

Медикаментозне лікування ендометріозу: діалог між доказами та очікуваннями

С. І. Жук¹, В. Е. Абдуллаєв²

¹ Кафедра акушерства гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

² Медичний центр «Інномед — центр ендосхірургії», м. Вінниця

Резюме

У статті висвітлено питання сучасного персоналізованого підходу до лікування ендометріозу із застосуванням дієногесту (Савіс) у жінок різних вікових категорій. Основна увага зосереджена на раціональному використанні дієногесту залежно від віку, клінічної мети (контроль болю, збереження фертильності, мінімізація впливу на кісткову тканину) та супутньої патології. Представлено практичні рекомендації щодо тривалості терапії, лабораторного та клінічного моніторингу, запобігання побічним ефектам. Особливо відзначено роль мультидисциплінарного підходу та активної участі пацієнтки у терапевтичному процесі. Також згадано можливість використання комбінованих контрацептивів (Дровеліс, Силует) та антагоніста гонадотропін-рилізінг гормону (Рієкко) як частини індивідуальної стратегії у жінок із супутніми ендометріодними симптомами.

Стаття базується на аналізі міжнародних настанов, клінічних випадків та практичного досвіду авторів.

Ключові слова: ендометріоз, дієногест, Савіс, гормональна терапія, персоналізована медицина, підлітки, репродуктивний вік, менопауза, хронічний тазовий біль, Дровеліс, Рієкко.

MEDICAL MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS: A DIALOGUE BETWEEN EVIDENCE AND EXPECTATIONS

S. I. Zhuk¹, V. E. Abdullaev²

¹ Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of the National University of Health Care of Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv

² Medical Center "Innomed — Endosurgery Center", Vinnytsia

Resume

The article highlights a personalized, evidence-based approach to endometriosis treatment, with a central focus on the use of dienogest (Sawis) across various age groups. The main emphasis is placed on age-adapted use of dienogest depending on the clinical goal — pain control, fertility preservation, or minimizing impact on bone health — and relevant comorbidities. The paper provides practical guidance on treatment duration, safety monitoring, and risk reduction, supported by current international guidelines and clinical case experience. The importance of multidisciplinary care and the patient's active role in treatment decisions is underscored. Additionally, the article touches upon the use of combined oral contraceptives (Drovelis, Silhouette) and the GnRH antagonist (Ryego) as part of individualized therapeutic strategies for symptom control in selected patients.

Key words: endometriosis, dienogest, Sawis, hormonal therapy, personalized medicine, adolescents, reproductive age, menopause, chronic pelvic pain, Drovelis, Ryego.

Лікування ендометріозу вимагає поєднання гормональної, симптоматичної та немедикаментозної терапії, спрямованого на реалізацію репродуктивних планів та забезпечення високої якості життя. Важливим напрямом є ведення пацієнток із раннім виявленням ендометріозу — до менархе або в перші роки після нього, профілактика рецидивів, можливість відтермінованого оперативного втручання у разі нереалізованих репродуктивних планів та наявності ендометріом, а також лікування «активного» ендометріозу з

персистуючими симптомами в перименопаузі та інфільтративних форм у будь-якому віці [Mechsner S., 2021; Seitz C. et al., 2009].

Принципи лікування ендометріозу

Наразі не існує єдиного алгоритму або універсального протоколу під назвою «лікування ендометріозу». Ведення пацієнток з болісними формами цього захворювання базується на принципах

мультидисциплінарного підходу [Білодід О. О., Гордійчук О. О., 2025]:

- залучення гінеколога, невролога, фізіотерапевта, психолога, реабілітолога, дієтолога;
- уникнення необґрунтованих хірургічних втручань за відсутності чітких показань;
- індивідуалізація лікування відповідно до клінічних проявів, репродуктивних планів та психоемоційного стану пацієнтки;
- індивідуальний підбір фармакотерапії: нестероїдні протизапальні пре-



парати (ібупрофен, аертал) — при вираженому запальному компоненті; гормональна терапія (комбінований пероральний контрацептив Силует, прогестини — **Cavic**, дієногест 2 мг); антагоністи гонадотропін-рилізінг гормону (**Рієко**); при міофасціальному синдромі — міорелаксанти (мідокалм), при невропатичному болю — антидепресанти (амітриптилін), антиконвульсанти (прегабалін);

- немедикаментозна терапія міофасціального синдрому (за наявності): фізіотерапія (вправи Кегеля — поза фазою загострення), електростимуляція для зменшення м'язового спазму, мануальна терапія, міофасціальний реліз із впливом на тригерні точки, постуральна корекція, йога, навчання технікам розслаблення м'язів тазового дна.

Пацієнтки з ендометріозом — це не лише жінки з хронічним тазовим болем, безпліддям чи менструальними порушеннями, сьогодні ендометріоз розглядається як системне запальне захворювання з невідомими імунологічними, епігенетичними та генетичними механізмами, яке може мати непередбачувані наслідки.

Доведено, що ендометріоз часто супроводжується іншими системними хворобами, зокрема, захворюваннями щитоподібної залози, шлунково-кишкового тракту, імунною дисфункцією, підвищеним ризиком розвитку раку яєчників та молочної залози в окремих групах ризику.

У зв'язку з цим деякі експерти рекомендують регулярний моніторинг стану пацієнток шляхом ультразвукових обстежень та лабораторних аналізів, з метою оцінки ефективності терапії та ранньої діагностики супутніх станів. Зокрема, жінкам з підвищеним ризиком раку молочної залози рекомендується проходити додатковий скринінг захворювань молочних залоз згідно з актуальними рекомендаціями, особливо за наявності обтяженого сімейного анамнезу.

За даними когортного дослідження, проведеного в Національній університетській лікарні Тайваню, тривале застосування дієногесту не пов'язане з підвищенням ризику раку молочної залози [Huang K. J. et al., 2023]. Проте для жінок віком понад 40 років або тих, хто занепокоєний ризиком, регулярний ма-

мологічний контроль залишається цільним.

Дієногест у дозі 2 мг на добу є рекомендованою терапією першої лінії для пацієнток із симптоматичним ендометріозом, за відсутності показань до негайного хірургічного втручання. Також він ефективний як підтримуюча протирецидивна гормональна терапія після оперативного лікування [Murji A. et al., 2021; Chan I. S. et al., 2023].

