

ЛИЗЕГОРА

ГОЗЕРЕЛИН

лизегора

ZENTIVA

ЛИЗЕГОРА 3,6 мг¹

2

ГОЗЕРЕЛИН

Лекарственная форма	капсула для подкожного введения пролонгированного действия
Фармакотерапевтическая группа	противоопухолевое средство, аналог гонадотропин-рилизинг гормона
Форма выпуска	капсула для п/к введения в шприце-аппликаторе в пакете-саше
Срок годности	4 года
Условия отпуска	по рецепту
Производитель	AMB ГмбХ (Германия)



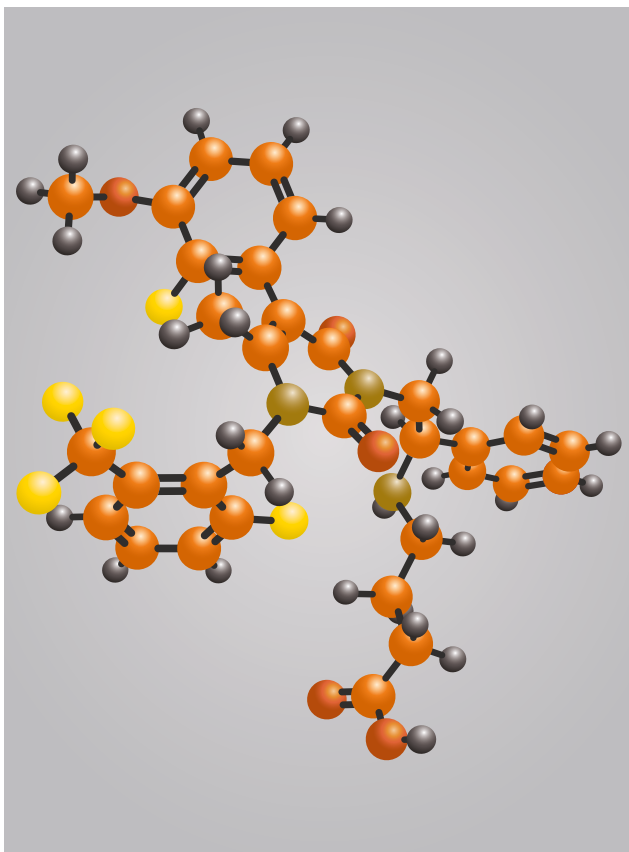
РУ № ЛП-005605

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

Инструкция по применению ЛИЗЕГОРА

(Способ и дозировка)

3



Синтетический аналог природного ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормона).

ГнРГ представляет собой декапептид, состоящий из 10 аминокислот. Установлено, что аминокислоты в положениях 2 и 3 ответственны за биологическую активность ГнРГ.

Аминокислоты в положениях 1, 6, 10 имеют структурную конфигурацию, необходимую для связывания с рецепторами клеток гипофиза.

Замещение молекулы ГнРГ в положении 6 и 10 позволило создать **агонисты рилизинг-гормона**.

АГОНИСТ — химическое соединение (лиганд), которое при взаимодействии с **рецептором** изменяет его состояние, приводя к биологическому отклику.

*(Обычные агонисты увеличивают отклик рецептора, **обратные агонисты** уменьшают его, а **антагонисты** блокируют действие рецептора).*

Инструкция по применению ЛИЗЕГОРА (Способ и дозировка)

4



**РЕЗУЛЬТАТОМ ЗАМЕНЫ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ
В МОЛЕКУЛЕ ПРИРОДНОГО ГОРМОНА ЯВЛЯЕТСЯ:**

- ↑ более выраженное сродство к рецепторам ГнРГ;
- ↑ более продолжительный период полураспада.

**ПОЭТОМУ АНАЛОГИ ИМЕЮТ БОЛЕЕ СИЛЬНОЕ И БОЛЕЕ
ДЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ, ЧЕМ НАТИВНЫЙ
ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН.**

**Так,
АКТИВНОСТЬ ГОЗЕРЕЛИНА ПРЕВЫШАЕТ АКТИВНОСТЬ**

- ↑ нативного ГнРГ в 100 раз;
- ↑ трипторелина — в 36 раз;
- ↑ бусерелина — в 50 раз;
- ↑ $T_{1/2}$ синтетических гонадотропинов — 90–120 мин — *намного превышает $T_{1/2}$ нативного ГнРГ.*

АБСОРБЦИЯ

Обладает 100% биодоступностью

Введение гозерелина 3,6 мг каждые 4 недели обеспечивает поддержание эффективных концентраций

Кумуляции в тканях не происходит

ЭЛИМИНАЦИЯ

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2–4 часа у больных с нормальной функцией почек

$T_{1/2}$ увеличивается у больных с нарушениями почечной функции

У больных с печеночной недостаточностью изменений ФК не наблюдается

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛИЗЕГОРА (гозерелин)

6

■ При постоянном применении **ЛИЗЕГОРА® ингибирует** выделение гипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ), что приводит к снижению:

- концентрации тестостерона в сыворотке крови у мужчин;
- концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин.

■ Данный эффект обратим после отмены терапии.

■ На первоначальной стадии ЛИЗЕГОРА®, подобно другим агонистам ГнРГ, может вызывать временное увеличение концентрации тестостерона в сыворотке крови у мужчин и концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин.

(На ранних стадиях терапии у некоторых женщин могут отмечаться вагинальные кровотечения различной продолжительности и интенсивности.)



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛИЗЕГОРА (гозерелин)

7

- Данное снижение приводит к положительному эффекту при гормонально-зависимых формах:
 - **рака молочной железы;**
 - **эндометриоза;**
 - **фибром матки;**
 - **подавления развития фолликулов в яичниках.**
- Это также вызывает истончение эндометрия и является причиной возникновения аменореи у большинства пациенток.
- Показано, что ЛИЗЕГОРА® в комбинации с препаратами железа вызывает аменорею и повышение уровня гемоглобина и соответствующих гематологических параметров у женщин с фибромами матки и сопутствующей анемией.
- На фоне приема аналогов ГнРГ у женщин возможно наступление менопаузы.
- У некоторых женщин не происходит восстановления менструаций после окончания терапии.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЛИЗЕГОРА (гозерелин)

8

МУЖЧИНЫ

- У мужчин примерно к 21-му дню после введения первой капсулы концентрация тестостерона снижается до кастрационных уровней и продолжает оставаться сниженной при постоянном лечении, проводимом каждые 28 дней.
- Такое снижение концентрации тестостерона у большинства больных приводит к регрессии опухоли предстательной железы и к симптоматическому улучшению.



ЖЕНЩИНЫ

- У женщин концентрация эстрадиола в сыворотке снижается также примерно к 21-му дню после введения первой капсулы.
- При регулярном введении препарата каждые 28 дней концентрация эстрадиола остается сниженной до уровня, сравнимого с тем, который наблюдается у женщин в менопаузе.



The background of the slide is a bright yellow color, overlaid with a faint, repeating pattern of molecular structures. These structures consist of spheres of varying sizes connected by lines, representing chemical bonds. The spheres are a slightly darker shade of yellow, and the lines are thin and dark yellow. The molecular structures are scattered across the entire slide, creating a scientific and pharmaceutical aesthetic.

ЛИЗЕГОРА

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование сравнительной эффективности и безопасности препаратов ЛИЗЕГОРА и ЗОЛАДЕКС® (АстраЗенека) для лечения эндометриоза

10

ДИЗАЙН	Многоцентровое рандомизированное открытое исследование с активным контролем в параллельных группах.
ЦЕЛЬ	Оценить эффективность и безопасность препарата Лизегора («АМВ ГмбХ», Германия), капсула для подкожного введения пролонгированного действия 3,6 мг по сравнению с препаратом Золадекс® («АстраЗенека ЮК Лтд», Великобритания) у пациенток с эндометриозом.
ПАЦИЕНТЫ	120 пациенток 18–45 лет с эндометриозом I–III стадии, подтвержденным гистологически и тазовой болью ≥ 40 мм по ВАШ.
ЛЕЧЕНИЕ	<div> Группа 1: препарат Лизегора Группа 2: препарат Золадекс® </div> } подкожно, в переднюю брюшную стенку, каждые 28 дней в течение 12 недель (3 введения)
КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Изменение средней интенсивности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли на визите окончания терапии. ■ Изменение симптомов и признаков эндометриоза по шкале V&B (дисменорея, диспареуния, диффузная тазовая боль, предменструальная боль). ■ Динамика концентрации эстрадиола крови на визитах исследования во время лечения. ■ Изменение оценки качества жизни согласно опроснику EHR-30. ■ Использование обезболивающих препаратов для купирования симптомов боли.
ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Частота и выраженность любых НЯ, выявленных в ходе исследования. ■ Оценка жизненно-важных функций. ■ Оценка параметров ЭКГ. ■ Данные лабораторных показателей (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи).

