоотношения [16]. При усугублении клиники эндометриоза отмечается снижение качества жизни. Установлено, что у женщин, страдающих

эндометриозом, производительность труда снижена на 38%, что объясняется прежде всего уменьшением эффективности работы при наличии синдрома тазовой боли [33].

В исследовании R. P. Sepulcri и соавт. (2009) показано, что 87% женщин с эндометриозом страдают депрессивными симптомами, 88% из них — тревогой. Тяжесть симптомов тревожности коррелирует с интенсивностью боли [41].

Эндометриоз сегодня представляет собой значительное экономическое бремя для семьи и общества. Задержка в диагностике, высокая частота госпитализаций, необходимость хирургических процедур, случаи сопутствующих заболеваний делают эндометриоз более дорогостоящей проблемой общественного здоровья, чем другие хронические заболевания, такие как мигрень, болезнь Крона и т. д. [29].

В настоящее время однозначный подход к лечению эндометриоза отсутствует [39]. По мнению Американского общества репродуктивной медицины, эндометриоз должен рассматриваться как хроническая болезнь, требующая пожизненного плана лечения с целью максимально использовать медикаментозные методы и избежать повторных хирургических вмешательств [36]. Хирургическое вмешательство включает абляцию эндометриозидных поражений, удаление эндометриозидных кист, разделение спаек, что может уменьшить боль и восстановить фертильность. Однако даже хорошо выполненный оперативный этап не дает полного изле-

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов». 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: artymuk@gmail.com

Данилова Лариса Николаевна — заведующая гинекологическим отделением ГБУЗ КО «ОКПЦ им. Л. А. Решетовой». 650056, г. Кемерово, пр-т Октябрьский, д. 22. E-mail: artymuk@gmail.com

Тачкова Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: artymuk@gmail.com

чения: без медикаментозной терапии частота рецидивов достигает 40–50% в течение 5 лет. Применение лекарственных препаратов уменьшает риск рецидива [39]. Поэтому в настоящее время не вызывает сомнений необходимость комплексного подхода к лечению больных эндометриозом. Двухэтапная схема (деструкция очагов эндометриоза с последующей медикаментозной терапией) является патогенетически оправданной. Результаты исследования М. И. Ярмолинской (2009) показали, что после лапароскопической коагуляции очагов эндометриоза у 42,9% женщин с овариальной недостаточностью происходит восстановление овуляторного менструального цикла, однако без гормональной терапии через 1–1,5 года у 56,3% из них вновь отмечается овариальная недостаточность [3].

Анализ литературных данных о современных способах терапии эндометриоза свидетельствует о том, что существующие методы далеки от совершенства и не обеспечивают достижения стойких клинических эффектов и научно доказанных положительных результатов. Разработка новых методов лечения эндометриоза возможна только с учетом патогенетических вариантов течения заболевания [2]. При эндометриозе используется широкий спектр гормональных препаратов: гестагены, антигонадотропины, агонисты ГнРГ (аГнРГ). Однако эффективность его лечения не всегда предсказуема. Между тем хорошо известно, что своевременное назначение адекватной терапии позволяет значительно улучшить качество жизни и сохранить репродуктивную функцию пациенток. В последние годы установлено, что результативность лечения эндометриоза может определяться также генетическими факторами, в частности функциональным состоянием генов, контролирующих активность ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и лекарственных препаратов [2].

В последнее время для лечения эндометриозной болезни наиболее широко применяются аГнРГ [9]. По мнению некоторых авторов, сочетанное применение аГнРГ с противовоспалительным иммуномодулятором из группы гидрофталатов при наружном генитальном эндометриозе характеризуется большим снижением уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови, чем монотерапия аГнРГ [2]. Однако из-за выраженных эстрогендефицитных побочных эффектов (приливы, сухость во влагалище, остеопороз и др.) применение аГнРГ ограничено. Актуальным является поиск новых препаратов для лечения эндометриоза, которые не имели бы выраженных побочных эффектов [10].

В работе К. Chwalisz и соавт. (2005) показана эффективность применения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов для лечения эндометриоза [10].