Вибір дієногесту (2 мг) як препарату першої лінії базується на клінічно доведеній ефективності та врахуванні потенційних ризиків, зокрема у довгостроковій перспективі.

Для пацієнток з інфільтративним ендометріозом також можна розглядати медикаментозну терапію дієногестом, якщо неможливе або неефективне застосування інших препаратів. Хірургічне втручання є альтернативним варіантом, якщо медикаментозна терапія не дає результатів.

Дієногест у дозі 2 мг довів свою ефективність і безпечність при довготривалому лікуванні ендометріозу. **Однак досі залишається актуальним запитання: як довго можна застосовувати дієногест?** Питання гормональної терапії дієногестом (2 мг) тривалістю від 2 до 5 і більше років є активно обговорюваним і потребує додаткових досліджень та рекомендацій. Довготривале застосування дієногесту протягом 5 років (до 60 місяців) показало зменшення болю та розміру ендометріюїдних кіст яєчників, стабільний рівень естрадіолу в крові без явищ медикаментозного клімаксу та без зниження мінеральної щільності кісток [Takagi H. et al., 2019].

Таблиця 1. Довготривале лікування дієногестом за віковими групами: основні цілі та план моніторингу

Вік, років	Основна мета довготривалого лікування	План довготривалого моніторингу
12–18	Контроль болю та збереження нормальної мінеральної щільності кісткової тканини	Стандартний моніторинг ¹
19–29	Основна мета: контроль болю Додаткова мета: збереження фертильності	Стандартний моніторинг ¹
30–40	Збереження оваріальної функції у пацієнток, які планують вагітність	Стандартний моніторинг ¹
Старше 40	Підтримуюче лікування до настання менопаузи	Стандартний моніторинг ¹ + скринінг раку молочної залози. У пацієнток віком < 45 років перевага надається УЗД молочних залоз над мамографією

¹ Стандартний моніторинг включає: 1) ультразвукове дослідження органів малого таза кожні 3–6 місяців; 2) відповідні лабораторні аналізи кожні 6–12 місяців; 3) за потреби — контроль рівня сироваткового естрадіолу, щоб підтримувати його значення у межах 40–60 пг/мл.

Дослідження показали значне зниження ризику рецидиву після хірургічного лікування ендометріозу на фоні тривалого прийому дієногесту, зокрема, в середньому через 29 місяців лікування [Zakhari A. et al., 2020] та через 65 тижнів [Strowitzki T. et al., 2010].

На особливу увагу заслуговує **Консенсус Тайванських експертів (2024)** щодо довготривалого ведення пацієнток з ендометріозом, опублікований в «Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology». Експерти, враховуючи наявні дослідження, запропонували індивідуалізовані плани лікування, які залежать від вікової групи, мети лікування та типу ендометріозу. Такі плани допомагають адаптувати терапію до кожної пацієнтки, враховуючи її клінічні цілі на різних етапах життя (табл. 1) [Jah-Yao Liu et al., 2024].

Для підлітків (12–18 років) основною метою лікування є контроль симптомів. При призначенні дієногесту (2 мг) у цій віковій групі важливо ретельно оцінювати співвідношення користі й ризиків, зокрема ризик втрати кісткової маси. Оскільки в підлітковому віці активно формується кісткова тканина, дієногест має призначатися лише за потреби, і завжди в поєднанні з фізичними навантаженнями та добавками кальцію [Stear S. J. et al., 2003].

Для жінок віком 20–29 років основною метою лікування є контроль болю та збереження фертильності.

У віці 30–40 років важливо враховувати репродуктивні плани пацієнтки. Якщо жінка не планує вагітність найближчим



часом, дієногест може бути використаний для збереження функції яєчників.

Жінки старше 40 років зазвичай орієнтовані на тривале лікування до менопаузи. В цій віковій групі підхід до терапії має бути індивідуалізованим, із ретельним збором анамнезу перед початком лікування та регулярним моніторингом в подальшому. Стандартний моніторинг рекомендований для всіх вікових груп і включає ультразвукові дослідження кожні 3–6 місяців (залежно від форми ендометріозу та клінічної ситуації); відповідні аналізи крові кожні 6–12 місяців (визначається індивідуально; питання необхідності визначення СА-125 є дискусійним); тестування рівня сироваткового естрадіолу у разі необхідності для підтримки рівня естрадіолу в межах 40–60 пг/мл (дискусійне) [Jah-Yao Liu et al., 2024].

За тривалого прийому дієногесту потребують вирішення кілька проблем:

- контроль мінеральної щільності кісток;
- збільшення ризику кровотеч «приву», особливо у пацієнок з аденоміозом;
- збереження фертильності;
- мотивація пацієнок до тривалого прийому дієногесту.

Контроль мінеральної щільності кісток

Лікування дієногестом (таблетки 2 мг) лише помірно впливає на рівень ендогенного естрогену. За результатами дослідження 21 пацієнтки, що приймали дієногест протягом 6 місяців, не спостерігалось значущого зниження мінеральної щільності кісток (МЩК). Порівняно з групою 29 пацієнок, які отримували лейпрорелін ацетат, середнє зниження МЩК становило $4,04\% \pm 4,84\%$ за той самий період (D між групами = $4,29\%$, 95% довірчий інтервал $1,93\text{--}6,66$; $p < 0,0003$).

У багатьох публікаціях відзначено, що дієногест не чинить клінічно значущого впливу на МЩК або ж втрата МЩК є мінімальною, несуттєвою, зокрема у дорослих жінок репродуктивного віку. Наприклад, у дослідженні A. D. Ebert et al. (2017) не було виявлено клінічно значущого зниження МЩК після 65 тижнів лікування дієногестом. Дослідження D. F. Archer et al. (2016) показало, що протягом 24

тижнів лікування дієногестом дозою 2 мг/добу не спостерігалось значного зниження МЩК поперекового відділу хребта.

