



# **АЛВОВИЗАН**<sup>1</sup>

#### Диеногест

Лекарственная форма: таблетки 2 мг.

Фармакотерапевтическая группа: гестаген

Форма выпуска: таблетки №28

Срок годности: 2 года

Условия отпуска: по рецепту

Призводитель: Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ

(Германия)



# **Фарма**кодинамика<sup>1</sup>

- Диеногест является производным нортестостерона
- Антиандрогенная активность = 1/3 активности ципротерона ацетата
- Сродство к рецепторам прогестерона = 10%
- Диеногест обладает мощным прогестагенным эффектом *in vivo*
- Не обладает значимой андрогенной, минералкортикоидной (влияние на водно-солевой обмен) или глюкокортикоидной активностью (на углеводный обмен)



# Фарма кокинетика<sup>1</sup>

#### Абсорбция:

- После перорального приема быстро и практически полностью всасывается
- Ттах достигается через 1,5 ч после разового приема
- Биодоступность 91%

#### Метаболизм:

- Метаболизируется полностью с образованием нескольких неактивных метаболитов
- Метаболиты выводятся очень быстро.
- Преобладающей фракцией в плазме крови является неизменный диеногест

#### Элиминация

- Период полувыведения составляет 9-10 часов
- Выводится почками
- Равновесная концентрация достигается через 4 дня приема
- 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Алвовизан

# Механизм действия<sup>1</sup>

Диеногест воздействует на эндометриоз за счет:

- Подавления трофических эффектов эстрадиола в отношении эутопического и эктопического эндометрия (клетки эндометрия располагаются в других органах)
- Блокирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ингибирование уровня ФСГ и ЛГ) и тем самым уменьшая секрецию эстрогенов яичниками Приводит к атрофии эндометрия при использовании в непрерывном режиме.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Алвовизан

# Показания и противопоказания<sup>1</sup>

#### Показания к применению:

• Лечение эндометриоза

#### Противопоказания:

- Острый венозный тромбофлебит, венозные тромбоэмболии
- Заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов в настоящее время или в анамнезе
- Сахарный диабет с ангиопатией
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе до нормализации показателей функции печени
- Диагностированные гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочной железы, или подозрение на них.
- Кровотечения из влагалища неясного генеза
- Гиперчувствительность к диеногесту или любому из вспомогательных веществ.
- Беременность и период грудного вскармливания
- Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция
- Возраст до 18 лет

# Применение с осторожностью<sup>1</sup>

Депрессия в анамнезе Внематочная беременность в анамнезе Артериальная гипертензия Хроническая сердечная недостаточность Мигрень с аурой Сахарный диабет без сосудистых осложнений Гиперлипидемия Тромбофлебит глубоких вен в анамнезе Венозные тромбоэмболии в личном или семейном анамнезе



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Алвовизан

# Применение при беременности и грудном вскармливании<sup>1</sup>

#### Беременность

- Данные о применении диеногеста у беременных женщин очень ограничены.
- В исследованиях на животных репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности при применении препарата не выявлено
- Применение препарата в период беременности противопоказано, так как терапия эндометриоза в период беременности не требуется.

#### Грудное вскрамливание

- Прием препарата Алвовизан в период грудного вскармливания противопоказан.
- Следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или терапии препаратом Алвовизан

#### Фертильность

- Во время применения препарата у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако диеногест в дозировке 2 мг не является контрацептивным препаратом.
- Физиологический менструальный цикл возвращается к норме в течение 2 месяцев после прекращения лечения диеногестом.

# Способ применения и дозы<sup>1</sup> для приема внутрь

- До начала приема препарата необходимо прекратить применение любой гормональной контрацепции
- Начало приема препарата Алвовизан возможно в любой день менструального цикла
- Препарат принимают по 1 т в сутки непрерывно, предпочтительно в одно и то же время
- Можно принимать таблетку натощак или во время еды
- Следует принимать таблетки регулярно, вне зависимости от вагинального кровотечения
- После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием препарата из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата
- Длительность приема препарата 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии диеногестом принимается врачом в зависимости от клинической картины.

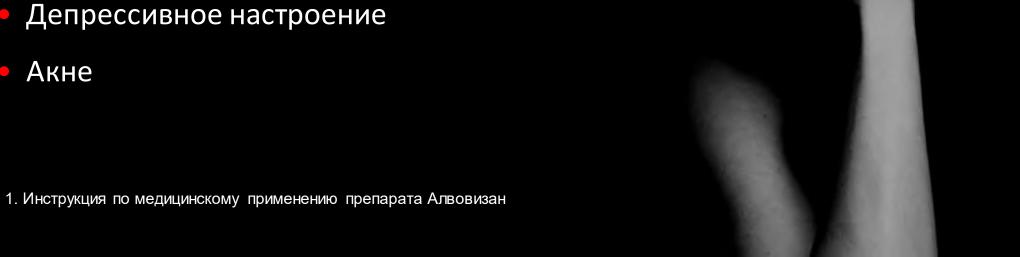
<sup>1.</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Алвовизан

# Наиболее частые нежелательные реакции<sup>1</sup>

Чаще возникают в первые месяцы терапии и уменьшаются при продолжении лечения

Изменения характера кровотечений: «мажущие» кровянистые выделения, нерегулярные кровотечения или аменорея

- Головная боль
- Дискомфорт в молочных железах



# Взаимодействие с другими лекарственными средствами<sup>1</sup>

#### Терапевтическое действие Алвовизана может снижаться при взаимодействии с:

• Фенитоином, барбитуратами, примидоном, карбамазепином, рифампицином, окскарбазепином, топираматом, фелбаматом, гризеофульвином и препаратыми, содержащими зверобой продырявленный

Концентрация диеногеста в плаземе крови может повышаться при взаимодействии с:

• Кетоконазолом и эритромицином

Применение прогестагенов может влиять на результаты лабораторных исследований (не выходя за рамки нормальных показателей)

- Биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, почек, надпочечников
- Плазменные концентрации белков (фракций липидов/липопротеинов)
- Параметры углеводного обмена
- Показатели свертывания и фибринолиза

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Алвовизан

# Особые указания<sup>1</sup>

#### Перед применением препарата следует оценивать соотношение пользы и риска:

- Для женщин с внематочной беременностью в анамнезе
- При непроходимости маточных труб
- При повышенном риске остеопороза

#### Возможно усиление маточного кровотечения и развитие анемии у женщин:

- С аденомиозом матки
- С лейомиомами матки

#### Необходимо тщательное наблюдение за пациентками:

- С наличием депрессии в анамнезе
- С сахарным диабетом

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Алвовизан



# Основное достоинство дженериков — относительно низкая стоимость при той же терапевтической эффективности, что и у оригинального препарата 1

Оригинальный Дженерик препарат Синтез молекулы Разработка лекарственной формы Исследования Доклинические и биоэквивалентности клинические исследования

**Дженерик** - это препарат, который является терапевтическим эквивалентом бренда

Выпускается только после истечения срока действия патента на оригинальный препарат

80% рынка лекарственных препаратов в нашей стране составляют дженерики.

# Требования к качеству и безопасности дженериков <sup>1</sup>

## Регистрация дженериков длится в течение 1-3 лет.

обязательное информирование о полном составе препарата (активное вещество и добавки)

описание методов производства и контроля, используемых производителем результаты фармакологических тестов активной субстанции и конечного продукта сертификации GMP (надлежащая производственная практика) на все звенья производства

# Дженерики должны быть эквивалентами оригинального препарата или препарата сравнения

# Эквивалентность

#### Фармацевтическая

- Одинаковое кол-во субстанции
- Одинаковая лек.форма
- Один и тот же путь введения
- Одинаковые стандарты качества

#### Фармакокинетическая

- Всасывание
- Распределение
- Биотрансформация
- Выведение

#### Терапевтическая

- Многоцентровые сравнительные клинические исследования
- Исследования биоэквивалентности

## Исследования

### биоэквивалентности<sup>1</sup>

Если активный компонент оригинального лекарства всасывается, распределяется и подвергается биотрансформации с той же скоростью, что и активный компонент дженерика, – то мы вправе полагать, что и терапевтический эффект оригинального препарата и дженерика должен быть одинаков.

