

УДК 615.036.8



Фармакотерапия эндометриоза: баланс безопасности, эффективности и приверженности к лечению

В.И. Петров¹, И.С. Кулакова^{1,2}, В.С. Горбатенко¹, О.В. Шаталова¹, И.Д. Безуглов¹, А.С. Игнатова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Общество с ограниченной ответственностью «ДОЧКИ-МАТЕРИ»,
Россия, 400087, г. Волгоград, ул. Невская, д. 2

E-mail: iraida97@mail.ru

Получена 15.10.2025

После рецензирования 03.12.2025

Принята к печати 17.12.2025

Цель. Проведение комплексного анализа клинко-фармакологической эффективности прогестинов (дидрогестерона, диеногеста и норэтистерона ацетата) для терапии эндометриоза путем систематизации данных об их фармакодинамических, фармакокинетических характеристиках и профиле безопасности для оптимизации выбора персонализированной терапевтической стратегии.

Материалы и методы. Поиск литературы проводили среди рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), когортных исследований и метаанализов за период с 1958 по 2025 гг. в базах данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary.ru.

Результаты. Установлено, что диеногест, дидрогестерон и норэтистерона ацетат демонстрируют сопоставимую эффективность в снижении интенсивности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Диеногест показал эффективность, сравнимую с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, но с лучшим профилем переносимости. Дидрогестерон проявлял наилучший профиль безопасности с минимальным влиянием на метаболические параметры. Норэтистерон ацетат показал сопоставимую с диеногестом эффективность, но с более выраженными андрогенными эффектами. Определены ключевые фармакологические особенности, влияющие на профиль безопасности препаратов, а также обоснована необходимость персонализированного подхода к выбору терапии. Основным ограничением является недостаточное количество прямых сравнительных исследований различных прогестинов.

Заключение. Все рассмотренные прогестины являются эффективными средствами терапии эндометриоза, однако имеют различные профили безопасности, что предопределяет необходимость индивидуального выбора препарата с учетом особенностей пациентки и сопутствующей патологии. Перспективными направлениями будущих исследований являются проведение крупных многоцентровых РКИ, разработка алгоритмов персонализированного выбора терапии и изучение долгосрочных эффектов лечения.

Ключевые слова: эндометриоз; прогестины; диеногест; дидрогестерон; норэтистерона ацетат; агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; комбинированные оральные контрацептивы; хроническая тазовая боль; клиническая эффективность; безопасность

Список сокращений: аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; АМК — аномальные маточные кровотечения; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CGRP — кальцитонин-ген-связанный пептид; СYP3A4 — фермент системы цитохрома P450; ESHRE — Европейское общество репродукции человека и эмбриологии; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; FSI — индекс женской сексуальной функции; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ИЛ-1 β — интерлейкин-1 бета; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МРТ — магнитно-резонансная томография; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted, или CCL5) — хемокин; SF-36 (Short Form-36) — опросник для оценки качества жизни; УЗИ — ультразвуковое исследование, СХТБ — синдром хронической тазовой боли.

Для цитирования: В.И. Петров, И.С. Кулакова, В.С. Горбатенко, О.В. Шаталова, И.Д. Безуглов, А.С. Игнатова. Фармакотерапия эндометриоза: баланс безопасности, эффективности и приверженности к лечению. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):4-17. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-4-17

© В.И. Петров, И.С. Кулакова, В.С. Горбатенко, О.В. Шаталова, И.Д. Безуглов, А.С. Игнатова, 2026

For citation: V.I. Petrov, I.S. Kulakova, V.S. Gorbatenko, O.V. Shatalova, I.D. Bezuglov, A.S. Ignatova. Pharmacotherapy of Endometriosis: Balancing of Safety, Efficacy, and Adherence to Treatment. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):4-17. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-4-17

Pharmacotherapy of Endometriosis: Balancing of Safety, Efficacy, and Adherence to Treatment

V.I. Petrov¹, I.S. Kulakova^{1,2}, V.S. Gorbatenko¹, O.V. Shatalova¹, I.D. Bezuglov¹, A.S. Ignatova¹

¹ Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

² Dochki-materi Clinics,
2 Nevskaya Str., Volgograd, Russia, 400087

E-mail: iraida97@mail.ru

Received 15 Oct 2025

After peer review 03 Dec 2025

Accepted 17 Dec 2025

The aim. To conduct a comprehensive analysis of the clinical and pharmacological efficacy of progestins (dydrogesterone, dienogest, and norethisterone acetate) for the treatment of endometriosis by systematizing data on their pharmacodynamic, pharmacokinetic characteristics, and safety profile to optimize the selection of a personalized therapeutic strategy.

Materials and methods. The search of the literature was conducted regarding randomized controlled trials (RCTs), cohort studies, and meta-analyses for the period from 1958 to 2025 from the PubMed, Cochrane Library, and eLibrary.ru databases.

Results. It was found that dienogest, dydrogesterone, and norethisterone acetate demonstrates comparable efficacy in reducing the intensity of endometriosis-associated pelvic pain. Dienogest showed efficacy comparable to gonadotropin-releasing hormone agonists with a better tolerability profile. Dydrogesterone exhibited the best safety profile with minimal impact on metabolic parameters. Norethisterone acetate showed efficacy comparable to dienogest, but with more pronounced androgenic effects. Key pharmacological features affecting the safety profile of drugs were identified, and the need for a personalized approach to the choice of therapy was justified. The main limitation is the insufficient number of direct comparative studies of various progestins.

Conclusion. All the progestins considered are effective treatments for endometriosis, but have different safety profiles, which determines the need for individual drug selection, taking into account the patient's characteristics and concomitant pathology. Promising areas for future research include conducting large multi-center RCTs, developing algorithms for personalized therapy selection, and studying the long-term effects of treatment.

Keywords: endometriosis; progestins; dienogest; dydrogesterone; norethisterone acetate; gonadotropin-releasing hormone agonists; combined oral contraceptives; chronic pelvic pain; clinical efficacy; safety

Abbreviations: GnRH agonists — gonadotropin-releasing hormone agonists; AUB — abnormal uterine bleeding; VAS — visual analog scale; CGRP — calcitonin gene-related peptide; CYP3A4 — cytochrome P450 enzyme system; ESHRE — European Society of Human Reproduction and Embryology; TNF- α — tumor necrosis factor alpha; FSH — follicle-stimulating hormone; FSFI — Female Sexual Function Index; IL-8 — interleukin-8; IL-1 β — interleukin-1 beta; COCs — combined oral contraceptives; LH — luteinizing hormone; MRI — magnetic resonance imaging; NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs; RCTs — randomized controlled trials; RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted, or CCL5) — chemokine; SF-36 (Short Form-36) — quality of life assessment questionnaire; CPPS — chronic pelvic pain syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) представляет собой одну из наиболее значимых проблем в гинекологической практике. Согласно глобальным оценкам, ее распространенность среди женщин репродуктивного возраста достигает 25%, при этом от 40 до 87% случаев связаны с эндометриозом [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эндометриоз диагностируется у каждой десятой женщины, что соответствует приблизительно 190 млн (10–15%) лиц в возрасте от 15 до 49 лет. Важно отметить, что на долю пациенток с эндометриозом приходится 40–50% всех случаев женского бесплодия [2].

В 2020 году М. Ghiasi и соавт. провели обзор глобальной распространенности эндометриоза в период с января 1989 по июнь 2019 гг. Из 28 научных работ в 17 приводилась оценка

распространённости эндометриоза среди женщин с бесплодием, которая составила 27% в выборке из 8172 человек. В 11 исследованиях изучалась распространённость эндометриоза среди женщин с СХТБ, которая составила 29% в выборке из 5104 человек. В общей когорте, которая включала более 14 млн женщин, наблюдается значительный разброс в оценках распространённости эндометриоза по географическим регионам: в Африке — от 0,2 до 48%, в Австралии — от 3,4 до 3,7%, в Америке — от 0,7 до 70%, в Азии — от 1 до 72%, в Европе — от 0,8 до 70%. Существенным ограничением этого обзора является сложность диагностики эндометриоза, что затрудняет определение истинной распространённости заболевания в популяции [3].

