

Долговременная терапия эндометриозной болезни прогестинами нового поколения

д.м.н. Марченко Лариса Андреевна



□Акад. Адамян Л.В: замдиректора по научной работе, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГУ научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий.

□Д-р Dmowski: Директор Центра Репродукции Oak Brook; ранее Профессор акушерства/гинекологии в Университете Медицинских Наук в Арканзасе и приглашенный профессор акушерства/гинекологии в Медицинском Колледже в Чикаго; США.

□Д-р Reich: Опытный лапароскопический хирург, Вайоминг (частная практика); ранее адъюнкт - профессор Клиники Акушерства и Гинекологии, Университет Колумбии; Член Редакционного Правления Журнала по Гинекологической Эндоскопии для Общества Хирургов-лапароскопистов в области Акушерства и Гинекологии; США.

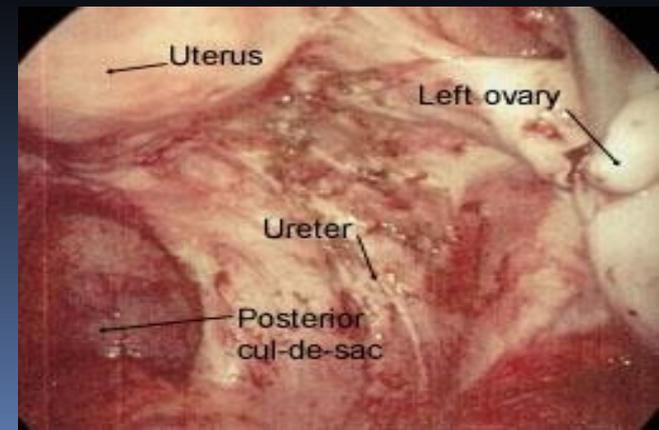
□Профессор Koninckx: Руководитель отделения Эндоскопической Хирургии Университетская Больница KULeuven, Бельгия; Приглашенный Профессор Университета Оксфорда, Великобритания; Приглашенный Профессор Университета Cattolica, Италия.

□Профессор Leger: Профессор Акушерства и Гинекологии в Университете Шеффилда; Представитель Королевского Колледжа Акушерства и Гинекологии, Великобритания.

Эндометриоз - доброкачественное разрастание ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию.

Характеристика эндометриоидной гетеротопии:

- ✓ способность к инфильтрирующему росту
- ✓ проникновение в окружающие ткани
- ✓ деструкция последних,
- ✓ метастазирование,
- ✓ отсутствие вокруг очага соединительной капсулы.



История эндометриоза

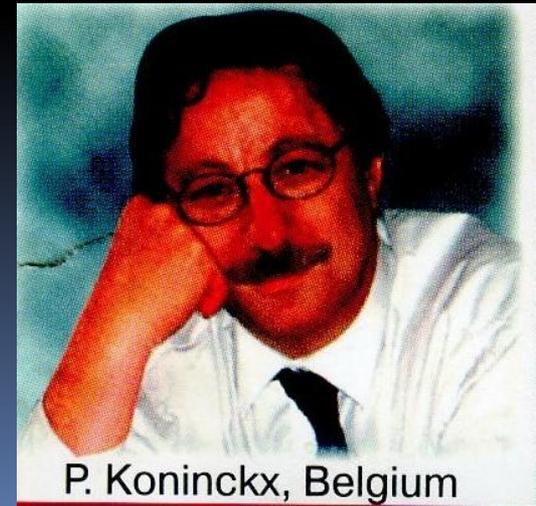


1600 год до н.э. - первое описание в египетском папирусе

1860 г van Rokitanskey предложил именовать опухолевидные образования матки аденомиомой.

1892 г Blair Bell ввел термин «эндометриоз»

1994 г – Р.Koninckx ввел термин «эндометриоидная болезнь»



P. Koninckx, Belgium

Эпидемиология

- ✓ В 7 ведущих странах мира эндометриозом страдает 17,5 млн женщин, из них 10 млн – жительницы США и Японии
- ✓ У женщин репродуктивного возраста эндометриоз встречается в 3-10% (John D. Gorolond и Z. Speroff 2002), а у женщин, страдающих бесплодием – в 25 - 35%.
- ✓ выявляется у 4 из 1000 ежегодно госпитализирующихся женщин в гинекологические отделения в возрасте от 15 до 64 лет.
- ✓ эндометриоз яичниковой и ретроцервикальной локализации встречается у 12% женщин, подвергшихся оперативному лечению по поводу гинекологических заболеваний, и у 15,4% больных, оперированных по поводу доброкачественных опухолей и опухолевидных образований половых органов (Л.В. Адамян 1998)
- ✓ смешанные формы генитального эндометриоза (от 69,5 до 96% в разных возрастных группах) сочетаются с другими локализациями этого заболевания и другими патологическими изменениями половой системы.

Женщина с позиции «вчера» и «сегодня»

