

Эффективность и безопасность длительного применения диеногеста у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом

В.Г. Волков¹, Н.Е. Малых²

¹ФГБОУ ВО «ТулГУ», Тула, Россия

²ООО «Консультант Фарм», Тула, Россия

РЕЗЮМЕ

Глубокий инфильтративный эндометриоз — форма эндометриоза, при которой патологическая ткань может проникать до 5 мм под поверхность пораженной структуры. Проблема терапии эндометриоза остается не решенной по настоящее время. Признаки заболевания хроническим требуют разработки длительных схем лечения пациенток, чаще до менопаузы, что может занимать годы и десятилетия. Принцип «не более одной операции у пациентки с эндометриозом» или попытка вовсе избежать оперативного лечения заставляют выбирать не только высокоэффективные, но и безопасные лечебные препараты. Препаратами первой линии для лечения эндометриоза являются прогестины, в частности диеногест. В статье представлен анализ применения диеногеста, по данным литературы, у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом, рассмотрен механизм действия препарата. Показаны преимущества диеногеста по сравнению с другими прогестинами. Особое внимание уделено влиянию на болевой синдром и диспареунию. Приводятся возможные осложнения и меры их профилактики. Обоснована необходимость длительного применения. Имеющиеся в настоящее время данные литературы свидетельствуют, что назначение диеногеста (Визанна) в дозе 2 мг/сут после хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза является эффективным и безопасным.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, болевой синдром, диспареуния, прогестин, диеногест, Визанна.

Для цитирования: Волков В.Г., Малых Н.Е. Эффективность и безопасность длительного применения диеногеста у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(3):226–230.

Efficacy and safety of long-term administration of dienogest for deep infiltrative endometriosis

V.G. Volkov¹, N.E. Malykh²

¹Tula State University, Tula, Russian Federation

²Tula Multidisciplinary Medical Center «Consultant Farm», Tula, Russian Federation

ABSTRACT

Deep infiltrative endometriosis is a type of endometriosis characterized by 5-mm penetration of pathological tissue in the affected structure. Treatment approaches to endometriosis still remain elusive. Chronic nature of this disease requires long-term therapeutic strategies up to menopause thus taking years and even decades. To follow the principle of “no more than one surgical procedure in a woman with endometriosis” or to avoid the surgery, one should select highly effective but also safe medications. Progestins, in particular, dienogest, are first-line choice for endometriosis. The paper reviews published data on dienogest use in women with deep infiltrative endometriosis and analyses its mechanism of action. Advantages of dienogest as compared with other progestins are discussed. Special attention is paid to its effects on pain and dyspareunia. Potential treatment complications and their prevention are addressed. Need for long-term administration is justified. Current data demonstrate that 2 mg daily of dienogest (Visanne) prescribed postoperatively after the surgery for deep infiltrative endometriosis are effective and safe.

Keywords: genital endometriosis, pain, dyspareunia, progestin, dienogest, Visanne.

For citation: Volkov V.G., Malykh N.E. Efficacy and safety of long-term administration of dienogest for deep infiltrative endometriosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(3):226–230.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндометриоз — патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1]. Несмотря на наличие многих противоречий относительно механизмов, ответственных за его патогенез и прогрес-

сирование, широко известно, что эндометриоз является эстрогензависимым хроническим воспалительным заболеванием [2], рассматриваются также генетические и эпигенетические механизмы [3].

Проблема терапии эндометриоза (как внутреннего, так и наружного) остается не решенной по настоящее время. Основные цели лечения данного заболевания:

удаление очага эндометриоза; уменьшение интенсивности болей; лечение бесплодия; предотвращение прогрессирования; профилактика рецидивов, что уменьшает необходимость радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию женщины [1].

Многообразие клинических проявлений, вариабельность ответов на гормональную терапию требуют индивидуального подхода к каждому конкретному случаю. По мнению практического комитета American Society for Reproductive Medicine (Американское общество репродуктивной медицины), «эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, которое требует пожизненного плана лечения с целью максимального использования медикаментозных методов и предотвращения повторных хирургических процедур» [4].