Основа получения корректных данных - определение истинных значений концентраций лекарства в крови пациента



## Диеногест используется в составе некоторых КОК

Диеногест используют в качестве прогестагенового компонента в составе некоторых комбинированных пероральных контрацептивов

Диеногест + Этинилэстрадиол	Бонадэ	Таб.2 мг+ 30 мкг
	Жанин	
	Женеттен	
	Силуэт	
Диеногест + эстрадиола валерат	Клайра	Табл. 5 видов

Диеногест – торговые наименования:

Визанна® - Европа, Австралия, Швейцария

Визанет® - Греция, Испания,

Динагест® - Япония

# Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Алвовизан и Визанна (Байер)

Дизайн: Открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование

**Цель:** изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Алвовизан (диеногест), таблетки 2 мг и Визанна® (диеногест), Байер.

**Пациенты:** 24 здоровые женщины европеоидной расы, от 18 до 45 лет; с регулярным менструальным циклом, продолжительностью 28±2 дня; с отрицательным тестом на беременность и отсутствием грудного вскармливания

#### Критерии оценки фармакокинетики:

**AUC0-48**: площадь под фармакокинетической кривой начиная с нулевого значения времени (момент приема препарата) до времени отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества

Стах: максимальное измеренное значение концентрации лекарственного вещества в плазме крови добровольца

ТСтах: время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови добровольца

**AUC0-**∞ (площадь под кривой "концентрация лекарственного средства - время" в интервале времени от 0 до бесконечности

Т1/2: период полувыведения

#### Оценка безопасности:

Анализ нежелательных явлений

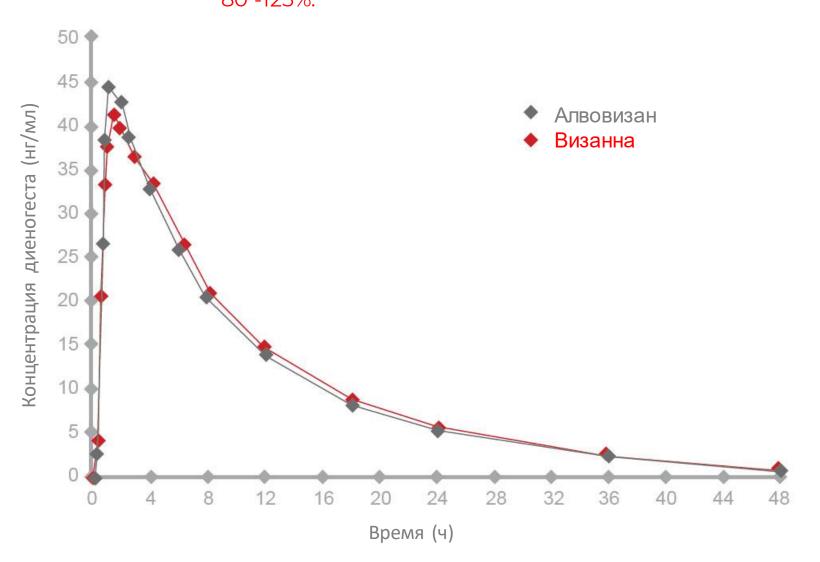
- Оценка жизненно-важных функций
- Оценка параметров ЭКГ
- Данные дабораторных показателей (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи)

# График исследования



## Препараты Алвовизан и Визанна являются биоэквивалентными

Биоэквивалентность может быть доказана, если границы оцененного доверительного интервала для AUC, Cmax и Cmax/AUC находились в пределах 80 -125%.



# Выводы:

Исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики.

Профили фармакокинетических кривых препаратов Алвовизин и Визанна имеют совпадающие формы

Препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности, максимальной концентрации и относительной скорости всасывания

Доверительные интервалы для для AUC, Cmax и Cmax/AUC соответствуют допустимым пределам 80% - 125%

Препараты имеют сопоставимый профиль безопасности.



# Диеногест в исследовании по определению оптимальной дозы для лечения эндометриоза

**Дизайн:** открытое, рандомизированное, многоцентровое, 24-недельное сравнительное исследования

**Цель:** сравнить эффективность и безопасность диеногеста в дозе 1, 2 и 4 мг/сутки для лечения эндометриоза

**Пациенты:** 68 женщин 18-45 лет с лапароскопически подтвержденным эндометриозом I–III ст.

Лечение: диеногест 1, 2 и 4 мг 1 р. д. в течение 24 недель

#### Критерии оценки:

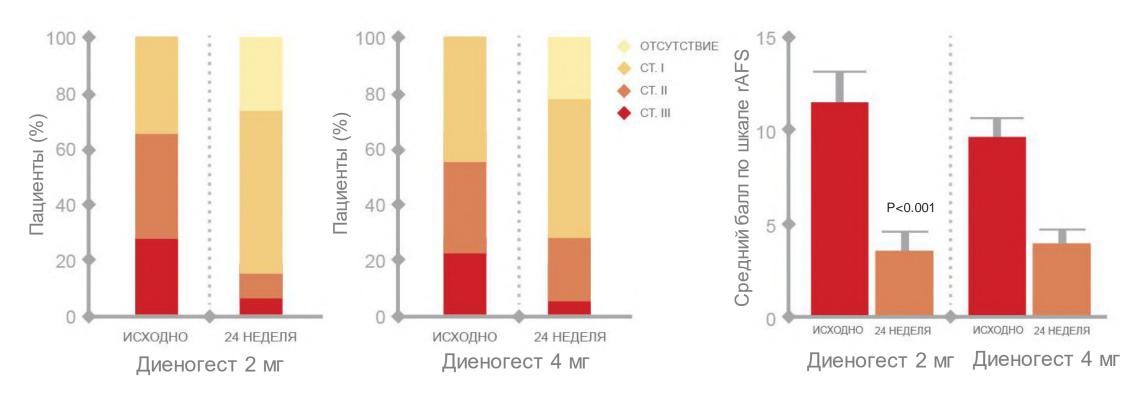
- Изменение стадии эндометриоза по шкале rAFS
- Динамика симптомов эндометриоза (дисменорея, диспареуния, диффузная тазовая боль, предменструальная боль)
- Безопасность и переносимость

Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. Int J Gynaecol Obstet. 2010; 108(1):21–25.

# Диеногест в дозах 2 и 4 мг значительно уменьшал тяжесть эндометриоза по шкале rAFS к 24 неделе лечения

Распределение женщин (%) по стадиям эндометриоза по шкале (rAFS) исходно и после 24-недель терапии диеногестом 2 и 4 мг.

Средний балл по шкале rAFS исходно и после 24 недель терапии диеногестом 2 и 4 мг.

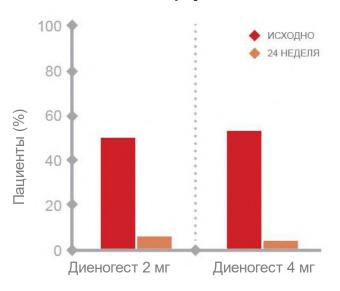


Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. Int J Gynaecol Obstet. 2010; 108(1):21–25.

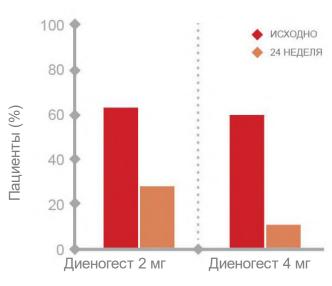
# Диеногест в обеих дозировках уменьшал % пациентов с диспареунией, дисменореей и диффузной тазовой болью

Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. Int J Gynaecol Obstet. 2010; 108(1):21–25.