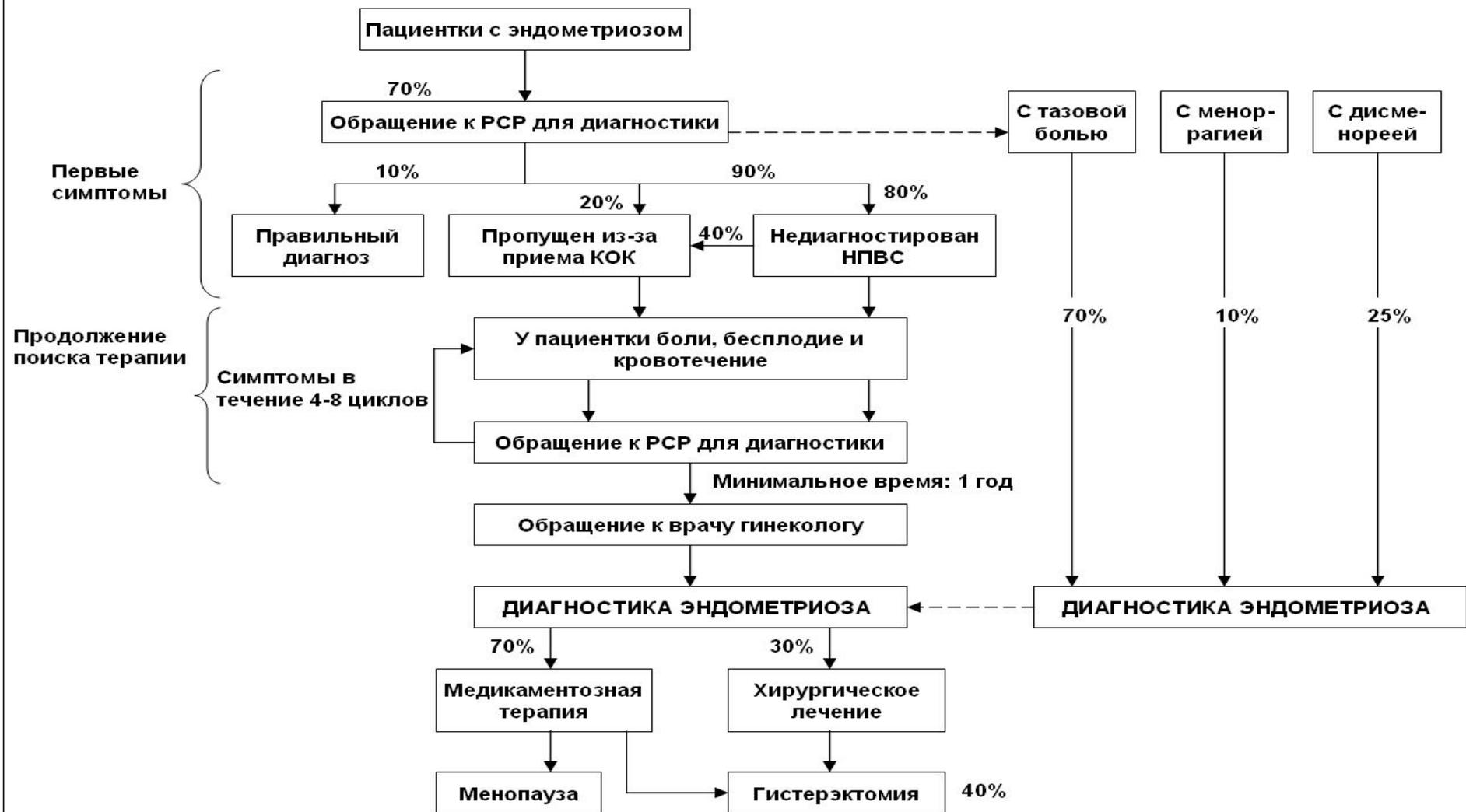


«Женщина вчера» – 160 овуляций в течение жизни, раннее вступление в брак и при этом практически отсутствие аборт, более высокая частота беременностей и родов и как следствие – длительная, до 3 лет лактационная аменорея.

«Женщина сегодня» - 450 овуляций в течение жизни («хроническая овуляция»), что позволяет объяснить повышение частоты развития ряда заболеваний (эндометриоза, анемии, миомы тела матки, рака яичников, эндометрия).



Путь пациентки от момента обращения к врачу до постановки диагноза (по мнению ключевых ОПЛ), 2007



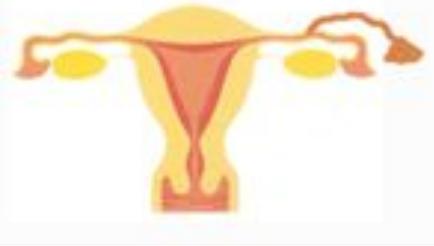
Source: Datamonitor. Data points were provided by key opinion leaders

DATAMONITOR

Подсчитано, что, в среднем, промежуток времени от момента появления первых симптомов до постановки диагноза составляет 9.3 года (North American Member Survey, 1998).

Теории развития эндометриоза

- ✓ Имплантационная теория, описанная в 1921г J.A. Sampson базируется на возможности переноса эндометрия из полости матки через маточные трубы в брюшную полость. Существует вероятность также транслокации эндометрия при хирургических вмешательствах на матке и диссеминации эндометриальных клеток гематогенным и/или лимфогенным путем. Именно гематогенный путь «метастазирования» приводит к развитию редких форм эндометриоза с поражением легких, кожи, мышц.
- ✓ Метапластическая теория объясняет появление эндометриоподобной ткани за счет метаплазии мезотелия брюшины и плевры, эндотелия лимфатических сосудов, эпителия канальцев почек и ряда других тканей в результате различных нарушений (гормональных, воспалительных, механической травмы). Однако строгих научных доказательств данная теория не получила.



Теории развития эндометриоза

(продолжение)

- ✓ Дизонтогенетическая теория основывается на возможности нарушения эмбриогенеза и развития эндометриоидной ткани из аномально расположенных зачатков Мюллера канала. Приверженцы данной теории подчеркивают, что эндометриоидные поражения часто сочетаются с врожденными аномалиями половых органов (двурогая матка, добавочный рог матки, затрудняющие нормальный отток менструальной крови), что подтверждает правильность их теоретических предположений. Так, при аномалиях развития, вызывающих затруднение оттока менструальной крови из матки во влагалище, эндометриоз встречается в 2 раза чаще, чем при этих же пороках без затрудненного оттока крови.

Теории развития эндометриоза

(продолжение)

В литературе также дискутируются права гражданства множества других теорий:

- ✓ диссеминации тканей из полости матки по кровеносным и/или лимфатическим сосудам;
- ✓ транслокации эндометрия (на брюшину и другие ткани) при хирургических операциях;
- ✓ гормональной теории;
- ✓ развития эндометриоза в связи с нарушением иммунитета;
- ✓ генетически обусловленного эндометриоза;
- ✓ развития эндометриоза под влиянием неблагоприятной экологии.

Факторы, способствующие развитию эндометриоза

- ✓ **этиопатогенетические факторы** – ретроградная менструация, целомическая метаплазия, активация эмбриональных остатков, гемато- и лимфогенное метаплазирование, генетическая предрасположенность, нарушение системы протеолиза
- ✓ **факторы риска** – раннее менархе, обильные и длительные менструации, нарушение оттока крови, стресс.

Усовершенствованная схема патогенеза эндометриоза (R.W.Shaw,1993)

Наследственность

(в 5-10 раз риск выше у сестер и матерей, больных эндометриозом, и у 88% монозиготных близнецов)

Менструальный рефлюкс

Иммунологические нарушения:

Активация ангиогенеза, факторов роста.
Блокада процессов апоптоза
Повышение уровня простагландинов.

Эндокринные нарушения (в рамках НЛФ)

Метаплазия

Эндометриоидный имплант

Импантация

Прогрессирование и инвазия

Иммунологические факторы (Berkkangolu и Arici, 2003), включают:

- активацию перитонеальных макрофагов,
- снижение активности Т-клеток
- усиление клеточной цитотоксичности натуральных киллеров (НК),
- увеличивать количество циркулирующих антител
- изменять уровни цитокинов.

Эти факторы потенциально могут взаимодействовать и влиять на восприимчивость к имплантации эндометриальных клеток, так же как на их рост и развитие воспалительной реакции вокруг очагов. Также показано, что у женщин с эндометриозом выявляются аутоиммунные антитела к эндометриальным и яичниковым антигенам, что может играть определенную роль в связанном с этим заболеванием бесплодии (Mathur, 2000).

Iborra и соавт. (2000) выявили, что у женщин с эндометриозом частота выявления антиэндометриальных антител составила 45.4 % , а их наличие коррелировало с тяжестью заболевания.

Новое в патогенезе развития эндометриоза

- ✓ Повышенный уровень цитокинов в перитонеальной жидкости (CCL16, CC12, IL-6, IL-8 и TNF- α) способствует воспалительному и иммунному ответу. (Chand *и соавт.*, 2004; Harada *и соавт.*, 1999; Wu и Ho, 2003)
- ✓ Активация хемокиновых рецепторов за счет привлечения моноцитов и других провоспалительных клеток вызывает воспалительный ответ брюшины

Эндометриальные гетеротопии чаще располагаются в области малого таза:

- ✓ яичники;
- ✓ фаллопиевы трубы;
- ✓ внешняя поверхность матки;
- ✓ связки, поддерживающие матку;
- ✓ брюшина;
- ✓ Дугласовое пространство.

Реже в области прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, вульвы, кишечника, уретры, шейки матки и хирургических швов, в крайне редких случаях - вне малого таза и живота, а именно в области бедер, рук, в легких и даже в глазах (Endometriosis, 2007).