Препарат ЛИЗЕГОРА проявляет не меньшую эффективность по отношению к эффективности препарата сравнения ЗОЛАДЕКС®

11

Абсолютное изменение средней интенсивности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли на визите окончания терапии по сравнению с исходной оценкой*

Препарат	М, мм	N	Среднее значение разности, мм	P	Не меньшая эффективность исследуемого препарата
Лизегора	29,84	53	-1,30	P = 0,411	ДА
Золадекс	31,14	52			ДА

* 7 дней с наихудшими оценками за последние 28 дней до окончания лечения (дни 57–84)) по сравнению с исходной оценкой (7 дней с наихудшими оценками за последние 28 дней до визита рандомизации).

На протяжении всего исследования статистически значимые различия по шкале V&V между группами **отсутствовали**

12

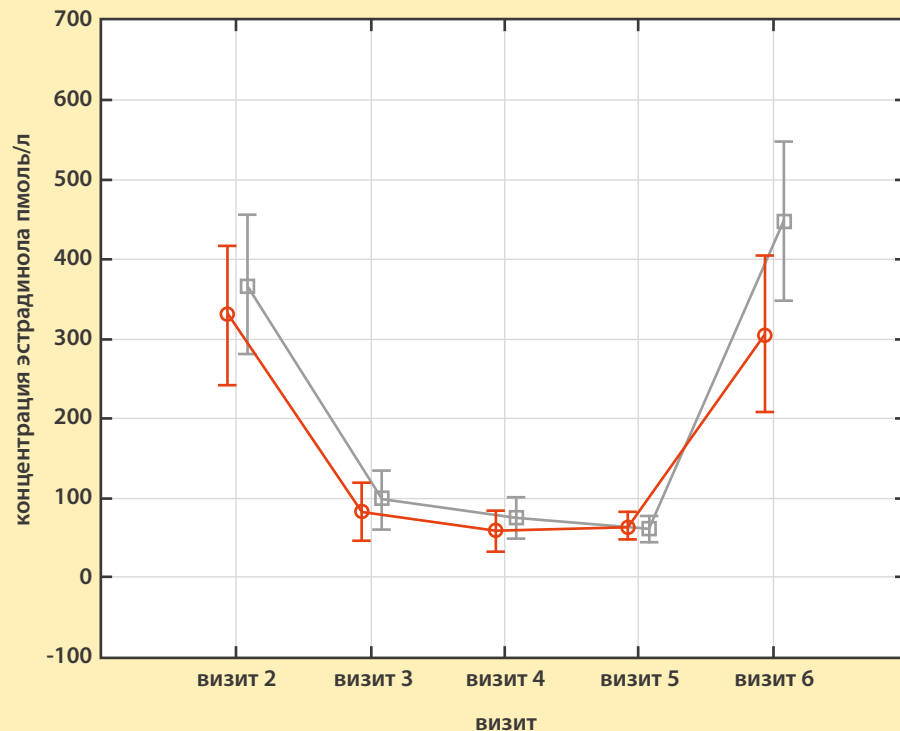
Изменение суммарного значения по шкале V&V за период исследования
(сравнение данных визита наблюдения и визита рандомизации)

Препарат	Шкала V&V, сумма баллов, динамика (ITT)	N	P	Различия между группами статистически незначимы
Лизегора	$-5,89 \pm 2,45$	53	$p = 0,942$	ДА
Золадекс	$-5,98 \pm 1,98$	52		

В обеих группах на этапах визитов 3–5 наблюдалось снижение концентрации эстрадиола в крови

13

Динамика концентрации эстрадиола крови на визитах исследования



На всем протяжении между группами отсутствовали статистически значимые различия ($p > 0,05$)

Лизегора

Золадекс®

Использование обезболивающих препаратов в группах ЗОЛАДЕКСА и ЛИЗЕГОРЫ

14

СТАТИСТИЧЕСКИ НЕ РАЗЛИЧАЛИСЬ

Использование обезболивающих препаратов по группам лечения для купирования симптомов боли

Использование обезболивающих препаратов	ITT		PP	
	Лизегора	Золадекс®	Лизегора	Золадекс®
Абс.	12	18	11	17
%	22,22%	33,33%	21,57%	34,00%
Различия между группами (критерий χ^2 Пирсона)	p = 0,197		p = 0,163	
95% ДИ для разности пропорций	[-31,75; 6,86]		[-29,73; 7,50]	

ITT — популяция всех включенных в исследование пациентов;

PP — популяция пациентов, прошедших лечение по протоколу.

В обеих группах к этапу визита 4 у большинства пациенток развилась аменорея

15

Доля пациенток с аменореей, появившейся в ходе лечения (популяция PP)

Наступление аменореи		Лизегора				Золадекс®			
		Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Да	Абс.	32	49	50	51	28	47	50	50
	%	62,75%	96,08%	98,04%	100,00%	56,00%	94,00%	100,00%	100,00%
Различия между группами		Точный критерий Фишера				p = 0,546	p = 0,678	p = 1,000	–

**РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ГРУППАМИ
В ОТНОШЕНИИ ДОЛИ ПАЦИЕНТОК С АМЕНОРЕЕЙ СТАТИСТИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМЫ**

Изменение значений по опроснику качества жизни ЕНР-30 за всё время исследования не различались между группами

16

Препарат	Опросник ЕНР-30, среднее изменение значений (%)	N	P	Различия между группами статистически незначимы
Лизегора	-20,52% ± 15,43%	53	p = 1,000	ДА
Золадекс®	-20,38% ± 12,57%.	52		

ЛИЗЕГОРА и ЗОЛАДЕКС имеют сопоставимый профиль безопасности

17

Анализ нежелательных явлений в двух группах лечения

	Лизегора	Золадекс®	P
Количество НЯ	80 НЯ	79 НЯ	p = 0,56
Число пациентов с НЯ (%)	50%	55%	p = 56

- В обеих группах пациенток преобладали НЯ легкой степени тяжести.
- В обеих группах пациенток преобладали НЯ, не связанные с приемом препарата.
- Серьезных нежелательных явлений, а также случаев возникновения беременности выявлено не было.

ВЫВОДЫ:



РУ № ЛП-005605

18

1

Исследуемый препарат Лизегора (гозерелин) проявляет не меньшую эффективность по отношению к эффективности препарата сравнения Золадекс® (гозерелин).

2

По результатам проведенного исследования можно констатировать терапевтическую эквивалентность препаратов.

3

Сравниваемые препараты имеют сопоставимый профиль безопасности.

Сравнительная характеристика способов лечения женщин с ФММ

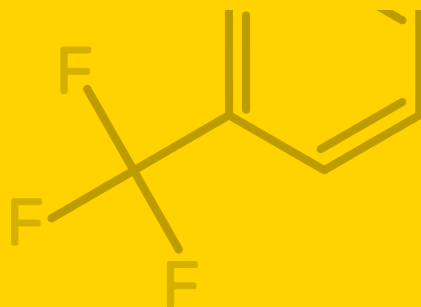
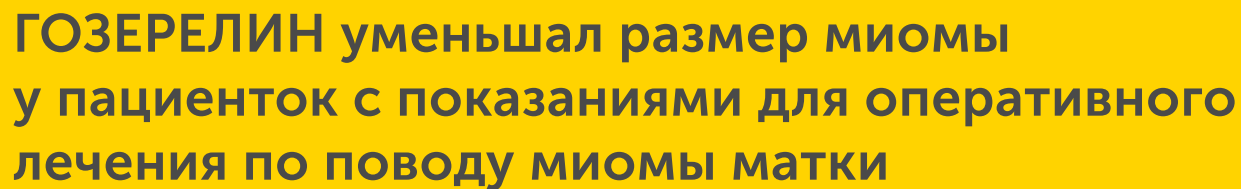
19

ЛЕЧЕНИЕ	ОПИСАНИЕ	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ	ФЕРТИЛЬНОСТЬ
Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона	Предоперационное лечение для уменьшения размеров опухоли (перед гистерэктомией, миомэктомией или миолизом)	Уменьшает кровопотери, время операции и ускоряет восстановление.	Долгосрочное лечение связано с большими затратами, симптомами менопаузы, потерей костной массы; увеличивает риск рецидива после миомэктомии.	Зависит от последующей процедуры.
Гистерэктомия	Хирургическое удаление матки (трансабдоминально, трансвагинально или лапароскопически).	Радикальное лечение для женщин, не желающих сохранить фертильность. Операция через вагинальный доступ сопровождается меньшими кровопотерями, болью, лихорадкой и лучшей удовлетворенностью пациентки по сравнению с абдоминальным доступом.	Операционный риск.	Не сохраняется.
Миолиз	Непосредственная деструкция опухоли теплом, холодом или лазером.	Простая и быстрая процедура, характеризующаяся минимальной кровопотерей и быстрым восстановлением.	Размеры матки уменьшаются медленно; риск рецидива неизвестен; продолжительное вагинальное кровотечение.	Неизвестно.
Миомэктомия	Хирургическое или эндоскопическое иссечение опухоли.	Устранение симптомов.	Частота рецидивирования ФММ за 5 лет — 15–30%; эффективность зависит от количества и размера узлов.	Неизвестно.
Эмболизация маточной артерии	Интервенционная радиологическая манипуляция с целью окклюзирования маточных артерий.	Минимально инвазивный метод; короткий период пребывания в стационаре (24–36 ч).	Рецидив симптомов за 30 мес. — более 14%; риск. Госпитализация из-за боли после манипуляции.	Сохраняется.