Рост регистрируемых случаев эндометриоза обусловлен комплексом факторов, среди которых

ключевую роль играют совершенствование методов диагностики, повышение уровня осведомленности медицинских работников о клинических проявлениях заболевания. Значительное увеличение числа случаев в сочетании с ростом информированности пациенток о влиянии эндометриоза на репродуктивную функцию способствует расширению мирового рынка терапии данной патологии. Объем мирового рынка лечения эндометриоза в 2024 году оценивается в 1,6 млрд долларов США, а к 2034 году ожидается его рост до 5,4 млрд долларов США при среднегодовом темпе роста 13,3%¹.

Эндометриоз представляет собой колоссальную медицинскую проблему в Российской Федерации, наносящую существенный демографический и социально-экономический ущерб. Одним из наиболее значимых осложнений данной патологии является бесплодие, приводящее к ежегодному снижению репродуктивного потенциала, оцениваемого приблизительно в 14 365 нерожденных детей. Современные методы гормональной терапии могут снизить потенциальные демографические потери примерно на 2212 случаев в год. Однако на сегодняшний момент при использовании данного метода лечения рождаются только 536 детей, что указывает на частичную реализацию терапевтического потенциала. Социально-экономический аспект заболевания характеризуется значительными потерями в сфере работоспособности населения, достигающими 33,0 млн дней временной нетрудоспособности в год. Применение гормональной терапии могло бы обеспечить снижение данного показателя на 5,4 млн дней, однако фактическое снижение не превышает 1,1 млн дней. Учитывая приведенные данные, экономический ущерб от патологии достигает 553 млрд рублей в год. Потенциальная гормональная терапия может уменьшить потери на 93,2 млрд рублей, однако фактическое снижение составляет лишь 19,1 млрд рублей. Также анализ данных показывает, что прием препаратов всеми нуждающимися пациентами может дополнительно снизить экономический ущерб на 15,9 млрд рублей [4].

Проблема диагностики эндометриоза обусловлена частым бессимптомным течением заболевания, что затрудняет оценку его реальной распространенности. Учитывая многообразие клинических проявлений, патология остается одной из наиболее социально и демографически значимых заболеваний, что определяет необходимость

применения мультидисциплинарного подхода к ее лечению и диагностике².

Эндометриоз предопределяется наличием эстрогензависимых, прогестеронрезистентных эндометриодных очагов за пределами полости матки. Несмотря на множество гипотез относительно этиологии и патогенеза, ключевые звенья включают системную и локальную гиперэстрогемию, резистентность к прогестерону, неоангиогенез, нейрогенез и сниженный апоптоз. Эти изменения вызывают хроническую воспалительную реакцию, часто приводящую к эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Характер боли значительно варьируется: у менструирующих пациенток наблюдаются циклические и нециклические боли, сопровождающиеся дисхезией, дизурией, дисменореей и диспареунией [5]. Эндометриодные очаги имеют собственную сосудистую структуру и иннервируются сенсорными и вегетативными волокнами, обеспечивая афферентный доступ к периферическим и центральным болевым путям. Однако очаги не являются единственной причиной боли, так как ее интенсивность и продолжительность не коррелируют с их количеством, локализацией или тяжестью заболевания.

Стоит отметить, что эндометриоз представляет собой хроническое эстрогензависимое воспалительное заболевание, приводящее к хронизации тазовой боли и требующее пожизненного непрерывного лечения [6]. Несмотря на многолетние исследования, вопросы диагностики и лечения эндометриоза по-прежнему остаются сложными и актуальными как для врачей, так и для пациентов. Не до конца изученные патофизиологические механизмы и разнообразие клинических фенотипов затрудняют оценку опубликованных данных и выбор адекватной тактики ведения пациентов [7]. На сегодняшний день не существует единого метода лечения, — ни хирургического, ни медикаментозного — который продемонстрировал бы однозначное превосходство в эффективности. Современная терапия эндометриоз-ассоциированной тазовой боли направлена на системное или местное подавление выработки эстрогена и воспаления, а также ингибирование пролиферации. Лечение должно быть персонализированным и учитывать тяжесть заболевания, симптомы и репродуктивные планы пациентки [8].

ЦЕЛЬ. Проанализировать клинико-фармакологическую эффективность прогестинов (дидрогестерона, диеногеста и норэтистерона ацетата) для терапии эндометриоза на основе

¹ Endometriosis Treatment Market Size, By Disease Type, By Treatment Type, By Drug Class, By Administration Method, By Distribution Channel, 2025–2034; Global Market Insights Inc. – 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/endometriosis-treatment-market-2>

² Клинические рекомендации. Эндометриоз. Российское общество акушеров-гинекологов // Рубрикатор клинических рекомендаций, 2024. – 62 с. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/259_2

данных об их фармакодинамических, фармакокинетических характеристиках и профиле безопасности для оптимизации выбора персонализированной терапевтической стратегии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён поиск клинических исследований в базах данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary.ru. В качестве ключевых запросов использовали: «дидрогестерон», «диеногест», «норэтистерон», «норэтиндрон», «прогестины», «гестагены», «эндометриоз», «хроническая тазовая боль» «синдром хронической тазовой боли» и их комбинации, а также их англоязычные эквиваленты: «didrogesterone», «dienogest», «norethisterone», «norethindrone», «progestins», «gestagens», и «endometriosis», «chronic pelvic pain». Поиск, проведённый по нескольким научным базам данных, позволил идентифицировать в общей сложности 726 подходящих исследований, включающих как оригинальные статьи, так и обзорные работы. Поиск проводился за период 1958–2025 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогестины в терапии эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома

В соответствии с действующими международными и российскими клиническими рекомендациями, прогестины являются препаратами первой линии терапии эндометриоза при легком или умеренном болевом синдроме³. Сообщается, что они уменьшают или устраняют болезненные симптомы примерно у 90% пациенток [9]. Различные формы прогестинов (пероральные, инъекционные, внутриматочные, подкожные имплантаты) широко используются для лечения эндометриоза. Терапия прогестинами является более предпочтительным вариантом по сравнению с обычно используемыми нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые не меняют течение заболевания и не идеальны для длительного применения из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Актуальные на сегодняшний момент клинические рекомендации «Эндометриоз» 2024 года в числе средств гормональной терапии рассматривают агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). аГнРГ занимают важное место в ведении пациенток с распространёнными

и инфильтративными формами заболевания, как после хирургического вмешательства, так и при подтвержденном диагнозе. Однако их длительное применение ограничено рядом побочных эффектов, включая нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства, а также негативное влияние на минеральную плотность костей. В связи с этим терапия аГнРГ продолжительностью свыше шести месяцев требует обязательного назначения «add-back-терапии» («терапии прикрытия»)⁴.

Что касается КОК, на основании данных исследований [10, 11], указаны такие цели применения как контрацепция, эмпирическое лечение и профилактика рецидивов после оперативных вмешательств. Несмотря на обширную доказательную базу, подтверждающую лечебно-профилактические свойства КОК и их многолетнее мировое использование при генитальном эндометриозе, вопрос о назначении эстроген-гестагенных средств остается предметом активных дискуссий. С развитием методов малоинвазивной хирургии, позволяющих раньше и точнее диагностировать патологию, появились сведения о потенциально негативном влиянии приема КОК на течение глубокого инфильтративного и экстрагенитального эндометриоза. Неблагоприятные эффекты связывают с несколькими факторами: присутствием эстрогенного компонента в составе КОК, развитием «прогестерон-резистентности» в очагах эндометриоза, а также с традиционным циклическим режимом их приема. Отмечено, что купирование болевого синдрома на фоне приема КОК может приводить к отсрочке постановки точного диагноза и снижать эффективность последующего хирургического лечения из-за «маскировки» типичных симптомов заболевания [12].

