

14. *Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections* / W.J.Martone, W.R. Jarvis, D.M. Culver, R.W. Haley // *Hospital infections*/eds.J.V.Bennet, P.S.Brachman. — 3rd ed. — Boston, — 1992. — P. 577–596.

15. Luban N. L. C. *Transfusion — associated infection*. // *Hospital Acruized Infection in the Pediatric Patient* / Ed. L. G. Donowitz. — Baltimore, — 1988. — P. 109–138.

16. Minault S. et al. // *Press Med*. — 1988. — Vol. 17 (39). — P. 2080–2090.

17. *Plowman R.P. Hospital acquired infection* / R.P.Plowman, N.Graves, J.A. Roberts. — London: Office of Health Economics; — 1997. — 178 p.

18. Vincent J.L. *Nosocomial infections in adult intensive care units*. *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 2068–2077.

Безопасность и эффективность применения трипторелина 3,75 мг для лечения российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз». Результаты российского открытого постмаркетингового многоцентрового наблюдательного исследования

Е.Н. Андреева¹, Е.Л. Яроцкая², Е.В. Познякова³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. Н.А. Семашко, ²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», ³Московское представительство компании «Ипсен Фарма»

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения трипторелина (Диферелина) 3,75 мг у женщин с генитальным эндометриозом в рамках рутинной клинической практики. Размер выборки составил 1000 пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», которым назначено лечение трипторелином (Диферелин®, Ипсен Фарма Биотек, Франция) в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней курсом от 4 до 6 мес. Безопасность лечения была оценена у всех 1000 пациенток. Тяжесть всех исследованных симптомов эндометриоза уменьшилась после 4 – 6 инъекций Диферелина у всех пациенток. Профиль безопасности соответствовал известным данным в отношении Диферелина для сходной популяции пациенток. Частота побочных эффектов Диферелина была низкой. Новых (ранее неизвестных) нежелательных эффектов препарата не выявлено. Все случаи побочных эффектов, кроме одного, имели легкую или умеренную степень тяжести. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления.

Терапия Диферелином 3,75 мг эффективно снижает выраженность симптомов генитального эндометриоза; Диферелин 3,75 мг имеет предсказуемый и благоприятный профиль безопасности; лечение Диферелином 3,75 мг характеризуется низкой встречаемостью нежелательных явлений (14,5% в подавляющем большинстве легкой и умеренной степени тяжести).

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, трипторелин, Диферелин 3,75 мг, эффективность, безопасность, нежелательные явления.

Purpose: To evaluate safety and effectiveness of preparation Triptorelin (Diphereline) 3.75 mg in women with genital endometriosis for routine clinical practice. Patients and methods: 1 000 patients with diagnosis "genital endometriosis" who had started administration of Triptorelin (Diphereline®, Ipsen Pharma Biotec, France) in dosage 3.75 mg once in 28 days during 4–6 months have been enrolled into the study. Results: after 4–6 Diphereline injections a picture of all studied symptoms and in all patients has improved. Diphereline safety profile corresponded to known ones in a similar group of patients. Diphereline side-effect incidence was low. No new (unknown up to now) side-effects have been revealed. All unfavorable episodes were light or moderate but one. No serious side-effect were registered during all trial period.

Conclusion: 1) therapy with Diphereline 3.75 mg effectively decreases symptomatic loading in genital endometriosis; 2) Diphereline 3.75 mg has a predictable and favorable safety profile; 3) preparation Diphereline 3.75 mg is characterized with low side-effect rate (14.5% mainly of mild and moderate form).

Key words: genital endometriosis, Triptorelin, Diphereline 3.75 mg, effectiveness, safety, side-effects.