Принципы выбора препаратов для лечения миомы матки

20





ZENTIVA

Применение гозерелина у пациенток с миомой матки перед хирургическим вмешательством

22

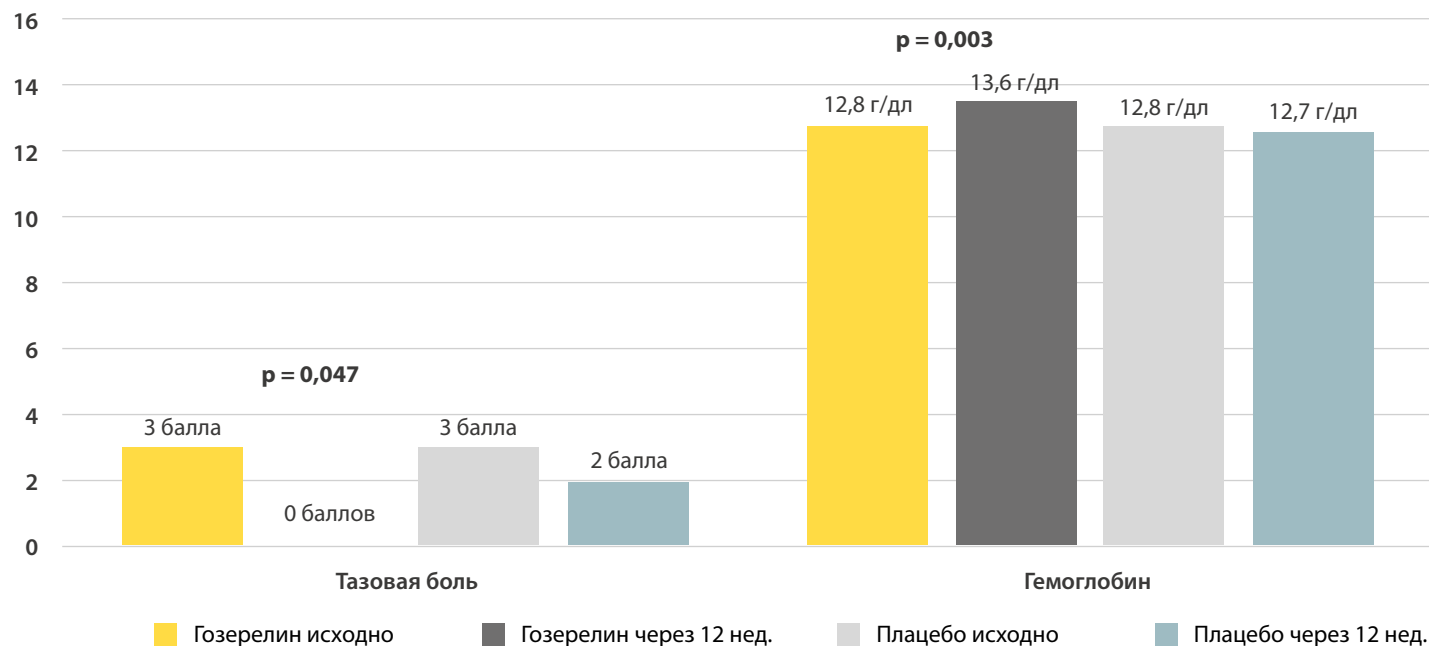
ДИЗАЙН	Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование.
ЦЕЛЬ	<p>Оценить эффект гозерелина в течение 3 месяцев, предшествующих тотальной абдоминальной гистерэктомии по поводу миомы:</p> <ul style="list-style-type: none">■ на предоперативные симптомы;■ особенности оперативного вмешательства;■ кровопотерю в ходе операции.
ПАЦИЕНТЫ	71 женщина в пременопаузе с миомой матки, ожидающих гистерэктомию.
ЛЕЧЕНИЕ	Гозерелин 3,6 мг или плацебо ежемесячно п/к в течение 3 месяцев, предшествующих гистерэктомии.
КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ	<ul style="list-style-type: none">■ Изменение уровня гемоглобина до и после операции.■ Симптомы, связанные с фибромиомой (частота и тяжесть тазовой боли).■ Особенности оперативного вмешательства (длительность, сложность, размер и объем матки).■ Объем операционной кровопотери.

Lumsden M.A., West C.P., Thomas E., Coutts J., Hillier H., Thomas N., Baird D.T. Treatment with the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. Br J. Obstet Gynaecol. 1994 , Vol. 101, No 5, P. 438–442.

12-недельный курс лечения гозерелином сопровождался исчезновением тазовой боли и достоверным повышением уровня гемоглобина

23

Динамика тазовой боли и уровня гемоглобина в двух группах лечения

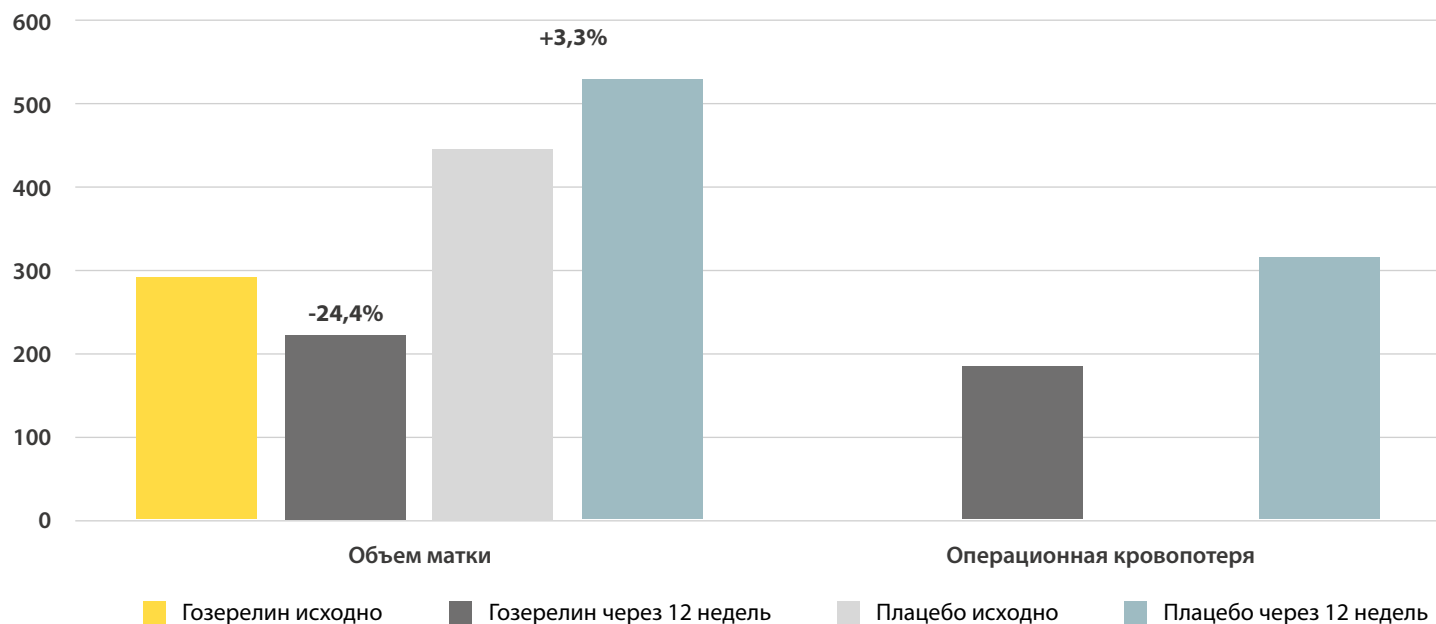


Lumsden M.A., West C.P., Thomas E., Coutts J., Hillier H., Thomas N., Baird D.T. Treatment with the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. Br J. Obstet Gynaecol. 1994, Vol. 101, No 5, P. 438–442.