Доказано, что прогестины подавляют действие эстрогена, замедляя рост эндометриозной ткани, а также обладают противовоспалительным, антипролиферативным и антиангиогенным действием. На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что прогестины — высокоэффективные и финансово доступные препараты с долгосрочной безопасностью и отсутствием эстроген-дефицитных побочных эффектов [8, 13].

В систематическом обзоре M.N. D'Alterio с соавт. установлено, что прогестины эффективно купируют боль и улучшают качество жизни, однако лечение должно быть персонализированным и учитывать состояние пациентки, необходимость операции и планирование беременности [14]. При выраженном болевом синдроме или отсутствии эффектов от предыдущих методов может назначаться терапия

³ ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis Guideline // European Society of Human Reproduction and Embryology, 2022. – 192 p. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline>

⁴ Клинические рекомендации. Эндометриоз. Российское общество акушеров-гинекологов // Рубрикатор клинических рекомендаций, 2024. – 62 с.

второй линии — агНРГ, однако их применение ограничено из-за потенциальных серьезных побочных эффектов. В клинической практике эффективность и профиль побочных эффектов всех гормональных препаратов индивидуальны, и поиск подходящей терапии часто является эмпирическим⁵. Среди гестагенов, зарегистрированных в России для лечения эндометриоза, наиболее изучены дидрогестерон, норэтистерон и диеногест, обладающие разным профилем безопасности и возможностью персонализации терапии.

Эти препараты обеспечивают регресс эндометриодных очагов при длительном применении. Высокое сродство диеногеста, и в меньшей степени норэтистерона, не только к прогестероновым, но и стероидным рецепторам, провоцирует риск возникновения нежелательных реакций. Из-за чего вследствие низкой приверженности пациенток к соблюдению режима приема препарата из-за побочных эффектов — лечение становится клинически неэффективным и небезопасным, что способствует рецидиву заболевания. Отсутствие у дидрогестерона в сравнении с другими прогестинами связи со стероидными рецепторами, а также высокая селективность к прогестероновым рецепторам снижает риск нежелательных реакций, повышает безопасность и приверженность терапии. Это позволяет купировать болевой синдром, улучшить качество жизни, снизить риск самостоятельного отказа от приема препаратов и последующих рецидивов эндометриоза, улучшить субъективную оценку клинического эффекта, что необходимо с учетом долгосрочной терапии [15].

Первой линией терапии, особенно у пациенток с легким и умеренным болевым синдромом, принято считать прогестины с уровнем доказательности 1a. Препараты вызывают ряд фармакологических эффектов, которые оказывают влияние на патогенетические звенья развития эндометриоза, а также обладают системным и местным воздействием на эндометрий⁶. Взаимодействие между прогестинами и тканями-мишенями проходит через специальные гестагенные рецепторы, расположенные как на плазматической мембране, так и внутри клетки. Участки связывания реализуют быстрые, занимающие миллисекунды, и медленные, длящиеся до 1 часа, специфические биологические эффекты гестагенов, которые делают эту группу лекарственных средств препаратами выбора для терапии первой линии при эндометриозе. Основными задачами являются индуцирование

ановуляции и гипоестрогении, что способствует децидуализации и ацикличности как нормального, так и внематочного эндометрия. Данные эффекты реализуются с помощью различных молекулярных механизмов. Механизм действия гестагенов при эндометриозе является комплексным и реализуется на нескольких уровнях (Рис. 1). На системном уровне они подавляют активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что приводит к супрессии циклических гормональных колебаний и снижению выработки эстрадиола. Непосредственно в очагах эндометриоза гестагены индуцируют процесс децидуализации стромального компонента с последующей атрофией патологической ткани. Дополнительно они вызывают секреторную трансформацию железистого эпителия, что в совокупности и обуславливает регресс эндометриодных гетеротопий. Еще одним механизмом является конкурентное связывание с рецептором эстрогена и антиэстрогенное действие. Подавление синтеза простагландина E₂ приводит к активации апоптоза и угнетению клеточной пролиферации и неоваскуляризации. Активируя 17β-гидростероиддегидрогеназу типа 2, гестагены снижают уровень активности эстрадиола, преобразуя его в менее активный эстрон [16].

Рассматривая различные прогестины с точки зрения эффективности и безопасности терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, необходимо учитывать различия в структуре молекул, аффинности к рецепторам и особенностях фармакокинетики. Идеальный прогестин должен быть агонистом прогестероновых рецепторов и не обладать активностью в отношении андрогенных, минералокортикоидных, эстрогеновых и глюкокортикоидных рецепторов. Оценка активности прогестинов обычно проводится на доклиническом этапе исследований с применением животных моделей. Далее рассмотрим основные прогестины доступные для лечения эндометриоза в Российской Федерации.

Дидрогестерон применяется с 1960-х годов для лечения нарушений менструального цикла, эндометриоза и невынашивания беременности. Является ретропрогестероном, близким по структуре и свойствам к натуральному прогестерону [17]. Структурные особенности обеспечивают высокую селективность к прогестероновым рецепторам при практическом отсутствии агонистического влияния на другие стероидные рецепторы. Ключевое преимущество — выраженный прогестагенный эффект без побочных реакций, характерных для других прогестинов [18].

С одной стороны, дидрогестерон обладает низкой биодоступностью, с другой стороны ключевым преимуществом данного препарата

⁵ ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis Guideline // European Society of Human Reproduction and Embryology; 2022. – 192 p.

⁶ Там же.

является метаболизм без участия системы цитохрома P450. У дидрогестерона короткий период полувыведения и отсутствуют активные метаболиты, что в совокупности может требовать назначения препарата 2 раза в сутки.

Диеногест (или 17 α , цианометил, 17 β , гидроксид, эстра, 4,9, диен, 3,1) — это производное 19-нортестостерона, селективный прогестин 4 поколения [19]. Отличительной особенностью молекулы является дополнительная двойная связь между 9 и 10 атомами углерода, а также отсутствие этинильного радикала у 17-го атома, вместо которого находится цианометильный радикал. Благодаря этим структурным модификациям диеногест сочетает в себе фармакологические свойства 19-норпрогестинов и производных прогестерона. Он оказывает влияние на ключевые факторы транскрипции, такие как AEBP1, HOXB6, KLF2 и RORB. Механизм действия препарата основан на подавлении цитокинов в строме клеток слизистой оболочки тела матки, что обеспечивает сильное прогестагенное и умеренное эстрогенподавляющее действия, а также противовоспалительные, антипролиферативные и антиангиогенные свойства без значительных андрогенного, минералокортикоидного или глюкокортикоидного эффектов [20–22].

К другим преимуществам препарата можно отнести высокую биодоступность при приеме в таблетированной форме, короткий период полувыведения, селективность к рецепторам прогестерона и отсутствие взаимодействия с глобулином, связывающим половые стероиды. Отмечается, что диеногест особенно подходит пациенткам с отсроченными репродуктивными планами, так как не обладает негативным воздействием на овариальный резерв и обеспечивает защиту яичниковой ткани [23]. Диеногест является слабым ингибитором для CYP2C19 и CYP3A4 и может замедлять метаболизм других препаратов, повышая их концентрацию и увеличивая риск побочных эффектов. Активные метаболиты диеногеста длительно циркулируют в плазме, обеспечивают высокую эффективность при однократном приеме и выводятся преимущественно с калом, поэтому является препаратом выбора у пациентов с нарушением функции почек [19].

Норэтистерона ацетат является производным 19-нортестостерона 2 поколения, представителем многочисленной группы синтетических прогестинов — производных тестостерона [24]. Модификация молекулы тестостерона уменьшила андрогенную активность, но тем не менее, данный препарат обладает выраженной аффинностью к андрогенным рецепторам [25]. Отмечаются положительные эффекты приема этого препарата, такие как: уменьшение выраженности СХТБ,

дисменореи и диспареунии. Среди отрицательных эффектов можно отметить дислипидемии, увеличение массы тела в связи с метаболическими нарушениями, гиперинсулинемии при длительном использовании небольших доз [26]. Андрогенные свойства обуславливают ряд неблагоприятных клинических проявлений: акне, гирсутизм, задержка жидкости в организме. При применении высоких доз данного прогестина возникает повышение индекса атерогенности и увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений [27]. Норэтистерон ацетат является пролекарством, при всасывании подвергается первичному метаболизму в печени, метаболит обладает высокой биодоступностью. Препарат циркулирует в плазме преимущественно в связанной с белками форме. В метаболизме норэтистерона ацетата участвует фермент CYP3A4, поэтому возможны межлекарственные взаимодействия с индукторами и ингибиторами данного фермента. Период выведения от 8 до 12 часов позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Выводится в основном с мочой в виде конъюгатов. Сравнительная фармакологическая характеристика прогестинов представлена в таблице 1.