Проте, в деяких дослідженнях, де жінки мали низький рівень естрадіолу (після операцій або з низьким оваріальним резервом), при тривалому застосуванні (> 18 місяців) відзначалося значне зниження МЩК, зокрема поперекового відділу хребта на $-4,4\%$ і шийки стегнової кістки на $-3,6\%$ після 3 років лікування дієногестом [Kim S. E. et al., 2021].

Вплив низького оваріального резерву на МЩК

Дослідження, що включали пацієнок із низьким оваріальним резервом, показали, що зниження рівня ендогенного естрадіолу є важливим фактором, що негативно впливає на МЩК. Прогностична роль рівня естрадіолу під час прийому дієногесту була підкреслена у дослідженні N. Yamamoto et al. (2021), де зазначено, що рівень естрадіолу може прогнозувати зниження МЩК у майбутньому.

Довгостроковий вплив на МЩК

Довгострокове застосування дієногесту (2 мг на добу) для лікування ендометріозу асоціюється з помірним зниженням МЩК, особливо в перші 6–12 місяців терапії. Однак ступінь цього зниження є значно меншим порівняно з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону, і в деяких випадках спостерігається часткове відновлення МЩК після припинення лікування. Це підтверджують дані досліджень A. D. Ebert et al. (2017) та D. F. Archer et al. (2016).

Безпека для підлітків

Питання впливу дієногесту на МЩК у підлітків також було вивчене. У дослідженні K. Techatrasak et al. (2017) 111 пацієнок віком від 12 до 18 років з клінічно підозрюваним ендометріозом протягом 12 місяців приймали дієногест. Середня зміна МЩК поперекового відділу хребта (L2–L4) становила $-1,2\%$, цей ефект частково відновився після припинення лікування. Повторне вимірювання через 6 місяців показало підвищення МЩК до $-0,6\%$.

Рекомендації щодо моніторингу МЩК

Загалом, зниження МЩК, що спостерігається при лікуванні дієногестом, є

помірним і зазвичай зворотним після припинення лікування. Тому рутинне вимірювання МЩК не є обов'язковим у пацієнок без факторів ризику остеопенії чи остеопорозу. Однак, у пацієнок з факторами ризику, такими як низький індекс маси тіла, гіпоестрогенія, остеопенія в анамнезі, ризику остеопорозу, підлітковий вік, вік понад 40 років, стан після операцій на яєчниках, а також при низькому оваріальному резерві, важливо проводити моніторинг МЩК.

Профілактика втрати кісткової маси

Для попередження втрати кісткової маси під час лікування дієногестом рекомендується забезпечити адекватне споживання кальцію та вітаміну D, а також регулярну фізичну активність, зокрема силову навантаження. Індивідуалізація лікування повинна проводитися з урахуванням віку пацієнтки, рівня її оваріального резерву, а також інших факторів ризику.

Тож, підсумуємо (табл. 2):

- жодне з досліджень не зафіксувало клінічно значущої втрати кісткової маси або підвищеного ризику переломів. Зниження МЩК, що спостерігається в більшості досліджень, є легким і обмежується поперековим відділом хребта (L1–L4), у межах $1\text{--}1,6\%$;
- для підлітків рекомендується ретельно оцінювати співвідношення користь-ризик, оскільки в них триває накопичення кісткової маси;
- тривалість лікування до 12–15 місяців у жінок репродуктивного віку є безпечною з точки зору стану кісток;
- має місце зворотний ефект після припинення прийому дієногесту;
- рутинне вимірювання МЩК рекомендується лише у пацієнок з факторами ризику.

Збереження фертильності

Ендометріоз, зокрема його форма у вигляді ендометріом, незалежно від лікування, асоціюється зі зниженням оваріального резерву. Це обумовлено кількома патофізіологічними механізмами: ушкодженням оваріальної тканини через наявність кістозних утворень, біохімічним впливом хронічного запалення, оксидативного стресу, стимуляцією апоптозу фолікулярних клітин, імунологічними змінами, а також потенційними



епігенетичними та генетичними впливами [Kitajima et al., 2011; Streuli et al., 2013]. Усі ці фактори сприяють зменшенню кількості антральних фолікулів, що клінічно проявляється зниженням рівня антимюллерового гормону (АМГ).

У цьому контексті важливо врахувати, що прогресування захворювання саме по собі є незалежним фактором зниження оваріального резерву. Відсутність додаткового зниження рівня АМГ під час лікування дієногестом або навіть стабілізація цього показника може вважатися позитивним ефектом препарату, що уповільнює подальшу втрату оваріального резерву [Wang et al., 2022; Vercellini et al., 2009].

Однак наразі немає достатніх доказів того, що дієногест уповільнює зниження рівня АМГ у пацієнок з ендометріозом. Дослідження Karataş et al. (2024) проводилося без контрольної групи (спостерігали за змінами розміру ендометрію, рівнем АМГ та інтенсивністю болю), тому не можна зробити однозначні висновки щодо ефективності дієногесту у збереженні оваріального резерву. У дослідженні брали участь 60 пацієнок із середнім віком $31,5 \pm 8,0$ років. На початку лікування середній рівень АМГ становив $3,6 \pm 2,4$ нг/мл, а середній розмір ендометріюми — $46,3 \pm 17,4$ мм. Через 6 місяців лікування середній рівень АМГ знизився до $3,3 \pm 2,7$ нг/мл ($p = 0,23$), а через 12 місяців — до $2,7 \pm 1,9$ нг/мл ($p = 0,045$). Зниження рівня АМГ було статистично значущим лише через 12 місяців, але залишалось в межах клінічно прийнятних. Хоча дослідження не надає прямої інформації щодо відновлення овуляторної функції після припинення терапії дієногестом, збереження оваріального резерву під час лікування свідчить про можливість планування вагітності після завершення терапії.