Терапия гозерелином способствовала **уменьшению** объема матки на 24,4% и **снижала** объем операционной кровопотери

24

Уменьшение объема матки и операционной кровопотери в группе гозерелина по сравнению с плацебо

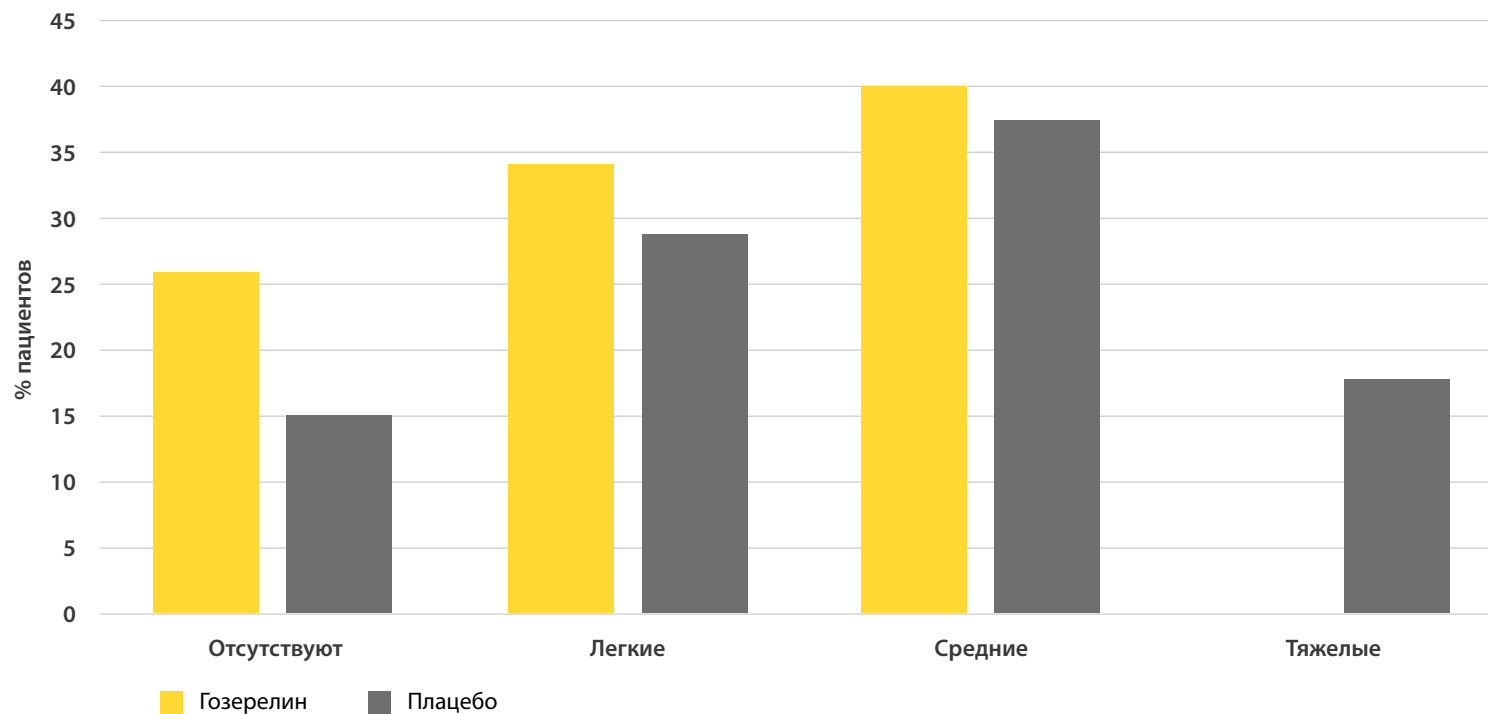


Lumsden M.A., West C.P., Thomas E., Coutts J., Hillier H., Thomas N., Baird D.T. Treatment with the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. Br J. Obstet Gynaecol. 1994 , Vol. 101, No 5, P. 438–442.

В группе гозерелина наблюдалось меньше технических затруднений во время операции по сравнению с группой плацебо

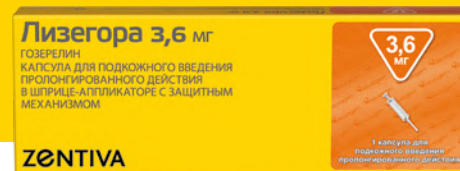
25

Технические затруднения во время операции



Lumsden M.A., West C.P., Thomas E., Coutts J., Hillier H., Thomas N., Baird D.T. Treatment with the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. Br J. Obstet Gynaecol. 1994 , Vol. 101, No 5, P. 438–442.

ВЫВОДЫ:



РУ № ЛП-005605

1

12-недельный курс лечения гозерелином сопровождался достоверным уменьшением тазовой боли.

2

Терапия гозерелином достоверно уменьшала размер миомы и объем матки на 24,4%.

3

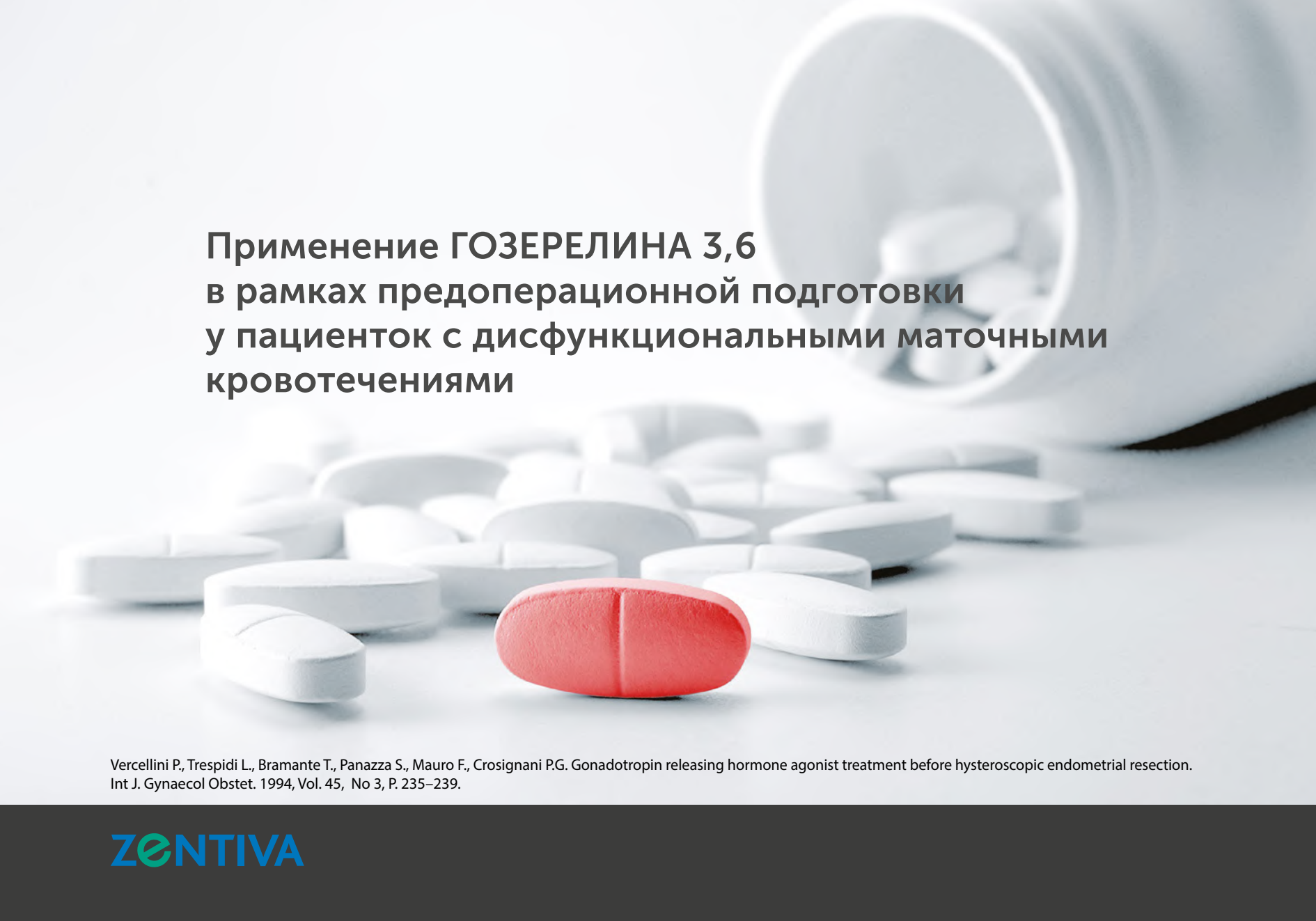
В группе лечения гозерелином гистерэктомия с технической точки зрения была проще, а кровопотери в ходе операции были меньше, чем в группе лечения плацебо.

4

Гозерелин вызывал развитие аменореи у более 80% женщин, что сопровождалось ростом уровня гемоглобина.

5

Побочные эффекты гозерелина были предсказуемы и объяснялись механизмом его действия.



Применение ГОЗЕРЕЛИНА 3,6 в рамках предоперационной подготовки у пациенток с дисфункциональными маточными кровотечениями

Vercellini P, Trespidi L., Bramante T., Panazza S., Mauro F., Crosignani P.G. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic endometrial resection. Int J. Gynaecol Obstet. 1994, Vol. 45, No 3, P. 235–239.

Применение гозерелина 3,6 у пациенток с дисфункциональными маточными кровотечениями в рамках предоперационной подготовки

28

ЦЕЛЬ	Оценить эффективность лечения гозерелином 3,6 мг в рамках предоперационной подготовки у пациенток с дисфункциональными маточными кровотечениями.
ПАЦИЕНТЫ	55 женщин в перименопаузе с меноррагиями, ожидающие гистероскопическую резекцию эндометрия.
ЛЕЧЕНИЕ	<p>1 группа: предоперационная терапия гозерелином 3,6 мг ежемесячно п/к в течение 2 мес. с последующей резекцией эндометрия.</p> <p>2 группа: резекция эндометрия в пролиферативную фазу цикла (между 8 и 12 днями) без терапии гозерелином.</p>
КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ	<ul style="list-style-type: none">■ Технические сложности во время операции.■ Время операции.■ Объем матки, уровень гемоглобина до и после операции.