Глубокий инфильтративный эндометриоз — форма эндометриоза, при которой патологическая ткань может проникать до 5 мм под поверхность пораженной структуры [5]. Частота глубоких инфильтративных форм составляет 20% от всех случаев заболевания, причем маточно-крестцовые связки являются наиболее частой локализацией [6]. Два патогенетических механизма объясняют боль, связанную с глубоким инфильтративным эндометриозом: хроническое воспаление, связанное с метаболической активностью эктопического эпителия, и вторичный фиброз, обусловленный внедрением эндометриоидных желез в рубцовую ткань [7]. Лечение глубокого инфильтративного эндометриоза может быть как хирургическим, направленным на восстановление нормальной анатомии путем удаления эндометриоидных очагов, так и консервативным (гормональным). Глубокий инфильтративный эндометриоз вызывает наиболее тяжелую боль, с потенциально серьезными клиническими последствиями и наибольшим риском в случае проведения операции. Пациенток с такой патологией следует относить к группе высокого риска, и в качестве первой линии терапии им следует назначать прогестины [8]. Многочисленные опубликованные исследования свидетельствуют, что выбор тактики, направленной на хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза, во многих случаях считается сложной задачей, потому что операция может быть сопряжена со значительными техническими трудностями и риском серьезных осложнений [9]. При глубоком инфильтративном эндометриозе требуется максимально полное иссечение очагов для уменьшения симптомов, связанных с поражением [10]. Однако оперативное лечение не всегда адекватно. Так, по данным некоторых авторов, частота послеоперационных рецидивов эндометриоза составила 30% и 43% через 4 и 8 лет после операции соответственно [11]. Поэтому сохраняется потребность в эффективной, безопасной и хорошо переносимой медикаментозной терапии, которую при необходимости можно применять длительно. Для снижения частоты рецидивирования и интенсивности тазовой боли требуется проведение консервативной терапии, прежде всего гормонами [7, 12, 13]. Однако проблема целенаправленного выбора препарата для проведения лекарственной терапии продолжает относиться к разряду приоритетных. Принцип «не более одной операции у пациентки с эндометриозом» или попытка вовсе избежать оперативного лечения заставляют выбирать не только высокоэффективные, но и безопас-

ные лечебные препараты. В большинстве международных рекомендаций к медикаментозным средствам лечения первой линии относят комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестины. Однако КОК не имеют официально зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза, а также клинических доказательств эффективности [14]. Следует учитывать потенциально неблагоприятное влияние длительного применения КОК на прогрессирование эндометриоза. В противоположность этому существуют рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность применения прогестинов, и не только для лечения тазовой боли, связанной с эндометриозом, но и для подавления роста эндометриальных эктопий. Поэтому их следует рассматривать как препараты первой линии в лечении эндометриоза [15].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора для долгосрочной терапии вследствие побочных вазомоторных эффектов и снижения минеральной плотности костной ткани, связанных с эстрогенным дефицитом [16].

Диеногест в терапии эндометриоза

Прогестины рассматриваются как альтернативный вариант для ингибирования пролиферации эстроген-индуцированного поражения и уменьшения боли, связанной с эндометриозом [17]. Вызывая аменорею и останавливая менструальное кровотечение (и рефлюкс), или даже просто уменьшая его тяжесть, они приводят к уменьшению попадания эритроцитов в брюшную полость. Это ведет к уменьшению окислительного стресса, который является основным источником воспаления, вызванного избытком свободного железа и гема в малом тазу [18]. Диеногест является единственным прогестагеном, который был разработан специально для лечения эндометриоза. Среди пероральных прогестинов диеногест уникален тем, что систематически исследуется для лечения эндометриоза в комплексных доклинических и клинических исследовательских программах [19–22]. Диеногест зарегистрирован в Российской Федерации в 2011 г.

Диеногест (например, препарат **Визанна**) является прогестагеном 4-го поколения и объединяет фармакологические свойства группы прогестерона и прогестероноподобных соединений, а также производных 19-нортестостерона [21]. Диеногест — первый гестаген, который дает клинически значимый антиандрогенный эффект, при этом не проявляя эстрогенной и андрогенной активности [23]. Исследования показали, что диеногест оказывает анновуляторное и антипролиферативное влияние за счет подавления секреции цитокинов в строме эндометриальных клеток. Прогестины ингибируют рост эндометриотической ткани, вызывая децидуализацию с последующей атрофией эндометриотических имплантатов [4]. Дополнительные механизмы действия включают подавление опосредованного матриксными металлопротеиназами роста и имплантации эктопического эндометрия [24] и ингибирование ангиогенеза [25]. С другой стороны, диеногест способен улучшить чувствительность к прогестерону в эндометриоидной ткани путем увеличения соотношения изоформ В/А рецептора прогестерона [26]. Точные механизмы ослабления прогестеронового ответа у пациентов с эндометриозом