Введение

Генитальный эндометриоз – хроническое рецидивирующее заболевание, выявляемое почти у 10% женщин репродуктивного возраста. Распространенность эндометриоза составляет 20–50% среди женщин, страдающих бесплодием, и достигает 80% у женщин с хронической тазовой болью. Аналоги гонадотропии релизинг гормона (ГнРГ) в

настоящее время являются одной из наиболее широко применяемых групп препаратов для лечения эндометриоза. В постмаркетинговом открытом, многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании была оценена эффективность и безопасность применения трипторелина (Диферелина) 3,75 мг у женщин с генитальным эндометриозом в рамках рутинной клинической практики.

Диферелин® (трипторелин, Ипсен Фарма Биотек, Франция) в лекарственной форме с замедленным высвобождением в течение 4 нед является одним из наиболее часто применяемых препаратов для лечения генитального эндометриоза [2]. Диферелин 3,75 мг продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность в клинических и постмаркетинговых исследованиях пациенток с этой патологией, число случаев прекращения лечения Диферелином из-за нежелательных явлений было небольшим [3].

Как и в случае применения других агонистов ГнРГ (аГнРГ), наиболее частые побочные реакции объясняются ожидаемыми физиологическими эффектами от снижения уровня эстрогенов [1, 2, 21]. Диферелин влияет на половые железы, уменьшая чувствительность периферических рецепторов к воздействию ГнРГ. В течение короткого времени после первого введения препарата гонадотропная функция гипофиза повышается за счет начального периода стимуляции; затем трипторелин подавляет секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и соответственно функцию яичников. Вследствие этого секреция эстрогенов яичниками ингибируется до уровня, соответствующего менопаузе. Максимальный эффект достигается через 3 нед после инъекции. Терапевтическое действие препарата — атрофия эндометриоидных очагов — происходит вследствие снижения уровня половых гормонов. Восстановление овуляции происходит в среднем на 58-й день после последней инъекции препарата, первая менструация — на 70-й день после последней инъекции препарата. Особенностью депо-формы Диферелина 3,75 мг (лиофилизата для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия) является постепенное высвобождение трипторелина с поверхности микросфер, что обеспечивает поддержание терапевтической концентрации препарата в крови ($46,6 \pm 7,1$ мкг/день) в течение 28 дней [6].

Оказывая воздействие на патогенез заболевания (лечение аГнРГ приводит к уменьшению размеров эндометриоидных очагов) [19] и эффективно подавляя ведущие клинические симптомы болезни, в некоторых случаях терапия аГнРГ приводит к развитию побочных эффектов, характерных для всех препаратов группы [8]. К ним относятся приливы, вульвовагинальная сухость, снижение полового влечения, диспареуния и изменение размера молочных желез, которые объясняются ингибирующим действием на секрецию гонадотропина с последующим подавлением функции яичников. В начале лечения препаратами группы аГнРГ могут стать более выраженными такие симптомы эндометриоза, как тазовая боль и дисменорея. Эти явления обычно проходят в течение 1–2 нед. В течение месяца после первой инъекции Диферелина 3,75 мг иногда встречается метроррагия [23]. У женщин, получающих лечение Диферелином 3,75 мг по поводу эндометриоза, отмечены единичные случаи тошноты, рвоты, увеличения массы тела, артериальной гипертензии, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения и боли в месте инъекции, описана также депрессия [6]. Были отмечены редкие случаи головной боли, артралгии и миалгии. Аллергические реакции (крапивница, сыпь, зуд) также встречаются редко, развитие отека Квинке описано у единичных больных [6, 23].

Следует подчеркнуть, что все описанные выше побочные эффекты носят группоспецифический характер, т. е. также встречаются при применении других препаратов группы аГнРГ — бусерелина [4] и гозерелина [5]. В частности, длительное применение препаратов группы аГнРГ может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза [12, 22]. Именно этот аспект ограничивает длительность применения аГнРГ для лечения эндометриоза [7]. Уменьшение плотности костной ткани в среднем на 4–6%, которое выявляется после 6 мес лечения аГнРГ [15, 17, 18], связано со снижением уровня эстрогенов [13] и, таким образом, является побочным эффектом не только аГнРГ, но и всех групп препаратов, снижающих уровень эстрогенов [9, 11]. Хотя у большинства пациенток плотность костной ткани восстанавливается после нормализации уровня эстрогенов в связи с прекращением терапии, большинство авторов сходятся во мнении, что лечение аГнРГ следует ограничить 6 мес [7, 21].

