

Синдром полікістозних яєчників та ендометріоз

О. А. Ночвіна

Кафедра акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Резюме

Нині достеменно не відомо, які саме фактори викликають ендометріоз та синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Існує багато теорій розвитку цих патологічних станів, втім єдиного консенсусу в питаннях їх появи ще й досі не досягнуто. Обидва захворювання можуть бути непередбачуваними у своїх проявах. Сучасні погляди щодо етіології ендометріозу та СПКЯ спрямовані на те, що існує зв'язок між цими станами та генетичними й епігенетичними механізмами. СПКЯ та ендометріоз за рівнем тестостерону до, під час і після вагітності можна розглядати, як обернено коморбідні, тобто протилежні стани, що не можуть існувати разом, проте досить часто спостерігається їх одночасна наявність. Тож, розуміння диференційних критеріїв поміж ними є надзвичайно важливим, оскільки це може обумовити абсолютно різні плани лікування, спостереження та профілактики. Наразі засобом вибору при ендометріозі та СПКЯ є універсальний препарат Савіс придатний для тривалого безпечного застосування, особливо у випадках, коли протипоказані естрогени.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, СПКЯ, ендометріоз, генетика, епігенетика, прогестерон, Савіс, діногест.

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND ENDOMETRIOSIS

О. А. Nochvina

Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pyrogov

Summary

The causes of endometriosis and PCOS are still not clear. There are many theories about the origin of endometriosis and PCOS, but there is no consensus. Both diseases can be unpredictable in their manifestations. It is believed that there is a connection between these conditions and genetic, epigenetic mechanisms. PCOS and endometriosis, depending to the level of testosterone before, during and after pregnancy, can be considered as inversely comorbid, so they cannot exist together, but the simultaneous existence of these two conditions is often observed. Therefore, understanding the differential criteria between them is important, as this can lead to completely different treatment, follow-up, and prevention plans. Now, the drug of choice for endometriosis and PCOS is Sawis, which is universal for long-term safe treatment, especially in cases where estrogens are contraindicated.

Key words: polycystic ovary syndrome, PCOS, endometriosis, genetics, epigenetics, progesterone, Sawis, dienogest.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) і ендометріоз мають багато спільного в контексті хронічних захворювань жінок репродуктивного віку. На ранніх етапах розвитку цих патологічних станів їх можна сплутати, особливо, коли відсутні ознаки гіперандрогенії, чіткі ультразвукові критерії і наявні незначні порушення менструального циклу. При цих двох станах діагностика може зайняти більше 5–10 років. Знати диференційні критерії поміж ендометріозом і СПКЯ дуже важливо, оскільки це визначає абсолютно різні плани лікування та спостереження. Окрім того варто пам'ятати, що обидва захворювання можуть бути непередбачуваними у своїх проявах.

Нині достеменно не відомо, які саме фактори викликають ендометріоз та синдром полікістозних яєчників. Існує багато теорій розвитку цих патологічних станів й наразі визнають їх багатофакторну природу внаслідок комбінованого впливу анатомічних, гормональних, імунологічних та екологічних чинників. Однак новітні дані все більше підтверджують зв'язок між цими станами та генетичними й епігенетичними факторами [1, 2]. Популяції різняться за варіацією генів, умовами навколишнього середовища, ризиками та симптомами захворювань [3, 4]. Така мінливість пов'язана з адаптацією та дезадаптацією, що проявляються у вигляді певної частоти хвороб у популяції. Очікується збільшення ризику захворювань в популяції у випадках, коли певна кількість людей нещодавно перемістилися з одного середовища в інше або зазнали швидких змін довкілля, невідповідності між довкіллям фенотипами і варіаціями генів [5, 6].