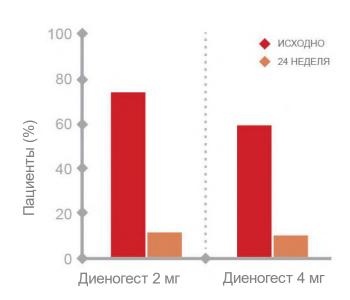
#### Диспареуния



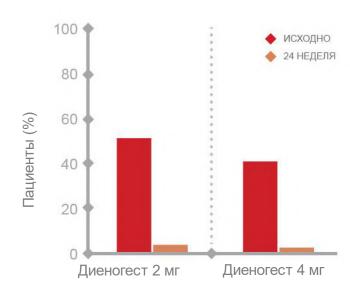
#### Диффузная тазовая боль



#### Дисменорея

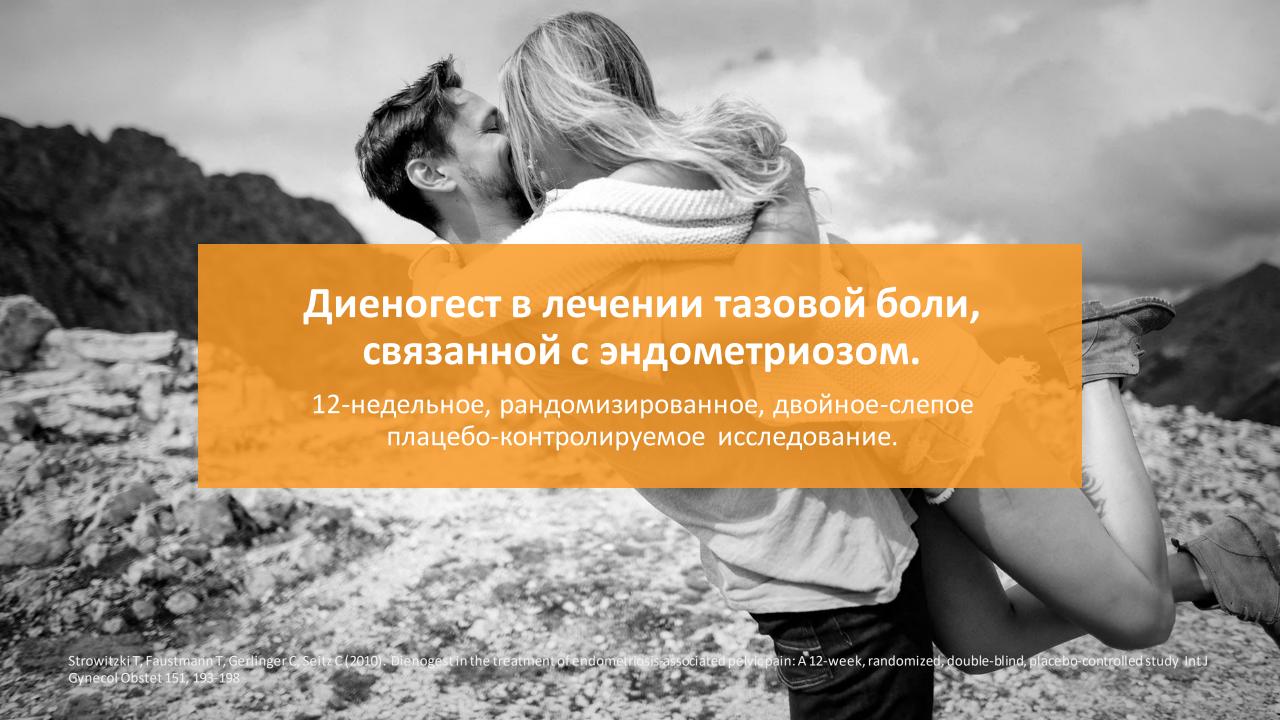


Предменструальная боль



# Выводы:

- Диеногест в дозе 2 мг и 4 мг раз в сутки значительно уменьшал тяжесть эндометриоза по шкале rAFS
- Диеногест в обеих дозировках уменьшал % пациенток с диспареунией, дисменореей и диффузной тазовой болью.
- Дозы диеногеста 2 мг и 4 мг обычно хорошо переносились.
- Частота отмены терапии вследствие нежелательных явлений была низкой.
- Нерегулярное маточное кровотечение отмечали у 55,2% в группе, получавшей 2 мг, и у 68,6% в группе, получавшей 4 мг, с тенденцией к снижению выраженности кровотечений с течением времени в обеих группах
- Доза диеногеста 2 мг 1 раз в сутки рекомендована как оптимальная доза для лечения эндометриоза из-за лучшей переносимости.



# Диеногест в лечении тазовой боли, связанной с эндометриозом

**Дизайн:** 12-недельное международное рандомизированное двойное-слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование

**Цель:** оценить эффективность и безопасность диеногеста по сравнению с плацебо в лечении тазовой боли, связанной с эндометриозом.

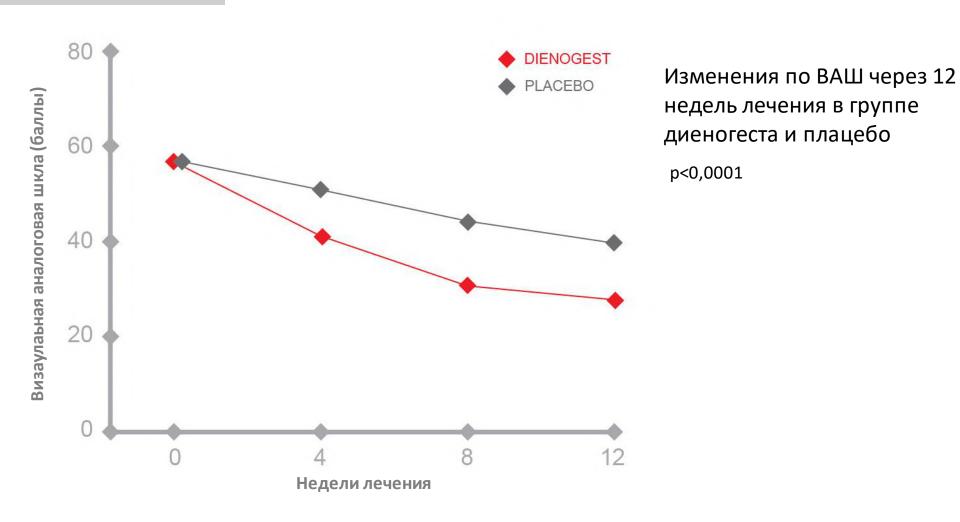
Пациенты: 198 женщин 18-45 лет из Германии, Италии и Украины с лапароскопически подтвержденным эндометриозом I—IV стадии и тазовой болью ≥ 30 мм по ВАШ

Лечение: диеногест 2 мг или плацебо 1 р. д. в течение 12 недель

#### Критерии оценки:

- Динамика тазовой боли по ВАШ
- Частота применения анальгетиков для купирования тазовой боли.

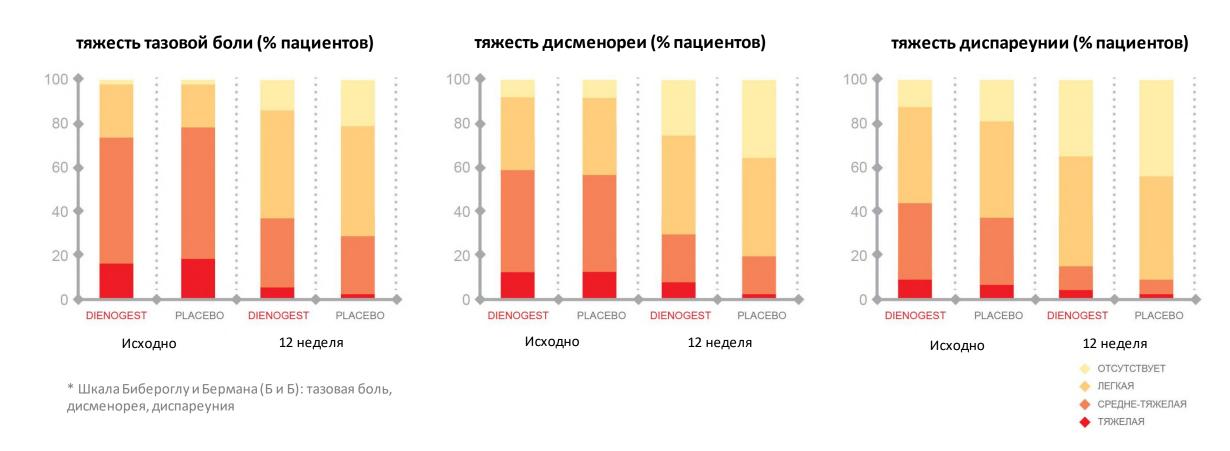
# Диеногест 2 мг значительно превосходил плацебо в уменьшении тазовой боли по шкале ВАШ



Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Gynecol Obstet 151, 193-198

# Диеногест более эффективно по сравнению с плацебо уменьшает тяжесть симптомов эндометриоза по шкале Б и Б\*

Динамика тяжести симптомов по шкале Бибероглу и Бермана в группах диеногеста и плацебо.



Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study Int J Gynecol Obstet 151, 193-198

# Большее количество пациентов и врачей были удовлетворены лечением диеногестом по сравнению с плацебо

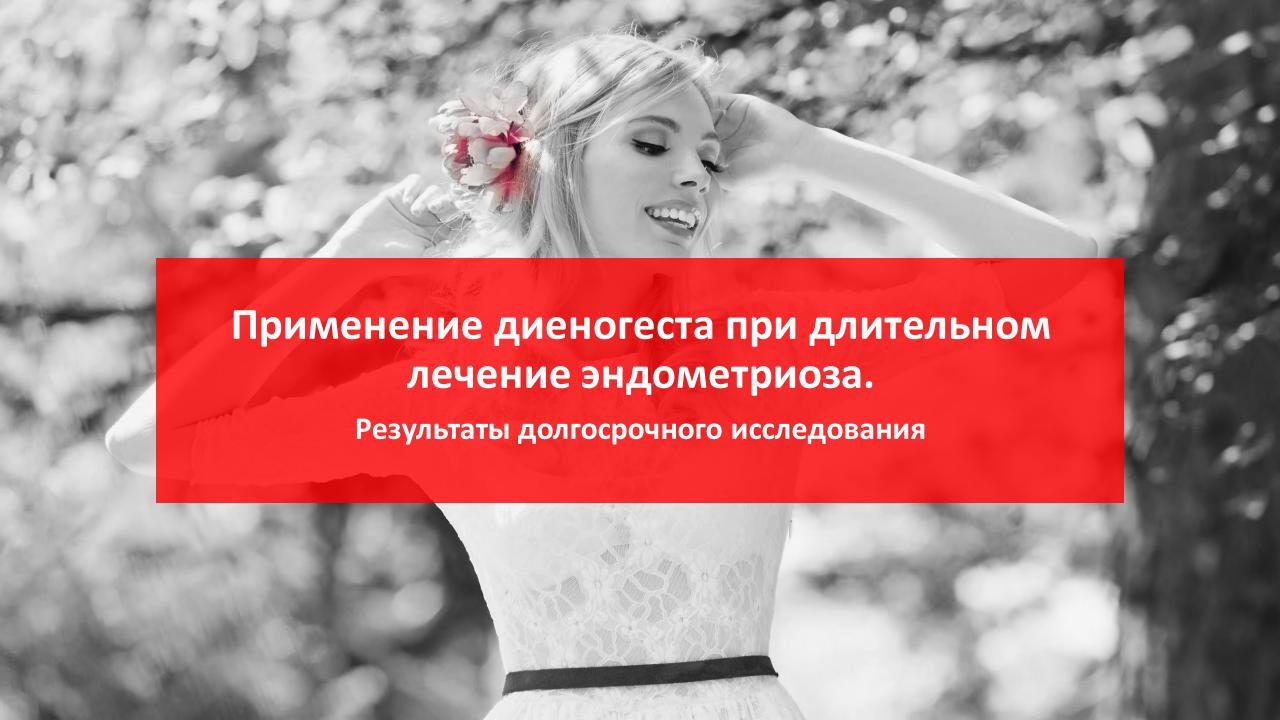


Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study Int J Gynecol Obstet 151, 193-198

# Выводы:

- Диеногест статистически значимо превосходит плацебо в уменьшении боли, связанной с эндометриозом, включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную тазовую боль
- Диеногест более значимо улучшает качество жизнипо сравнению с плацебо: физическое, ментальное благополучие и эмоциональное функционирование пациентов с эндометриозом.
- Большее количество пациентов и врачей были удовлетворены лечением диеногестом по сравнению с плацебо
- Диеногест характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости:
- Нежелательные явления в основными были легкими и умеренно выраженными и ассоциировались с низкой частотой досрочного окончания лечения





# Диеногест в долгосрочном лечение эндометриоза

**Дизайн:** международное многоцентровое (28 центров) открытое долгосрочное исследование

**Цель:** оценить эффективность и безопасность диеногеста при длительной терапии эндометриоза с периодом наблюдения после окончания лечения

**Пациенты:** 168 женщин 18-45 лет с лапароскопически подтвержденным эндометриозом I—IV ст. из Германии, Италии и Украины, завершившие 12-нед. плацебо-контролируемое исследование.

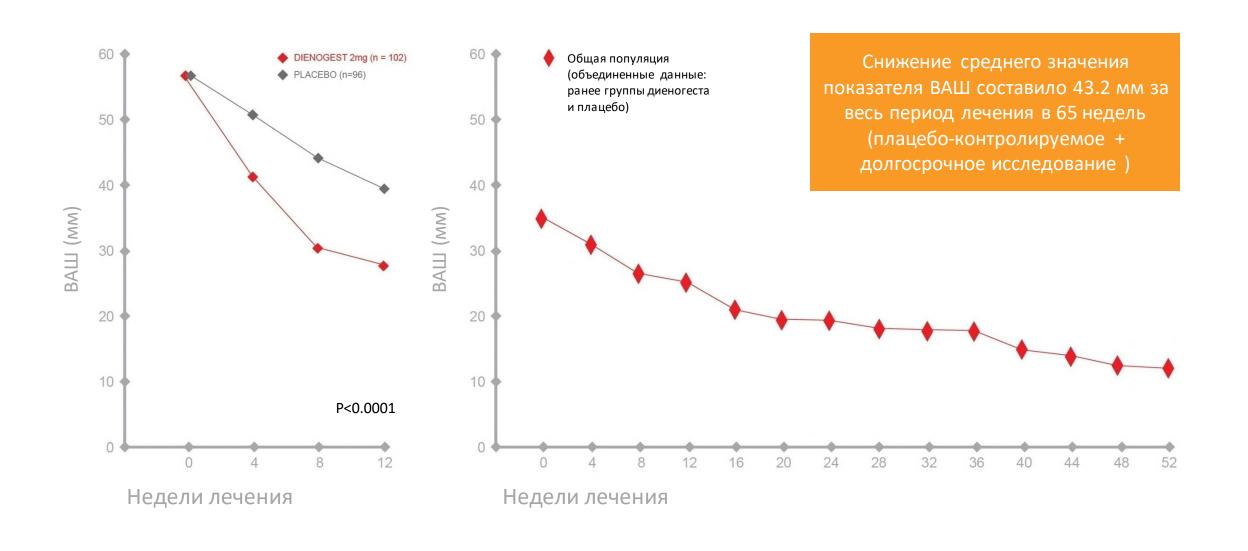
Лечение: диеногест 2 мг 1 р. д. в течение 53 недель

#### Критерии оценки:

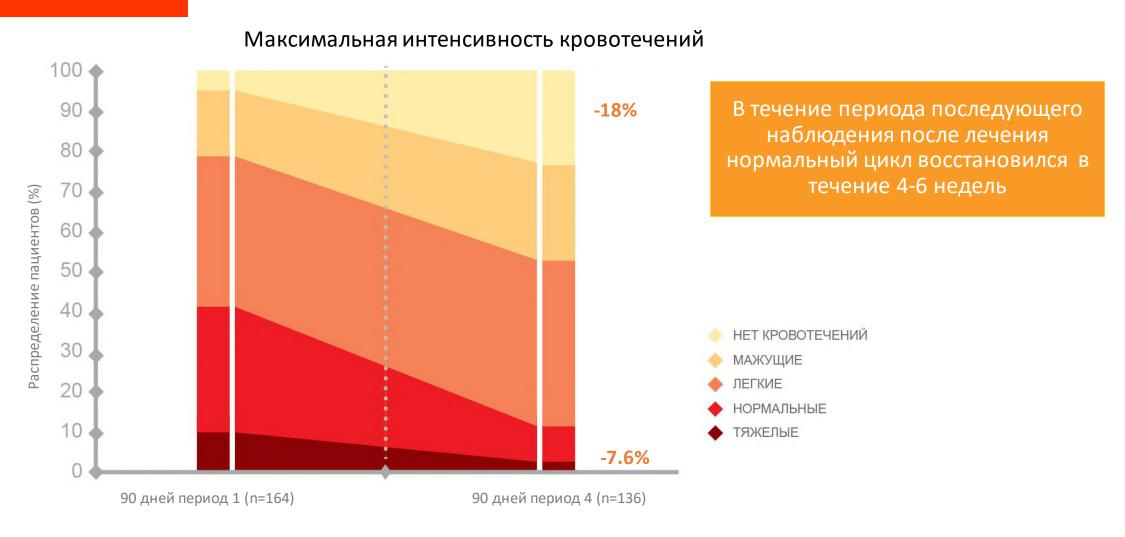
- Динамика тазовой боли по ВАШ
- Частота и интенсивность кровотечений
- Качество жизни (SF-36)
- Безопасность и переносимость

#### Применение диеногеста в течение 65 недель сопровождалось значительным уменьшением тазовой боли у женщин с эндометриозом

**Изменения по ВАШ** во время плацебо-контролируемого и долгосрочного исследований



## Интенсивность и частота кровотечений неуклонно уменьшались на протяжении долгосрочного исследования диеногеста



Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. Arch Gynecol Obstet. June 17, 2011.