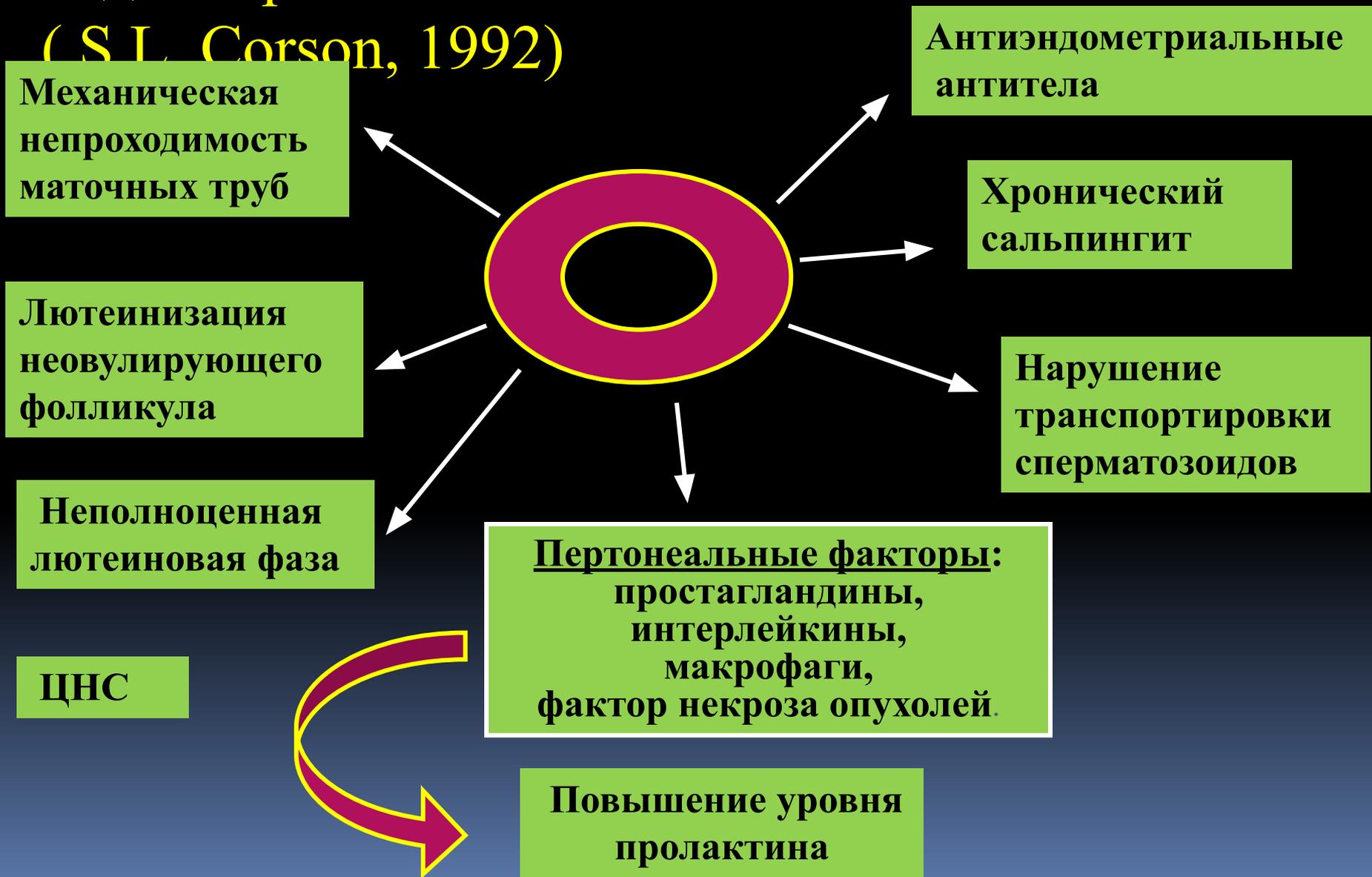
Симптомы эндометриоза при различных локализациях имплантов по С.М. MacLaverty, R. W. Shaw (1995)

Локализация	Симптомы
Половые органы	Дисменорея, диспареуния Синдром тазовых болей Менометроррагии Бесплодие
Желудочно-кишечный тракт	Тенезмы и ректальные кровотечения, связанные с менструальным циклом. Диарея, обструкция толстой кишки.
Мочевыделительная система	Гематурия, боль, связанная с менструальным циклом Обструкция мочеточника
Хирургические рубцы, пупок.	Боль и кровоточивость, связанные с менструальным циклом.
Легкие	Кровохарканье, связанное с менструальным циклом.

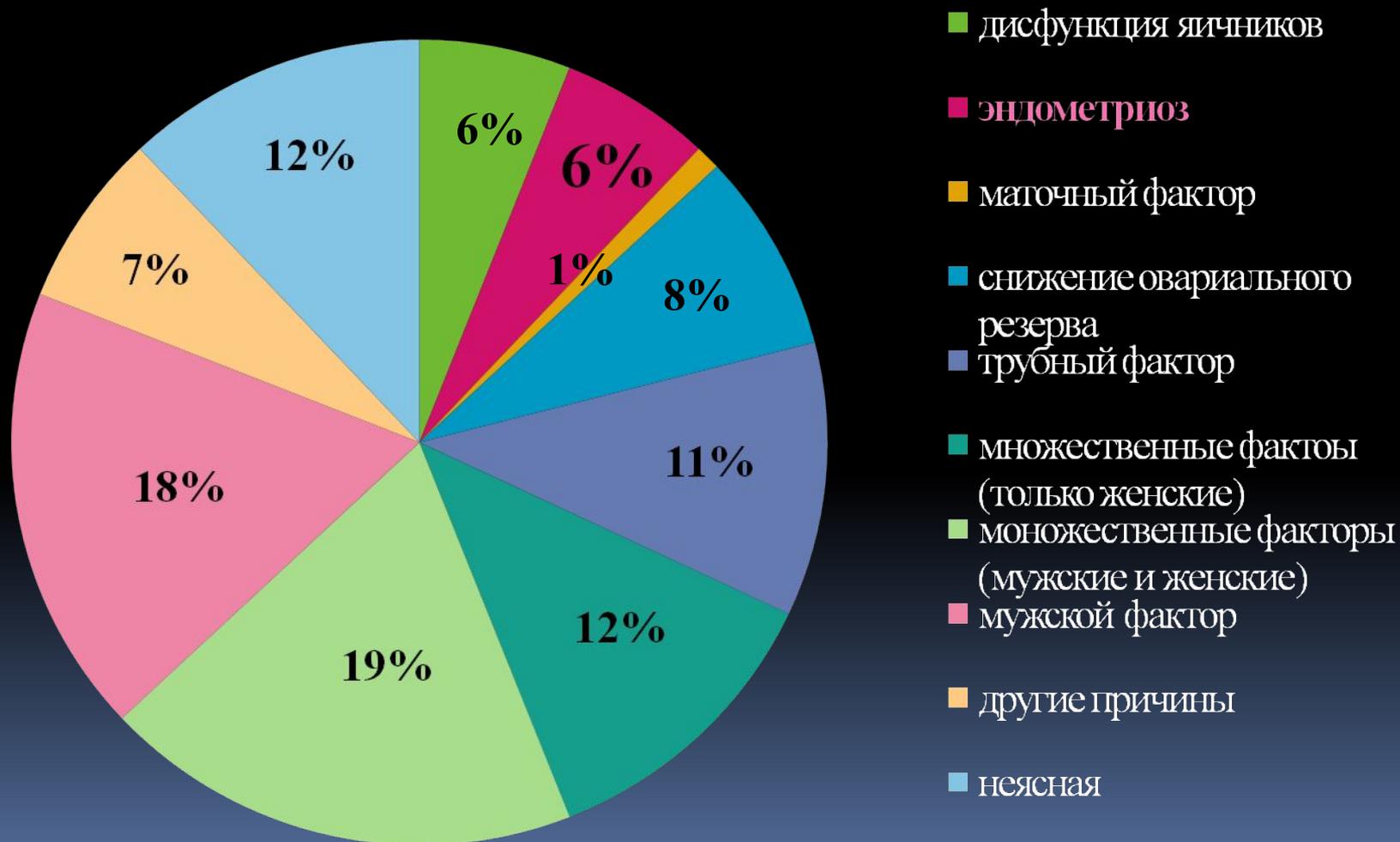
Коэффициент фертильности ,
рассчитываемый как отношение числа
рождений к численности женщин
репродуктивного возраста,
у здоровых женщин равен 0,15 - 0,20,
а у больных эндометриозом – 0,02-0,1