В настоящее время для лечения тазовой боли, обусловленной эндометриозом, широко применяются НПВП. Проведены исследования, показавшие их эффективность, однако многие авторы не считают эти исследования убедительными [5, 39], НПВП невозможно применять длительно. В единичных работах изучена эффективность электроакупунктуры для купирования болевого синдрома при эндометриозе [50].

Большие перспективы, по мнению некоторых авторов, связаны с применением ингибиторов ароматазы у пациенток с эндометриозом, не реагирующих на рутинное гормональное лечение [31], но и при использовании этих препаратов возможны неприятные для женщин побочные эффекты. Кроме того, в Российской Федерации ингибиторы ароматазы в настоящее время не имеют зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза.

По данным Г. Д. Погосян (2009), применение антагонистов ГнРГ существенно уменьшает частоту дисменореи средней и тяжелой степени. С точки зрения автора, антагонист ГнРГ цетрореликс является препаратом выбора ввиду его наиболее высокой результативности при тазовых болях и диспареунии, в то время как аГнРГ (бусерелин) предпочтителен при лечении бесплодия у женщин с эндометриозом [1].

Существуют исследования, посвященные применению антигестагена мифепристона при эндометриозе. Показано, что мифепристон и аГнРГ гозерелин (Золадекс) сходны по клинической эффективности в составе комбинированной терапии наружного генитального эндометриоза. Однако частота и тяжесть побочных эффектов при лечении аГнРГ (50%) в 2 раза выше, чем при применении антигестагена (29%) [2].

В большом количестве исследований изучена эффективность применения КОК у пациенток с эндометриозом [12, 39, 40, 47, 49]. В последний систематический обзор L. Wu и соавт. (2013) включены 15 исследований с участием женщин после консервативного и хирургического лечения эндометриоза (1850 пациенток). У получавших после хирургического лечения терапию КОК частота ремиссии была значительно выше (OR = 2,55; 95%-й ДИ: 1,68 (3,86); $p < 0,00001$), а частота рецидивов — ниже (OR = 0,31; 95%-й ДИ: 0,22 (0,45); $p < 0,00001$). Не установлено статистически значимых различий в частоте наступления беременности у женщин с бесплодием между группой пациенток, применявших КОК, и группой женщин, получавших только хирургическое лечение или другие гормональные препараты. У женщин, которые применяли КОК, гестринон, мифепристон или аГнРГ, отсутствовали статистически значимые различия в частоте рецидивов эндометриоза. Пациентки, получавшие КОК, имели меньше побочных эффектов по сравнению с теми, кто использовал другие гормональные препараты [49].

Ранее другими авторами также указывалось, что медикаментозное лечение при эндометриозе не улучшает фертильность [26, 37]. Таким образом, результаты доступных на сегодняшний день контролируемых исследований показали, что препаратами первой линии у пациенток с болевым синдромом, обусловленным эндометриозом, по-прежнему являются КОК, используемые непрерывно. КОК широко применяются для лечения симптомов эндометриоза, хотя в большинстве стран это показание для них не одобрено из-за отсутствия качественных клинических испытаний. По той же причине практические руководства могут предложить ограниченное число схем применения КОК при эндометриозе. Клинический опыт показывает, что КОК могут быть использованы у многих женщин для долгосрочной терапии эндометриоза. Но общая проблема долгосрочных непрерывных схем применения КОК — прорывные маточные кровотечения. Решением этой проблемы, вероятно, является периодическая их отмена [39].

Прогестины с пероральным и парентеральным путями введения, а также имплантаты используются в лечении эндометриоза на протяжении десятилетий [39].

Большое количество качественных исследований посвящено изучению эффективности левоноргестрелвысвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) при лечении эндометриоза [8, 15, 20, 24, 27]. В настоящее время доказано, что введение ЛНГ-ВМС уменьшает боль, обусловленную эндометриозом [8, 20, 24, 27]. Введение ЛНГ-ВМС при ректовагинальном эндометриозе уменьшает болевой синдром и размеры повреждений ректовагинальной перегородки [15]. ЛНГ-ВМС также не имеет зарегистрированного показания для лечения эндометриоза, хотя входит в первую

линию терапии в большинстве международных клинических рекомендаций по ведению женщин с эндометриозом после оперативного лечения.