За время использования Диферелина для лечения генитального эндометриоза накоплено много информации, свидетельствующей об оправданности его применения в данной популяции больных и благоприятном профиле безопасности препарата. Вместе с тем проведено не так много масштабных исследований на больших популяциях пациенток, которые могли бы представить исчерпывающую информацию не только по эффективности, но и по безопасности лечения. Кроме того, не имеется доступных данных о сравнительных исследованиях по безопасности различных препаратов группы аГнРГ.

Описание исследования

Исследование проходило в 52 центрах Российской Федерации согласно утвержденному протоколу. В нем приняты участие 1000 пациенток 18 лет и старше с диагнозом «генитальный эндометриоз», установленным по данным лапароскопии/лапаротомии или эмпирически (без лапароскопической верификации), которым было назначено лечение Диферелином 3,75 мг. Эндометриоз был подтвержден лапароскопически у 505 пациенток, 495 пациенткам диагноз был установлен на основании эмпирических данных. При статистическом анализе показателей эффективности лечения были сформированы соответствующие группы — с лапароскопической верификацией диагноза и с эмпирически диагностированным эндометриозом. Бесплодие было выявлено у 334 пациенток (33,4%): в группе с лапароскопически подтвержденным диагнозом — у 268 (53,1%), в группе с эмпирически установленным диагнозом — у 66 пациенток (13,3%). Стадия заболевания (в соответствии с оценкой по критериям классификации Американского общества фертильности пересмотра 1996 г.) была установлена у 450 пациенток. Тяжелая (4) стадия была выявлена у 112 пациенток (24,9%), средняя — у 222 (49,3%), легкая — у 94 (20,9%), минимальная — у 22 пациенток (4,9%). Медиана суммарного балла по шкале AFS составила 26 (диапазон 2–132). Последующий анализ клинического профиля российских пациенток, имеющих диагноз «генитальный эндометриоз», не выявил популяционно-специфических особенностей. Эффективность лечения была оценена у 994 пациенток, безопасность лечения — у всех пациенток. Таким образом, все пациентки, принявшие участие в исследовании, вошли в популяцию безопасности и составили выборку, равную 1000.

Дозировка. Длительность лечения для каждой пациентки определялась врачом индивидуально в соответствии с зарегистрированной инструкцией по применению препарата Диферелин 3,75 мг и существующей рутинной практикой в РФ. В большинстве случаев длительность лечения составляла 4, 5 или 6 мес (от 4 до 6 инъекций Диферелина 3,75 мг 1 раз в 28 дней). Данные о количестве планируемых инъекций и проведенных инъекций в популяции безопасности ($n = 1000$) отображены в табл. 1. Количество планируемых и проведенных инъекций существенно не различалось между группами пациенток (с лапароскопической верификацией диагноза и с эмпирически диагностированным эндометриозом).

Медиана количества планируемых инъекций была равна 4 как в популяции безопасности, так и в обеих диагностических группах. Медиана количества инъекций также равнялась 4 во всех рассматриваемых группах пациенток. 3 инъекции были введены 1 пациентке (0,1%) и менее 3 инъекций – 5 пациенткам (0,5%). Минимальная длительность терапии составила 1 мес (1 инъекция). В целом длительность курса терапии соответствовала рекомендациям инструкции по применению Диферелина 3,75 мг, зарегистрированной на территории РФ.