Damewood M.D. 2005

Механизмы бесплодия, связанные с эндометриозом (S.L. Corson, 1992)



Причины бесплодия среди семейных пар США, подвергнутых вспомогательным репродуктивным технологиям с использованием нативных, недонорских яйцеклеток и эмбрионов, 2004г

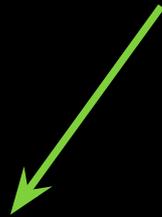


Source: US CDC ART report, 2004

Инфильтративные формы эндометриоза (Г.М. Савельева)

- ✓ ретроцервикальный эндометриоз с различной степенью инфильтрации ректо-вагинальной клетчатки, нередко с поражением дистальных отделов толстой кишки и различной степенью облитерации маточно-прямокишечного углубления;
- ✓ эндометриоидные инфильтраты клетчатки параметрия с возможной стриктурой и вовлечением в патологический процесс мочеточников и мочевого пузыря;
- ✓ эндометриоидные кисты яичников с выраженным спаечным процессом в малом тазу и переходом патологического процесса на соседние органы.

Методы диагностики



Биомолекулярные и генетические
маркеры эндометриоза



Инструментальные
методы:
трансвагинальная и
трансректальная
ультрасонография,
лапароскопия, МРТ

Биомолекулярные и генетические маркеры эндометриоза

- ✓ ~~СА-125~~ согласно мета-анализа (2004г) доказана низкая диагностическая значимость для любых форм эндометриоза (тест информативен только при глубоких формах эндометриоза).
- ✓ **Урокортин** (нейропептид), определяемый в плазме радиоиммунным методом. Чувствительность – 88%, специфичность – 90%. (*Flotio et al, 2007*)
- ✓ **Антиэндометриальные антитела** определяется в сыворотке крови непрямым иммунофлуоресцентным методом. Чувствительность – 87%, специфичность – 87%. (*Randall et al. 2007*).
- ✓ **СА 19-9 + хромогранин** (*Tsao et al. 2007*)

Биомолекулярные и генетические маркеры эндометриоза

- ✓ ~~СА-125~~ согласно мета-анализа (2004г) доказана низкая диагностическая значимость для любых форм эндометриоза (тест информативен только при глубоких формах эндометриоза).
- ✓ **Урокортин** (нейропептид), определяемый в плазме радиоиммунным методом. Чувствительность – 88%, специфичность – 90%. (*Flotio et al, 2007*)
- ✓ **Антиэндометриальные антитела** определяется в сыворотке крови непрямым иммунофлуоресцентным методом. Чувствительность – 87%, специфичность – 87%. (*Randall et al. 2007*).
- ✓ **СА 19-9 + хромогранин** (*Tsao et al. 2007*)

Биомолекулярные и генетические маркеры эндометриоза

- ✓ ~~СА-125~~ согласно мета-анализа (2004г) доказана низкая диагностическая значимость для любых форм эндометриоза (тест информативен только при глубоких формах эндометриоза).
- ✓ **Урокортин** (нейропептид), определяемый в плазме радиоиммунным методом. Чувствительность – 88%, специфичность – 90%. (*Flotio et al, 2007*)
- ✓ **Антиэндометриальные антитела** определяется в сыворотке крови непрямым иммунофлуоресцентным методом. Чувствительность – 87%, специфичность – 87%. (*Randall et al. 2007*).
- ✓ **СА 19-9 + хромогранин** (*Tsao et al. 2007*)

Биомолекулярные и генетические маркеры эндометриоза

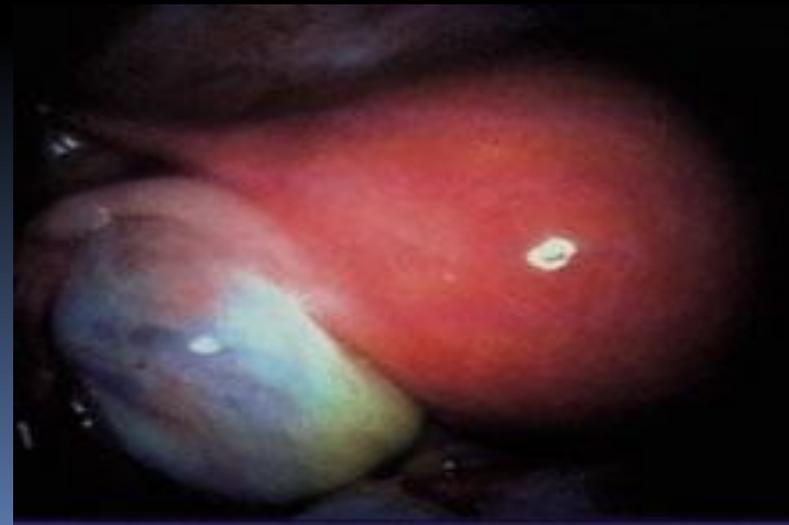
- ✓ ~~СА-125~~ согласно мета-анализа (2004г) доказана низкая диагностическая значимость для любых форм эндометриоза (тест информативен только при глубоких формах эндометриоза).
- ✓ **Урокортин** (нейропептид), определяемый в плазме радиоиммунным методом. Чувствительность – 88%, специфичность – 90%. (*Flotio et al, 2007*)
- ✓ **Антиэндометриальные антитела** определяется в сыворотке крови непрямым иммунофлуоресцентным методом. Чувствительность – 87%, специфичность – 87%. (*Randall et al. 2007*).
- ✓ **СА 19-9 + хромогранин** (*Tsao et al. 2007*)

Эхографические признаки аденомиоза (II-IV ст):

- ✓ увеличение размеров матки, в основном передне-заднего размера (80%);
- ✓ преимущественное увеличение одной из стенок матки (81,8%);
- ✓ наличие в миометрии зоны повышенной эхогенности, занимающей более половины толщины стенки матки (96%);
- ✓ обнаружение в зоне повышенной эхогенности анэхогенных включений диаметром от 3,3 до 6 мм, содержащих мелкодисперсную взвесь (11%);
- ✓ появление в месте расположения патологического образования множественных полос средней и низкой эхогенности, перпендикулярных полости сканирования (53,8%);
- ✓ выявление в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности, а в области дальнего фронта – анэхогенности (57,6%);

УЗИ-признаки эндометриоидной кисты (А.И.Гус 1996)

- ✓ относительно небольшие размеры кисты, диаметр которой обычно не превышает 7 см;
- ✓ расположение сзади или сбоку от матки;
- ✓ наличие средней и повышенной эхогенности несмещаемой мелкодисперсной взвеси;
- ✓ двойной контур образования.