### Диеногест характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости при длительном применении

- Изменения в физических и психических показателях качества жизни на протяжении 6 месяцев после прекращения приема диеногеста были минимальными.
- Лабораторные параметры, показатели жизнедеятельности и масса тела оставались стабильными или изменялись только незначительно
- Нежелательные эффекты проявились у 16,1% женщин, включая дискомфорт в молочных железах (4,2%), тошноту (3,0%) и раздражительность (2,4%).
- Частота прекращения лечения вследствие нежелательных явлений или недостатка эффективности была небольшой (2,4% и 0,6%, соответственно).

## Выводы:

- Диеногест значительно уменьшал тазовую боль, связанную с эндометриозом при длительном применении
- Частота и интенсивность кровотечений прогрессивно уменьшались
- Нежелательные явления были преимущественно легкой и средней степени тяжести
- Не наблюдалось значимых изменений лабораторных параметров
- Эффективность терапии сохранялась на протяжении 6 месяцев после окончания лечения
- Приверженность терапии во время долгосрочного исследования оказалась высокой (98%)







### Диеногест и лейпролида ацетат в лечении тазовой боли, связанной с эндометриозом

**Дизайн: 24**-недельное рандомизированное многоцентровое открытое исследование с параллельными группами. 17 центров из Германии, Австрии, Испании, Польши, Италии и Португалии.

**Цель:** оценить эффективность и безопасность диеногеста по сравнению с лейпролида ацетатом в лечении тазовой боли, связанной с эндометриозом.

**Пациенты: 252** женщины 18-45 лет с лапароскопически подтвержденным эндометриозом I–IV стадии

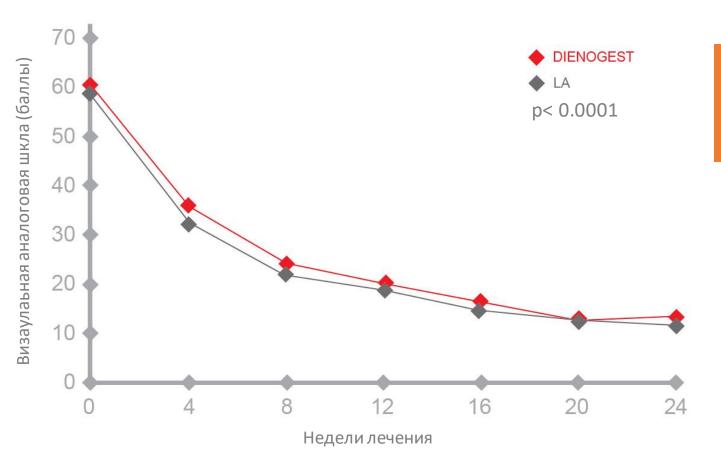
**Лечение:** диеногест 2 мг 1 р. д. или депо-лейпролида ацетата 3.75 мг в/м 1 р/4 нед. в течение 24 недель

#### Критерии оценки:

- Динамика тазовой боли по ВАШ и Б и Б.
- Оценка качества жизни на основании опросника SF-36
- Частота побочных эффектов (наличие и интенсивность кровотечений).
- Оценка минеральной плотности костной ткани.

## Диеногест и ЛА обеспечивали сопоставимое, продолжительное уменьшение тазовой боли при оценке по визуально-аналоговой шкале

Изменения по ВАШ через 24 недели лечения в группе диеногеста и лейпролида ацетата

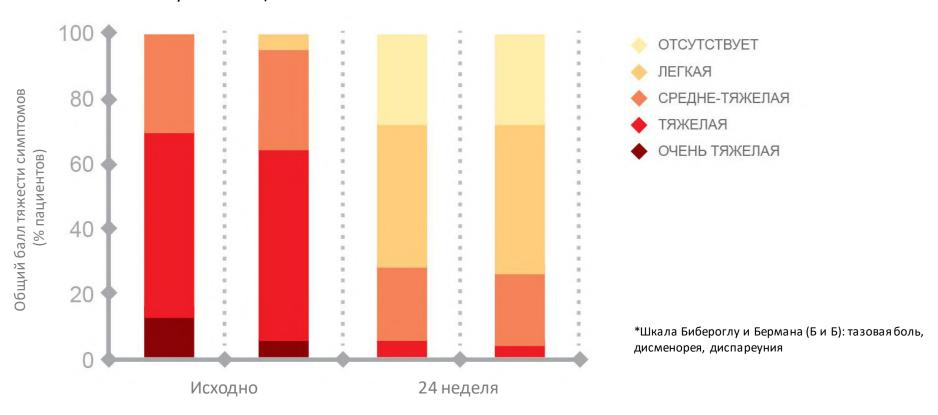


Снижение среднего значения показателя ВАШ составило 47,5 мм для диеногеста и 46,0 мм для ЛА

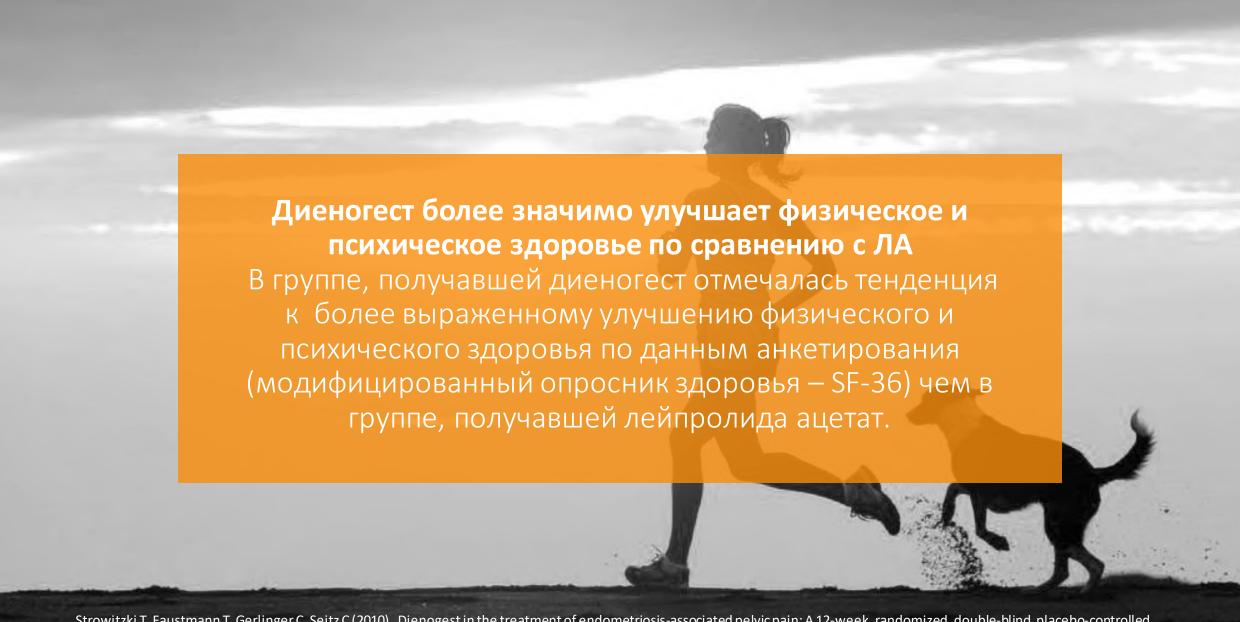
Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Gynecol Obstet 151, 193-198