Клиническая эффективность прогестинов

Для предотвращения рецидивов эндометриоза необходима длительная терапия у женщин, не планирующих беременность. Прогестины значительно различаются по стоимости, при этом недорогие средства также должны применяться в качестве первой линии терапии [28, 29].

Как известно дидрогестерон широко применяется в терапии эндометриоза, благодаря своему профилю безопасности, а также уникальной способности не подавлять овуляцию. Однако его использование сопровождается рядом проблем в доказательной базе, которые ограничивают однозначные выводы о его эффективности. Эти проблемы включают недостаточное количество крупных рандомизированных исследований, ограниченное количество работ, сравнивающих эффективность разных прогестинов, а также их противоречивость, что добавляет неопределённости в выводах. На сегодняшний день отсутствуют достоверные предикторы индивидуального ответа пациентов и эффективности того или иного прогестина, что приводит к ошибочной интерпретации неэффективности препарата в целом.

В одном из последних метаанализов было включено 14 исследований, сравнивающих дидрогестерон с плацебо, летрозолом, гестриноном, агНРГ- α лейпролидом, даназолом, норэтистероном ацетатом и депо-медроксипрогестерона ацетатом,

а также коагуляцией эндометриодных очагов; с отсутствием лечения после оперативного вмешательства. Установлено, что 5 исследованиях для дидрогестерона не применялся сравнительный анализ. Имеются минимальные доказательства эффективности и безопасности дидрогестерона при лечении эндометриоза из-за ограниченного количества рандомизированных контролируемых исследований. На основании имеющихся данных сделан вывод о том, что дидрогестерон может иметь некоторые преимущества перед гестриноном, агнРГ и другими терапевтическими вмешательствами при лечении эндометриоза. Однако к этому выводу следует относиться с осторожностью [30].

Оценка эффективности дидрогестерона при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли проводилась в ряде исследований. Результаты проспективного российского исследования, выполненного в 2018–2021 гг. на базе гинекологического отделения клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, свидетельствуют об эффективности дидрогестерона в терапии СХТБ. В рамках работы проведена оценка эффективности различных методов консервативного лечения эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома до проведения лапароскопической верификации диагноза. В исследуемой группе из 115 пациенток зафиксирована высокая частота рецидивирования заболевания — 52% (61 случай), что было связано с нерациональным применением лекарственных средств и низкой приверженностью лечению. Также анализ предшествующей терапии показал, что 24% пациенток (28 человек) получали КОК без соответствующих показаний, 35% (40 человек) — нестероидные противовоспалительные средства, 25% (29 человек) — другие препараты, назначенные специалистами смежного профиля. У 20 пациенток (17%) терапия отсутствовала, что приводило к прогрессированию заболевания и требовало хирургического вмешательства. Само исследование проводилось в три этапа. На первом этапе после получения информированного добровольного согласия выполнялось предоперационное обследование, включавшее оценку интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), клинико-инструментальную диагностику и лапароскопическое вмешательство. На втором этапе осуществлялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала для подтверждения диагноза. Третий этап включал динамическое наблюдение в послеоперационном периоде с оценкой отдаленных результатов через 6 и 12 месяцев. Программа мониторинга предусматривала анализ динамики болевого синдрома, показателей

качества жизни (SF-36 (Short Form-36) — опросник для оценки качества жизни), сексуальной функции (шкала FSFI (Female Sexual Function Index индекс женской сексуальной функции), регистрацию осложнений, рецидивов заболевания и случаев наступления беременности у пациенток с бесплодием. Применение комбинированной тактики, включающей хирургическое лечение с последующей длительной противорецидивной терапией дидрогестероном, продемонстрировало через 12 месяцев статистически значимое уменьшение выраженности симптомов эндометриоза ($p < 0,0001$) и улучшение показателей качества жизни ($p < 0,05$) [31].

Аналогичное исследование, проведенное в Индии, включавшее 98 пациенток, также демонстрирует высокую клиническую эффективность препарата. Пациенткам назначали дидрогестерон 10 или 20 мг/сут в тяжелых случаях перорально с 5 по 25 дни менструального цикла в течение 3–6 месяцев с оценкой каждые 3 месяца. СХТБ значительно уменьшилась ($p=0,05$) со среднего исходного балла $1,24 + 1,01$ до $0,87 + 0,86$ (снижение на 29%) после первого месяца лечения. К концу шестого цикла лечения уменьшение СХТБ в сравнении с начальным уровнем составило 95, 87 и 85% соответственно, улучшение симптомов эндометриоз-ассоциированной тазовой боли наблюдалось у 71% пациенток [32].

Благодаря широкому и продолжительному использованию дидрогестерона в мировой практике, а также его доступности на рынке накоплен внушительный клинический опыт его применения. Долго оставался открытым вопрос сравнительной эффективности непрерывного режима терапии с дозами от 10 до 30 мг/сутки и пролонгированного циклического режима терапии (с 5 по 25 дни менструального цикла) в купировании эндометриоз-ассоциированной тазовой боли и повышения уровня качества жизни пациенток. В рамках проспективного observationalного многоцентрового исследования «ОРХИДЕЯ», включавшего 350 женщин и выполненного в условиях реальной клинической практики в медицинских центрах России, изучались клинические эффекты терапии дидрогестероном у пациенток с эндометриозом в зависимости от режима применения. Участницы получали препарат по одной из двух стандартных схем: 10 мг — 2–3 раза в сутки в непрерывном режиме или в пролонгированном циклическом режиме с 5 по 25 дни менструального цикла. В ходе работы предусматривалось три визита: исходный, через 3 и 6 месяцев терапии. Было установлено, что оба режима приёма — как пролонгированный циклический, так и непрерывный — способствовали достоверному снижению интенсивности СХТБ,

улучшению качества жизни и повышению сексуального благополучия. Среднее изменение показателей боли составило -3,3 (стандартное отклонение [SD]=±2,2; $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем) для пациенток, получавших пролонгированный циклический режим терапии, и -3,0 (SD=±2,2; $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем) для пациенток, получавших непрерывный режим терапии, статистически значимые различия между группами отсутствовали [33]. Результаты исследования демонстрируют эффективность терапии в лечении эндометриоза.

Особый интерес представляет диеногест с хорошо изученной доказательной базой. Препарат является эффективным средством для длительного лечения всех фенотипов эндометриоза, а также послеоперационной терапии. К преимуществам диеногеста относится минимальное воздействие на метаболические параметры. Данный прогестин имеет минимальное влияние на белковый, липидный и углеводный виды обмена. В работе Л.В. Адамян было доказано, что прием диеногеста позволяет отказаться от использования НПВС при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. В ходе исследования группу из 24 пациенток возрастной категории от 18 до 45 лет с подтвержденным гистологически диагнозом эндометриозом в период с 2021 по 2022 г., разделили на подгруппы по 12 человек. Первая группа получала прогестин в дозировке 2 мг/сут; вторая группа НПВС — ибупрофен. Всем женщинам было проведено оперативное лечение малоинвазивным доступом, выбор которого зависел от расположения очагов эндометриоза. Дальнейшие наблюдения пациенток позволили выявить значительное снижение интенсивности боли в области таза по шкале ВАШ в 1-й группе: слабая — у 2 (16,67%), умеренная — у 7 (58,33%), сильная — у 3 (25%), а также улучшение качества жизни в сексуальной сфере. Во 2-й группе, девушки, принимавшие НПВС при болевом синдроме, не отметили положительных изменений в процессе лечения, интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ составила: слабая — у 3 (25%), умеренная — у 5 (41,67%), сильная — у 4 (33,3) [34].