Однако для многих препаратов этой группы не доказана эффективность в контролируемых клинических испытаниях. Прогестины, одобренные для лечения эндометриоза в разных странах, различаются. Ярким примером является медроксипрогестерона ацетат (Депо-SubQ Провера 104™, компания Pfizer, Нью-Йорк), который утвержден в последнее время Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration) США для лечения эндометриоза. В Европе этот препарат внесен в черный список в связи с возможностью потери костной ткани [39].

У многих женщин непрерывное применение прогестинов эффективно для лечения боли и других симптомов эндометриоза. Тем не менее некоторые прогестины приводят к положительному результату при эндометриозе только при высоких дозах, а это может увеличить вероятность побочных эффектов, таких как нарастание веса и андрогенные проявления, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Диеногест (Визанна) представляет собой синтетический оральный прогестаген с уникальными фармакологическими свойствами для лечения эндометриоза. Структурная формула диеногеста в сравнении с прогестероном представлена на рисунке.

Фармакологически диеногест представляет собой комбинацию преимуществ 19-норпрогестинов и препаратов прогестерона. Связывание диеногеста с эстрогенными, глюкокортикоидными, минералокортикоидными рецепторами незначительно. В отличие от других 19-норпрогестинов, он не проявляет андрогенных эффектов и скорее обладает антиандрогенными свойствами, типичными для дериватов прогестерона, которые связаны с минимальными изменениями в липидном и углеводном обмене. Диеногест почти полностью абсорбируется и обладает высокой биодоступностью при пероральном применении, сходной с таковой у других 19-норпрогестинов. Относительно короткий период полураспада (10 часов) означает отсутствие риска аккумуляции при введении повторных доз. Более 85% дозы диеногеста, полученного перорально, выводится с мочой в течение 24 часов [39].

Диеногест подавляет эндометриоидные очаги путем влияния на различные биологические механизмы. Он умеренно подавляет секрецию гонадотропинов, что приводит к незначительному снижению продукции эстрадиола. При постоянном применении диеногест оказывает гипоэстрогенное и гиперпрогестагенное локальное эндокринное воздействие, приводящее к децидуализации эндометриальной ткани с последующей атрофией эндометрия. В экспериментальной модели эндометриоза диеногест демонстрирует антипролиферативный, противовоспалительный и антиангиогенный эффекты [39]. В настоящее время доказано, что он снижает

пролиферацию, экспрессию ароматазы и ангиогенез и повышает апоптоз при эндометриозе [30].

Экспериментальное исследование, проведенное в Японии, показало, что индукция декорина диеногестом, вероятно, играет ключевую роль в подавлении эндометриоза благодаря антипролиферативному эффекту и остановке клеточного цикла продукцией p21 человеческих эктопических и эутопических эндометриальных клеток [34].

Диеногест хорошо изучен в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и одобрен для монотерапии эндометриоза в Европе, Японии, Австралии и Сингапуре. Он имеет умеренное сродство к рецепторам прогестерона и в дозе 2 мг/сут только незначительно подавляет уровень эстрадиола [39]. Лечение диеногестом хорошо переносится: в 80% случаев против 58% при использовании норэтиндрона ацетата [46].

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях доказана эффективность диеногеста в купировании тазовых болей у женщин с подтвержденным эндометриозом [28].

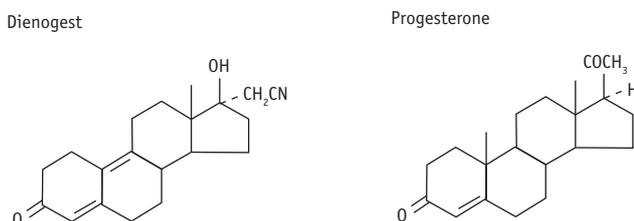
В 24-недельном рандомизированном исследовании T. Strowitzki и соавт. (2010, 2012) показано, что диеногест так же эффективен в отношении облегчения болей, обусловленных эндометриозом, как агНРГ лейпролида ацетат [43, 44]. В проспективном многоцентровом исследовании M. Cosson и соавт. (2002), где проводилось сравнение с трипторелином, доказана сходная эффективность диеногеста в лечении эндометриоза после лапароскопической хирургии при значительно меньших побочных эффектах [11].