Золотым стандартом в диагностике эндометриоза, по-прежнему, остается лапароскопия.

Лапароскопические признаки эндометриоза

яичников :

- ✓ киста яичников не более 12 см в диаметре (чаще 7-8 см);
- ✓ спайки с боковой поверхностью малого таза и/или с задним листком широкой маточной связки;
- ✓ очаги эндометриоза цвета «сгоревшего пороха» или мелкие красные или синие пятна со сморщиванием поверхности;
- ✓ дегтеподобное густое содержимое кисты шоколадного цвета.
- ✓ для аденомиоза характерна шаровидная форма матки и мраморность ее поверхности, при этом нередко имеет место сочетание эндометриоза различной локализации.

Пересмотренная классификация эндометриоза Американского общества фертильности (R-AFS, 1986)

Малые формы: стадия I (1-5 баллов)

Легкие формы: стадия II(6-15 баллов)



**Поверхностные
импланты,
отсутствие спаек.**

Умеренные формы: стадия III (16-40 баллов) множественные импланты, эндометриоидные кисты диаметром < 2 см, небольшое количество спаек

Тяжелые формы: стадия IV (> 40 баллов) эндометриоидные кисты диаметром > 2 см, значительные спайки труб или яичников, обструкция маточных труб, поражение кишечника и/или мочевыводящих путей.

Основные цели при лечении эндометриоза:

1. Уменьшение болевого синдрома
2. Ликвидация очагов эндометриоидных гетеротопий
3. Противорецидивная терапия
4. Восстановление фертильности

Патогенетические механизмы блокады эндометриоидного очага

- ✓ подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы
- ✓ селективная модуляция содержания эстрогенов и прогестагенов
- ✓ подавление ангиогенеза
- ✓ взаимодействие с факторами воспаления или иммунологическими факторами (блокирование хемокиновых рецепторов).

Возможные пути подавления эндометриоза



Идеальный метод лечения эндометриоза

Медикаментозное лечение

Хирургическое лечение



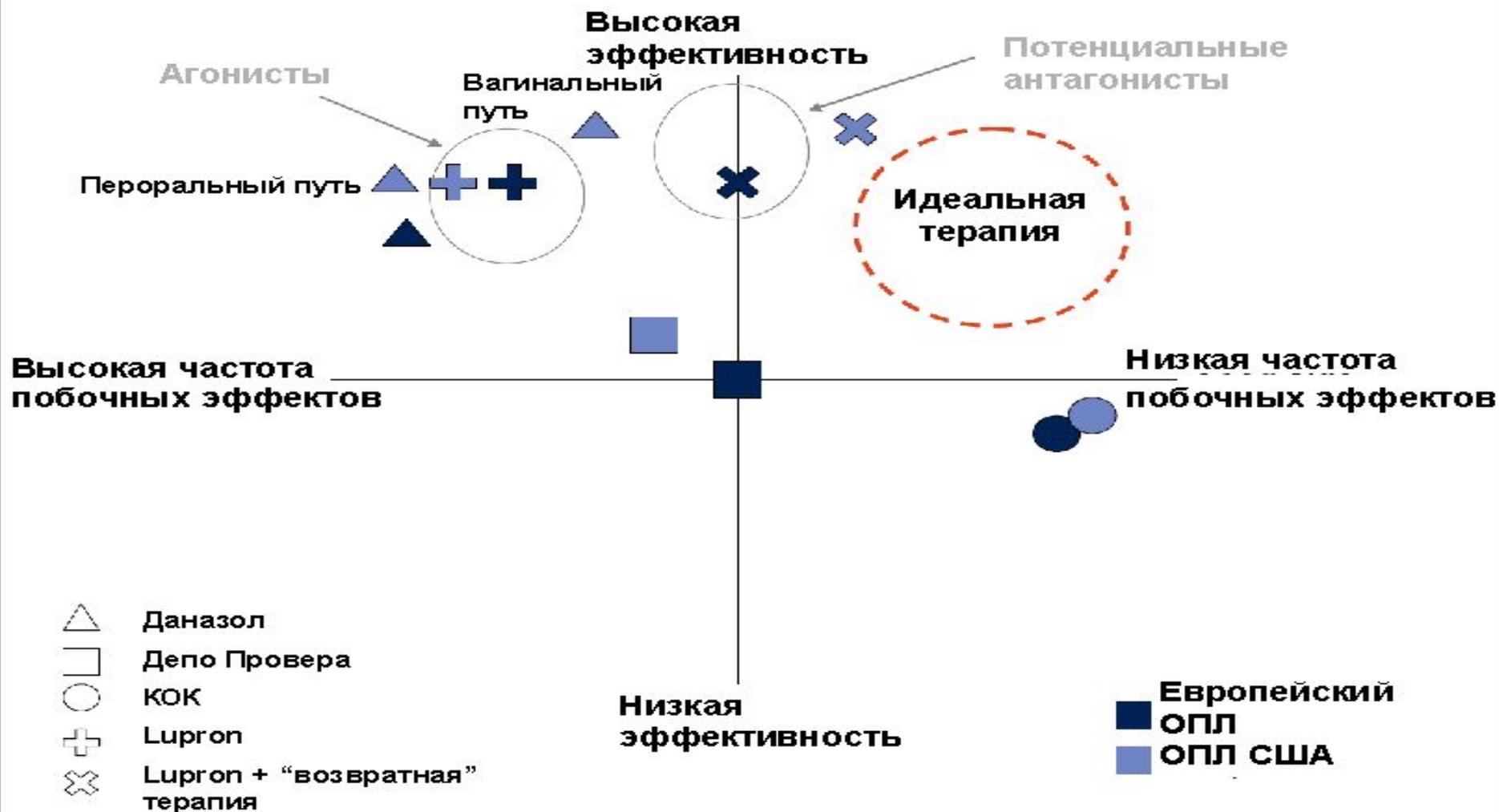
Рецидивы возникают через 3 года у 7-8%, через 5 лет у 40-50%

Новое лекарственное средство на молекулярном уровне должно точно блокировать эндометриоидную ткань