Дослідження з контрольними групами показують, що дієногест не чинить значущого впливу на збереження рівня АМГ після хірургічного втручання. Наприклад, у проспективному порівняльному дослідженні, опублікованому в «Journal of Minimally Invasive Gynecology» у 2023 році, 71 пацієнтку з яєчниковими ендометріозомі поділили на дві групи: 54 отримували дієногест (2 мг щодня) протягом 6 місяців після лапароскопічної цистектомії, а 17 — не отримували післяопераційного медикаментозного лікування (контрольна група). Рівні АМГ

Таблиця 2. Результати досліджень впливу дієногесту (2 мг) на мінеральну щільність кісткової тканини у різних групах пацієнок

Автори та рік	Тип дослідження / Популяція	Тривалість лікування	Результати щодо МЩК	Джерело
Ebert A. D. et al., 2017	Тривале лікування у жінок з ендометріозом (розширене дослідження)	65 тижнів	Незначне зниження МЩК, клінічно незначуще, відсутність прогресуючої втрати кісткової маси	Ebert AD, Dong L, Merz M. <i>Arch Gynecol Obstet.</i> 2017; 295(4):1055–1064
Techatraisak K. et al., 2017 (VISADO)	Підлітки з хронічним тазовим болем, підозра на ендометріоз	52 тижні	-1,2 % МЩК у L-spine, часткове відновлення після припинення лікування	Techatraisak K et al. <i>J Pediatr Adolesc Gynecol.</i> 2017;30(4):479–485
Tanaka T. et al., 2014	Жінки з ендометріозом (Японія)	24 тижні	-1,6 % МЩК без клінічних наслідків	Tanaka T et al. <i>Fertil Steril.</i> 2014; 102(3):e321 (абстракт)
Polo A. et al., 2015	PGL4001 vs dienogest у лікуванні ендометріозу	6 місяців	У групі дієногесту — не було клінічно значущого зниження МЩК, підтверджено остеодеңситометрією	Polo A, et al. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2015; 185: 149–153
Momoeda M. et al., 2009	Пацієнтки з ендометріозом, порівняння з плацебо	24 тижні	Зниження МЩК у групі дієногесту на ~ 1,5 %, проте без клінічно значущих наслідків	Momoeda M, et al. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2009; 94(5):1926–1933
Harada T. et al., 2011 (дослідження III фази)	Мультицентрове японське дослідження, жінки з тазовим болем	24 тижні	Легке зниження МЩК, клінічно незначуще, супроводжувалося зменшенням інтенсивності болю	Harada T, et al. <i>Fertil Steril.</i> 2011;95(6):1985–1988

вимірювали до операції, через 3 та 6 місяців після операції [Lee et al., 2023].

Отримано наступні результати:

- через 3 місяці після операції рівень АМГ знизився на 65,5 % у групі дієногесту та на 64,8 % у контрольній групі;
- через 6 місяців після операції спостерігалось часткове відновлення рівня АМГ в обох групах;
- не було виявлено статистично значущої різниці у зміні рівня АМГ між групами ($p = 0,707$).

Отже, післяопераційне застосування дієногесту протягом 6 місяців не продемонструвало значущого впливу на збереження або відновлення рівня АМГ у пацієнок після лапароскопічної цистектомії ендометрію, але може профілактувати рецидиви. У пацієнок із ендометріозом рівень АМГ часто вже знижений. Хірургічне лікування (цистектомія) значно зменшує оваріальний резерв. Дієногест є більш щадною альтернативою оперативному втручанню, оскільки він:

- зменшує розмір кісти при певних об'ємах;
- знижує активність запалення, VEGF, IL-6, TNF- α ;
- знижує активність ендометріозу, що допомагає зберегти або уповільнювати зниження АМГ у пацієнок з ендометріозом;

- може бути корисним для пацієнок, які планують вагітність в майбутньому.

Тож, необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження для оцінки впливу дієногесту на оваріальний резерв у таких пацієнок [Lee et al., 2023].

Кровотечі «прориву»

За даними клінічного досвіду, кровотечі «прориву» зазвичай виникають протягом перших трьох місяців лікування дієногестом. Вони не пов'язані з патологічними змінами у системі коагуляції, як показано в дослідженні Т. Romer (2018). Важливо відзначити, що міжнародні рекомендації підтверджують: препарати, які містять лише прогестаген (зокрема дієногест), не збільшують ризик венозного тромбоемболізму (FSRH, 2022). Дослідження також показали, що параметри коагуляції залишаються в межах норми у пацієнок, які отримують терапію дієногестом протягом 60 місяців (5 років) [Romer T., 2018].

Тактика за наявності постійних або кровотеч «прориву»

У разі постійних або нерегулярних кровотеч рекомендується провести ультразвукове дослідження (УЗД) для оцінки стану ендометрія. За потреби можна вдаватися до гістероскопії для виключення патології. Якщо спостерігаються незна-



чні кров'янисті виділення, які не супроводжуються тяжкими симптомами, можна розглядати комбіноване лікування, наприклад, із застосуванням левоноргестрел-внутрішньоматкової системи (ЛГ-ВМС) або антагоністи ГнРГ. За неможливості застосування сучасних антагоністів призначаються агоністи ГнРГ (аГнРГ) (FDA, 2024). Якщо є атрофія ендометрія, можна додати естроген, бажано трансдермальний (наприклад, спрей Лензетто, починаючи з мінімальної дози).

Також у подібних випадках можна застосовувати циклічне введення дієногесту для контролю міжменструальних кровотеч, які можуть виникати під час лікування [Yanase T. et al., 2014]. Циклічне застосування дієногесту (наприклад, 21 день прийому з перервою 4–7 днів) є альтернативою безперервному лікуванню і допомагає контролювати кровотечі, покращуючи якість життя пацієнтки без зниження ефективності терапії.

Тривале лікування

Ендометріоз вимагає тривалого лікування з метою досягнення безпеки та збереження належної якості життя пацієнтки. Проте не всі пацієнти готові до довготривалого гормонального лікування. Експерти відзначають, що збереження функції яєчників є важливим фактором для пацієнток, щоб продовжити лікування або розглянути короткочасну перерву чи заміну препарату [Jah-Yao Liu et al., 2024].

Drug holidays — визначені лікарем періодичні перерви у лікуванні

Періодичні перерви у лікуванні (так звані «drug holidays») є важливою стратегією у лікуванні ендометріозу. Це тимчасове припинення терапії з метою зменшення кумулятивних побічних ефектів та надання пацієнтці психологічного «перепочинку». Це також дозволяє оцінити потребу в продовженні або корекції лікування [Howland R. H., 2009]. Згідно з рекомендаціями, якщо адекватний контроль болю не досягається через 9 місяців терапії дієногестом, можна перейти на тримісячний курс терапії агоністами або антагоністами ГнРГ для пригнічення активності ендометріюїдних вогнищ, а після покращення стану — відновити прийом дієногесту [Blamble T. et al., 2021].