остаются неясными. Возможно, нарушение действия прогестерона в эндометрии пациенток с эндометриозом может быть связано с врожденной устойчивостью самого эндометрия к прогестерону, а не с нарушением секреции прогестерона. Фармакологические механизмы действия диеногеста могут включать антиовуляторную активность, приводящую к снижению сывороточных уровней эстрадиола, и прямое антипролиферативное и противовоспалительное действие на клетки эндометрия. Диеногест значительно снижает уровень эстрогенов в эндометриотической ткани за счет ингибирования ароматазы и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 в стромальных клетках эндометриом яичников, увеличивает апоптоз эндометриотических клеток и снижает продукцию провоспалительных цитокинов эндометриотическими стромальными клетками [27]. Кроме того, он снижает продукцию и высвобождение индуцированных эстрадиолом ангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста, что подтверждает выявленное подавление ангиогенеза, ранее показанное на модели мыши [28]. Кроме того, диеногест способен стимулировать апоптоз в эндометриотических клетках [29].

Анализ длительного применения диеногеста

Сказанное выше требует проанализировать длительное применение диеногеста для лечения эндометриоза. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что лечение диеногестом в течение 12 нед. было более эффективным, чем лечение плацебо, в уменьшении боли, связанной с эндометриозом. Примерно аналогичные результаты получены при анализе применения диеногеста в дозе 2 мг/сут на протяжении 24 нед. [30]. Последующее наблюдение за пациентками до 53 нед. также показало устойчивое уменьшение тазовой боли с минимальными побочными эффектами [31]. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Визанна, к наиболее частым побочным эффектам относятся кровотечения из влагалища, головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне [32]. Объединенный анализ четырех рандомизированных европейских исследований со сроками лечения диеногестом в дозе 2 мг/сут до 65 нед. показал, что побочные эффекты, связанные с приемом диеногеста 2 мг, встречались относительно редко и хорошо переносились пациентками [33]. Есть мнение о том, что частота возникновения кровотечения зависит от исходного уровня эстрогенов, который, в свою очередь, зависит от массы тела. Так, исследование T. Strowitzki et al. показало, что средний уровень эстрадиола в сыворотке крови у европейских женщин, принимающих диеногест, составил приблизительно 66,7 пг/мл при средней массе тела 62,4 кг [34], тогда как в Японии — 38 пг/мл при средней массе тела 52,1 кг [35].

Текущий объединенный анализ показывает, что среднее изменение массы тела при продолжении лечения диеногестом до 62 нед. невелико и существенно не отличается от наблюдаемого в группе плацебо [33].

Важным преимуществом диеногеста считается то, что он не снижает минеральную плотность костной ткани и не вызывает побочных эффектов, связанных с гипострогией, и поэтому может назначаться в течение более длительного периода [30]. Уровень эстрадиола при лечении диеногестом в дозе 2 мг/сут прогрессивно снижался

и составил 36 ± 13 пг/мл через 36 мес. и 28 ± 12 пг/мл через 60 мес. лечения [34]. Таким образом, уровни эстрадиола сохраняются в пределах «терапевтического окна», предложенного в теории порога Барбьери — 30–50 пг/мл [36], при котором подавление уровня эстрогенов является достаточным для ингибирования роста эндометриотических поражений, но достаточно умеренным для предотвращения гипострогенных побочных эффектов [37]. Это имеет особо важное значение для лечения девушек-подростков и молодых женщин, поскольку они еще не достигли максимальной плотности костной ткани.

Например, при использовании агонистов ГнРГ для лечения эндометриоза на сегодняшний день единственным вариантом восстановления уровня эстрадиола, достаточного, чтобы избежать симптомов менопаузы и потери минеральной плотности костной ткани, является совместное применение агониста ГнРГ и эстрогенов/прогестина (add-back терапия). Однако дополнительное введение эстрогенов может привести к прогрессированию заболевания и увеличить стоимость лечения.