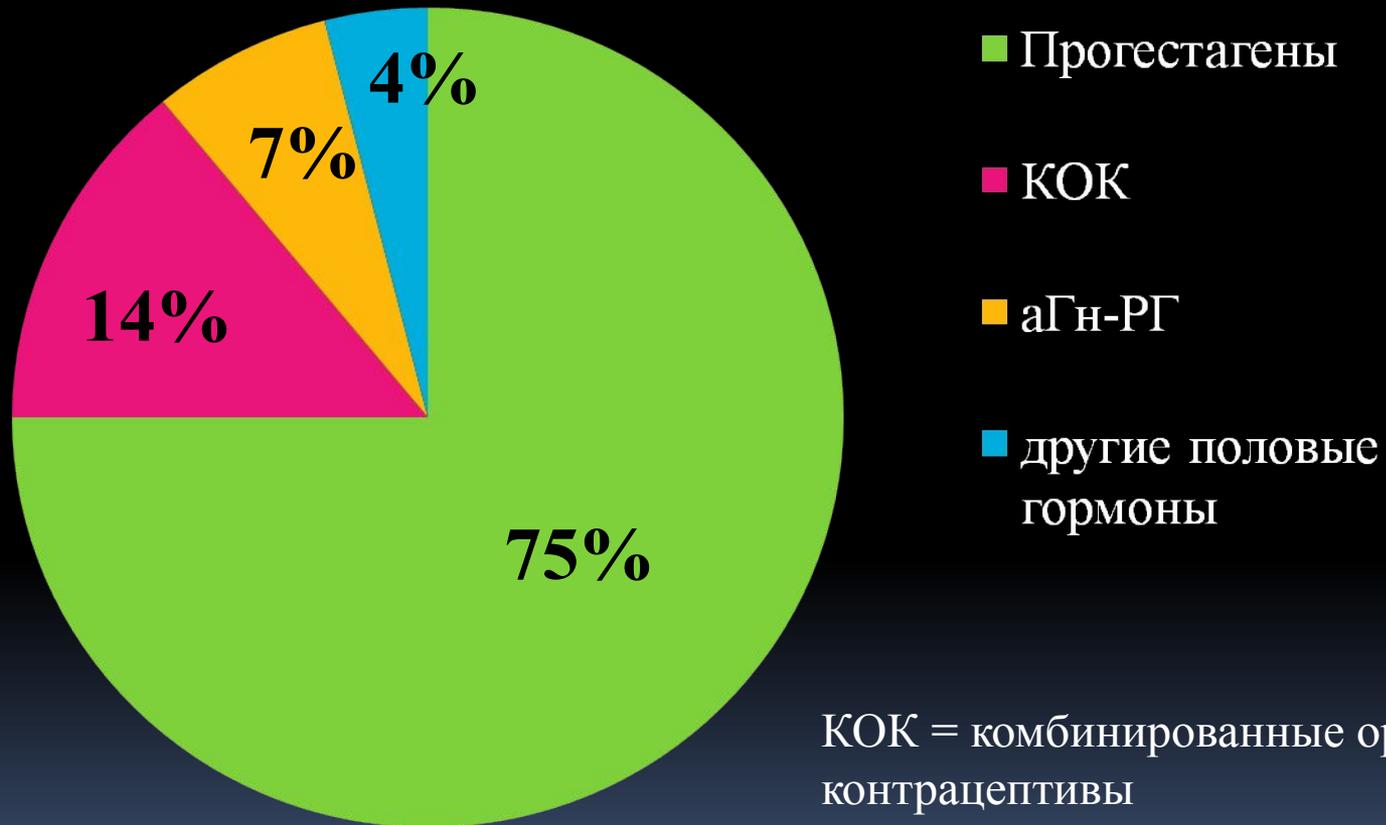
Препарат не должен вызывать эстрогенный дефицит, повышение веса, не должен обладать андрогенным эффектом Даназола

Должна быть низкой, чтобы обеспечить длительное использование препарата

Соотношение эффективности и побочных действий медикаментозного лечения эндометриоза (мнение экспертов США, Европы и России)

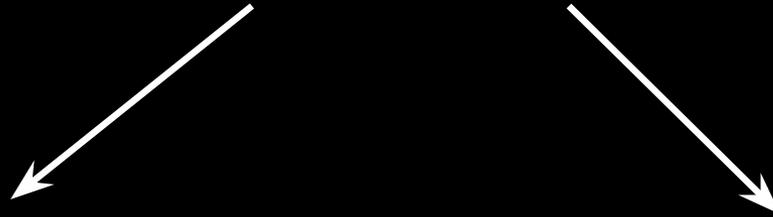


Структура используемых препаратов для лечения эндометриоза



КОК = комбинированные оральные контрацептивы
аГн-РГ = агонисты гонадотропин-релизинг гормона

Существует два пути для разработки новых продуктов:



создание лекарственных средств, которые затрагивают гормональную регуляцию

создание лекарственных средств, которые способствуют изменению эндометриоидных очагов на молекулярном уровне.

Торговая марка/ код разработки	Дженерик	Лекарственная форма	Механизм действия	Разработчик	Лицензиат	Статус
Visanne	диеногест	оральная	агонист прогестерона	Jenapharm GmbH & Co KG	Mochida, Bayer/Schering	Пререгистрация (Япония), Фаза III (западная Европа)
Libra	deslorelin, эстрадиол, тестостерон	назальный спрей	Агонист Гн-РГ; агонист эстрадиола; агонист андрогенных рецепторов	Balance Pharma	н/п	Фаза III
FP-1096	н/и	вагинальн/внутри-маточная	возможно андроген	Femme Pharma	KV Pharma	Фаза III

Прогестины

- ✓ **Механизм терапевтического действия** прогестагенов (производных 19 нор-тестостерона) - торможение овуляции – блокада децидуальной трансформации очагов эндометриоза - некроз и абсорбция.
- ✓ **Эффективность** лечения -82%.
- ✓ **Побочные эффекты:** тошнота, болезненное нагрубание молочных желез, прибавка в весе, негативное воздействие на липидный профиль, развитие инсулинрезистентности.
- ✓ **Режимы:** с 5 по 25 дни менструального цикла, однако лучше - в непрерывном режиме.

Толчком для применения диеногеста при эндометриозе послужили данные, полученные в экспериментальных исследованиях, позволившие высказать предположение, что механизм его действия может быть не просто прогестагенным, но и специфическим антипролиферативным (нормализация вызванных имплантами нарушений внутриклеточных сигнальных систем и иммунных поражений).

Сравнение терапевтических доз для лечения эндометриоза с таковыми, применяемыми в КОК и препаратах для ЗГТ

Прогестины	Эндометриоз (мг/сут)	КОК и ЗГТ (мг/сут)
Норэтистерон ацетат	10-20	0,5-1,0
Линестренол	5-7,5	0,75-2,5
Дидрогестерон	10-60	10,0-20,0
Медроксипрогестерон ацетат	10-50	2,5-5,0
Диеногест	2	2

Показатель эффективности лечения генитального эндометриоза

(на основании пересмотренной шкалы Американского общества

Лекарственный препарат и дозировка	До лечения	После лечения	Снижение (%)
<i>Диеногест (мг/сут)</i>			
Диеногест (2)	11,4±9,2	3,6±5,1	68,4
Диеногест (4)	9,7±7,9	3,9±4,4	59,8
<i>Даназол (мг/сут)</i>			
Даназол (600)	14,5±13,7	7,0±1,10	51,7
Даназол (800)	22,2	13,9	37,4
Даназол (800)	14,2±11,6	9,4±1,10	33,8
Даназол (800)	18,41	0,5	42,9

Показатель эффективности лечения генитального эндометриоза (на основании пересмотренной шкалы Американского общества фертильности) (продолжение)

Лекарственный препарат и дозировка	До лечения	После лечения	Снижение (%)
Даназол 600	16,9±1,6	8,6±1,6	49,1
Агонисты ГнРГ (мг/нед)			
Госерелин (3,6)	16,4±2,01	6,7±1,24	59,1
Госерелин (3,6)	16,4±11,2	8,0±9,2	51,2
Леупролида ацитат (375)	24,3	13,9	42,3
Нафарелин (0,4)	16,4±1,4	8,8±1,2	46,3
Наферелин (0,8)	21,9±9,1	12,6±2,6	42,5
Наферелин (0,4)	20,4±2,2	11,7±1,8	42,6