Предоперационная терапия ГОЗЕРЕЛИНОМ уменьшает объем матки и увеличивает уровень гемоглобина

29

Изменения объема матки и гематологических показателей до и после предоперационной терапии гозерелином

	ИСХОДНО	ЧЕРЕЗ 8 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ ГОЗЕРЕЛИНОМ	P	% ИЗМЕНЕНИЙ
Объем матки (мл)	242	197	$p < 0,05$	-19%
Hb (г/дл)	10,6	12,2	$p < 0,01$	+16%
Ht (%)	32	39	$p < 0,01$	+22%

Vercellini P, Trespidi L., Bramante T., Panazza S., Mauro F., Crosignani P.G. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic endometrial resection. Int J. Gynaecol Obstet. 1994, Vol. 45, No 3, P. 235–239.

Предоперационная терапия ГОЗЕРЕЛИНОМ сокращает время операции и уменьшает технические затруднения во время операции

30

	ГОЗЕРЕЛИН	БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ	P
Время операции (мин)	14	18	(p = 0,002)
Отличные и хорошие условия операции	64%	27%	
Возврат к повседневной активности (дни)	Через 3 дня	Через 4 дня	(p = 0,02)
Аденомиоз по данным гистологического исследования (%)	36%	45%	

Vercellini P, Trespidi L, Bramante T, Panazza S., Mauro F., Crosignani P.G. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic endometrial resection. Int J Gynaecol Obstet. 1994, Vol. 45, No 3, P. 235–239.

ВЫВОДЫ:



РУ № ЛП-005605

1

Терапия гозерелином уменьшает объем матки на 19%.

2

Гозерелин увеличивает уровень гемоглобина и гематокрита у пациентов с ДМК.

3

Предоперационная терапия гозерелином сокращает время операции и уменьшает технические затруднения во время операции.

ПОКАЗАНИЯ

ЛИЗЕГОРА (гозерелин)

32



- РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ;
- РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ;
- ЭНДОМЕТРИОЗ;
- ФИБРОМА МАТКИ;
- ДЛЯ ИСТОНЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПЛАНИРУЕМЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ЭНДОМЕТРИИ;
- ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ.

- Гозерелин является синтетическим аналогом ГнРГ.
- При постоянном применении ингибирует выделение гипофизом ЛГ.
- Снижает концентрацию тестостерона в сыворотке крови у мужчин и концентрацию эстрадиола в сыворотке крови у женщин.
- Приводит к регрессии опухоли предстательной железы и к симптоматическому улучшению, а также к положительному эффекту при гормонально-зависимых формах рака молочной железы, эндометриозе, фибромах матки и подавлении развития фолликулов в яичниках.
- Вызывает истончение эндометрия и является причиной возникновения аменореи у большинства пациенток.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Рак предстательной железы.
- Рак молочной железы.
- Эндометриоз.
- Фибромы матки.
- Для истончения эндометрия при планируемых операциях на эндометрии.
- При экстракорпоральном оплодотворении.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Повышенная чувствительность к гозерелину или другим аналогам ГнРГ.
- Беременность.
- Период лактации (грудное вскармливание).
- Детский возраст.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

ЭНДОМЕТРИОЗ

ЛИЗЕГОРА (гозерелин)

35

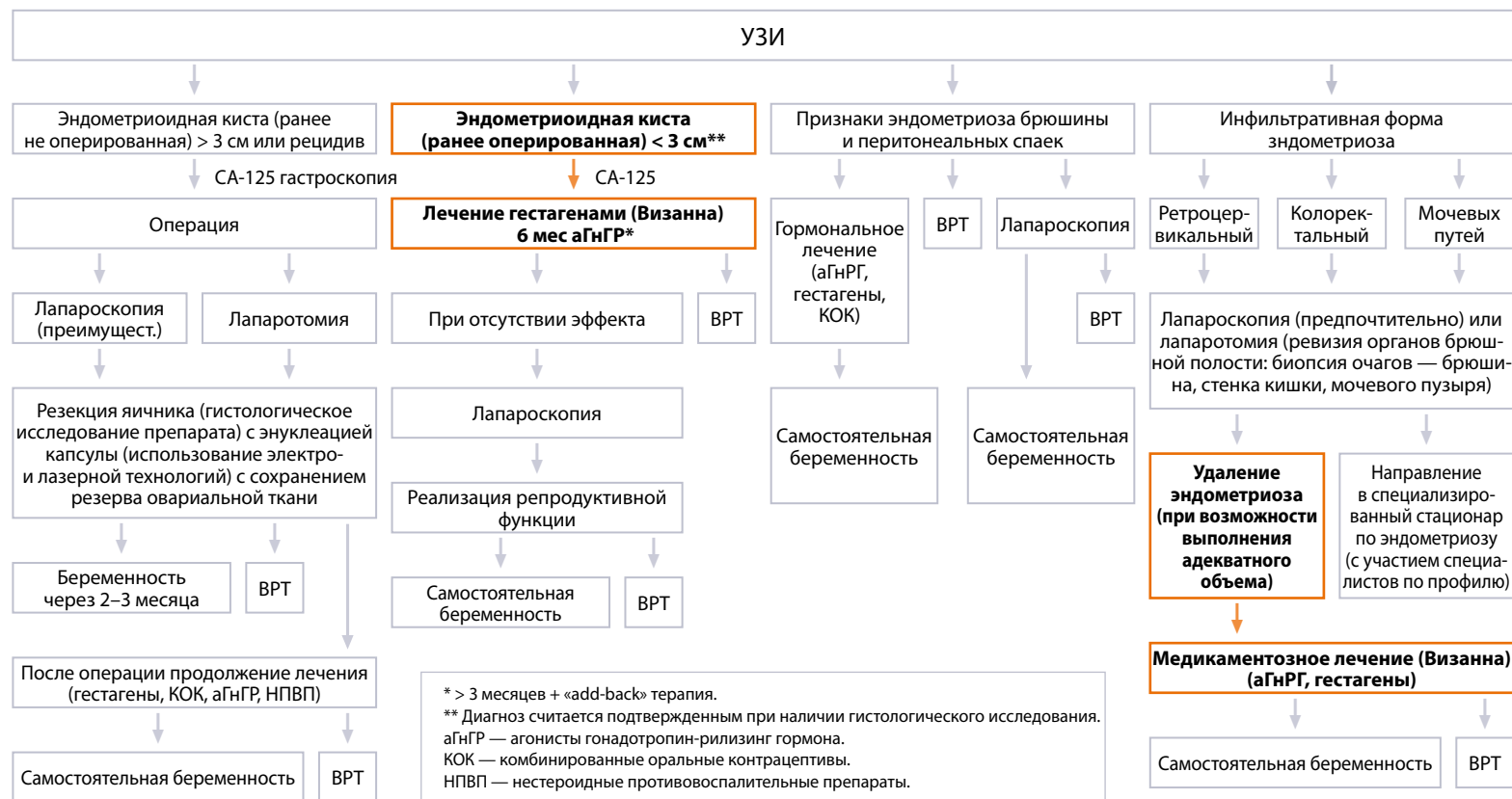
- **Эндометриоз** — это воспалительное заболевание, характеризующееся наличием поражений, включающих сходную с эндометрием ткань за пределами матки и связанное с тазовой болью и бесплодием (Giudice, 2010) (Глобальный консенсус по современному ведению эндометриоза, 25 марта 2013 года).
- Эндометриоз имеет элементы хронического болевого синдрома, характеризующегося повышением чувствительности центральных механизмов регуляции боли (и некоторые признаки неврологического расстройства) (Stratton and Berkley, 2011).
- Для него характерны также пролиферативные эстроген-зависимые нарушения наряду с резистентностью к прогестерону, что подтверждается все новыми доказательствами (Pabona et al., 2012).