Продолжительная терапия диеногестом в дозе 2 мг/сут также показала достоверное уменьшение болевого синдрома через 24–52 нед. с допустимыми побочными эффектами [21]. По сравнению с прогестинами с андрогенной активностью, такими как медроксипрогестерона ацетат и норэтиндрона ацетат, диеногест имеет более благоприятный профиль безопасности с низкими падениями андрогенных влияний. Показано, что диеногест в дозе 2 мг/сут является более эффективным, чем дидрогестерон в дозе 10 мг 2 р./сут для облегчения эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома, с соответствующим профилем безопасности. Этот вывод имеет большое значение, т. к. тазовая боль является одним из самых важных симптомов эндометриоза [38]. Ранние исследования показали, что нет убедительных доказательств в пользу терапевтического применения дидрогестерона при эндометриозе [39]. Кроме того, национальные клинические рекомендации по терапии эндометриоза заявляют, что применение прогестагенов в циклическом режиме (дидрогестерон 40–60 мг в течение 6–18 мес.) неэффективно в сравнении с плацебо [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всесторонние обзоры литературы по применению прогестина у пациенток с различными формами глубокого эндометриоза уже существуют [41–43]. Прогестины часто и успешно применяются в качестве монотерапии при эндометриозе, и, поскольку они не повышают тромботический риск, их можно смело рекомендовать многим женщинам с противопоказаниями к терапии эстрогенами [44] или с их непереносимостью [43]. Таким образом, терапия диеногестом в дозе 2 мг/сут однократно (например, Визанна) обладает благоприятным профилем безопасности и хорошо переносится при лечении эндометриоза. Убедительные данные по безопасности и переносимости в сочетании с высокими показателями эффективности являются ключевыми характеристиками при выборе оптимальной терапии для длительного применения препарата при эндометриозе [23]. У женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом, получавших диеногест в течение 12 мес., зарегистрировано снижение диспареунии [45].

Одним из путей повышения эффективности лечения некоторых форм инфильтративного эндометриоза (ректовагинальные поражения) является вагинальный путь введения препарата, что заслуживает дальнейшего внимания [46].

Прогестины, в т. ч. диенгест, подобно всем другим лекарством для терапии эндометриоза, подавляют, но не лечат эктопические очаги. Следовательно, их действие сохраняется до тех пор, пока они используются, и симптомы обычно рецидивируют после прекращения лечения. Это не должно рассматриваться как неэффективность лечения. Известно, что подавляющее большинство хронических заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания и др.) требуют медикаментозной терапии на протяжении длительного периода, а иногда и пожизненно, но не излечиваются. Поэтому и лечение эндометриоза как хронического заболевания следует планировать на длительный период, вплоть до наступления менопаузы [47, 48]. Терапевтическая стратегия, основанная на долгосрочном приеме прогестинов, позволяет минимизировать количество различных исследований и посещений гинеколога, снизить затраты и риск хирургического вмешательства. Практическая проблема здесь заключается в определении того, когда медикаментозная терапия является более выгодной по сравнению с операцией, принимая во внимание, что, если выбрано гормональное лечение, оно должно продолжаться до желаемой беременности или физиологической менопаузы. Прием прогестинов может предопределить долгосрочное лечение в обход оперативного вмешательства, и на этот важный аспект необходимо обратить внимание пациентки, как и на то, что хирургическая операция как изолированная мера не гарантирует окончательного облегчения симптомов [49].

Признание генитального эндометриоза хроническим заболеванием в конце XX в. явилось одним из важнейших научных достижений в исследовании и лечении этого «загадочного» многосимптомного и полиорганного заболевания. Хронический характер болезни нацеливает врача и пациентку на длительную комплексную индивидуальную терапию. Имеющиеся в настоящее время в литературе данные свидетельствуют, что назначение диенгеста (например, Визанны) в дозе 2 мг/сут после хирургического лечения является эффективным методом терапии эндометриоза, обладающим высоким профилем безопасности и переносимости [50].