В систематическом обзоре А. Саму и соавт. провели анализ 36 РКИ. Авторы пришли к выводу, что наилучший результат по снижению СХТБ через 3 месяца показало применение диеногеста (0,94), КОК (0,782), а также элаголикса (0,38). Лекарственными средствами, больше всего подходящими для снижения СХТБ, через 6 месяцев терапии стала группа агНРГ (0,75), внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел (0,73) и диеногест (0,65). Однако, составляя рейтинг препаратов по p -баллу (p -score), наилучший результат по снижению СХТБ через 3 месяца

показали агНРГ (0.63) и элаголикс (0.54), а через 6 месяцев — дезогестрел (0.94) и КОК (0.91) [35].

В рандомизированном исследовании КОК, содержащих 2 мг диеногеста или 1,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг номегестрола ацетата, более выраженное улучшение качества жизни и сексуальной функции по шкалам SF-36 ($p < 0,01$) и FSFI ($p < 0,006$), были у женщин, получавших КОК с диеногестом. [36] В исследовании, сравнивавшем норэтистерон ацетат и диеногест, последний показал более высокую эффективность, а также более низкий риск побочных эффектов [37]. В работах, оценивающих эффективность между прогестином и агНРГ, продемонстрирована сопоставимая эффективность в терапии СХТБ [22,38].

Сравнивая побочные эффекты между диеногестом и агНРГ, лечение первым значительно увеличивает частоту кровянистых выделений ($p=0,0007$) и прибавку в весе ($p=0,03$), однако, отмечена более низкая частота эстроген-дефицитных состояний в форме приливов и сухости влагалища ($p=0,0006$) [39]. Стоит отметить, что при приблизительно сопоставимом уровне облегчения СХТБ, прогестин обеспечивает значительно меньшую гипозэстрогемию и деминерализацию.

В то время как диеногест демонстрирует высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, важное место в терапии эндометриоза занимает и другой синтетический прогестин — норэтистерона ацетат. Анализ исследований, посвящённых применению данного препарата, позволяет провести сравнительную оценку его терапевтической ценности.

В исследовании Р. Vercellini с соавт., включающем 190 пациенток, проводилось сравнение стандартных доз норэтистерона ацетата 2,5 мг один раз в сутки и диеногеста 2 мг один раз в сутки. Прогестины назначали с 1 дня менструального цикла в непрерывном режиме, результаты анализировали после 6 месяцев приема. Эффективность оценивали с помощью разработанной шкалы неменструальных тазовых болей. Препараты показали сопоставимую эффективность в снижении интенсивности болевого синдрома. Доля удовлетворенных и очень удовлетворенных женщин составила 71% в группе норэтистерона ацетата и 72% в группе диеногеста. Применение последнего не было связано со статистически значимым улучшением общего обезболивания, психологического состояния, сексуальной функции или качества жизни, связанного со здоровьем. Лечение хорошо переносилось 58% женщин в группе норэтистерона ацетата по сравнению с 80% участниц группы диеногеста. Авторы исследования предполагают, что определённые преимущества диеногеста над норэтистероном ацетатом в их исследовании получены в связи с низкой дозировкой последнего [26].

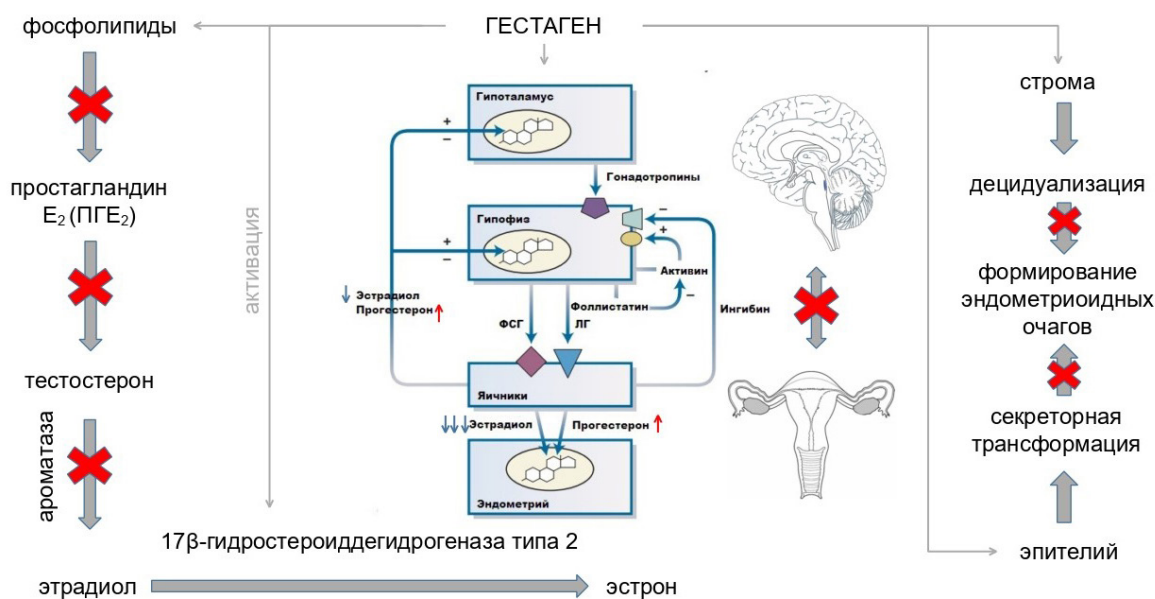


Рисунок 1 – Механизм действия прогестинов.

Таблица 1 – Фармакокинетика и фармакологические эффекты прогестинов

Показатель	Дидрогестерон	Диеногест	Норэтистерона ацетат
Фармакокинетика*			
Химическая классификация	Синтетический аналог прогестерона	Производное нортестостерона	Производное 19-нортестостерона
Пролекарство	Нет	Нет	Да
Биодоступность	Низкая 28%	Высокая 91%	Высокая 60%
Метаболизм с участием P450 (CYP450)	Нет	Да	Да
Активные метаболиты	Нет	Да	Да
Период полувыведения, ч	5–7	9–10	8–12
Выведение	Моча 70%	Преимущественно кал	Моча — 60%, кал — 40%
Фармакологические эффекты [24]			
Антиэстрогенная активность	Эффективная	Умеренно эффективная	Эффективная
Антиандрогенная активность	Умеренно эффективная	Эффективная	Неэффективная
Антиминералокортикоидная активность	Умеренно эффективная	Неэффективная	Неэффективная
Эстрогенная активность	Неэффективная	Умеренно эффективная	Эффективная
Андрогенная активность	Неэффективная	Неэффективная	Эффективная
Глюкокортикоидная активность	Неэффективная	Неэффективная	Неэффективная

Примечание: * — данные о фармакокинетических параметрах взяты из официальных инструкций к лекарственным препаратам, которые представлены на сайте grls.minzdrav.gov.ru

Таблица 2 – Побочные эффекты прогестинов*

Показатель	Дидрогестерон	Диеногест	Норэтистерон
Репродуктивная система			
Подавление овуляции	Да	Да	Да
Аномальные маточные кровотечения	Нет	Да	Да
Аменорея	Нет	Умеренная частота	Нет
Функциональные кисты яичников	Да	Да	Да
Масталгия	Низкая частота	Низкая частота	Умеренная частота
Обмен веществ			
Влияние на липидный профиль	Минимальное/нейтральное	Умеренное	Значительное
Влияние на углеводный обмен	Минимальное	Минимальное	Умеренное
Риск прибавки веса, задержки жидкости	Минимальный	Умеренный	Умеренный/Высокий
Нервная система			
Головные боли	Минимальные	Да	Да
Перепады настроения	Минимальные	Да	Да
Снижение либидо	Минимальное	Минимальное	Умеренное
Кожные реакции			
Акне	Нет	Минимально	Умеренное
Гирсутизм	Нет	Минимально	Минимально

Примечание: * — таблица составлена с помощью источников [20, 26, 33, 35–37, 45].