## Диеногест и ЛА вызывали сходное уменьшение интенсивности симптомов и данных осмотра по шкале Бибероглу и Бермана

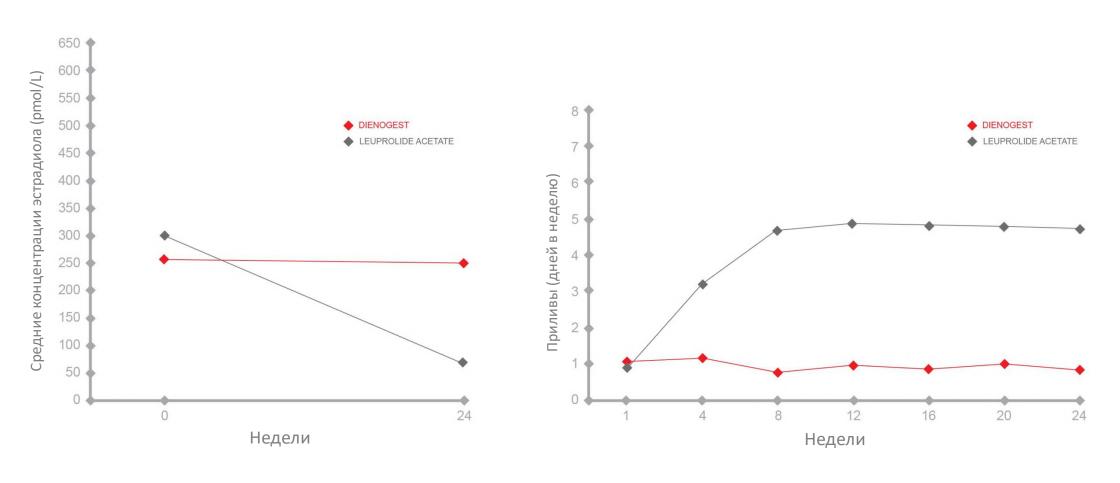
Общий балл тяжести симптомов по шкале Б и Б в группах диеногеста и лейпролида ацетата исходно и к 24-недели лечения



Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Gynecol Obstet 151, 193-198

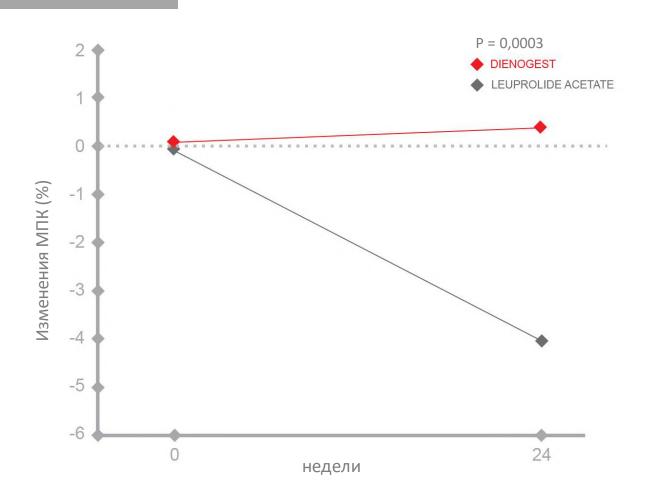


## Диеногест, в отличие от ЛА, не вызывал снижение концентрации эстрадиола в плазме и уменьшал число дней с приливами в неделю



Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study Int J Gynecol Obstet 151, 193-198

# Диеногест не оказывает влияние на минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника

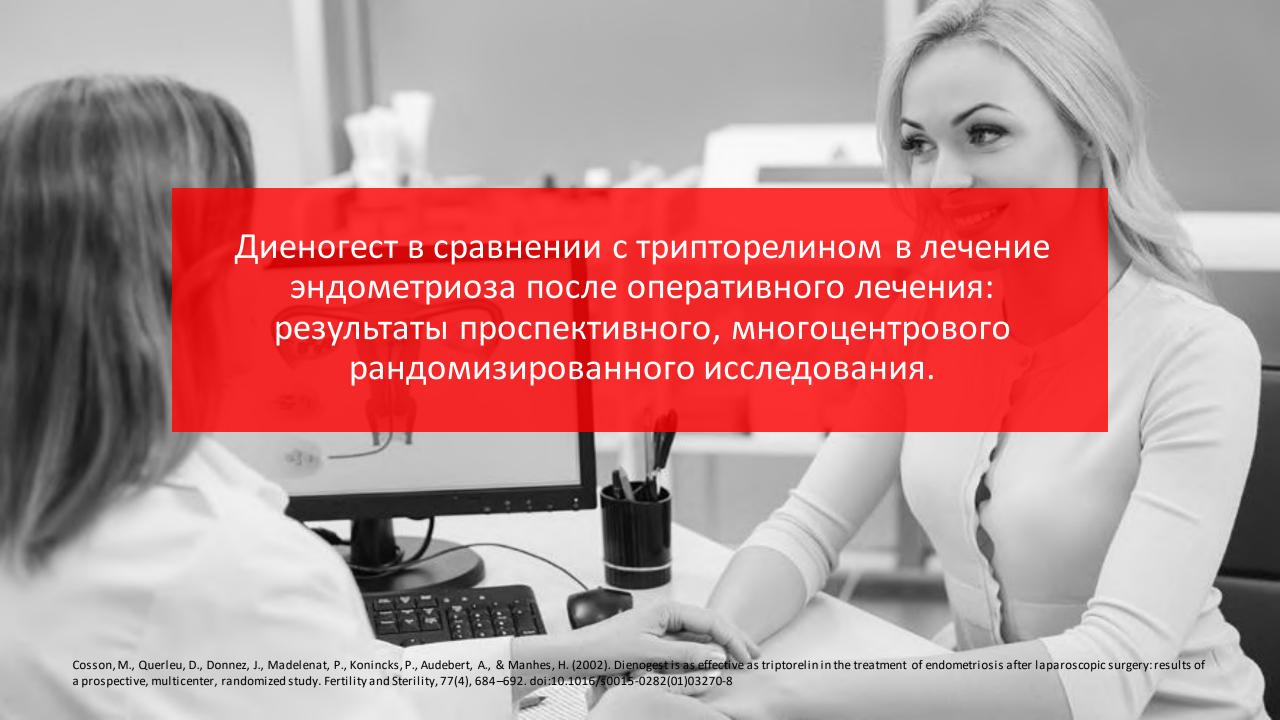


При применении лейпролида ацетата было отмечено снижение МПК в среднем на 4 %

Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study Int J Gynecol Obstet 151, 193-198

### Выводы:

- Диеногест и ЛА обеспечивали сопоставимое, продолжительное уменьшение тазовой боли связанной с эндометриозом при оценке по визуально-аналоговой шкале
- Диеногест более значимо улучшал физическое и психическое здоровье по сравнению с ЛА
- Диеногест, в отличие от ЛА, не вызывал снижение концентрации эстрадиола в плазме и уменьшал число дней с приливами в неделю
- Диеногест оказывал минимальное влияние на минеральную плотность костной ткани
- Диеногест характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости



# Диеногест в сравнении с трипторелином в лечение эндометриоза

**Дизайн:** многоцентровое (17 центров), открытое, рандомизированное исследование с параллельными группами

**Цель:** сравнить эффективность диеногеста по сравнению с трипторелином (Декапептил) 3.75 мг в лечение эндометриоза

Пациенты: 142 женщины 18-40 лет с лапароскопически подтвержденным эндометриозом II— IV стадии

**Лечение:** диеногест 1 мг 2 р. д. или декапептил 3.75 мг в/м 1 р/4 нед. в течение 16 недель **Критерии эффективности:** 

- Оценка симптомов эндометриоза (динамика тазовой боли и оценка терапии пациентами)
- Результаты лапароскопии (на основании модифицированной шкалы Американского общества репродуктивной медицины (rASRM)
- Оценка нежелательных явлений.

### Диеногест и трипторелин были одинаково эффективны в уменьшении симптомов эндометриоза

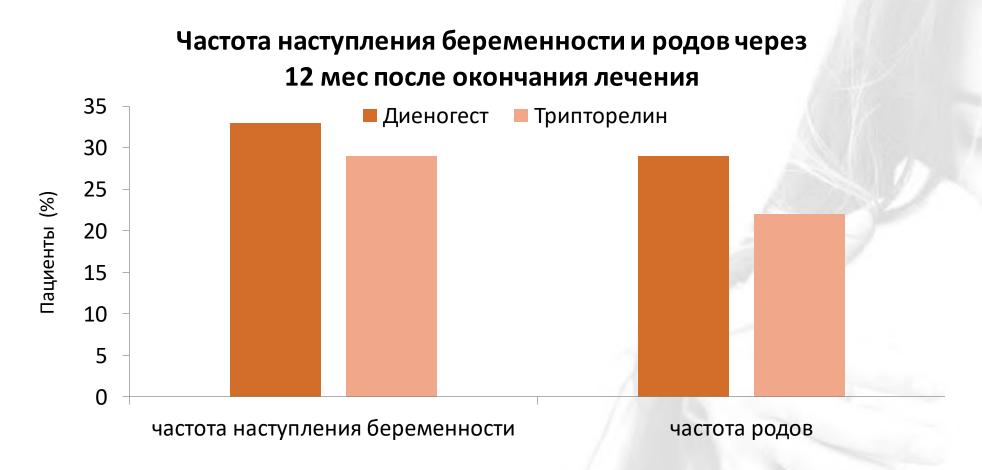
Диеногест в дозе 1 мг 2 раза в день в течение 16 недель обладал сходной эффективностью с трипторелином 3,75 мг внутримышечно в послеоперационном периоде для улучшения симптомов и признаков эндометриоза

Диеногест был одинаково эффективен по сравнению с трипторелином для уменьшения объема поражений при применении после оперативного лечения

## Оценка безопасности

- Приливы отмечали у 61,2% женщин, получавших трипторелин, в сравнении с 9,6% женщин, получавших лечение диеногестом.
- Нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения) были самым распространенным осложнением в группе диеногеста (61,6% в сравнении с 25,4% в группе трипторелина)
- Во время терапии диеногестом не наблюдалось андрогенных эффектов, таких как: прибавка веса, аллопеция, гирсутизм.