Нові дані підтверджують зв'язок СПКЯ й ендометріозу зі змінами внутрішнього середовища під час внутрішньоутробного розвитку [7, 8]. Ризик СПКЯ значною мірою передається з покоління в покоління: доньки жінок із СПКЯ наражаються на підвищений ризик цього захворювання (приблизно 50 %) через значну спадковість і вищий пренатальний рівень тестостерону на фоні дії інших чинників навколишнього середовища [9, 10].



ЕНДОМЕТРІОЗ?!
ТАЗОВИЙ БІЛЬ?!
РЯСНІ МЕНСТРУАЛЬНІ
КРОВОТЕЧІ?!

ЖИТТЯ
НАПОВНИЛОСЯ
ПРИЄМНИМИ
БАРВАМИ



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу CABIC (SAWIS)

Склад: діюча речовина: діногест; 1 таблетка містить діногесту 2 мг; допоміжні речовини: магнію стеарат, тальк, кросповідон (тип А), повідон К-25, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, лактози моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору, круглі, плоскі таблетки, з фаскою і гравіюванням «G/93» з одного боку, «RG» — з іншого. Діаметр 7 мм.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевих органів.

Прогестогени. Код АТХ G03D B08.

Клінічні характеристики

Показання. Лікування ендометріозу.

Протипоказання. Препарат Савіс не слід застосовувати у разі наявності будь-якого із нижчезазначених станів або захворювань. Ця інформація частково отримана на підставі застосування інших препаратів, що містять тільки прогестоген. Якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування препарату Савіс, прийом препарату слід негайно припинити: венозна тромбоемболія в активній формі; артеріальні або кардіоваскулярні захворювання нині або в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця); цукровий діабет з ураженням судин; тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми; 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-якої з допоміжних речовин препарату (див. розділ «Склад»).

Особливості застосування

Застосування у період вагітності або годування груддю. **Вагітність.** Савіс не рекомендується застосовувати вагітним жінкам, тому що немає потреби лікувати ендометріоз у період вагітності. **Період годування груддю.** Лікування препаратом Савіс у період годування груддю не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не спостерігали впливу на здатність керувати автотранспортом та управляти механізмами у пацієнтів, які приймали препарати, що містять діногест.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування. Для перорального застосування.

Дозування. Приймати по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, при необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчаться, необхідно починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Досвід лікування препаратом Савіс пацієнок з ендометріозом довше 15 місяців відсутній. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Савіс. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод).

Пропуск прийому таблеток. У випадку пропуску прийому таблеток, блювання та/або діареї (які мали місце протягом 3-4 годин після прийому таблеток), ефективність препарату Савіс може зменшитися. У разі пропуску прийому однієї або кількох таблеток, слід прийняти одну таблетку, як тільки жінка згадає про це, а наступну приймати у звичайний час. Аналогічно, таблетку, що не всмокталася через блювання або діарею, слід замінити на іншу таблетку.

Застосування у особливих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Немає відповідних показань для застосування препарату Савіс пацієнткам цієї групи.

Печінкова недостатність. Препарат протипоказаний пацієнткам із тяжким захворюванням печінки нині або в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. Немає жодних даних, що свідчать про потребу в корекції дози для пацієнок з нирковою недостатністю.

Побічні реакції

Побічні реакції описано згідно з MedDRA. Побічні реакції найчастіше розвиваються протягом перших місяців застосування препарату і зникають у процесі лікування. Можуть спостерігатися зміни характеру кровотеч, такі як кровомазання, нерегулярні кровотечі або аменорея. Повідомлялося про наступні побічні реакції під час лікування діногестом, таблетками 2 мг. Побічні явища, про які найчастіше повідомляли під час застосування препарату, включали головний біль (9,0%), дискомфорт у молочних залозах (5,4%), пригнічений настрій (5,1%) та акне (5,1%). Крім того, застосування препарату впливає на характер менструальних кровотеч у більшості жінок.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.

Реєстраційне посвідчення № UA/18485/01/01 від 16.12.2020.

Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2931 від 16.12.2020.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua



Cabic
діногест 2 мг



GEDEON RICHTER

Спостерігаються певні тотожні гормональні зміни при ендометріозі та СПКЯ, але існують й абсолютно протилежні. При ендометріозі рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерону та антимюллерового гормону (АМГ) знижуються, тоді як рівні фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) та окситоцину підвищуються. З іншого боку, у жінок із СПКЯ спостерігається підвищений рівень ЛГ, АМГ та андрогенів, у той час як виявляється зниження рівня ФСГ, ГЗСГ і окситоцину. Останні дані підтверджують, що виникнення СПКЯ та ендометріозу в репродуктивному віці пов'язане із внутрішньоутробним порушенням розвитку осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники (ГГЯ) у плода жіночої статі. Віль ГГЯ сприяє організації нервової і гормональної мережі репродуктивної системи впродовж усього життя — під час внутрішньоутробного розвитку до народження плода і згодом після статевого дозрівання, — зокрема, завдяки секреції гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ), ФСГ і ЛГ для контролю функцій яєчників і матки. Таким чином, СПКЯ являє собою порушення розвитку осі ГГЯ, яке виникає в результаті наявності відносно високого рівня пренатального тестостерону, тоді як поява ендометріозу асоціюється з відносно низьким рівнем цього гормону [2, 8, 11]. Ці дані отримали підтвердження на деяких експериментальних моделях, наприклад, у гризунів симптоми СПКЯ можна викликати шляхом введення тестостерону на початковій стадії внутрішньоутробного розвитку цих тварин [2, 7, 8].

Слід зазначити, що вищепераховані гормональні особливості — це дані, які наразі формують лише попередню гіпотезу і не є загальним доведеним твердженням. 2021 року Бернард Креспі (Bernard Crespi) у статті, опублікованій в журналі «*Evolution, Medicine, and Public Health*» [8], вперше сформулював гіпотезу про те, що ендометріоз та СПКЯ демонструють обернену коморбідність. Основою гіпотези стали дані епідеміологічних досліджень, які продемонстрували, що при ендометріозі визначається низький рівень пренатального тестостерону, а при синдромі полікістозних яєчників навпаки має місце високий пренатальний тестостерон. Ці епідеміологічні дослідження також показали, що рі-

вень поширеності ендометріозу вищий серед азійських і європейських жінок, порівняно з африканськими жінками. Навпаки, захворюваність на СПКЯ серед азійок і європейок нижча, ніж серед африканок. Визначення сироваткового тестостерону під час вагітності серед жінок цих трьох груп підтвердило вищезгадану гіпотезу; відповідно, вищий рівень тестостерону в африканських вагітних жінок збільшує ризик СПКЯ і знижує ризик ендометріозу в їхніх доньок, а нижчий рівень тестостерону в азійських та європейських жінок збільшує ризик ендометріозу і знижує ризик СПКЯ в їхніх доньок. Також варто згадати, що в африканських жінок спостерігаються вищі ризики захворювання на лейоміому матки. Тож, безумовно, слід концентрувати увагу на визначенні рівня тестостерону, але при цьому варто пам'ятати, що це не єдиний фактор, який заслуговує на ретельну увагу.

Можливо співвідношення між метаболітами естрогенів (а саме 4-ОН й 16-ОН) до проліферації, апоптозу та генетичних ушкоджень або між ними і тестостероном має більше значення, ніж саме рівень тестостерону. Але швидка мінливість концентрації метаболітів в крові і визначення їх методом імуно-ферментного аналізу, а також інші систематичні похибки ускладнюють ці дослідження.