В исследовании Т.В. Gurbuz и соавт. проведена оценка эффективности и безопасности диеногеста и норэтистерона ацетата у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. В группу диеногеста 2 мг в сутки набрали 40 пациенток, в группу норэтистерона ацетата 5 мг в сутки набрали 30 пациенток. Выраженность боли оценивали по шкале ВАШ перед началом лечения, затем через 6 и 12 месяцев. Безопасность оценивали по распространённости побочных эффектов и готовности продолжать принимать препарат на протяжении всего периода лечения. Препараты показали сопоставимую эффективность в снижении боли по шкале ВАШ. Пациентки в группе диеногеста достоверно чаще и раньше прерывали курс лечения, чем пациентки из группы норэтистерона ацетата. На шестом месяце в группе норэтистерона ацетата было 23 пациентки, а в группе диеногеста — 21, при этом 16 пациенток в группе норэтистерона ацетата и 18 пациенток в группе диеногеста завершили лечение. Профили побочных эффектов были сопоставимы, однако процент выбывших из исследования через шесть месяцев был выше в группе диеногеста (47,5% vs 23,3%; $p=0,026$). Авторы исследования сделали вывод, что норэтистерон ацетат может быть эффективной альтернативой терапии диеногестом [40].

В ретроспективном когортном исследовании Т.В. Gurbuz и соавт., проведённом в Италии, изучали долгосрочные эффекты лечения ретроагинального эндометриоза. Лечение норэтистерона ацетатом завершили 103 женщины, период наблюдения — 5 лет, первичной конечной точкой была удовлетворённость терапии после 5 лет применения. Более 68% женщин, завершивших исследование, были удовлетворены или очень удовлетворены приемом препарата. Побочные эффекты были причиной отказа от продолжения лечения у 38,1% (16 женщин). По мнению авторов исследования, норэтистерона ацетат является оптимальным препаратом для долгосрочного лечения ретроагинального эндометриоза с учетом его низкой стоимости и благоприятного фармакологического профиля [41].

Исследование S. Ferrero и соавт. включало 40 пациенток с подтверждённым колоректальным эндометриозом. Двенадцатимесячный курс терапии норэтистероном привел к значительному уменьшению болевого синдрома, дискинезии и глубокой диспареунии. После использования прогестина на протяжении 12 месяцев, отмечалось снижение выраженности болевого синдрома — $3,5 \pm 1,6$ баллов ($p < 0,001$), дисхенезии и глубокой диспареунии. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению частоты дисменореи и циклических ректальных кровотечений [42].

Безопасность и побочные эффекты прогестинов

Ренессанс повторного научного и клинического интереса к дидрогестерону произошел после получения первых

ожидаемых побочных эффектов на прогестины с андрогенной, глюкокортикостероидной и минералокортикоидной активностью. Именно такие распространённые нежелательные реакции как прибавка в весе, эмоциональная лабильность, снижение либидо, сыпь, гирсутизм вызывают низкую комплаентность пациенток к лечению и становятся частой причиной несоблюдения режима лечения и, соответственно, неэффективности терапии, а также рецидива эндометриоза. Побочные эффекты прогестинов представлены в таблице 2.

Установлено, что высокая эффективность дидрогестерона при относительно низкой дозировке минимизирует нежелательные реакции, характерные для большинства прогестинов. Также важно помнить, что для обеспечения эффекта в условиях возможной прогестерон резистентности, связь гестагена с рецепторами должна быть выше, чем у эндогенного прогестерона [15]. Безусловно, дидрогестерон — это метаболический нейтральный препарат, который несёт минимум побочных эффектов. Норэтистерона ацетат обладает слабой андрогенной активностью и может вызывать гирсутизм, акне, а также оказывать негативное влияние на липидный профиль. Препарат надёжно подавляет секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

В изученных нами работах как при краткосрочном, так и длительном приеме диеногеста, пациентки также сталкивались с появлением нежелательных реакций. Согласно результатам объединённого анализа четырёх исследований, проведённых в рамках Европейской исследовательской программы, наиболее распространёнными нежелательными явлениями при приёме диеногеста, были головная боль, дискомфорт в области молочных желёз, акне, подавленное настроение, тошнота и увеличение массы тела [44].

В исследовании В. Cho и соавт. наиболее часто встречающимися побочными эффектами стали аномальные маточные кровотечения (АМК) у 129 (4,14%) пациенток, увеличение массы тела у 80 (2,57%) пациенток, головные боли у 38 (1,22%) пациенток. При анализе причин возникновения нежелательных лекарственных реакций, авторы пришли к выводу, что у пациентов с аллергией в анамнезе риск их возникновения при комбинированной терапии или получении сопутствующего лечения был в разы выше по сравнению с её отсутствием [20].

В работе F. LaTorre и соавт. проводилось исследование длительного лечения диеногестом на срок 36 месяцев. В первый осмотр после начала приема диеногеста через 12 месяцев из 114 пациентов у 23% наблюдались прорывные кровотечения, из которых у 52% были мажущие выделения, у 38% — слабые кровотечения, а у 10% — умеренные кровотечения; 22 пациентки

(19%) отказались от приема препарата. Среди известных причин прекращения лечения отмечены: побочные эффекты (36%), неэффективность (27%), комбинация неэффективности и побочных эффектов (23%), желание забеременеть (9%) и поиск средств контрацепции (5%). После 36 месяцев наблюдения среди нежелательных реакций, по причине которых прекращалось лечение диеногестом, наиболее частыми были: неудовлетворительная контрацепция, снижение полового влечения, сухость влагалища и перепады настроения. В среднем лечение прекращалось через 7,2 месяца. Наиболее частыми зарегистрированными побочными эффектами были задержка жидкости (29,3%), увеличение массы тела (26% при среднем значении 2,0 кг), АМК (22,9%), болезненность груди (20,7%), вздутие живота (18,7%), перепады настроения (17,4%), головная боль (16,3%), снижение сексуального влечения (15,2%), сухость влагалища (15,2%), приливы (10,9%), акне (10,8%), выпадение волос (9,8%), бессонница (8,7%), себорея (6,6 %) и гирсутизм (6,6%) [45].

P. Vercellini с соавт. провели сравнение стандартных доз норэтистерона ацетата 2,5 мг один раз в день и диеногеста 2 мг один раз в день у 180 участниц исследования. С точки зрения нежелательных лекарственных реакций, в обеих группах была сопоставимая частота возникновения. Однако, в среднем женщины в 2 раза чаще отмечали прибавку в весе принимая норэтистерона ацетат — 28 пациенток ($n=89$), чем в группе диеногеста — 14 женщин ($n=85$)%. Кровянистые выделения отмечали 22% пациентов в группе норэтистерона ацетата и 16% в группе диеногеста. По истечении 6 месяцев лечения 24 пациентки из 90 женщин в группе норэтистерона были очень довольны своим лечением, 40 — были довольны, 1 — ни доволен, ни недоволен, 15 — были недовольны и 10 — очень недовольны. В группе диеногеста составили: 45 из 90 пациенток — очень довольны, 20 — довольны, 1 (1%) — ни доволен, ни недоволен, 14 — недовольны и 10 — очень недовольны [26].

На современном этапе выбор лечебной стратегии является комплексным и должен базироваться на тщательной оценке не только клинического статуса, но и переносимости препаратов, сенсibilизации к прогестерону и анализа профиля безопасности [46, 47]. Также клиницистам рекомендуется учитывать обратимые и необратимые побочные эффекты при определении того, какая терапия может быть наиболее подходящей для отдельных групп пациентов [48, 49]. Таким образом, учитывая многофакторный характер эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, критически важным компонентом долгосрочной терапевтической стратегии является систематический мониторинг и управление профилем безопасности терапии

прогестинами, что позволяет обеспечить устойчивый контроль над заболеванием при сохранении высокого качества жизни пациенток [50].