Сопутствующая терапия. 121 пациентка (12,1%) получала по меньшей мере один вид сопутствующей терапии (лекарственной или немедикаментозной) в течение всего периода наблюдения. Чаще всего применялись немедикаментозные виды лечения – у 22 (2,2%) пациенток, ферментные препараты – у 16 (1,6%) пациенток и производные бензодиазепина – у 14 (1,4%) пациенток.

Эффективность лечения. Первичными показателями эффективности были изменения в интенсивности симптомов заболевания в процессе лечения, включая тазовую боль, меноррагию, метроррагию, диспареунию, дисхезию, дизурию. В течение курса лечения Диферелином 3,75 мг интенсивность всех исследуемых симптомов прогрессивно уменьшилась (в исследуемой популяции и в обеих группах с верифицированным и

эмпирическим диагнозом – табл. 2). К окончанию лечения на 3-м визите ни у кого из пациенток не наблюдалось тяжелой степени изучаемых симптомов (тазовая боль, меноррагия, метроррагия, диспареуния, дисхезия и дизурия), и доля пациенток с умеренно выраженными симптомами не превышала 1% ни для одного из симптомов.

Не наблюдалось ни одной пациентки, интенсивность симптомов у которой сохранилась или увеличилась бы на фоне лечения.

Эти данные свидетельствуют о закономерном регрессе всех исследуемых симптомов эндометриоза у женщин, получавших лечение Диферелином 3,75 мг, во временном интервале между 1-м (исходным) и 3-м (финальным) визитом в обеих группах пациенток (верифицированный и эмпирический диагнозы генитального эндометриоза соответственно).

Безопасность. Оценка безопасности была основана на анализе зарегистрированных в ходе наблюдения нежелательных реакций в популяции безопасности, т. е. у всех пациенток, получивших хотя бы одну инъекцию Диферелина 3,75 мг (1000 пациенток). Согласно протоколу были описаны все связанные с приемом препарата нежелательные явления (НЯ), имевшие место у пациентки во время лечения Диферелином 3,75 мг.

По степени выраженности НЯ классифицировались как легкие (симптомы не нарушают обычного состояния пациента), умеренные (симптомы снижают показатели функций, но не являются опасными, причиняющими неудобство и стесняющими пациента) и тяжелые (симптомы определенно представляют опасность, вызывают значимое повреждение и ограничение функций). Определение серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в данном исследовании соответствовало общепринятому.

Все зарегистрированные в данном наблюдательном исследовании НЯ с целью дальнейшего анализа были закодированы по словарю MedDRA (версия 12.1) и сгруппированы по органам и системам согласно общепринятой практике анализа НЯ в клинических и наблюдательных исследованиях.

Нежелательные реакции были зарегистрированы у 145 пациенток (14,5%). Общее количество отмеченных нежелательных реакций составило 241 (у некоторых пациенток было 2 и более нежелательных реакций). Зарегистрированные нежелательные реакции были ожидаемыми и носили специфический характер для аГНРГ. У большинства пациенток они были легкими и преходящими.

НЯ были суммированы и сгруппированы по классу органов и систем. Наибольшая встречаемость НЯ отмечена со стороны сердечно-сосудистой системы (11,6%) – преимущественно приливы (11,3% пациенток).

Следующими по частоте встречаемости (по 2,4%) явились расстройства со стороны психоэмоциональной сферы и репродуктивной системы. Исчезновение либидо отмечено у 0,9% пациенток, бессонница – у 0,7% женщин, эмоциональная лабильность – у 0,5% пациенток и угнетение настроения – у 0,4% больных. Жалобы на метроррагию предъявили 1,1% пациенток, на вульвовагинальную сухость – 1,0% пациенток и атрофический вульвовагинит – 0,3% пациенток.