Алгоритм ведения больных с эндометриозом при бесплодии

36

АНАМНЕЗ, НАЛИЧИЕ БОЛИ, СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ СОСЕДНИХ ОРГАНОВ, ОБСЛЕДОВАНИЕ МУЖА (СПЕРМОГРАММА), ОЦЕНКА УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ (ЛГ, ФСГ, ЭСТРАДИОЛ, ПРОГЕСТЕРОН, АМГ, ТТГ, ПРОЛАКТИН)



Алгоритм ведения больных при аденомиозе

37

ЖАЛОБЫ: БОЛИ, МЕНОМЕТРОРРАГИЯ



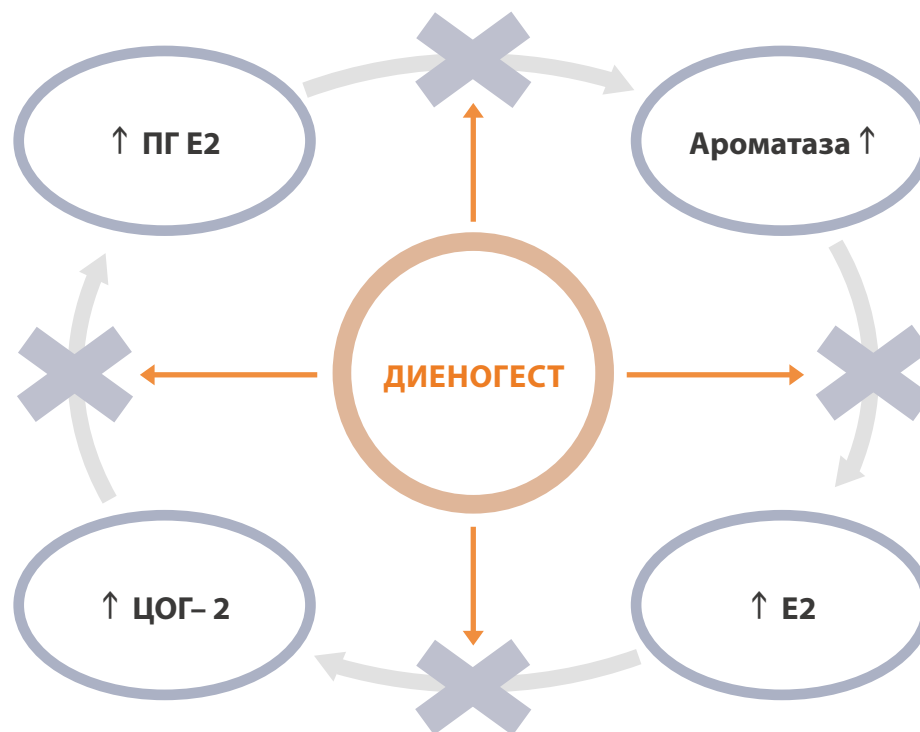
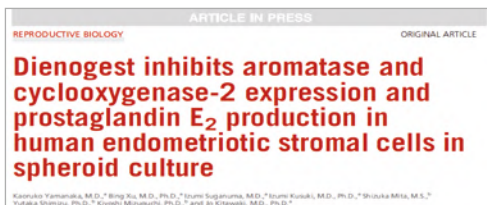
ПОДОЗРЕНИЕ НА ЭНДОМЕТРИОЗ



- Комбинированные оральные контрацептивы, в идеальном случае назначенные в непрерывном режиме, нужно рассматривать в качестве первой линии терапии. (I-A)
- Монотерапия прогестинами перорально, внутримышечно или подкожно также может рассматриваться в качестве первой линии терапии. (I-A)
- Агонисты ГнРГ в комбинации с ГТ в качестве возвратной терапии или ЛНГ-ВМС нужно считать терапией второй линии. (I-A)
- Агонисты ГнРГ должны использоваться в комбинации с ГТ в качестве возвратной терапии от начала лечения и в этом случае могут рассматриваться для долгосрочного использования (> 6 месяцев). (I-A)
- В ходе ожидания купирования симптомов после назначения целенаправленных методов медикаментозного или хирургического лечения эндометриоза клиницисты должны использовать анальгетики — от НСПС вплоть до опиатов. (III-A)

Комплексный механизм действия диеногеста при эндометриозе — одним ударом...

40



Основные точки приложения диеногеста

41



«АЛВОВИЗАН» — Диеногест 2 мг

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

42



ДИЕНОГЕСТ

**СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ
ЭСТРОГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ**

**ДЕЦИДУАЛИЗИЯ + АТРОФИЯ
ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ**

**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ
ЭФФЕКТ**

**ПОДАВЛЕНИЕ МАТРИКСНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ**

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ
ЭФФЕКТ**

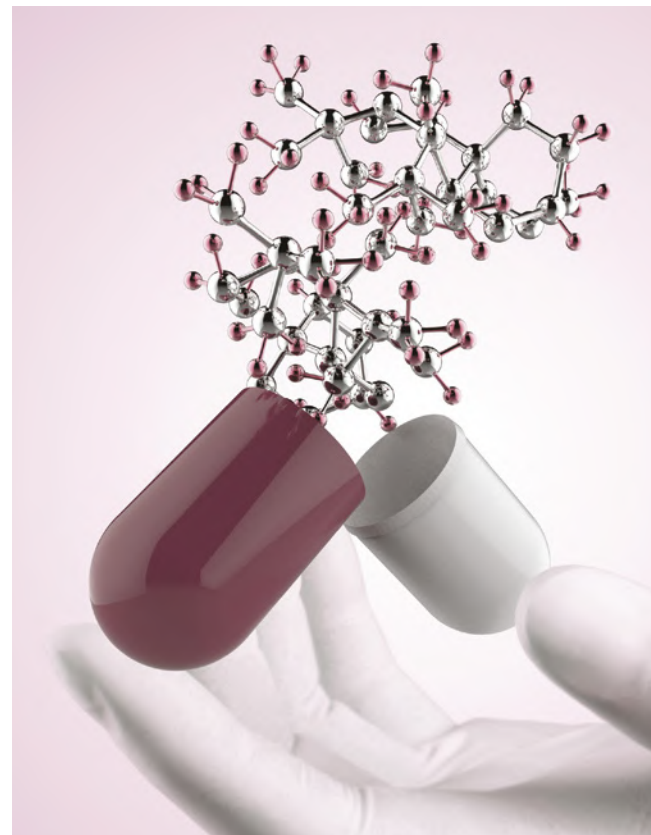
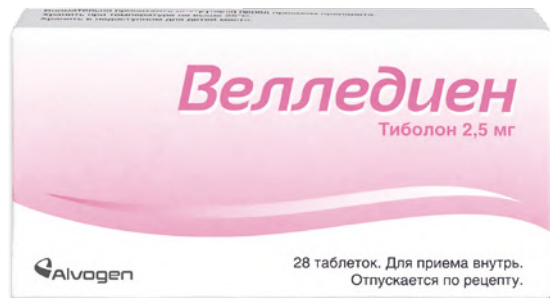
**АНТИАНДРОГЕННЫЕ
ЭФФЕКТЫ**

- Поскольку эндометриоз — эстроген-зависимое заболевание, не удивительно, что терапия аГнРГ, приводящая к гипоэстрогении, может быть эффективной в отношении тазовых очагов эндометриоза и купирования боли.
- Однако использование одного только аГнРГ приводит к развитию многих симптомов дефицита эстрогена, таких как приливы, бессонница, сухость влагалища, потеря либидо и снижение МПК, которые не всегда подвергаются обратному развитию.
Поэтому аГнРГ не должны использоваться в течение любого отрезка времени в отсутствие возвратной ГТ.
- У большинства женщин умеренные прорывные кровотечения отмечались только в нескольких случаях.

ЭСТРАДИОЛ может использоваться в качестве возвратной терапии

44

- Для женщин, которые не отвечают на терапию КОК или прогестинами, или имеют рецидив заболевания после начального улучшения состояния, в качестве второй линии терапии следует рассматривать назначение агНРГ в комбинации с возвратной ГТ.
- Препараты агНРГ никогда не следует применять без возвратной ГТ.



ADD-BACK терапия

ВЕЛЛЕДИЕН (тиболон)

45

- Использование комбинации эстрогена и прогестина для возвратной терапии основано на гипотезе, предложенной Barbieri 28 в 1992 году, согласно которой существует пороговая концентрация эстрогена в сыворотке, достаточно низкая для стимулирования эндометриоза, но способная предотвращать появление признаков гипоэстрогении.
- По сути, это концентрация, достигаемая при назначении ГТ женщинам в постменопаузе.
- В более ранних исследованиях депо аГнРГ применялись без эстрогенов, использовались низкие дозы эстрогенов в качестве возвратной терапии или высокие дозы одних только прогестинов.
- Ни одно из этих исследований не продемонстрировало полное сохранение МПК.
- Предварительные результаты двух более недавних исследований, в которых применялись эстрогены в низкой дозе в комбинации с прогестином в качестве возвратной терапии, свидетельствовали о сохранении МПК и отсутствии симптомов гипоэстрогении, наряду с уменьшением связанной с эндометриозом боли в течение 5 и 10 лет соответственно.
- Использование комбинированного режима, включающего эстрогены и прогестины, в этих исследованиях характеризовалось развитием аменореи.



СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ¹

46

Взрослые

- Лекарственный препарат Лизегора 3,6 мг вводят подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней.
- При злокачественных новообразованиях — длительно.
- При доброкачественных гинекологических заболеваниях — не более 6 месяцев.
- Для истончения эндометрия делают 2 инъекции с интервалом в 4 недели, при этом абляцию матки рекомендуется производить в первые 2 недели после введения 2-й дозы.

ЭКО

- Лизегору 3,6 мг применяют для десенсибилизации гипофиза: определяют по концентрации эстрадиола в сыворотке крови (приблизительно 150 пмоль/л), достигается между 7 и 21 днем.
- При наступлении десенсибилизации начинают стимуляцию супер-овуляции с помощью гонадотропина.



¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ¹

47

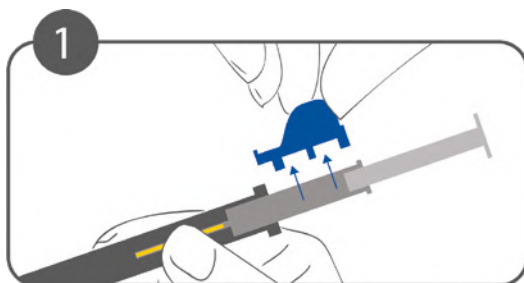


Рисунок 1

- Проведите осмотр пакета-саше на наличие повреждений. Извлеките шприц-аппликатор из стерильной упаковки.
- Проверьте, в правильном ли положении находится капсула для подкожного введения пролонгированного действия в шприце-аппликаторе.
- Снимите предохранитель.

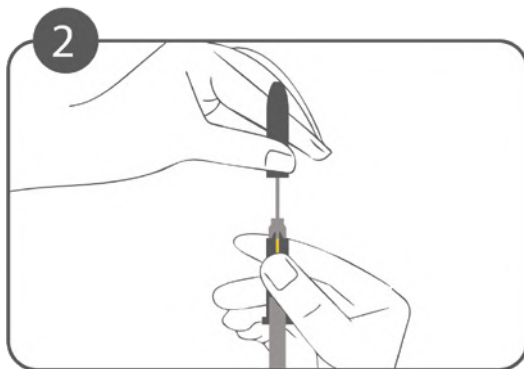


Рисунок 2

- Удерживая шприц-аппликатор одной рукой, другой рукой аккуратно снимите с иглы защитный колпачок, не касаясь иглы колпачком, чтобы избежать искривления иглы.
- В отличие от инъекций растворов, в данном случае не требуется удалять воздушные пузыри, поскольку при попытке это сделать может произойти смещение капсулы для подкожного введения пролонгированного действия.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ¹

48

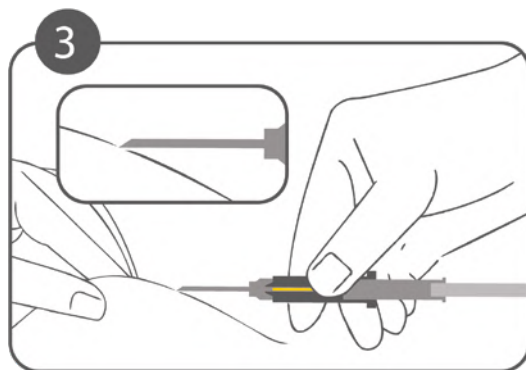


Рисунок 3

- Введите иглу в подкожную ткань (не в мышцы или брюшную полость) передней брюшной стенки выше линии пупка.
- Захватите кожу пациента и, удерживая цилиндр шприца-аппликатора, введите иглу под углом 30–45 градусов (почти параллельно коже), располагая иглу срезом вверх.
- Иглу вводите до тех пор, пока цилиндр шприца-аппликатора не упрется в кожу пациента.
- **Данный контакт с кожей должен сохраняться на протяжении всего процесса введения капсулы для подкожного введения пролонгированного действия!**

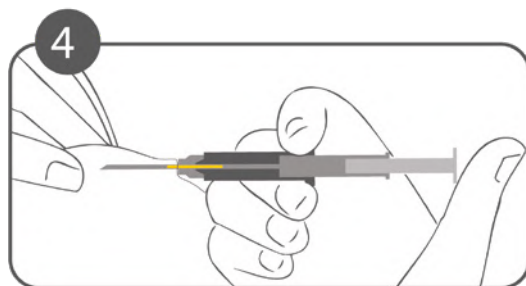


Рисунок 4

- Нажмите на поршень шприца-аппликатора.
- Капсула для подкожного введения пролонгированного действия переместится в кончик иглы
- Ни в коем случае не вытягивайте шприц-аппликатор.
- В процессе введения цилиндр шприца-аппликатора должен касаться кожи пациента.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ¹

49

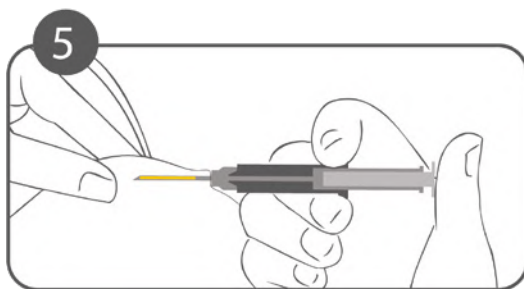


Рисунок 5

- После того, как поршень упрется, процесс извлечения иглы разблокируется автоматически.

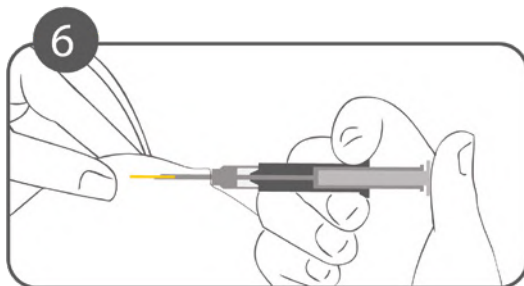


Рисунок 6

- Игла втянется из кожи в цилиндр шприца-аппликатора.
- **Цилиндр шприца-аппликатора должен оставаться в контакте с кожей пациента.**
- В норме перемещение поршня и втягивание иглы происходят одним плавным движением.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ¹

50

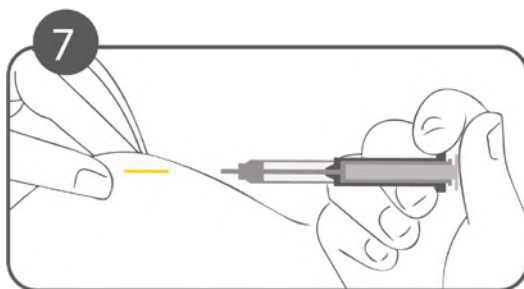


Рисунок 7

- Процедура введения капсулы для подкожного введения пролонгированного действия завершена.
- Игла полностью втянулась в цилиндр шприца-аппликатора.
- Выступающий мандрен предохраняет кончик иглы от повреждения.

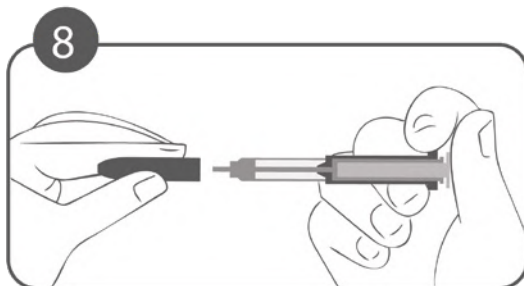


Рисунок 8

- Снова наденьте защитный колпачок.
- Утилизируйте использованный шприц-аппликатор разрешенным для острых предметов способом.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

Наиболее частые нежелательные реакции¹

51

- Реакция в месте введения препарата: боль, гематома, кровотечение и повреждение сосуда.
- Сухость влагалища, увеличение размера молочных желез, эректильная дисфункция у мужчин, временное усиление симптомов заболевания у женщин с раком молочной железы в начале терапии.
- Акне (у женщин), алопеция, повышенное потоотделение, приливы, снижение либидо, артралгия, снижение минеральной плотности костной ткани, увеличение массы тела.
- Изменение настроения, депрессия, головная боль.
- У мужчин: нарушение толерантности к глюкозе, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, изменение уровня АД.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

При применении гозерелина 3,6 мг в комбинации с гонадотропином в редких случаях сообщалось о развитии синдрома гиперстимуляции яичников.

- Необходимо тщательно мониторировать стимуляцию цикла, чтобы выявить пациенток с риском развития СГСЯ.

Применение агонистов ГнРГ у женщин может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

- После окончания лечения у большинства женщин происходит восстановление МПКТ.
- У пациенток, получавших гозерелин для лечения эндометриоза, добавление ЗГТ снижало потерю МПКТ и вазомоторные симптомы.
- Возобновление менструаций после окончания лечения гозерелином может происходить с задержкой.
- Гозерелин может приводить к увеличению цервикальной резистентности — необходимо соблюдать осторожность при дилатации шейки матки.

Рекомендуется с осторожностью применять гозерелин 3,6 мг при ЭКО у пациенток с СПКЯ, т. к. возможна стимуляция большого количества фолликулов.

- В связи с возможностью развития снижения толерантности к глюкозе на фоне приема агонистов ГнРГ у мужчин рекомендуется периодически контролировать содержание глюкозы в крови.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

Применение при беременности и грудном вскармливании¹

53

Беременность

- Гозерелин не следует принимать во время беременности, т. к. прием аналогов ГнРГ связан с риском аборта или аномалий плода.
- До начала лечения следует исключить беременность.
- Во время терапии до возобновления менструации необходимо использовать негормональные методы контрацепции.

Грудное вскармливание

- Женщинам, принимающим гозерелин, следует отказаться от грудного вскармливания.



¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

Как долго должно проводиться медикаментозное лечение при эндометриозе?

54

«Медикаментозное лечение при эндометриозе должно быть эффективным и безопасным, может использоваться до возраста менопаузы или до наступления беременности, или она желательна».

Медикаментозное лечение следует считать методом выбора при отказе пациентки от хирургического вмешательства.



Снижение показаний к хирургическому лечению эндометриом

вследствие потенциального риска снижения овариального резерва

Хирургическое лечение в случае:

- выраженного болевого синдрома;
- интактного овариального резерва;
- отсутствия хирургического лечения в анамнезе;
- односторонней эндометриомы;
- быстрого роста эндометриом.