## В группе диеногеста наблюдалась более высокая частота наступления беременности и родов живым плодом чем в группе трипторелина



Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study Int J Gynecol Obstet 151, 193-198

## Большее количество пациентов были удовлетворены лечением диеногестом по сравнению с трипторелином

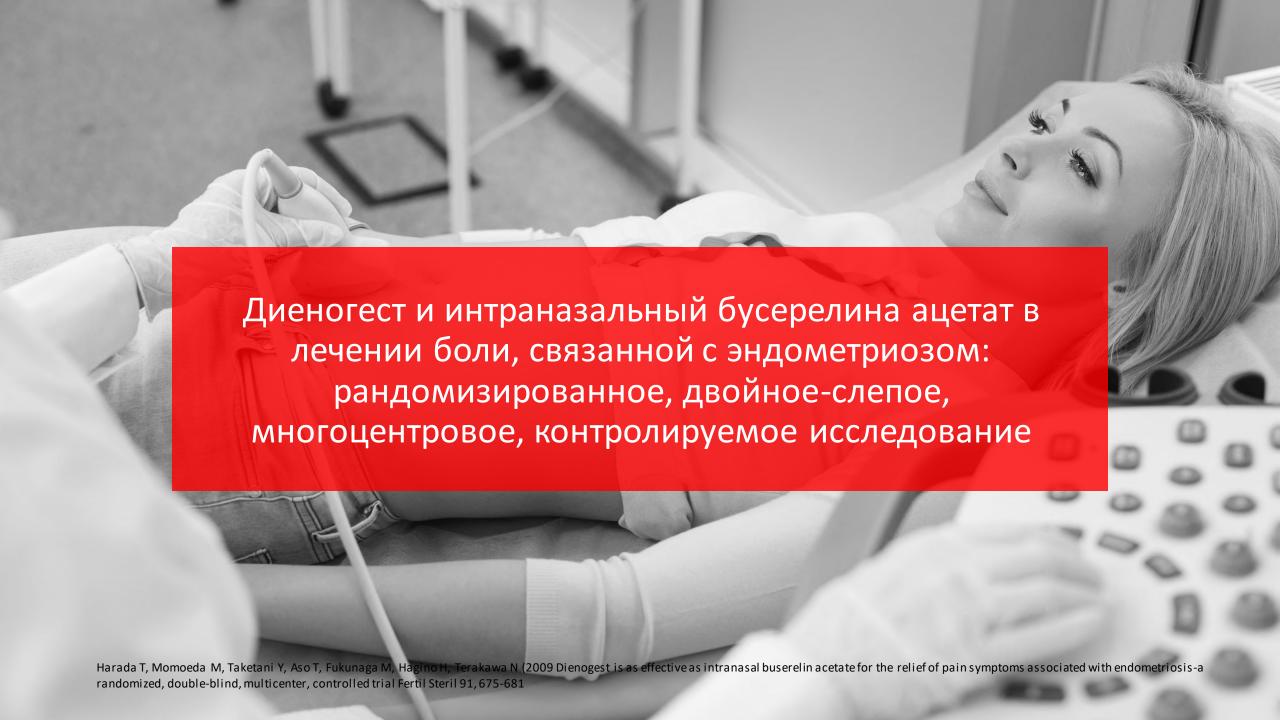




Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010). Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study Int J Gynecol Obstet 151, 193-198

## Выводы:

- Диеногест и трипторелин были одинаково эффективны в отношении уменьшения симптомов эндометриоза, а также результатов лапароскопии.
- Диеногест характеризовался большей удовлетворенностью лечением со стороны пациентов по сравнению с трипторелином
- Диеногест характеризовался меньшей частотой приливов и большей частотой нерегулярных кровотечений чем трипторелин



### Диеногест в сравнении с бусерелином в лечении эндометриоза

**Дизайн:** Рандомизированное двойное слепое многоцентровое контролируемое исследование III фазы.

**Цель:** Сравнение эффективности и безопасности диеногеста (ДГ) с интраназальной формой бусерелина ацетата (БА) при лечении эндометриоза.

Пациенты: 271 женщины 20-40 лет с лапароскопически подтвержденным эндометриозом

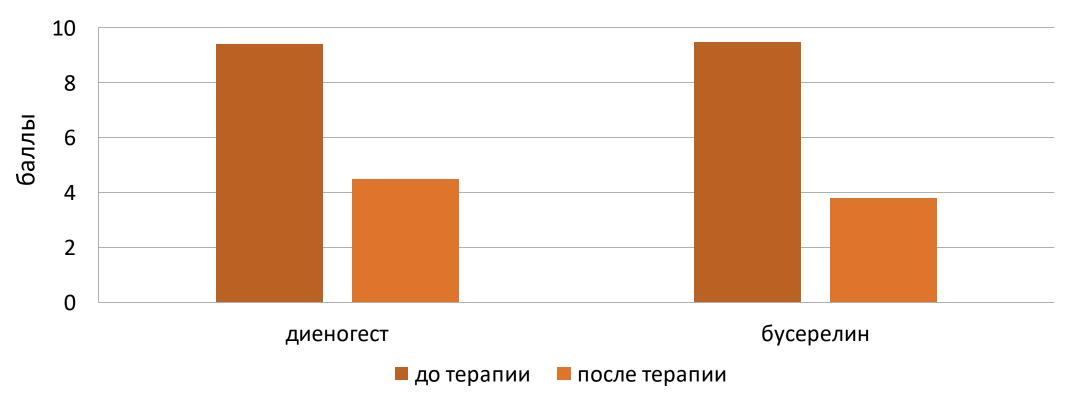
**Лечение:** диеногест 1 мг 2 р. д. или бусерелина ацетат 300 мкг/сут. × 3 р.д. интраназально в течение 24 недель

#### Критерии эффективности:

- Динамика 5-ти симптомов в период без менструации (боли в нижней части живота и в пояснице, боли при дефекации, диспареуния, боль при влагалищном осмотре)
- Динамика 2-х объективных показателей (уплотнение в дугласовом пространстве и ограниченная подвижность матки).

## Диеногест и бусерелина ацетат одинаково эффективно уменьшали выраженность всех болевых симптомов и клинических проявлений эндометриоза

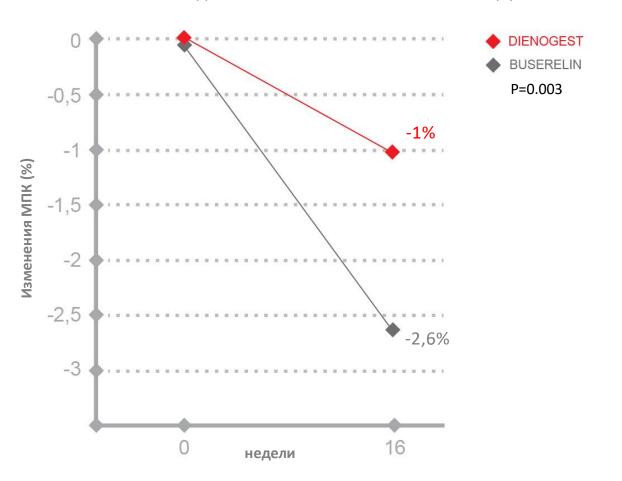
Суммарная оценка 5-ти субъективных симптомов и 2-х объективных показателей

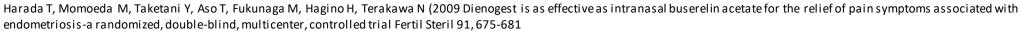


Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Terakawa N (2009 Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis-a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial Fertil Steril 91,675-681

## Снижение минеральной плотности костной ткани было достоверно ниже при лечении ДГ, чем при лечении БА

Изменения МПКТ от исходного уровня к 16 недели лечения в группах диеногеста и бусерелина ацетата





## Выводы:

- Диеногест показал одинаковую эффективность с бусерелином в отношении снижения болевых симптомов и клинических проявлений, связанных с эндометриозом
- Самыми выраженными изменениями в качестве жизни в обеих группах стали уменьшение физической боли, с тенденцией к более выраженным улучшениям в группе, получавшей диеногест.
- По сравнению с БА на фоне ДГ чаще наблюдались нерегулярные генитальные кровотечения, а частота приливов была ниже.
- Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) было значительно ниже при лечении ДГ, чем при лечении БА.