Нежелательные реакции со стороны кожи и подкожной клетчатки были отмечены у 1,3% пациенток и вы-

Таблица 1
Продолжительность терапии Диферелином 3, 75 мг
(популяция безопасности, $n = 1000$)

Количество запланированных инъекций		Фактическое количество инъекций	
Менее 3 инъекций	0	Менее 3 инъекций	5 (0,5%)
3 инъекции	0	3 инъекции	1 (0,1%)
4 инъекции	803 (80,3%)	4 инъекции	796 (79,6%)
5 инъекций	26 (2,6%)	5 инъекций	28 (2,8%)
6 инъекций	171 (17,1%)	6 инъекций	170 (17,0%)
Среднее количество	4,4	Среднее количество	4,4
Стандартное отклонение	0,76	Стандартное отклонение	0,78
Минимум	4	Минимум	1
Медиана	4	Медиана	4
Максимум	6	Максимум	6



Диферелин[®] 0,1 мг
3,75 мг
трипторелин 11,25 мг

Препарат выбора для лечения пациенток с эндометриозом и миомой матки, признанный стандарт протоколов ЭКО

Выдержки из инструкции по применению лекарственного препарата ДИФЕРЕЛИН[®] в гинекологии

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин[®] 0,1 мг: П №011451/02 от 29.12.2006;
Диферелин[®] 3,75 мг: П №011452/01 от 13.08.2010;
Диферелин[®] 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.2008.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Трипторелин.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг и 11,25 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропинов и, соответственно, функцию яичек и яичников. Постоянное применение препарата ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния менопаузы, а также снижает секрецию тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Диферелин[®] 0,1 мг:

- женское бесплодие.

Диферелин[®] 3,75 мг:

- генитальный и экстрагенитальный эндометриоз;
- фибриомиома матки (перед оперативным вмешательством);
- женское бесплодие (в программе экстракорпорального оплодотворения).

Диферелин[®] 11,25 мг:

- генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I–IV стадий).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к Диферелину или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона, беременность и период кормления грудью.

С осторожностью – при остеопорозе, у женщин с синдромом поликистозных яичников.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Диферелин[®] 0,1 мг вводят подкожно, начиная со 2-го дня цикла и заканчивают лечение за 1 день до запланированного введения человеческого хорионического гонадотропина.

Диферелин[®] 3,75 мг вводят внутримышечно, 1 инъекция 1 раз в 28 дней.

Диферелин[®] 11,25 мг вводят внутримышечно, 1 инъекция 1 раз в 3 месяца.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
- Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличение массы тела, артериальной гипертензии, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, боли в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».
- Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.
- У женщин – головная боль, депрессия, потливость и изменение либидо, сухость слизистой влагалища, диспареуния и изменение размера молочных желез.
- Длительное применение препарата может вызвать гипогонадотропную аменорею. После прекращения лечения функция яичников восстанавливается и овуляция происходит в среднем на 58 день после последней инъекции препарата. Первая менструация наступает на 70 день после последней инъекции Диферелина. Это необходимо учитывать в планировании контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Назначать с осторожностью при остеопорозе.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

 **IPSEN**
Innovation for patient care

Симптомы эндометриоза в динамике (популяция безопасности, n = 1000)