Альтернативные техники (плазма, этанол) требуют дополнительного изучения.

Что делать? Кто виноват?

56

- Необходимо определить роль хирургической коррекции до, после или вместо процедур ЭКО.
- Абсолютная польза от хирургического вмешательства при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, по всей видимости, **является значительно меньшей, чем это полагалось ранее.**
- Женщинам, страдающим бесплодием, должна быть предоставлена полная и детальная информация о рисках и пользе различных вариантов лечения, что позволит им осуществлять свободный выбор между различными вариантами лечения.



¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лизегора.

Клинический случай

57





Пациентка Н. А., 20 лет

Обратилась в женскую консультацию с целью консультации по поводу гормональной контрацепции.
Обнаружена эндометриома размерами 8 см. Са-125 — 230 МЕ/мл.

- Направлена в Городской онкодиспансер, выполнена односторонняя аднексэктомия.
- Гистологический диагноз — эндометриоидная киста яичника.
- Выписана под наблюдение врача женской консультации.
- Назначен бусерелин на 3 месяца.
- Прочитала инструкцию — «испугалась», назначения не выполнила.



Пациентка Н. А., 20 лет

- Через 3 месяца пришла на плановый осмотр, в единственном яичнике обнаружена эндометриома в диаметре 33 мм.
- Антимюллеров гормон — 1,2 нг/мл.

Тактика?

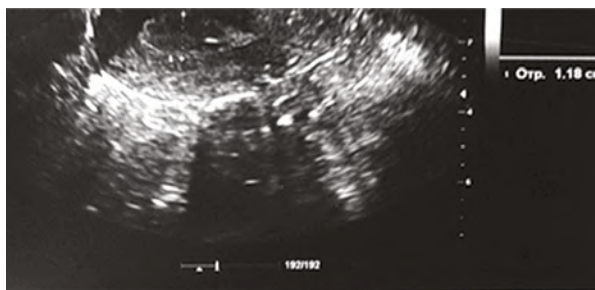


Пациентка С. Я., 36 лет

Обратилась на консультацию, так как во время планового УЗИ обнаружены двухсторонние эндометриомы:
в левом — 48 * 21 мм; в правом — 28 * 20 мм.

- Менструальный цикл сохранен, жалоб пациентка не предъявляет.
- Беременностей — 0, до момента обращения беременность не планировала.
- Предложено хирургическое лечение, от которого отказалась.

План ведения пациентки?



гипоэхогенная киста



Б.Р.С.

Лабораторные данные пациентки

Фаза цикла: фолликулиновая

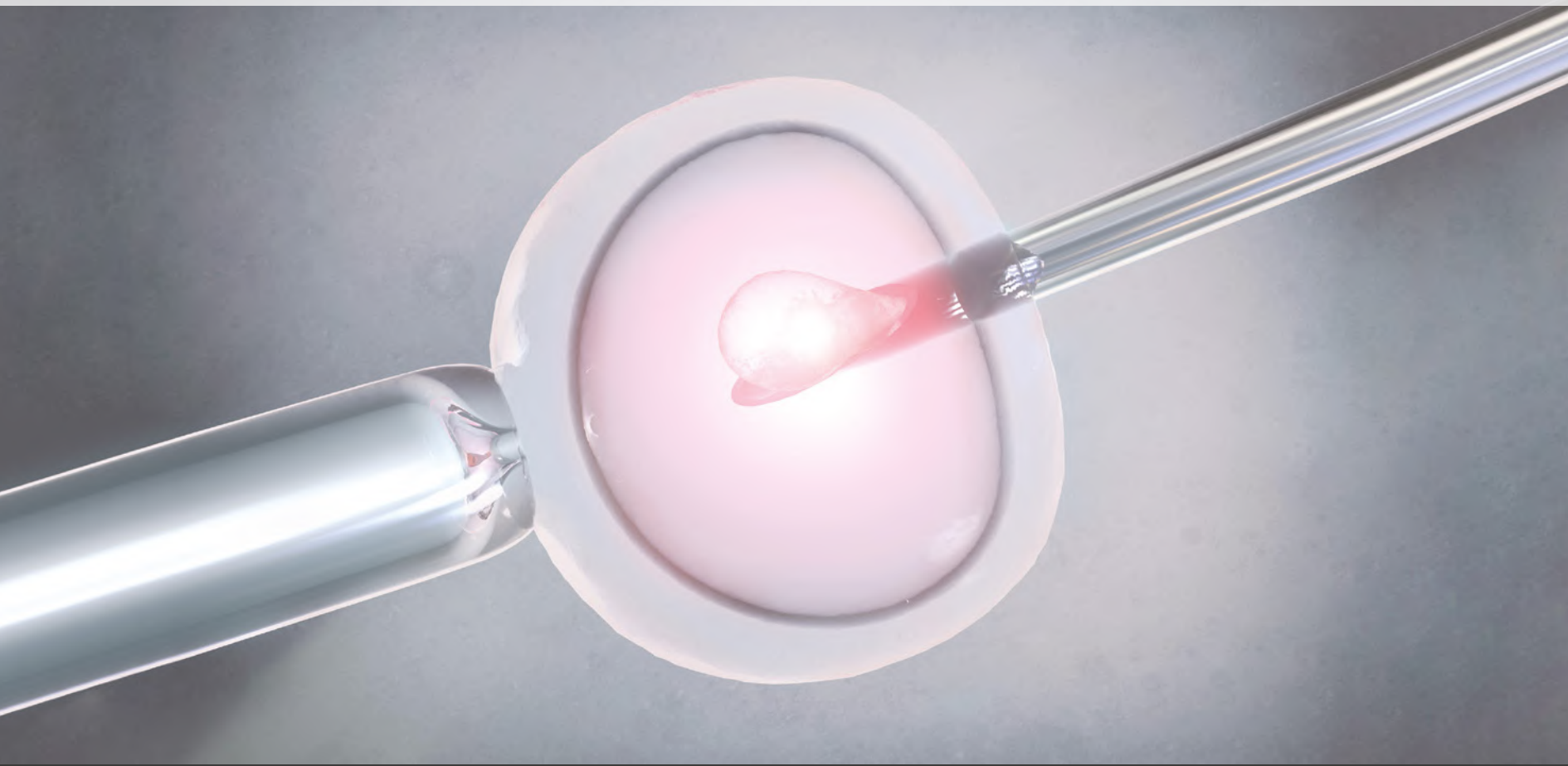
Гормоны:

Антимюллеров гормон (AMH/MIS) — 0,51255 нг/мл

(Референсные значения 1–10,6)

ASRM (США, 2004)	<ul style="list-style-type: none">■ Оперативное вмешательство перед ЭКО при эндометриомах > 3–4 см!
RCOG — ESHRE (ЕВРОПА, 2005)	<ul style="list-style-type: none">■ Оперативное вмешательство перед ЭКО при эндометриомах > 4 см!■ Возможность не пропустить малигнизацию.■ Снижает риск puncti.■ Облегчает доступ к фолликулам.■ Риск прогрессирования эндометриоза.
CNGOF (ФРАНЦИЯ, 2006)	<ul style="list-style-type: none">■ Хирургическое лечение рекомендовано, когда при наличии эндометриомы есть болевой синдром, при подозрении на рак яичников или при размере эндометриомы > 6 см.■ Оперативное лечение не показано перед ЭКО при эндометриомах < 3 см!
SCGO (КАНАДА, 2010)	<ul style="list-style-type: none">■ Оперативное вмешательство перед ЭКО при эндометриомах < 3 см.

ЛИЗЕГОРА — ПРИМЕНЕНИЕ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО



ЛИЗЕГОРА — применение в протоколах ЭКО

64

**ПОДАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ Фолликулов в яичниках
при экстракорпоральном оплодотворении**



Препарат ЛИЗЕГОРА 3,6 мг применяют для десенсибилизации гипофиза

65



Десенсибилизация определяется по концентрации эстрадиола в сыворотке крови.

Как правило, необходимый уровень эстрадиола, который соответствует таковому в раннюю фолликулярную фазу цикла (приблизительно 150 пмоль/л), достигается между 7 и 21 днями.

При наступлении десенсибилизации начинают стимуляцию супер-овуляции (контролируемая стимуляция яичников) с помощью гонадотропина.



Вызываемая десенсибилизация гипофиза при применении депо агониста ГнРГ может быть более стойкой, что может привести к повышенной потребности в гонадотропине.

На соответствующей стадии развития фолликула введение гонадотропина прекращают и далее для индукции овуляции вводят человеческий хорионический гонадотропин.

Контроль за проводимым лечением, процедуры извлечения ооцита и оплодотворения проводятся в соответствии с установленной практикой данного лечебного учреждения.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

УДАЧИ И ПРОЦВЕТАНИЯ!

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

zENTIVA

ООО «ЗЕНТИВА ФАРМА». 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 12, этаж 45, офис 2
Тел.: +7 (499) 350 13 48. E-mail: info.russia@zentiva.com. www.Zentiva.ru