Эффективность и безопасность диеногеста подтверждены во время длительного лечения (в течение 52 месяцев). Диеногест, как правило, хорошо переносился и не считался связанным с клинически значимыми андрогенными эффектами. При его использовании отмечалось значительно меньше гипоэстрогенных эффектов, чем при применении агНРГ [39].

Диеногест в дозе 20 мг/сут не оказывает клинически значимого действия на функции надпочечников и щитовидной железы, электролитный баланс, гемопоэз, липидный обмен, ферменты печени, уровни глюкозы и инсулина. Ни в одном случае не зарегистрированы менопаузальные или нежелательные андрогензависимые эффекты. Показано, что применение диеногеста связано с увеличением количества аномальных маточных кровотечений, но это в целом хорошо переносится пациентками, частота и интенсивность кровотечений со временем снижаются. После прекращения лечения диеногестом менструальный цикл, как правило, восстанавливается. Таким образом, пероральное применение диеногеста является эффективным, хорошо переносимым вариантом долгосрочной терапии эндометриоза [39]. Определенные ограничения при этом могут быть обусловлены его контрацептивными свойствами и стоимостью [6].

В исследовании J. Kitawaki и соавт. (2011) 38 женщин с эндометриозом получали лечение агНРГ в течение 4–6 месяцев с последующим назначением диеногеста в дозе 1 мг/сут на протяжении 12 месяцев. При этом доза диеногеста повышалась до 1,5 или 2 мг/сут, когда возникало неконтролируемое маточное кровотечение (у 33 женщин). Еще 33 женщины получали лечение только диеногестом в дозе 2 мг/сут в течение 12 месяцев. Уменьшение болевого синдрома было значительным в обеих группах и не имело значимых различий. Показано, что при приеме 1 мг диеногеста в сутки сохраняется как минимум в течение 12 месяцев эффект агонистов в отношении облегчения тазовой боли, обусловлен-

Рис. Структурная формула диеногеста в сравнении с прогестероном



ной эндометриозом, и уменьшается количество нерегулярных маточных кровотечений, которые случаются в начале приема диеногеста [22]. Ранее J. Kitawaki и соавт. (2008) показали эффективность низких доз даназола и оральных контрацептивов в сохранении эффекта агонистов в отношении ассоциированных с эндометриозом тазовых болей [21].

В литературе представлено описание эффективного лечения глубокого инфильтративного эндометриоза у 38-летней женщины путем назначения диеногеста в дозе 2 мг/сут в течение 16 месяцев. Исходно у пациентки был эндометриодный узел мочевого пузыря размером 3,3 см, подтвержденный при цистоскопии, и имелось образование в заднем своде влагалища размером 2,6 см. Женщина страдала гематурией, дизурией, дисменореей. После проведенного лечения образования значительно (более чем на 50%) уменьшились, а симптомы были купированы. Таким образом, диеногест может быть вариантом медикаментозного лечения молодых женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом, особенно в случае отказа от хирургического лечения [4].

U. Leone Roberti Maggiore и соавт. (2014) описан случай успешного лечения диеногестом 32-летней пациентки с эндометриозом мочевого пузыря и недержанием мочи [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом того, что каждой пациентке с эндометриозом требуется выработка индивидуального плана ведения с планированием хирургического вмешательства (при необходимости) и медикаментозного лечения, обладающего максимальной эффективностью, незначительными побочными эффектами и сохраняющего возможность реализовать репродуктивную функцию, необходимо очень тщательно выбирать препараты для терапии эндометриоза. Современные препараты

обладают разной степенью эффективности и безопасности, но большинство из них невозможно применять длительно, поэтому следует оценивать соотношение рисков и пользы выбранного класса лекарственных средств.