Підтримка ефективності лікування після припинення дієногесту

Дослідження показують, що позитивний ефект від застосування дієногесту

Таблиця 3. Стратегії лікування ендометріозу препаратом **Савіс** (дієногест) (адаптовано С. І. Жук, В. Е. Абдулаєв відповідно до рекомендацій експертів)

Стратегія	Показання / умови застосування	Пояснення / Переваги	Джерело
Безперервне застосування Савіс	Переважно як перша лінія тривалого лікування для більшості пацієнток	Стабільний пригнічуючий вплив на ендометріюїдні вогнища, контроль болю	Liu et al., 2024
Циклічне застосування Савіс	При міжменструальних кровотечах («прориву») на тлі безперервної терапії	Зниження частоти кровомазань. Можна застосувати схему 21/7 або індивідуальні варіанти	Yanase et al., 2014
«Drug holiday» — перерви в лікуванні Савіс	Якщо пацієнтка бажає здійснити перерву через втому від тривалого лікування, або як запланована тактика під час ремісії	Можливість уникнути побічних ефектів, збереження прихильності до лікування	Howland, 2009
«Drug holiday» — перерви в лікуванні Савіс з переходом від 3 місяців або більше на	• аГнРГ; • краще на антагоністи ГнРГ (Рієко), тому що відсутній ефект спалаху (немає підвищення ФСГ та естрадіолу) саме в перші 3 місяці їх прийому на фоні відміни попередньої терапії (без тимчасового загострення симптомів)	При недостатньому контролі болю через 9 місяців прийому Савіс (дієногест)	Blamble & Dickerson, 2021; Christian M. et al., 2024; T. Harada et al., 2022
Комбінування з кальцієм та фізичною активністю	Особливо актуально для підлітків, щоб зменшити ризики втрати кісткової маси	Зниження ризику остеопенії, підтримка здоров'я кісток	Liu et al., 2024

Примітка: Вибір між безперервною, циклічною схемою або «drug holiday» має базуватись на відповіді на лікування, побічних ефектах і репродуктивних планах жінки. При частих кровотечах — розглянути циклічну схему. При втомі (небажанні) від тривалої терапії або відсутності ефекту — розглянути короткочасну перерву або зміну класу препаратів на антагоністи ГнРГ (краще) або аГнРГ. ФСГ — фолікулоstimулюючий гормон

гесту (2 мг щодня) може зберігатися навіть після припинення терапії. У рандомізованому дослідженні III фази було доведено, що значне зменшення інтенсивності болю зберігається у 70–80 % пацієнток навіть протягом 6 місяців після припинення лікування [Strowitzki et al., 2010]. Це свідчить про тривалий посттерапевтичний ефект дієногесту, що також важливо враховувати при плануванні перерв у лікуванні.

Лікування ендометріозу дієногестом є ефективним і безпечним у довгостроковій перспективі. Вибір між безперервною, циклічною схемою або «drug holiday» залежить від клінічної відповіді пацієнтки, побічних ефектів і її репродуктивних планів. Це дозволяє адаптувати терапію до потреб кожної жінки, забезпечуючи оптимальний контроль симптомів ендометріозу і підвищуючи якість її життя (табл. 3).

Рекомендації з лікування ендометріозу

Проаналізувавши різні літературні джерела, рекомендуємо вашій увазі протокол тривалого лікування препаратом **Савіс** (дієногест) жінок з ендометріозом залежно від віку (табл. 4), а також графік контрольних візитів (на розгляд лікаря відповідно до клінічної ситуації) (табл. 5.)

Савіс (дієногест 2 мг) — препарат першої лінії для лікування ендометріозу згідно з рекомендаціями Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE, 2022). **Савіс** підтримує рівень естрадіолу в терапевтичному вікні (30–50 пг/мл), що оптимізує баланс між пригніченням росту ендометріозу та відсутністю дефіциту естрогенів, мінімізуючи естрогендефіцитні побічні явища [Römer T., 2018]. Препарат має біоеквівалентність до референтного (Gedeon Richter Plc., 2015). Дієногест знижує проліферацію ендометріюїдних вогнищ, не підвищуючи ризики тромбоутворення,



зменшує запалення, пригнічує активність ароматази та 17β -гідроксистероїд-дегідрогенази типу 1, а також знижує ангіогенез і концентрацію прозапальних цитокінів, що сприяє зменшенню болю та стримує прогресування захворювання. Серед важливих аспектів терапії дієногестом (2 мг) є усунення резистентності до прогестерону, що часто спостерігається у пацієток з хронічним ендометріозом. Завдяки збільшенню співвідношення ізоформ В/А рецептора прогестерону, **Савіс** ефективніше впливає на вогнища захворювання [Hayashi A. et al., 2012]. Препарат призначають щоденно у безперервному режимі, терміном до 2 років і більше, з безпечним застосуванням до 5 років за умови належного контролю та профілактики остеопенії та остеопорозу [Takagi N. et al., 2019]. Одне з досліджень показало, що втрати кісткової маси при тривалому використанні дієногесту (60 місяців) зазвичай незначні та оборотні, з мінімальним зниженням МЩК на 12-му та 60-му місяці, за умови належного моніторингу і профілактики [Park J. C. et al., 2023].

Показання для застосування Савіс:

- легкі та середньотяжкі форми ендометріозу (I–II стадія);
- важкі форми — у складі комбінованої терапії: хірургічне лікування, антагоністи ГнРГ (Рієко);
- довготривалий контроль ендометріюідних вогнищ без ознак дефіциту естрогенів;
- терапія першої лінії при помірному хронічному тазовому болю;
- для пацієток, які планують вагітність у майбутньому (швидше відновлення овуляторної функції після припинення прийому);
- для жінок, які віддають перевагу пероральній терапії зручним щоденним прийомом без ін'єкцій;
- перед, в інтервалі або після прийому антагоніста ГнРГ.