Интенсивность на исходном визите		Симптомы эндометриоза на визитах в динамике (популяция безопасности, n = 1000)			Выраженность симптомов на визитах наблюдения (диагностические группы, популяция безопасности, n = 1000)													
		исходный визит	визит 2	визит 3	визит 1	визит 2	визит 3											
Тазовая боль			95.20%		94.10%													
Отсутствие	48	4.80%	355	35.60%	844	84.80%	30	5.90%	178	35.20%	405	80.70%	18	3.60%	177	35.90%	439	89.00%
Лёгкая	157	15.70%	494	49.50%	146	14.70%	91	18.00%	237	46.90%	94	18.70%	66	13.30%	257	52.10%	52	10.50%
Умеренная	652	65.20%	148	14.80%	5	0.50%	310	61.40%	89	17.60%	3	0.60%	342	69.10%	59	12.00%	2	0.40%
Тяжёлая	143	14.30%	1	0.10%	0		74	14.70%	1	0.20%	0		69	13.90%	0		0	
Данные отсутствуют		0	2		5		0	0	0		3		0		2		2	
Меноррагия			81.50%		71.30%			91.60%										
Отсутствие	185	18.50%	769	77.10%	982	98.70%	145	28.70%	400	79.20%	495	98.60%	40	8.10%	369	74.80%	487	98.85%
Лёгкая	181	18.10%	191	19.10%	13	1.30%	107	21.20%	86	17.00%	7	1.40%	74	14.95	105	21.30%	6	1.20%
Умеренная	511	51.10%	38	3.80%	0		212	42.00%	19	3.80%	0		299	60.40%	19	3.90%	0	
Тяжёлая	123	12.30%	0		0		41	8.10%	0		0		82	16.60%	0		0	
Данные отсутствуют		0	2		5		0	0	0		3		0		2		2	
Метроррагия			57.70%		44.40%			71.30%										
Отсутствие	423	42.30%	835	83.70%	986	99.10%	281	55.60%	436	86.30%	499	99.40%	142	28.70%	399	80.90%	487	98.80%
Лёгкая	150	15.00%	129	12.90%	9	0.90%	74	14.70%	51	10.10%	3	0.60%	76	15.40%	78	15.80%	6	1.20%
Умеренная	360	36.00%	32	3.20%	0		124	24.60%	17	3.40%	0		236	47.70%	15	3.00%	0	
Тяжёлая	67	6.70%	2	0.20%	0		26	5.10%	1	0.20%	0		41	8.30%	1	0.20%	0	
Данные отсутствуют		0	2		5		0	0	0		3		0		2		2	
Диспаруния			61.70%		63%			60.40%										
Отсутствие	383	38.30%	678	67.90%	907	91.20%	187	37.00%	309	61.20%	430	85.70%	196	39.60%	369	74.80%	477	96.80%
Лёгкая	262	26.20%	274	27.50%	87	8.70%	132	26.10%	164	32.50%	71	14.10%	130	26.30%	110	22.30%	16	3.20%
Умеренная	318	31.80%	45	4.50%	1	0.10%	158	31.30%	31	6.10%	1	0.20%	160	32.30%	14	2.80%	0	
Тяжёлая	37	3.70%	1	0.10%	0		28	5.50%	1	0.20%	0		9	1.80%	0		0	
Данные отсутствуют		0	2		5		0	0	0		3		0		2		2	

эмпирический диагноз "гениальный эндометриоз" (n = 495)

верифицированный диагноз "гениальный эндометриоз" (n = 505)