Литература/References

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Gynecology: national leadership. Ed. by G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova et al. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
2. Ростовцева О.О., Волков В.Г., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. Морфологическая, иммуногистохимическая и ультраструктурная характеристика синдрома хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Вестник новых медицинских технологий. 2010;17(4):142–144. [Rostovtseva O.O., Volkov V.G., Paklina O.V., Setdikova G.R. Morphological, immunohistochemical and ultrastructural characteristics of chronic pelvic pain syndrome with external genital endometriosis. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnology. 2010;17(4):142–144 (in Russ.).]
3. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L. et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. Fertil Steril. 2019;111(2):327–340. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014;101:927–935. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012.
5. Vercellini P., Frontino G., Pietropaolo G. et al. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004;11:153–161. PMID: 15200766.
6. Fauconnier A., Chapron C., Dubuisson J.B. et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2002;78:719–726. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03331-9.

7. Vercellini P., Carmignani L., Rubino T. et al. Surgery for deep endometriosis: a pathogenesis-oriented approach. Gynecol Obstet Invest. 2009;68(2):88–103. DOI: 10.1159/000219946.
8. Vercellini P., Buggio L., Berlanda N. et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. Fertil Steril. 2016;106:1552–1571.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
9. Donnez J. Introduction: From pathogenesis to therapy, deep endometriosis remains a source of controversy. Fertil Steril. 2017 Dec;108(6):869–871. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.10.015.
10. Cao Q., Lu F., Feng W. et al. Comparison of complete and incomplete excision of deep infiltrating endometriosis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(11):21497–21506. PMID: 26885098.
11. Busacca M., Chiapparino F., Candiani M. et al. Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;195:426–432. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.078.
12. Seracchioli R., Mabrouk M., Frascà C. et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2010;94:464–471. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.083.
13. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29:400–412. DOI: 10.1093/humrep/det457.
14. Davis L., Kennedy S.S., Moore J., Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; CD001019. DOI: 1002/14651858.CD001019.pub2.
15. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Fertil Steril. 2017;107(3):533–536. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
16. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза. Эффективная фармакотерапия. 2015;25:42–47. [Saprykina L.V., Dobrokhotova Yu.E., Saprykina O.A. Endometriosis: hormone therapy from the standpoint of pathogenesis. Effektivnaya farmakoterapiya. 2015;25:42–47 (in Russ.).]
17. Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Роль гестагенов в лечении эндометриоза. Проблемы эндокринологии. 2018;64(1):54–61. DOI: 10.14341/probl8742. [Fedotcheva T.A., Shimanovskiy N.L. The role of gestagens in the treatment of endometriosis. Problemy endokrinologii. 2018;64(1):54–61 (in Russ.).]
18. Donnez J., Binda M.M., Donnez O., Dolmans M.M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. Fertil Steril. 2016;106:1011–1017. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075.
19. McCormack P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. Drugs. 2010 Nov 12;70(16):2073–2088. DOI: 10.2165/11206320-000000000-00000.
20. Bizzarri N., Remorgida V., Leone Roberti Maggiore U. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(13):1889–1902. DOI: 10.1517/14656566.2014.943734.
21. Andres Mde P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2015 Sep;292(3):523–529. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6.
22. Dobrokhotova J.E., Ilyina I.J., Grishin I.I. et al. Evaluation of dienogest treatment efficacy in patients with endometriosis. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2017;9(1):44–49. DOI:10.5301/je.5000268.
23. Ruan X., Seeger H., Mueck A.O. The pharmacology of dienogest. Maturitas. 2012;71(4):337–344. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.01.018.
24. Olive D.L., ed. Medical therapy of endometriosis. In: Seminars in Reproductive Medicine. N.Y: Thieme Medical Publishers; 2003.
25. Laschke M.W., Menger M.D. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. Hum Reprod Update. 2012;18(6):682–702. DOI: 10.1093/humupd/dms026.
26. Hayashi A., Tanabe A., Kawabe S. et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. J Ovarian Res. 2012;5(1):31. DOI: 10.1186/1757-2215-5-31.
27. Miyashita M., Koga K., Takamura M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2014;30(9):644–648. DOI: 10.3109/09513590.2014.911279.
28. Katayama H., Katayama T., Uematsu K. et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. Hum Reprod. 2010;25(11):2851–2858. DOI:10.1093/humrep/deq241.
29. Choi J., Jo M., Lee E. et al. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. Fertil Steril. 2015;104(3):655–664.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.020.
30. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;151(2):193–198. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.002.
31. Petraglia F., Hornung D., Seitz C. et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(1):167–173. DOI: 10.1007/s00404-011-1941-7.
32. Визанна. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. (Электронный ресурс). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de006a08-9751-4d74-b257-08d5fae0c008&t=. Дата обращения: 18.07.2019. [Visanne. Instructions for use of the drug for medical use. (Electronic resource). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de006a08-9751-4d74-b257-08d5fae0c008&t=. Access date: 18.07.2019 (in Russ.).]

33. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health*. 2015;7:393–401. DOI:10.2147/IJWH.S7720 2.
34. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):747–753. DOI: 10.1007/s00404-018-4864-8.
35. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis — a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91(3):675–681. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.080.
36. Barbieri R.L. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):740–745.
37. Klipping C., Duijkers I., Remmers A. et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(11):1704–1713. DOI: 10.1177/0091270011423664.
38. Hatem T.H., Mohammed M.A., Fawzi H.A. Comparison of the Efficacy and Safety between Dienogest and Dydrogesterone in Treatment of Endometriosis: Prospective Study International Journal of Science and Research (IJSR). 2018;7(3):1704–1707. DOI: 10.21275/ART20179838.
39. Overton C.E., Lindsay P.C., Johal B. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of luteal phase dydrogesterone (Duphaston) in women with minimal to mild endometriosis. *Fertil Steril*. 1994;62:701–707.
40. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. М.; 2016. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Endometriosis M.; 2016 (in Russ.)].
41. Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P. et al. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:68–91. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.
42. Vercellini P., Bracco B., Mosconi P. et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril*. 2016;105(3):734–743.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.016.
43. Morotti M., Sozzi F., Remorgida V. et al. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:188–192. DOI:10.1016/j.ejogrb.2014.10.036.
44. Berlanda N., Somigliana E., Viganò P., Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):21–30. DOI:10.1517/14740338.2016.1121991.
45. Paulo Leonardo-Pinto J., Laguna Benetti-Pinto C., Angerame Yela D. When Solving Dyspareunia Is Not Enough to Restore Sexual Function in Women With Deep Infiltrating Endometriosis Treated With Dienogest. *J Sex Marital Ther*. 2019;45(1):44–49. DOI: 10.1080/0092623X.2018.1474411.
46. Buggio L., Lazzari C., Monti E. et al. “Per vaginam” topical use of hormonal drugs in women with symptomatic deep endometriosis: a narrative literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(3):435–444. DOI: 10.1007/s00404-017-4448-z.
47. Yap C., Furness S., Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; CD003678,140.
48. Mettler L., Ruprai R., Alkatout I. Impact of medical and surgical treatment of endometriosis on the cure of endometriosis and pain. *Biomed Res Int*. 2014;2014:264653. DOI: 10.1155/2014/264653.
49. Vercellini P., Buggio L., Somigliana E. Role of medical therapy in the management of deep rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):913–930. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.038.
50. Yamanaka A., Hada T., Matsumoto T. et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:51–55. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.014.

Сведения об авторах:

¹Волков Валерий Георгиевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ORCID iD 0000-0002-7274-3837;

²Малых Наталья Евгеньевна — к.м.н., врач высшей категории, ORCID iD 0000-0002-5137-1202.

¹ФГБОУ ВО «ТулГУ». 300012, Россия, г. Тула, проспект Ленина, д. 92.

²ООО «Консультант Фарм». 300041, Россия, г. Тула, ул. Коминтерна, д. 20.

Контактная информация: Волков Валерий Георгиевич, e-mail: valvol@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов:** статья опубликована при финансовой поддержке компании «Байер». **Статья поступила 29.07.2019.**

About the authors:

¹Valeriy G. Volkov — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0002-7274-3837;

²Natal'ya E. Malykh — MD, PhD, doctor of highest category, ORCID iD 0000-0002-5137-1202.

¹Tula State University. 92, Lenin Ave., Tula, 300012, Russian Federation

²Tula Multidisciplinary Medical Center “Consultant Farm”. 20, Komintern str., Tula, 300041, Russian Federation.

Contact information: Valeriy G. Volkov, e-mail: valvol@yandex.ru.

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **Conflict of interests:** financial support for the publication was provided by “Bayer”. **Received 29.07.2019.**