У випадках резистентного ендометріозу доцільним є призначення антагоніста ГнРГ Рієко, що забезпечує контрольовану супресію ендометріюідної тканини без необхідності ін'єкцій, з можливістю припинення терапії у будь-який момент. Вибір між дієногестом (**Савіс**) та антагоністами ГнРГ (Рієко) залежить від клінічної ситуації, стадії захворювання, інтенсивності болю, супутніх захворювань, репродуктивних планів та потенційних побічних ефектів. Обидва підходи залишаються основою патогенетичного лікування ендометріозу та змінюють один одного.

Таблиця 4. Стратегії тривалого застосування Савіс (дієногесту) при ендометріозі серед пацієток різних вікових груп (адаптовано С. І. Жук, В. Е. Абдулаєв відповідно до рекомендацій експертів)

Вікова група, років	Основна мета лікування	Ключові застереження	Початкові обстеження	Моніторинг під час терапії	Додаткові рекомендації
12–18	Симптоматичне лікування, мінімізація втрати кісткової маси [6]	Ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини [6]	Вага, ІМТ, оцінка харчування, за показаннями — денситометрія [6]	Клінічний огляд кожні 3 місяці, за потреби — контроль МЩК, рівень Е2 (40–60 пг/мл) [6]	Регулярна фізична активність, кальцій 1000–1200 мг/день, вітамін D 800–1000 МО/день [1]
19–29	Зменшення болю, збереження фертильності [6]	Потенційний вплив на оваріальний резерв [6]	АМГ, УЗД яєчників, оцінка болю, ІМТ [6]	Оцінка болю, клінічної динаміки кожні 3–6 місяців, АМГ через 6 місяців [6]	Обговорення планів вагітності, уникати КПК при плануванні зачаття, моніторинг Е2 [2, 3]
30–40	Симптоматичне лікування або відтерміноване материнство [6]	Вікове зниження фертильності після 35 років [6]	АМГ, УЗД органів малого таза, ІМТ, анамнез фертильності [6]	Щороку — гормональний профіль (Е2, ФСГ), УЗД; кожні 6 місяців оцінка симптомів [6]	Розгляд збереження фертильності (КРМ), прегравідарне консультування [2, 3, 4]
> 40	Контроль симптомів до настання менопаузи [6]	Супутні захворювання: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, дисліпідемія [6]	Артеріальний тиск, ІМТ, профіль ліпідів, печінкові ферменти, УЗД молочних залоз [6]	Ліпіди, АЛТ/АСТ раз на рік, клінічна динаміка — кожні 6 місяців, рівень Е2 [6]	Скринінг на РМЗ: < 45 років — УЗД, > 45 — маммографія; перехід до МГТ після менопаузи [5, 6]

ІМТ — індекс маси тіла; КРМ — криоконсервація репродуктивного матеріалу; Е2 — естрадіол (контроль рівнів у межах 40–60 пг/мл); ФСГ — фолікулостимулюючий гормон; АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартат-амінотрансфераза; РМЗ — рак молочної залози; МГТ — менопаузальна гормональна терапія
Джерела: 1. Horne A. W. et al., 2019; 2. ACOG Committee Opinion No. 800, 2020; 3. Dunselman G. A. J. et al., 2014; 4. Rogers P. A. W. et al., 2017; 5. Saridogan E. et al., 2020; 6. Liu et al., 2024

Антагоністи ГнРГ, зокрема **Рієко**, мають переваги над агоністами завдяки відсутності ефекту «спалаху» (flare-up), який асоціюється з тимчасовим загостренням болю при застосуванні агоністів, адже вани спочатку стимулюють секрецію гонадотропінів, що може призводити до вираженого болю та емоційних порушень. Їхній гальмівний ефект на фолікулостимулюючий (ФСГ) та лютеїнізуючий гормони (ЛГ) може зберегтися тривалий час, навіть після припинення лікування. На відміну від цього, антагоністи ГнРГ мають короткий період напіввиведення, що забезпечує швидке усунення ефектів після припинення прийому. Це критично важливо при виникненні побічних ефектів. Рівні ЛГ, ФСГ і естрадіолу знижуються одразу, без початкового підвищення — отже, відсутній ефект загострення болю на старті терапії. Антагоністи забезпечують стабільніший контроль естрогену, дозволяють уникати емоційної лабільності, головного болю та кровотеч, які часто супроводжують початок терапії агоністами. Такий профіль дії є підставою для використання Рієко в режимі «drug holiday».

Механізм дії антагоністів ГнРГ дозволяє підтримувати терапевтичне «вікно без-

пеки» (естрадіол 40–50 пг/мл), знижуючи ризик втрати кісткової маси та вазомоторних симптомів. Крім того, є дані про позитивний вплив на когнітивні функції, емоційний стан і лібіді, що особливо актуально для пацієток з хронічним больовим синдромом [Kurker W., 2024].

Згідно з сучасними рекомендаціями Американського коледжу акушерів-гінекологів, Національного інституту здоров'я дитини та розвитку людини США, ESHRE, а також результатами останніх клінічних досліджень [Othman et al., 2024; Xin et al., 2023; Donnez & Dolmans, 2021], антагоністи ГнРГ, зокрема релуголік (**Рієко**), демонструють ефективність не лише у випадках тяжкого чи інфільтративного ендометріозу, а й у низці інших клінічних випадків, що суттєво розширює їх застосування.