Нині можна спостерігати суперечливі висновки. Наприклад, цікавим є питання чому СПКЯ та ендометріоз одночасно існують в одній жінці? Тобто виходить, що не лише рівень пренатального тестостерону впливає на здоров'я плода жіночої статі [12, 13]. В популяціях поєднання ендометріозу та СПКЯ зустрічається набагато рідше, ніж коли СПКЯ та ендометріоз розвиваються окремо [11]. Необхідно також зазначити, що рівні тестостерону в сироватці матері під час вагітності поки що не пов'язані напряму ані з СПКЯ, ані з ендометріозом у доньок матерів, які страждають на ці захворювання [14], хоча були продемонстровані зв'язки між материнським СПКЯ й високим пренатальним рівнем тестостерону.

Тому експерти застерігають, що дії, які спрямовані на зміну або зниження рівня тестостерону в сироватці крові вагітних з метою профілактики захво-

рювань, є вкрай ризикованими та небезпечними (наприклад призначення метіпреду або дексаметазону). Варто пам'ятати, що кожен гормон виконує різноманітні ролі та функції у складній мережевій взаємодії з іншими гормонами та факторами росту, тому їх дисбаланс може мати величезні наслідки для плода та матері. Необхідно провести широкі дослідження, щоб підтвердити ці висновки та використати їх результати для клінічного застосування.

Інше питання, коли спостерігається поєднання СПКЯ та ендометріозу або ці патологічні стани існують окремо у жінок за відсутності вагітності. Консервативне лікування ендометріозу та СПКЯ індивідуальне і залежить від клінічного перебігу. Якщо мова йде про лікування цих станів, то варто звернути увагу на препарат, який може застосовуватись в обох випадках, — це дієногест дозою 2 мг (Савіс). Ефективність препарату Савіс була підтверджена дослідженнями, а саме порівнянням біоеквівалентності (за швидкістю, ступенем всмоктування, переносимістю та іншим параметрам) з еталонним препаратом. За даними порівняльного дослідження, обидва препарати добре переносилися без серйозних побічних ефектів [15]. Дієногест (Савіс) — єдиний прогестин, що спеціально розроблений для лікування ендометріозу і є препаратом першої лінії в рекомендаціях Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE) 2022 року. Савіс має переваги для тривалого призначення: ефективність, безпечність, комплаєнс та економічність терапії. Савіс демонструє терапевтичний ефект без підвищення тромботичних ризиків, гальмує проліферацію естроген-індукованого ураження і зменшує біль, пов'язаний з ендометріозом [16]. Серед пероральних прогестинів дієногест постійно вивчається в клінічних дослідженнях лікування ендометріозу [17–19]. Савіс чинить ановуляторний і антипроліферативний вплив за рахунок пригнічення секреції цитокінів в стромі ендометріальних клітин; пригнічує ріст ендометріоїдної тканини, викликаючи децидуалізацію та атрофію ендометріоїдних вогнищ, пригнічує імплантацію еktopічного ендометрію і блокує ангиогенез. Савіс значно знижує рівень естрогену в ендометріоїдній



тканині, пригнічуючи ароматазу і 17 β -гідроксистероїддегідрогеназу типу 1 в стромальних клітинах, збільшує апоптоз ендометріюїдних клітин і знижує продукцію прозапальних цитокінів ендометріюїдними стромальними клітинами, що може гальмувати прогресування процесу, так як це основні механізми патогенезу захворювання [20].

Важлива риса прогестину дієногесту у складі препарату Савіс — це здатність поліпшення чутливості препарату до дії прогестерону в ендометріюїдній тканині шляхом збільшення співвідношення ізоформ В/А рецептора прогестерону [21]. Це важливо для запобігання резистентності до прогестерону.