Ограничения обзора

Проведённое исследование имеет несколько важных ограничений, которые могут повлиять на интерпретацию и обобщение полученных результатов.

1. Ограничение дизайна и методологии.

Авторами проведён несистематический обзор, что является главным ограничением данного исследования. Отличительным преимуществом систематического обзора является воспроизводимость результатов и прозрачность методологии. В нашем случае выбор пал в сторону нарративного обзора, так как исследования, включенные в данную работу, были чрезвычайно гетерогенны. В разных статьях применялись различные критерии для установления диагноза эндометриоз и оценки результатов его лечения.

2. Небольшие исследования и ретроспективный дизайн.

Значительное количество исследований носило ретроспективный характер и небольшую выборку пациентов. Крупные фармакоэпидемиологические исследования, оценивающие эффективность того или иного препарата в долгосрочной перспективе, — отсутствуют.

3. Противоречивость результатов.

В результатах разных исследований в части безопасности и приверженности были выявлены существенные противоречия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний момент дидрогестерон представляет собой один из стратегических вариантов лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, особенно в определённых группах населения с дислипидемиями, сахарным диабетом, ожирением. Препарат не оказывает негативного влияния на липидный профиль, так как не снижает уровень липопротеинов высокой плотности, что крайне важно для пациенток с уже существующим риском сердечно-сосудистых заболеваний, не ухудшает чувствительность тканей к инсулину и оказывает минимальное влияние на углеводный обмен, что делает его безопасным вариантом лечения для женщин с сахарным диабетом или высоким риском его развития. Для пациенток с ожирением или у тех, у кого повышен риск тромбозомболических осложнений, дидрогестерон является более предпочтительной альтернативой прогестинам с высокой тромбогенной активностью. Таким образом, дидрогестерон представляет собой препарат первой линии терапии для пациенток высокой группы риска, не ухудшая метаболические нарушения.

Как уже говорилось ранее, его ключевое отличие от других прогестинов в молекулярном строении, обеспечивающем безопасность, метаболическую нейтральность и минимальные побочные эффекты, необходимые для длительной терапии. Высокий профиль безопасности дидрогестерона является ключевым преимуществом в долгосрочном лечении эндометриоза. Несмотря на это, все имеющиеся прогестины сегодня занимают своё заслуженное место в симптоматическом и патогенетическом лечении СХТБ и других симптомов, вызванных эндометриозом. Необходимы крупные многоцентровые РКИ для уточнения режимов применения дидрогестерона, дозировок, продолжительности лечения, сравнения с другими прогестинами и возможности комбинации с иными препаратами, эффективными при лечении эндометриоза. Важно разработать алгоритм, позволяющий проводить более персонализированную терапию с учетом возможных побочных эффектов.

Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии

(ESHRE — European Society of Human Reproduction and Embryology), выбор конкретного прогестина для терапии эндометриоза должен определяться именно индивидуальным профилем побочных эффектов каждого препарата. Данный подход представляет ключевое направление для оптимизации долгосрочного лечения заболевания. Внедрение в клиническую практику принципов персонализированного выбора прогестинов позволяет существенно повысить приверженность пациенток лечению и улучшить качество их жизни. Стратегия оптимизации терапии должна включать: тщательную оценку индивидуальных факторов риска развития побочных реакций и сопутствующей патологии женщин, регулярный мониторинг переносимости лечения на протяжении всего курса терапии, своевременную коррекцию схемы лечения при возникновении побочных эффектов, а также учет репродуктивных планов. Реализация данного подхода, рекомендованного ESHRE, способствует достижению оптимального баланса между эффективностью и переносимостью терапии, что является залогом успешного долгосрочного контроля заболевания.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа не имела финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Петров В.И. — определение концепции, пересмотр и редактирование текста статьи; Кулакова И.С., Горбатенко В.С. — сбор данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи; Безуглов И.Д. — сбор данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи; Игнатова А.С. — сбор данных, написание черновика рукописи; Шаталова О.В. — руководство, пересмотр и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Missmer S.A., Tu F.F., Agarwal S.K., Chapron C., Soliman A.M., Chiuve S., Eichner S., Flores-Caldera I., Home A.W., Kimball A.B., Laufer M.R., Leyland N., Singh S.S., Taylor H.S., As-Sanie S. Impact of endometriosis on life-course potential: a narrative review // *Int J Gen Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 9–25. DOI: 10.2147/IJGM.S261139
- Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, No. 10276. – P. 839–852. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5
- Ghiasi M., Kulkarni M.T., Missmer S.A. Is endometriosis more common and more severe than it was 30 years ago? // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2020. – Vol. 27, No. 2. – P. 452–461. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.11.018
- Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях // *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ.* – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 82–113. DOI: 10.33029/2411-8621-2022-8-1-82-113 EDN: VCNEQY
- Ярмолинская М.И., Сейидова Ч.И., Пьянкова В.О. Современная тактика назначения медикаментозной терапии генитального эндометриоза // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – Т. 4. – С. 55–62. DOI: 10.18565/aig.2021.4.55-62 EDN: BCPQJT
- Alonso A., Gunther K., Maheux-Lacroix S., Abbott J. Medical management of endometriosis // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2024. – Vol. 36, No. 5. – P. 353–361. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000983
- Carneiro M.M. Deciding on the appropriate pharmacotherapy for the treatment of endometriosis // *Expert Opin Pharmacother.* – 2023. – Vol. 24, No. 1. – P. 1–5. DOI: 10.1080/14656566.2022.2113383
- Mitchell J.B., Chetty S., Kathrada F. Progestins in the symptomatic management of endometriosis: a meta-analysis on their effectiveness and safety // *BMC Womens Health.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 526. DOI: 10.1186/s12905-022-02122-0
- Gezer A., Oral E. Progestin therapy in endometriosis // *Womens Health (Lond).* – 2015. – Vol. 11, No. 5. – P. 643–652. DOI: 10.2217/whe.15.42