Клінічні показання до призначення антагоністів ГнРГ (Рієко):

- помірний перебіг ендометріозу з достатньою відповіддю на терапію прогестинами або комбінованими гормональними контрацептивами (КГК): збереження больового синдрому, відсутність покращення якості життя;



Таблиця 5. Графік візитів при прийомі Савіс (дієногест)

Візит	Мета візиту
Первинний	<ul style="list-style-type: none"> Анамнез: оцінка тривалості та вираженості болю, характер менструального циклу, фертильність, ризики остеопенії, остеопорозу тощо Обстеження: АМГ (якщо планується вагітність), УЗД органів малого таза, загальний аналіз крові, АЛТ/АСТ, ІМТ, артеріальний тиск, денситометрія (за показаннями у підлітків та жінок із факторами ризику остеопенії), вуглеводного обміну Оцінка психоемоційного стану: виявлення депресивних симптомів, лібідю Визначення мети лікування: контроль болю, фертильність, профілактика рецидивів, відтермінування оперативного втручання
Через 3 місяці	Симптоматика: АМК, оцінка болю, інші симптоми, побічні ефекти, артеріальний тиск, маса тіла, емоційний стан
Через 6 місяців	<p>За потреби: повтор АМГ, біохімія (АЛТ, АСТ, ліпіди) або інші аналізи залежно від клінічної ситуації, УЗД, динаміка болю, визначення факторів ризику остеопрозу / остеопенії, призначення препаратів кальцію 1000 мг та вітаміну Д. За потреби — розглянути зміну тактики лікування, «drug holiday» — перерви в лікуванні, визначення СА 125 (при потребі і підозрі прогерссування, недоведений маркер)</p> <p>Примітка: Визначення рівня АЛТ / АСТ не стандартне і не обов'язкове дослідження, яке не входить до базового моніторингу при ендометріозі, але, так як дієногест метаболізується в печінці (головним чином через систему цитохрому Р450 СYP3A4), воно може бути рекомендованим у певних клінічних випадках [Stanczyk et al., 2011], а саме:</p> <ul style="list-style-type: none"> у дуже поодиноких випадках описано підвищення трансаміназ на фоні прийому дієногесту, особливо у жінок із фоновими метаболічними порушеннями або метаболічно асоційованою стеатичною хворобою печінки (МАСХП), проте прямий причинно-наслідковий зв'язок не доведений; у жінок віком 40+, у яких частіше має місце метаболічний синдром, надмірна вага, інсулінорезистентність, є доцільність періодичного контролю функції печінки саме за наявності МАСХП
Щороку	<ul style="list-style-type: none"> у дуже поодиноких випадках описано підвищення трансаміназ на фоні прийому дієногесту, особливо у жінок із фоновими метаболічними порушеннями або метаболічно асоційованою стеатичною хворобою печінки (МАСХП), проте прямий причинно-наслідковий зв'язок не доведений; у жінок віком 40+, у яких частіше має місце метаболічний синдром, надмірна вага, інсулінорезистентність, є доцільність періодичного контролю функції печінки саме за наявності МАСХП
Загальні принципи моніторингу терапії дієногестом Савіс (незалежно від віку):	
Під час лікування	<ul style="list-style-type: none"> Клінічний контроль кожні 3–6 місяців (зважаючи на клінічну ситуацію та можливості) Лабораторне обстеження щорічно або частіше при наявності супутніх захворювань Психоемоційна підтримка при порушеннях або зниженні лібідю
Після завершення лікування	<ul style="list-style-type: none"> У разі планування вагітності — оцінка оваріального резерву та направлення до репродуктолога (за потреби) У разі симптомного рецидиву — розгляд альтернативних стратегій (наприклад, ЛГ-ВМС, хірургія, антагоністи ГнРГ (Рієко)

- резистентна альгодисменорея або диспареунія при невстановленому діагнозі ендометріозу, за умови неефективності КГК, прогестинів та інших методів терапії;
- психоемоційні побічні ефекти при тривалому прийомі прогестинів (зокрема дієногесту) або аГнРГ: хоча больовий синдром редукується, у частини жінок розвиваються прояви депресії, які можуть залишатися неідентифікованими без спеціального опитування;
- поєднання ендометріозу з іншими хронічними больовими синдромами або наявність супутньої міоми матки;
- ендометріюїдні кісти з ризиком прогресування, особливо в пацієток із відкладеними репродуктивними планами або у підготовці до програм допоміжних репродуктивних технологій;
- післяопераційна терапія у жінок, які планують вагітність після хірургічного лікування ендометріозу;
- медикаментозна терапія до настання вагітності у пацієток, які потребують ефективного контролю симптомів з подальшим швидким відновленням

- фертильності (менструальний цикл відновлюється протягом 31–60 днів після припинення лікування) [Harada et al., 2022];
- профілактика рецидивів після лапароскопічного видалення вогнищ III–IV стадії ендометріозу (при I–II стадії проводяться дослідження, перші результати — позитивні);
- хронічний тазовий біль із нейропатичним компонентом;
- менорагії на фоні лікування прогестинами.

Щодо **ефективності тривалої терапії релуголіком**, то у дослідженні SPIRIT OLE (open-label extension) вивчали застосування комбінованої терапії дозою 40 мг релуголіксу з 1 мг естрадіолу та 0,5 мг норетиндрону ацетату протягом 104 тижнів. Дані продемонстрували стабільне зниження рівня болю як під час менструацій (дисменорея), так і поза ними (неменструальний тазовий біль) протягом усього періоду спостереження, без виявлення нових ризиків щодо безпеки [Becker et al., 2024]. В Україні зареєстрований Рієко.

Ключові зауваження при призначенні: антагоністи ГнРГ не мають миттєвого ефекту — зниження симптоматики зазвичай настає через 4–6, іноді до 12 тижнів. У цей період можливе додаткове призначення препаратів з групи «неврологічних», які забезпечують більш швидке полегшення симптомів. Таким чином, ефективне лікування базується на принципах індивідуалізованої комбінованої терапії.

Комплексний та індивідуальний підхід щодо тактики ведення жінок з ендометріозом

1. Гормональна терапія — основний патогенетичний метод лікування ендометріозу, оскільки дозволяє гальмувати ріст еktopічного ендометрію, пригнічувати запальні медіатори та зменшувати вираженість больового синдрому.

1.1. **Савіс** (дієногест 2 мг) у безперервному режимі — препарат вибору завдяки доведеному антипроліферативному та протизапальному ефекту. Тривале застосування забезпечує стабільний контроль симптомів, знижує ризик рецидивів та покращує якість життя (Gedeon Richter Plc. Data on file, 2015).

1.2. **Силует** (КГК з дієногестом) — доцільний на етапі ініціації терапії або за наявності кров'янистих виділень на фоні Савісу, як альтернатива в рамках підходу «перерви в лікуванні» (drug holiday).

1.3. **Дровеліс** (КГК з дроспіреноном та естетролом) — перспективна опція для стартової терапії або на період «drug holiday» у пацієток, які потребують контрацепції з **антимінералокортикоїдним ефектом або мають підозру на прогестеронорезистентність**. Естетрол потенційно знижує ризик резистентності до прогестинів [Patiño-García D. et al., 2023].