Савіс не має побічних ефектів, пов'язаних з гіпоестрогенією, в тому числі не відбувається зниження мінеральної щільності кісткової тканини [22]. Рівень естрадіолу в крові при лікуванні дієногестом в дозі 2 мг на добу знижувався до 36 ± 13 пг/мл (прийом упродовж 36 місяців) і до 28 ± 12 пг/мл через 60 місяців [23]. Це дуже важливо, тому що рівні естрадіолу зберігаються в межах «терапевтичного вікна» відповідно до теорії порогу Барбієрі (30–50 пг/мл) [24]. При такій клінічній ситуації зниження рівня естрогенів достатнє для пригнічення росту ендометріюїдних гетеротопій без гіпоестрогенних побічних ефектів [23]. При тривалій терапії більше 3 років необхідно враховувати незначне зниження мінеральної щільності кісткової тканини, особливо в групах ризику і прийняти правильне рішення для профілактики даного ефекту. Після 3 років лікування дієногестом може знизитися мінеральна щільність кісткової тканини в поперековому відділі хребта (-4,4 %) і шийці стегна (-3,6 %) порівняно з вихідними рівнями. Втрата кісткової маси протягом першого року лікування була незначною і не у всіх жінок в поперековому відділі хребта (-2,4 %), вона поступово зменшувалася з часом протягом періоду лікування (до 3 років) [25]. Відновлення відбувається після відміни препарату.

Після відміни Савісу позитивний лікувальний ефект зберігається на тривалій період часу: застосування дієногесту в дозі 2 мг 1 раз на добу упродовж 60 місяців зберігає ефект упродовж кількох місяців після його

відміни [23]. Тривалість терапії може бути різною, адже вже досить добре вивчена протягом застосування 24 тижні [26] і більше — до 53 тижнів [27] або й до 65 тижнів [26].

Для дієногесту (Савіс) властива також антиандрогенна дія. Вираженість антиандрогенного ефекту (за даними фармакологічних тестів): ципротерон — 100 %, дієногест — 40 %, дроспіренон — 30 % [28]. Савіс (дієногест 2 мг) має метаболічну нейтральність (не чинить негативного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін), що має велике значення при інсулінорезистентності при СПКЯ [29].

Відсутність естрогену в складі Савіс дозволяє призначати його при ендометріозі та СПКЯ у випадках, коли є протипоказання до застосування препаратів з естрогеном, наприклад, високі ризики тромбоемболії, при палінні, мігрени та інших станах.

Савіс можливо комбінувати з іншими препаратами, він покращує якість життя і прогнози при ендометріозі та при СПКЯ. Препарат можна застосовувати тривало, як в репродуктивному періоді так і в менопаузі.

Враховуючи метаболічну нейтральність Савіс, високу ефективність при ендометріозі та відсутність суттєвого зниження естрогенів в крові, його призначають разом з естрогенами (спрей Лензетто) при комбінованій менопаузальній терапії.

Таким чином, питання поєднання ендометріозу та СПКЯ залишається відкритим та потребує подальшого глибокого вивчення у світі. Новітні методи дослідження, а саме генетичні, в майбутньому змінять розробку методів не тільки лікування, а й профілактики. На нинішньому етапі препаратом вибору при даних станах може бути Савіс, який є універсальним і придатним для тривалого й безпечного застосування, особливо у випадках, коли протипоказані естрогени.

Література

1. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615.

- Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evol Med Public Health.* 2021;9(1):174–91.
- Tibayrenc M. Human intergroup variation and disease genetics. In: Wilson EO (ed.). *On Human Nature.* New York: Academic Press, 2017, 161–75.
- Yao S, Hong CC, Ruiz-Narváez EA et al. Genetic ancestry and population differences in levels of inflammatory cytokines in women: role for evolutionary selection and environmental factors. *PLoS Genet* 2018;14:e1007368.
- Nesse RM, Stearns SC. The great opportunity: evolutionary applications to medicine and public health. *Evol Appl* 2008;1:28–48.4.
- Gluckman PD, Low FM, Hanson MA. Anthropocene-related disease: the inevitable outcome of progressive niche modification? *Evol Med Public Health* 2020;2020:304–10.
- Pan Z, Zhu F, Zhou K. A systematic review of anogenital distance and gynecological disorders: endometriosis and polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:696879.
- Crespi B. Variation among human populations in endometriosis and PCOS A test of the inverse comorbidity model. *Evol Med Public Health.* 2021;9(1):295–310 <https://doi.org/10.1093/emph/eoab029>.
- Cesta CE, Månsson M, Palm C et al. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2016;73:196–203.
- Risal S, Pei Y, Lu H et al. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med* 2019;25:1894–904.
- Dinsdale NL, Crespi BJ. Endometriosis and polycystic ovary syndrome are diametric disorders. *Evol Appl.* 2021;14(7):1693–715.
- Holoch KJ, Savaris RF, Forstein DA, Miller PB, Higdon III HL, Likes CE, et al. Coexistence of polycystic ovary syndrome and endometriosis in women with infertility. *J Endomet Pelvic Pain Disord.* 2014;6(2):79–83.
- Lago S, Cantarero D, Rivera B et al. Socio-economic status, health inequalities and non-communicable diseases: a systematic review. *J Public Health* 2018;26:1–4.
- Hickey M, Sloboda DM, Atkinson HC et al. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in adolescence: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3714–20.
- Gedeon Richter Plc. Data on file. Randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of dienogest 2 mg film-coated tablet and visanne (reference) following a 2 mg dose in healthy subjects under fasting conditions. Final Integrated Clinical and Statistical Report, Version 01, 2 October 2015.



16. Fedotcheva T.A., Shimanovsky N.L. Gestagens in the treatment of endometriosis. *Endocrinology problems*. 2018; 64 (1): 54–61. DOI: 10.14341 / probl8742.
17. Andres Mde P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Sep;292(3):523–529. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6., 23.
18. McCormack P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs*. 2010 Nov 12;70(16):2073–2088. DOI: 10.2165/11206320-000000000-00000.
19. Bizzarri N., Remorgida V., Leone Roberti Maggiore U. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(13):1889–1902. DOI: 10.1517/14656566.2014.943734.
20. Miyashita M., Koga K., Takamura M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):644–648. DOI: 10.3109/09513590.2014.911279.
21. Hayashi A., Tanabe A., Kawabe S. et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res*. 2012;5(1):31. DOI: 10.1186/1757-2215-5-31.
22. Stewart B.W., Wild C.P. *World cancer report*. Lyon : IARC, 2014.916p.
23. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):747–753. DOI: 10.1007/s00404-018-4864-8.
24. Barbieri R.L. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):740–745.
25. Sung Eun Kim, Hyun-Hye Lim , Dong-Yun Lee, DooSeok Choi The Long-Term Effect of Dienogest on Bone Mineral Density After Surgical Treatment of Endometrioma. *Reprod Sci* 2021 May;28(5):1556-1562. doi: 10.1007/s43032-020-00453-7. Epub 2021 Jan 15 DOI: 10.1007/s43032-020-00453-7.
26. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(2):193–198. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.002.
27. Petraglia F., Hornung D., Seitz C. et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(1):167–173. DOI: 10.1007/s00404-011-1941-7.
28. Ruan X., Seeger H., Mueck A.O. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012;71(4):337–344. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.01.018.
29. Wiegatz I., Lee J.H., Kutschera E., Bauer H.H., von Hayn C., Moore C., Mellinger U., Winkler U.H., Gross W., Kuhl H. Effect of dienogest-containing oral contraceptives on lipid metabolism (англ.) // *Contraception : journal*. — 2002. — Vol. 65, no. 3. — P. 223—229.

Надійшла: 02.06.2024

Відомості про автора

Олена Анатоліївна Ночвіна, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Адреса: ТОВ «Інномед — пологовий будинок», вул. Стрілецька, 7, м. Вінниця

1 Світовий конгрес Товариства медицини матері і плода



Рим, Італія | 25 - 28 вересня 2024 | Auditorium Parco della Musica

<https://www.smfm.org/smfm-meetings/global>