## Диеногест - оценка безопасности.

Нежелательные явления, которые наблюдались в ходе клинических исследований:

- были умеренно-выраженными
- сопровождались низкой частотой преждевременного прекращения терапии на протяжении 24-недельного периода лечения 4,4 5.0%
- Количество и интенсивность эпизодов кровотечений уменьшились со временем и не были связаны с прекращением лечения в ходе этих испытаний.

### **Диеногест им**еет благоприятный профиль безопасности и переносимости

По данным исследования диеногеста в дозе 20 мг в сутки (в 10 раз выше рекомендованной дозы) в течение 24 недель у 21 женщины с эндометриозом I-IV стадии:

#### Не оказывал клинически значимого влияния на:

- функцию щитовидной железы или надпочечников,
- водно-солевой баланс или гемопоэз
- метаболизм липидов, ферментов печени,
- уровень глюкозы.
- не вызывал гипоэстрогенных побочных эффектов (менопаузальные симптомы)
- не сопровождался андрогенными эффектами

### Выводы:

- Диеногест в дозе 2 мг/сут купирует связанную с эндометриозом боль и значительно уменьшает распространенность эндометриоидных очагов
- Диеногест не уступает по эффективности аГнРГ (уровень доказательности lb)
- Диеногест может привести к значительному снижению расходов на лечение, в том числе из-за отсутствия необходимости применения терапии прикрытия.
- Применение диеногеста по сравнению с аГнРГ было ассоциировано со значительно меньшим числом нежелательных явлений, обусловленных гипоэстрогенией (головная боль, приливы, сухость влагалища, снижение либидо, нарушения сна, снижение минеральной плотности костной ткани)
- Диеногест подходит для долгосрочного лечения эндометриоза, т.к. имеет хорошую переносимость и не оказывает негативного влияния на метаболический профиль и функцию печени.
- Диеногест входит в клинические рекомендации (протоколы лечения) «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» Минздрава РФ от 2013 г. в качестве первой линии терапии (уровень доказательности la)

## **Эконом**ическое бремя эндометриоза

- 13 опубликованных исследований
- примерно 50% из 600 000 пациенток с эндометриозом требуют специализированной медицинской помощи;

Каждая женщина с эндометриозом теряет в среднем:

- 10,8 часов работы в неделю, в основном за счет сокращения эффективности труда
- Потеря производительности труда в финансовом эквиваленте составляет от 4 долл. США / неделю в Нигерии до \$ 456 в Италии на одну женщину



Xin Gao, Ph.D.,a Jackie Outley, Pharm.D.,a Marc Botteman, M.Sc.,b James Spalding, Pharm.D.,c James A. Simon, M.D.,d and Chris L. Pashos, Ph.D.aEconomic burden of endometriosis. Fertility and Sterility Vol. 86, No. 6, December 2006 Nnoaham. Endometriosis, quality of life and work. Fertil Steril 2011.

## Экономическое бремя эндометриоза

Исследования производительности труда при эндометриозе показали:

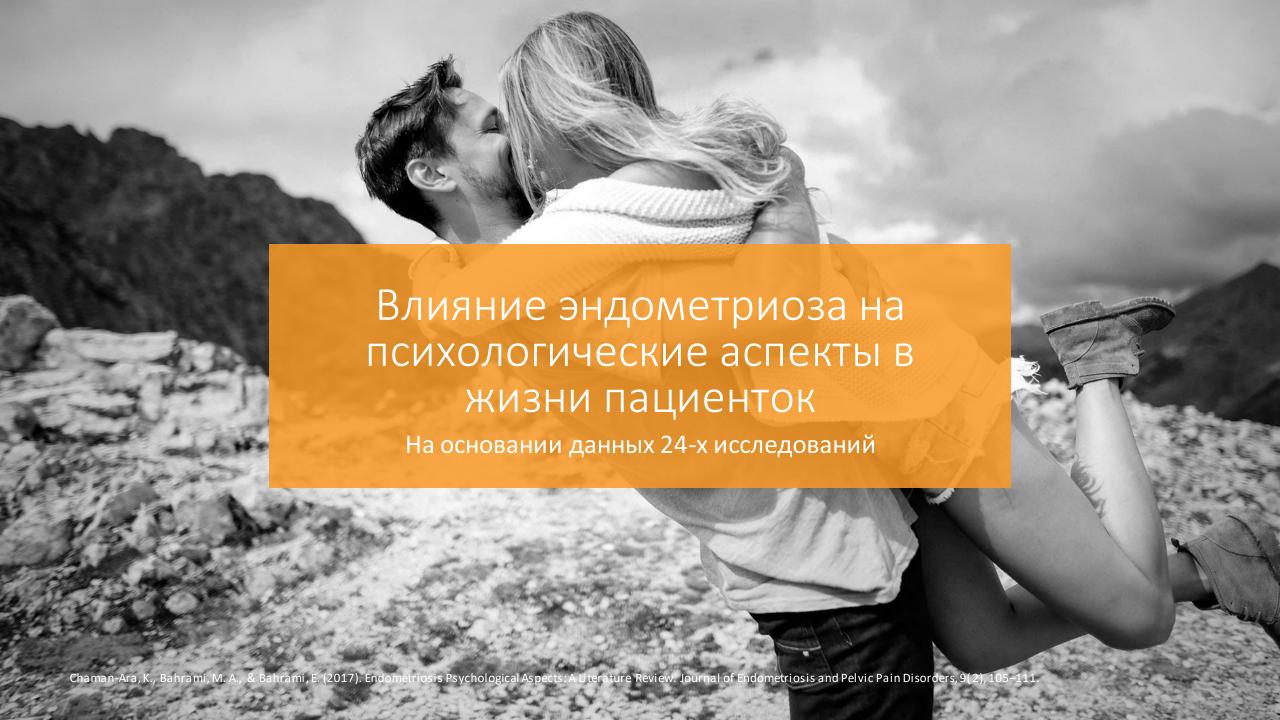
- 13% потери рабочего времени по причине отсутствия по болезни (абсентизм)
- 65% нарушения производительности (презентизм)
- 64% потери эффективности (потеря рабочей продуктивности)
- 60% нарушения повседневной деятельности



## Эконом ическое бремя хронической тазовой боли

- ~15 % женщин отмечают наличие хронической тазовой боли
- Расчетные прямые медицинские затраты населения США на лечение \$881 500 000 в год.
  - Среди 548 респондентов с эндометриозом:
- 15% сообщили о потере времени от оплачиваемой работы
- 45% сообщили о снижении производительности труда.





### Эндометриоз нарушает психическое здоровье пациентов

- Этиология заболевания неизвестна в большинстве случаев
- Задержка в постановке диагноза стрессовый фактор для пациентов
- Симптомы заболевания и длительное течение факторы, нарушающие ментальное здоровье
- Хроническая тазовая боль без должного лечения нарушает качество жизни и психическое здоровье пациентов
- Бесплодие вследствие эндометриоза негативно влияет на семейные отношения и является фактором риска психических нарушений

### 86% пациенток с эндометриозом имеют симптомы депрессии

#### Пациентки с эндометриозом:

- страдают психическими расстройствами (от среднетяжелых до тяжелых) достоверно чаще чем контрольная группа (без эндометриоза)
- Имеют повышеный риск развития глубокой депрессии, тревожных расстройств, аффективных, биполярных, обсессивно-компульсивных и эмоциональных расстройств
- 86% пациентов с эндометриозом имеют симптомы депрессии
- 29% тревожные расстройства
- 68% изменения настроения



Пациенткам с эндометриозом требуется психологическое сопровождение • Психологический скрининг • Психологическое консультирования для пациенток с эндометриозом и их семей • Психиатрическое лечение в случае тяжелых нарушений