1.4. **Рієко** (антагоніст ГнРГ) — рекомендований у складних, резистентних випадках, при вираженому больовому синдромі, ендометріюїдних кістах, а також як підготовка до оперативного втручання. Особливо актуальний у жінок репродуктивного віку, що планують вагітність.

2. Вплив на позагормональні чинники болю при ендометріозі — захворювання супроводжується патологічною активацією фасційно-м'язової системи з розвитком міофасціального синдрому, що проявляється хронічним гіпертону-



сом м'язів тазового дна. Тому у частини пацієнток гормональна терапія повинна доповнюватися засобами, спрямованими на усунення міофасціального болю [Білодід О. О., Гордійчук О. О., 2025].

2.1. **Мідокалм** (толперизон) — міорелаксант, що знижує гіпертонус, покращує мікроциркуляцію і запобігає хронізації болю [Gusev E. et al., 2013].

2.2. **Аертал** (ацеклофенак) — нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) з доведеною анальгезуючою та протизапальною дією. Селективність до ЦОГ-2 забезпечує кращу переносимість з боку шлунково-кишкового тракту при тривалому прийомі [Grover A. et al., 2022].

2.3. Поєднання **Мідокалму** та **Аерталу** — оптимальна комбінація для контролю міофасціального болю.

2.4. **Прегабалін** — ефективний для лікування компоненту невротичного болю.

2.5. **Антидепресанти** — можуть бути включені у комплексну терапію при хронічному больовому синдромі, з урахуванням психоемоційного статусу пацієнтки.

3. Принципи комбінування препаратів:

- гормональні засоби (**Савіс**, **Силует**, **Дровеліс**, **Рієко**) не поєднуються між собою, проте можливий поетапний перехід залежно від ефективності, переносимості, клінічної ситуації та репродуктивних планів;
- засоби для контролю болю (міорелаксанти, НПЗП, анальгетики, антидепресанти, нейромодулятори) можуть застосовуватися комбіновано.

Проаналізувавши клінічні випадки, сучасні міжнародні рекомендації та власний практичний досвід, ми сформулювали структурований підхід до терапії дієногестом (Савіс) залежно від віку пацієнтки та терапевтичних цілей:

• Підлітки (12–18 років):

- клінічна мета: контроль симптомів, переважно тазового болю, з мінімізацією ризиків для кісткової системи;

– пояснення: у цьому віці відбувається активне нарощування кісткової маси, тому застосування прогестинів з антиестрогенним ефектом, таких як дієногест, може спричинити зниження щільності кісткової тканини, особливо в групах ризику;

– практичні поради:

- оцінка мінеральної щільності кісткової тканини (за клінічної доцільності), визначення груп ризику;
- адекватний прийом кальцію (1000–1200 мг/добу) та вітаміну D (800–1000 МО/добу залежно від ваги та рівня 25-OHD);
- регулярні навантажувальні фізичні вправи (біг, танці, стрибки);
- обмеження курсу дієногесту до 6 місяців з регулярним клінічним моніторингом.

• Жінки віком 20–29 років:

- клінічна мета: полегшення болю, збереження фертильності;
- пояснення: у цьому віці важливо забезпечити контроль ендометріюдних симптомів без шкоди для оваріального резерву. Дієногест є ефективним у зменшенні болю та пригніченні ектопічного ендометрію без гонадотоксичності;
- практичні поради:
 - при плануванні вагітності в найближчі 1–2 роки можливе застосування дієногесту (**Савіс**) курсами з подальшим переходом на спонтанні спроби зачаття або допоміжні репродуктивні технології;
 - контроль оваріального резерву (АМГ) при тривалому застосуванні > 6 місяців;
 - не рекомендується поєднувати з КГК або антагоністами чи агоністами ГнРГ.

• Жінки 30–40 років:

- клінічна мета: індивідуалізоване збереження фертильності або контроль симптомів у жінок без репродуктивних планів;

– пояснення: після 35 років відбувається поступове зниження оваріального резерву, тому важливо обговорити репродуктивні наміри. У разі відсутності планів вагітності дієногест можна застосовувати тривало;

– практичні поради:

- врахування оваріального резерву (АМГ, УЗД), особливо у віці > 35 років;
- обговорення можливості кріоконсервації яйцеклітин при ендометріозі яєчників;
- тривала терапія дієногестом (**Савіс**) із моніторингом стану ендометрію, печінкових проб і індексу маси тіла у жінок без репродуктивних планів.

• Жінки віком понад 40 років:

- клінічна мета: контроль симптомів до настання менопаузи з урахуванням супутньої патології;
- пояснення: у цій групі важливо мінімізувати активність ендометріозу до зниження естрогенного фону в менопаузі. Призначення повинно враховувати артеріальну гіпертензію, метаболічні порушення, стан печінки;
- практичні поради:
 - періодичний контроль АЛТ / АСТ, ліпідограма, УЗД органів малого таза кожні 6–12 місяців;
 - після настання менопаузи — припинення дієногесту, оцінка доцільності менопаузальної гормональної терапії або додавання трансдермальних естрогенів.

У будь-якому віці можна розглядати застосування прогестину дієногест — Савіс, антагоніста ГнРГ Рієко, КГК Силует або Дровеліс.

Сучасні безпечні персоналізовані довготривалі терапевтичні концепції змінюють підхід до лікування пацієнток, роблячи їх активним учасником терапевтичного процесу. Як зазначається в міжнародних настановах, «повноцінне життя з болем та ендометріозом вимагає від пацієнтки активної участі в процесі одужання» [Maskey S., 2024].

Надійшла 21.04.2025

Відомості про авторів

Світлана Іванівна Жук — д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика; Заслужений лікар України; Голова консультативно-експертної групи «Акушерство та гінекологія» розробників Державного формуляра лікарських засобів; Експерт МОЗ України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога»; Експерт з акушерства та гінекології Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України

Вагіф Етібарович Абдуллаєв — лікар акушер-гінеколог медичного центру «Інномед — центр ендохірургії»

E-mail: vahif.abdullaiev@gmail.com