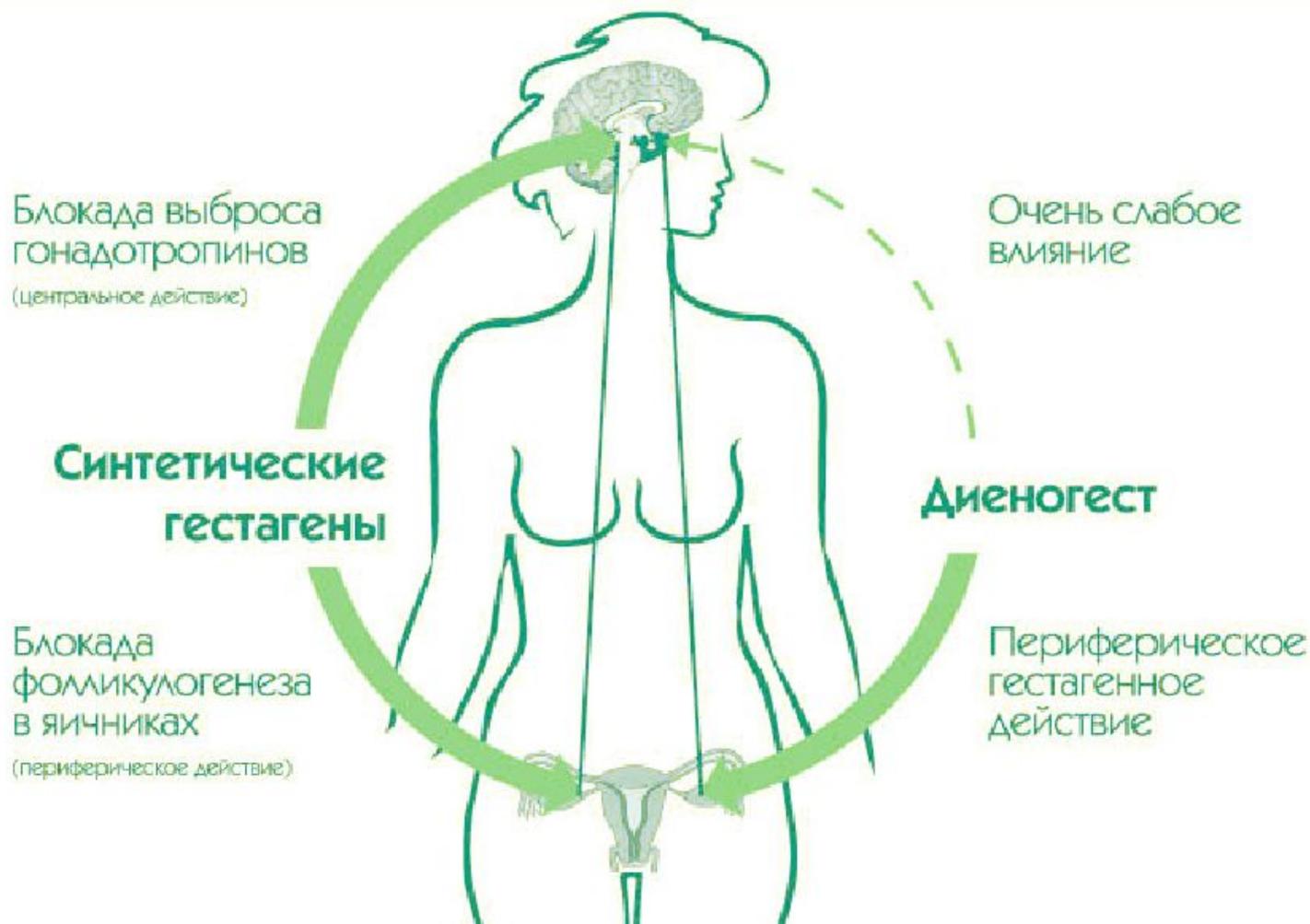
Преимущества терапии диеногестом

1. Эффективность 2 мг диеногеста, принимаемого ежедневно в течение 24 недель, сравнима с традиционным терапевтическим режимом даназола или агонистов гонадотропин релизинг гормона.
2. Однако, в отношении безопасности и переносимости, терапия диеногестом имеет явные преимущества: хорошая переносимость и меньшее количество побочных эффектов, чем при большинстве известных терапевтических режимов.

*C. Moore, G. Kohler and A. Muller
Drug of Today 1999*

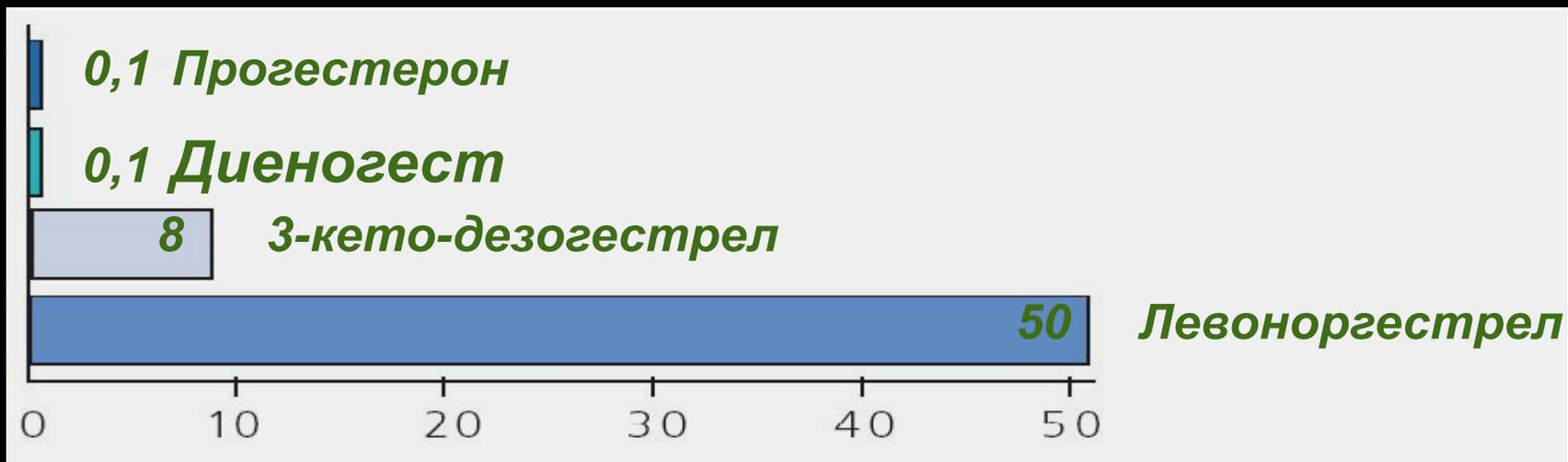
Жанин содержит Диеногест в дозе, эффективной для терапии эндометриоза – 2 мг в сутки

- как и натуральный прогестерон, диеногест обладает преимущественно периферическим гестагенным эффектом:



Жанин содержит Диеногест в дозе, эффективной для терапии эндометриоза – 2 мг в сутки

– по связыванию с транспортными белками крови



Относительное сродство с ГСПС, % по сравнению с тестостероном

M.Oettel, W.Carol et al. 1995

- ✓ Диеногест не связывается с ГСПС и не вытесняет тестостерон
 - нет андрогенного эффекта
- ✓ 90% диеногеста связано с альбуминами
- ✓ Свободная фракция составляет 10%

Основные цели при лечении эндометриоза Жанином:

1. Уменьшение болевого синдрома
2. Ликвидация очагов эндометриоидных гетеротопий (легкое течение)
3. Противорецидивная терапия
4. Восстановление фертильности

Пути реализации:

- Фармококинетические преимущества гибридного гестагена
- Суточная доза диеногеста 2 мг адекватна суточной лечебной дозе при эндометриозе
- Высокая свободная фракция диеногеста (9%)
- Комбинация 30 мкг ЭЭ+2мг ДНГ по данным фармакокинетики подобна использованию только «чистого» диеногеста
- Кумулятивная частота наступления беременности после отмены Жанина через 3 месяца – 56%, 6 месяцев – 82%, 12 месяцев – 94%

Больным с эндометриозом показано длительное лечение (независимо от наличия болей, бесплодия, ациклических кровотечений или меноррагий)

У 2% - 47% рецидивирование заболевания

75% в течение года возникает его прогрессирование

В имплантанте имеется собственная активность, за счет ароматизации андростендиона внутри импланта в эстрадиол.