Дисхезия	24.80%					19.60%					30.10%											
	752	187	59	2	0	752	187	59	2	0	481	23	1	0	0	346	112	37	0	0	2	2
Отсутствие	75.20%	18.70%	5.90%	0.20%		95.60%	4.10%	0.10%			80.40%	14.90%	4.60%	0.20%		69.90%	22.60%	7.50%				
Легкая	18.70%	5.90%	0.20%			14.90%	4.40%	0.20%			4.60%	0.20%				3.70%						
Умеренная	5.90%	0.20%				4.40%	0.40%				0.40%					0						
Тяжелая	0.20%					0.40%										0						
Данные отсутствуют																						
Дизурия	33.40%					24.40%					42.60%											
Отсутствие	666	222	106	6	0	887	107	4	0	2	456	47	2	0	0	284	134	74	3	0	2	2
Легкая	66.60%	22.20%	10.60%	0.60%		88.90%	10.70%	0.40%			75.60%	17.40%	6.30%	0.60%		57.40%	27.10%	14.90%	0.60%			
Умеренная	22.20%	10.60%	0.60%			10.70%	0.40%				17.40%	6.30%	0.60%			27.10%	12.20%	0.40%				
Тяжелая	10.60%	0.60%				0.40%					6.30%	0.60%				14.90%	0.40%					
Данные отсутствуют																0						
Отсутствие	994	956	956	994	994	994	977	18	0	5	994	994	994	994	994	492	492	492	492	492	492	492
Легкая	99.90%	95.80%	4.10%	0.10%		99.90%	88.90%	10.70%	0.40%		99.90%	80.40%	4.60%	0.20%		99.80%	95.20%	4.60%	0.20%			
Умеренная	0.10%	4.10%	0.10%			88.90%	10.70%	0.40%			80.40%	14.90%	4.60%	0.20%		98.00%	90.30%	9.30%	2.00%			
Тяжелая						10.70%	0.40%				14.90%	4.40%	0.20%			2.00%	9.30%	0.40%				
Данные отсутствуют																						
Отсутствие	493	493	493	493	493	493	485	8	0	2	493	493	493	493	493	485	485	485	485	485	485	485
Легкая	100.00%	96.30%	3.70%			98.20%	88.90%	10.70%	0.40%		98.20%	80.40%	4.60%	0.20%		98.40%	90.30%	9.30%	2.00%			
Умеренная		3.70%				88.90%	10.70%	0.40%			80.40%	14.90%	4.60%	0.20%		87.40%	12.20%	0.40%				
Тяжелая						10.70%	0.40%				14.90%	4.40%	0.20%			12.20%	0.40%					
Данные отсутствуют																0						
Отсутствие	2	2	2	2	2	2	5	0	0	0	2	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Легкая	2.00%	0.20%				2.00%	5.00%	0.00%			2.00%	0.40%				2.00%	9.30%	0.40%				
Умеренная	0.20%					0.40%					0.40%					0.40%	0.40%					
Тяжелая																						
Данные отсутствуют																						

ражались гипергидрозом. Встречаемость всех прочих нежелательных реакций была менее 1,0%.

У большинства пациенток нежелательные реакции в течение лечения были легким (7,8% пациенток) или умеренными (6,6% пациенток). Только у одной пациентки отмечена тяжелая нежелательная реакция (0,1%) – гипертонический криз.

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного СНЯ. Объединенные данные по нежелательным явлениям, связанным с препаратом наблюдения и классифицированным по степени тяжести, представлены в табл. 3.

Обсуждение результатов

В данном масштабном исследовании обобщен солидный клинический материал по эффективности и безопасности лечения препаратом Диферелин 3,75 мг пациенток, получавших лечение по поводу генитального эндометриоза. Данные об эффективности лечения полностью соответствуют результатам исследований, проведенных ранее [16], и с большей количественной убедительностью, чем предыдущая серия отдельно взятых работ [10, 13, 14, 20], подтверждают высокую эффективность Диферелина 3,75 мг. Данный препарат способствует уменьшению интенсивности или полному исчезновению основных клинических симптомов на фоне лечения (абдоминальная боль, меноррагия, метроррагия, дисхезия и диспареуния) независимо от принадлежности к той или иной диагностической группе (с лапароскопической верификацией диагноза или с эмпирически установленным диагнозом генитальный эндометриоз). У всех 1000 пациенток, включенных в исследование, оценена безопасность лечения. Эти данные имеют значительную ценность, поскольку могут быть экстраполированы на пациенток с эндометриозом во многих других странах мира ввиду того, что при описании клинического профиля российских пациенток, имеющих диагноз «генитальный эндометриоз», не выявлено популяционно-специфических особенностей.

Нежелательные реакции, отмеченные в процессе наблюдения, не были неожиданными для оцениваемой популяции пациенток (больные с генитальным эндометриозом) и исследуемого вида лечения (аГнРГ). В целом они не отличались от ранее зарегистрированных нежелательных реакций при применении Диферелина [6, 23].