Результаты доступных на сегодняшний день контролируемых исследований показывают, что препаратами первой линии у пациенток с болевым синдромом, обусловленным эндометриозом, по-прежнему являются комбинированные оральные контрацептивы, используемые непрерывно. Прогестины представляют разумную, приемлемую альтернативу и также относятся к терапии первой линии. У женщин с ректовагинальным и колоректальным эндометриозом следует отдавать предпочтение норэтистерона ацетату в низкой дозе. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) обладают высокой эффективностью, но лекарственные средства этой группы целесообразно рассматривать в качестве терапии второй линии по причине их значительных побочных эффектов. Нестероидные противовоспалительные препараты широко используются, однако доказательства их эффективности в облегчении тазовой боли, связанной с эндометриозом, неубедительны. Такие средства, как антагонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы, иммуномодуляторы, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, видимо, очень перспективны, но на данном этапе нет достаточных доказательств, чтобы поддержать их внедрение в повседневную клиническую практику [51].

Таким образом, в настоящее время безопасным и эффективным методом первой линии у пациенток с эндометриозом с зарегистрированными в Российской Федерации показаниями является пероральное назначение диеногеста в дозе 2 мг/сут как при консервативной терапии, так и после проведенного хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Позосян Г. Д. Гормональная реабилитация больных эндометриозом яичников после хирургического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 26 с.
2. Шорохова М. А. Клинико-патогенетическое обоснование применения антигестагена в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
3. Ярмолинская М. И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2009. 349 с.
4. Agarwal S., Fraser M. A., Chen I., Singh S. S. Dienogest for the treatment of deep endometriosis: case report and literature review // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015. Vol. 41. N 2. P. 309–313.
5. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Apr. 15 (2): CD004753.
6. Bizzarri N., Remorgida V., Leone Roberti Maggiore U., Scala C. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. N 13. P. 1889–1902.
7. Bourdel N., Alves J., Pickering G., Ramilo I. et al. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. N 1. P. 136–152.
8. Brown J., Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Mar. 10 (3): CD009590.
9. Brown J., Pan A., Hart R. J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Dec. 8 (12): CD008475.
10. Chwalisz K., Perez M. C., Demanno D., Winkel C. et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis // *Endocr. Rev.* 2005. Vol. 26. N 3. P. 423–438.
11. Cosson M., Querleu D., Donnez J., Madelenat P. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. N 4. P. 684–692.
12. Davis L., Kennedy S. S., Moore J., Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Jul. 18 (3): CD001019.
13. Eskenazi B., Warner M. L. Epidemiology of endometriosis // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1997. Vol. 24. N 2. P. 235–258.
14. Fagervold B., Jenssen M., Hummelshoj L., Moen M. H. Life after a diagnosis with endometriosis — a 15 years follow-up study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009. Vol. 88. N 8. P. 914–919.
15. Fedele L., Bianchi S., Zanonato G., Portuese A. et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. N 3. P. 485–488.
16. Fourquet J., Gao X., Zavala D., Orengo J. C. et al. Patients report on how endometriosis affects health, work, and daily life // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. N 7. P. 2424–2428.
17. Holoch K. J., Lessey B. A. Endometriosis and infertility // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 53. N 2. P. 429–438.
18. Huntington A., Gilmour J. A. A life shaped by pain: women and endometriosis // *J. Clin. Nurs.* 2005. Vol. 14. N 9. P. 1124–1132.
19. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., D'Hooghe T. et al.; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. N 10. P. 2698–2704.
20. Kim M. L., Seong S. J. Clinical applications of levonorgestrel-releasing intrauterine system to gynecologic diseases // *Obstet. Gynecol. Sci.* 2013. Vol. 56. N 2. P. 67–75.
21. Kitawaki J., Ishihara H., Kiyomizu M., Honjo H. Maintenance therapy involving a tapering dose of danazol or mid/low doses of oral contraceptive aftergonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. N 6. P. 1831–1835.

22. Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment forendometriosis-associated pelvic pain // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 157. N 2. P. 212–216.
23. Kvaskoff M., Mu F., Terry K. L., Harris H. R. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. N 4. P. 500–516.
24. Lan S., Ling L., Jianhong Z., Xijing J. et al. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis // *J. Int. Med. Res.* 2013. Vol. 41. N 3. P. 548–558.
25. Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S., Salvatore S. Urinary incontinence and bladder endometriosis: conservative management // *Int. Urogynecol. J.* 2015. Vol. 26. N 1. P. 159–162.
26. Lessey B. A. Medical management of endometriosis and infertility // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. N 6. P. 1089–1096.
27. Lockhat F. B., Emembolu J. O., Konje J. C. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. N 3. P. 789–793.
28. McCormack P. L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis // *Drugs.* 2010. Vol. 70. N 16. P. 2073–2088.
29. Mirkin D., Murphy-Barron C., Iwasaki K. Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis // *J. Manag. Care Pharm.* 2007. Vol. 13. N 3. P. 262–272.
30. Miyashita M., Koga K., Takamura M., Izumi G. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 9. P. 644–648.
31. Muñoz-Hernando L., Muñoz-Gonzalez J. L., Marqueta-Marques L., Alvarez-Conejo C. et al. Endometriosis: alternative methods of medical treatment // *Int. J. Womens Health.* 2015. N 7. P. 595–603.
32. Nasir L., Bope E. T. Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis // *J. Am. Board Fam. Pract.* 2004. Vol. 17 (Suppl.). P. S43–47.
33. Nnoaham K. E., Sivananthan S., Hummelshoj L. et al. Global study of women's health: A multi-centre study of the global impact of endometriosis // *Human Reproduction.* 2010. Vol. 25 (Suppl. 1). P. i9–11.
34. Ono Y. J., Terai Y., Tanabe A., Hayashi A. et al. Decorin induced by progesterone plays a crucial role in suppressing endometriosis // *J. Endocrinol.* 2014. Vol. 223. N 2. P. 203–216.
35. Pluchino N., Freschi L., Wenger J. M., Streuli I. M. Innovations in classical hormonal targets for endometriosis // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015. Dec. 8.
36. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. N 5 (Suppl.). P. S260–269.
37. Pritts E. A., Taylor R. N. An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2003. Vol. 32. N 3. P. 653–667.
38. Rogers P. A., DHooghe T. M., Fazleabas A., Gargett C. E. et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop // *Reprod. Sci.* 2009. Vol. 16. N 4. P. 335–346.
39. Schindler A. E. Dienogest in long-term treatment of endometriosis // *Int. J. Womens Health.* 2011. N 3. P. 175–184.
40. Schindler A. E. Non-contraceptive benefits of hormonal contraceptives // *Minerva Ginecol.* 2010. Vol. 62. N 4. P. 319–329.
41. Sepulcri R. de P., do Amaral V. F. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 142. N 1. P. 53–56.
42. Sinaii N., Plumb K., Cotton L., Lambert A. et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. N 3. P. 538–545.
43. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T. et al. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012. Vol. 117. N 3. P. 228–233.
44. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. N 3. P. 633–641.
45. Tremellen K., Thalluri V. Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. N 6. P. 1498–1499.
46. Vercellini P., Bracco B., Mosconi P., Roberto A. et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study // *Fertil. Steril.* 2015. Dec. 8, pii: S0015-0282(15)02092-0.
47. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D., Somigliana E. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. N 2. P. 159–170.
48. Vitonis A. F., Vincent K., Rahmioglu N., Fassbender A. et al.; WERF EPHeC Working Group. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: II. Clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102. N 5. P. 1223–1232.
49. Wu L., Wu Q., Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis // *Gynecol. Endocrinol.* 2013. Vol. 29. N 10. P. 883–890.
50. Zhang X., Li W. Efficacy on endometriosis treated with electroacupuncture // *Zhongguo Zhen Jiu.* 2015. Vol. 35. N 4. P. 323–326.
51. Zito G., Luppi S., Giolo E., Martinelli M. et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain // *Biomed. Res. Int.* 2014. N 2014. Art. ID: 191967. ■

Библиографическая ссылка:

Артымук Н. В., Тачкова О. А., Данилова Л. Н. Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза // *Доктор.Ру. Гинекология.* 2015. № 11 (112). С. 39–44.