Цель лечения:

- 1) ликвидация анатомического субстрата хирургическим методом
- 2) угнетение гипотоламо-гипофизарно-яичниковой системы для достижения гипоэстрогении и развития атрофии в эндометриоидной ткани.

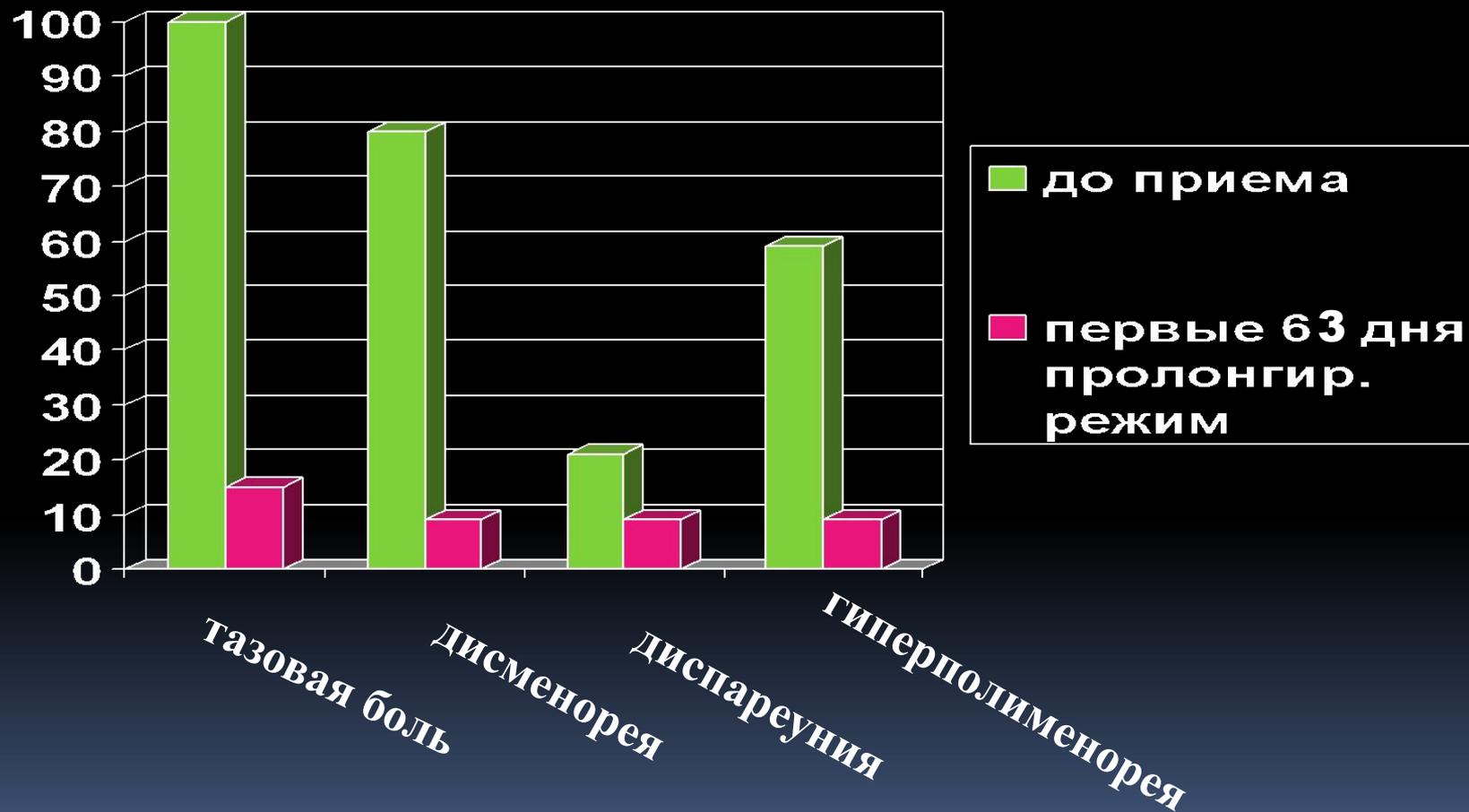
Преимущества пролонгированного режима приема Жанина (63 таблетки)

1. Повышение эффективности лечения (за счет отсутствия переноса частиц эндометрия во время менструальноподобной реакции)
2. Противорецидивная терапия после хирургического лечения (стойкая аменорея)
3. Ускорение регенерации эпителия шейки матки и профилактика развития субэпителиального эндометриоза после хирургического лечения эктопии шейки матки

Преимущества пролонгированного режима приема Жанина (63 таблетки) (продолжение)

4. Купирование синдрома тазовых болей и дисменореи (стойкое снижение уровня простагландина в секрете эндометрия)
5. Нормализация эмоционального состояния, памяти и настроения (за счет снижения уровня моноаминоксидазы и повышения уровня серотонина)
6. Расширение терапевтических возможностей при необходимости одновременного длительного приема медикаментов снижающих эффективность КОК (противосудорожные препараты, некоторые антибиотики).

Динамика клинических симптомов эндометриоза до и после приема Жанина в течении 6 месяцев (n=32)



Жанин: двойной механизм действия при эндометриозе

Жанин (30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг диеногеста)
Содержит диеногест в дозе, достаточной для терапии эндометриоза



Медикаментозное лечение эндометриоза

Препарат	Доза	Побочные эффекты	Стоимость
Даназол	400 мг* 2 р/день	Симптомы гипоэстрогении, гиперандрогенемии	200мг-4000руб.
КОК Жанин	1 таб в день	Головная боль, тошнота, АГ	350руб./мес.
Медроксипрогестерон, суспензия (Депо-провера)	100 мг в/м 2 раза в мес, потом 200 мг в/м ежемесячно (4 мес) или 150 мг в/м (3 мес).	Прибавка веса, депрессия, нерегулярные месячные, аменорея	150мг.-111 руб. 500мг.-212руб.
Медроксипрогестерон (Провера) Диеногест	5-20 мг в день per os 2 мг	Как при применении прогестинов	
Золадекс	3,6 мг п/к 1 раз в месяц (6 мес)	Симптомы гипоэстрогении	9000 руб.

Рисунок 12: Алгоритм лечения пациенток с эндометриозом в зависимости от цели лечения



КОК = комбинированные оральные контрацептивы; агн-РГ = агонисты гонадотропин релизинг гормона; IVF = in vitro фертилизация