10. Flyckt R., Kim S., Falcone T. Surgical management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain // *Semin Reprod Med.* – 2017. – Vol. 35, No. 01. – P. 54–64. DOI: 10.1055/s-0036-1597306
11. Razzi S., Luisi S., Ferretti C., Calonaci F., Gabbanini M., Mazzini M., Petraglia F. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2007. – Vol. 135, No. 2. – P. 188–190. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.08.002
12. Ярмолинская М.И., Адамян Л.В. Гормональные контрацептивы и эндометриоз: современный взгляд на проблему // *Проблемы репродукции.* – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 39–45. DOI: 10.17116/repro20202603139
13. Kiesel L., Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century // *Climacteric.* – 2019. – Vol. 22, No. 3. – P. 296–302. DOI: 10.1080/13697137.2019.1578743
14. D'Alterio M.N., Saponara S., Agus M., Lagana A.S., Noventa M., Loi E.S., Feki A., Angioni S. Medical and surgical interventions to improve the quality of life for endometriosis patients: a systematic review // *Gynecological Surgery.* – 2021. – Vol. 18, No. 1. – P. 1–14. DOI: 10.1186/s10397-021-01096-5
15. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Габидуллина Р.И., Дубровина С.О., Козаченко А.В., Подзолкова Н.М., Сметник А.А., Тапильская Н.И., Уварова Е.В., Ших Е.В., Ярмолинская М.И. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов // *Акушерство и гинекология.* – 2023. – Т. 5. – С. 159–176. DOI: 10.18565/aig.2023.132
16. Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Роль гестагенов в лечении эндометриоза // *Проблемы эндокринологии.* – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 54–61. DOI: 10.14341/probl8742
17. Rižner T.L., Brožič P., Doucette C., Turek-Etienne T., Muller-Vieira U., Sonneveld E., van der Burg B., Böcker C., Husen B. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone *in vitro* // *Steroids.* – 2011. – Vol. 76, No. 6. – P. 607–615. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.043
18. Colombo D., Ferraboschi P., Prestileo P., Toma L. A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2006. – Vol. 98, No. 1. – P. 56–62. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.07.009
19. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Фармакологические свойства гестагенов // *Фарматека.* – 2003. – № 8. – С. 33–41.
20. Cho B., Roh J.W., Park J. et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study // *Reprod Sci.* – 2020. – Vol. 27, No. 4. – P. 905–915. DOI: 10.1007/s43032-019-00094-5
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 101, No. 4. – P. 927–935. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
22. Jeng C.J., Chuang L., Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15, No. 6. – P. 767–773. DOI: 10.1517/14656566.2014.888414
23. Gokmen B.S., Selcuki N.F.T., Aydin A., Bahat P.Y., Akça A. Effects of Dienogest Therapy on Endometriosis-Related Dysmenorrhea, Dyspareunia, and Endometrioma Size // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, No. 1. – P. e34162. DOI: 10.7759/cureus.34162
24. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J.R., Schweppe K.W., Thijssen J.H. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas.* – 2008. – Vol. 61, No. 1-2. – P. 171–180. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013
25. Chwalisz K., Surrey E., Stanczyk F.Z. The hormonal profile of norethindrone acetate: rationale for add-back therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists in women with endometriosis // *Reprod Sci.* – 2012. – Vol. 19, No. 6. – P. 563–571. DOI: 10.1177/1933719112438061
26. Vercellini P., Bracco B., Mosconi P., Roberto A., Alberico D., Dhouha D., Somigliana E. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 105, No. 3. – P. 734–743.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.016
27. Africander D., Verhoog N., Hapgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception // *Steroids.* – 2011. – Vol. 76, No. 7. – P. 636–652. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.03.001
28. Flores V.A., Vanhie A., Dang T., Taylor H.S. Progesterone receptor status predicts clinical response to progestin treatment in women with endometriosis // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 103, No. 12. – P. 4561–4568. DOI: 10.1210/jc.2018-01227
29. Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A., Dridi D., Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2018. – Vol. 51. – P. 68–91. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015
30. Peng C., Huang Y., Zhou Y. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis // *Arch Gynecol Obstet.* – 2021. – Vol. 304, No. 1. – P. 231–252. DOI: 10.1007/s00404-020-05900-z
31. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Констанденкова А.С., Граматикова А.Г., Изоркина В.А., Григорян А.Э., Федосова Д.В., Исмогулова А.Б. Анализ эффективности различных методов ведения пациенток с эндометриозом и обоснование длительной персонализированной противорецидивной терапии дидрогестероном в рамках стратегии их комбинированного лечения // *Проблемы репродукции.* – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 102–111. DOI: 10.17116/repro202430021102
32. Trivedi P., Selvaraj K., Das Mahapatra P., Srivastava S., Malik S. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone // *Gynecological Endocrinology.* – 2007. – Vol. 23, No. S1. – P. 73–76. DOI: 10.1080/09513590701669583
33. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Дубровина С.О., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Козаченко А.В., Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Ярмолинская М.И., Олофссон Я.И. Пролонгированный циклический и непрерывный режимы применения дидрогестерона эффективны для уменьшения хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом: результаты исследования «ОРХИДЕЯ» // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 6–16. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194
34. Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Киселев С.И., Арсланян К.Н., Чернецова А.С. Оценка эффективности диеногеста в терапии хронической тазовой боли у больных эндометриозом // *Проблемы репродукции.* – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 51–56. DOI: 10.17116/repro20232902151 EDN: KRVDGV

35. Samy A., Taher A., Sileem S.A., Abdelhakim A.M., Fathi M., Haggag H., Ashour K., Ahmed S.A., Shareef M.A., AlAmodi A.A., Keshta N.H.A., Shatat H.B.A.E., Salah D.M., Ali A.S., El Kattan E.A.M., Elsherbini M. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2021. – Vol. 50, No. 1. – P. 101798. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101798
36. Caruso S., Cianci A., Iraci Sareri M., Panella M., Caruso G., Cianci S. Randomized study on the effectiveness of norgestrel acetate plus 17 β -estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain // *BMC Women's Health.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 146. DOI: 10.1186/s12905-022-01737-7
37. Atlihan U., Yavuz O., Ata C., Avsar H.A., Erkilinc S. Effects of dienogest treatment on endometrioma-related clinical symptoms and endometrioma size: retrospective cohort study // *Front Med (Lausanne).* – 2025. – Vol. 12. – P. 1581661. DOI: 10.3389/fmed.2025.1581661
38. Andres M.P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review // *Arch Gynecol Obstet.* – 2015. – Vol. 292, No. 3. – P. 523–529. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6
39. Muzii L., Di Tucci C., Galati G., Carbone F., Palaia I., Bogani G., Perniola G., Tomao F., Kontopantelis E., Di Donato V. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Reprod Sci.* – 2023. – Vol. 30, No. 11. – P. 3135–3143. DOI: 10.1007/s43032-023-01266-0
40. Gurbuz T.B., Aslan K., Kasapoglu I., Muzii L., Uncu G. Norethindrone acetate versus dienogest for pain relief in endometriosis related pain: A randomized controlled trial // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2025. – Vol. 310. – P. 113940. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2025.113940
41. Morotti M., Venturini P.L., Biscaldi E., Racca A., Calanni L., Vellone V.G., Stabilini C., Ferrero S. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. – Vol. 213. – P. 4–10. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.033
42. Ferrero S., Camerini G., Ragni N., Venturini P.L., Biscaldi E., Remorgida V. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study // *Hum Reprod.* – 2010. – Vol. 25, No. 1. – P. 94–100. DOI: 10.1093/humrep/dep361
43. Kaser D.J., Missmer S.A., Berry K.F., Laufer M.R. Use of norethindrone acetate alone for postoperative suppression of endometriosis symptoms // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2012. – Vol. 25, No. 2. – P. 105–108. DOI: 10.1016/j.jpog.2011.09.013
44. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Schumacher U., Ahlers C., Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program // *Int J Womens Health.* – 2015. – Vol. 7. – P. 393–401. DOI: 10.2147/IJWH.S77202
45. La Torre F., Vannuccini S., Toscano F., Gallucci E., Orlandi G., Manzi V., Petraglia F. Long-term treatment for endometriosis with dienogest: efficacy, side effects and tolerability // *Gynecol Endocrinol.* – 2024. – Vol. 40, No. 1. – P. 2336121. DOI: 10.1080/09513590.2024.2336121
46. Nezhat C., Vang N., Tanaka P.P. Optimal management of endometriosis and pain *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 134, No. 4. – P. 834–839. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003461. Erratum in: *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, No. 5. – P. 1233. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003852
47. Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Пастушенков В.Л., Констанденкова А.С., Кузьмина Н.С., Круглов С.Ю., Граматикова А.Г. Роль сенсibilизации к прогестерону в оптимизации лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли // *Акушерство и гинекология.* – 2023. – Т. 7. – С. 109–118. DOI: 10.18565/aig.2023.73 EDN: RKLIRH
48. Bedaiwy M.A., Allaire C., Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107, No. 3. – P. 537–548. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
49. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107. – P. 533–536. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003
50. McNamara H.C., Frawley H.C., Donoghue J.F., Readman E., Healey M., Ellett L., Redington C., Hicks L.J., Harlow K., Rogers P.A.W., Cheng C. Peripheral, central, and cross sensitization in endometriosis-associated pain and comorbid pain syndromes // *Frontiers in Reproductive Health.* – 2021. – Vol. 3. – P. 729642. DOI: 10.3389/frph.2021.729642

АВТОРЫ

Петров Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; академик РАН, главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Кулакова Ираида Сахаветовна — соискатель кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог клиники «Дочки-матери». ORCID ID: 0000-0002-2717-8218. E-mail: iraida97@mail.ru

Горбатенко Владислав Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической

фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6565-2566. E-mail: vlad30.03@mail.ru

Шаталова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7311-4549. E-mail: shov_med@mail.ru

Безуглов Иван Денисович — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0007-1579-5765. E-mail: i.bezuglov.d@bk.ru

Игнатова Анастасия Сергеевна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0000-1140-5124. E-mail: 9281459863@mail.ru