Всего 2 нежелательных явления, оцененные исследователем как связанные с препаратом наблюдения, не были описаны ранее: циркуляторный коллапс и сердцебиение. Каждый из этих случаев был отмечен однократно у 2-х пациенток в процессе наблюдения; оба случая были классифицированы по степени тяжести как умеренные.

В исследовании не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. Всего 2 пациентки прекратили участие в исследовании в связи с развитием нежелательной реакции (циркуляторный коллапс – у одной, артериальная гипертензия и нейроциркуляторная дистония – у второй пациентки).

Выводы

1. Терапия Диферелином 3,75 мг эффективно снижает выраженность или полностью купирует симптомы генитального эндометриоза.

2. Диферелин 3,75 мг имеет предсказуемый и благоприятный профиль безопасности.

Распределение нежелательных явлений по степени тяжести (популяция безопасности, n = 1000)

Нежелательные явления	Степень тяжести								
	легкая			умеренная			тяжелая		
	n	%	c	n	%	c	n	%	c
Класс органов и систем									
Пациентки с НЯ, связанным с препаратом наблюдения	78	7,80	96	66	6,6	108	1	0,1	1
Сосудистые реакции									
Всего	63	6,3	63	52	5,2	59	1	0,1	1
Приливы	63	6,3	63	50	5	56	0		
Циркуляторный коллапс	0			1	0,1	1	0		
Гипертензия	0			1	0,1	1	0		
Гипертонический криз	0			0			1	0,1	1
Колебания кровяного давления	0			1	0,1	1	0		
Расстройства психоэмоциональной сферы									
Всего	9	0,90	9	15	1,5	16	0		
Снижение либидо	2	0,20	2	7	0,7	7	0		
Бессонница	2	0,20	2	5	0,5	5	0		
Эмоциональная лабильность	5	0,50	5	0			0		
Угнетение настроения	0			4	0,4	4	0		
Расстройства репродуктивной сферы									
Всего	18	1,80	21	6	0,6	8	0		
Метроррагия	11	1,1	11	0			0		
Вульвовагинальная сухость	6	0,60	6	4	0,4	4	0		
Атрофический вульвовагинит	3	0,30	3	0			0		
Вагинальные геморрагии	0			3	0,3	3	0		
Диспареуния	1	0,10	1	1	0,1	1	0		
Расстройства со стороны кожи и подкожной клетчатки									
Всего	2	0,2	2	11	1,1	11	0		
Гипергидроз	2	0,2	2	11	1,1	11	0		
Общие расстройства и реакции в месте введения									
Всего	3	0,30	3	5	0,5	5	0		
Раздражительность	2	0,20	2	4	0,4	4	0		
Слабость	1	0,10	1	0			0		
Сухость слизистых	0			1	0,1	1	0		
Данные обследования									
Всего	4	0,40	4	3	0,3	3	0		
Увеличение массы тела	3	0,30	3	3	0,3	3	0		
Повышение кровяного давления	1	0,10	1	0			0		
Эндокринные расстройства									
Всего	4	0,40	4	2	0,2	2	0		
Дефицит эстрогенов	4	0,40	4	2	0,2	2	0		

Заболевания опорно-двигательного аппарата									
Всего	5	0,50	5	0			0		
Артралгия	5	0,50	5	0			0		
Расстройства нервной системы									
Всего	2	0,20	2	3	0,3	3	0		
Головная боль	1	0,10	1	1	0,1	1	0		
Расстройства вегетативной нервной системы	0			1	0,1	1	0		
Мигрень	0			1	0,1	1	0		
Сонливость	1	0,1	1	0			0		
Нарушения со стороны сердечной мышцы									
Всего	0			1	0,1	1	0		
Сердцебиение	0			1	0,1	1	0		
Расстройства ЖКТ									
Всего	1	0,1	1	0			0		
Тошнота	1	0,1	1	0			0		

Примечание. *n* – количество пациенток с данным НЯ, *c* – количество зарегистрированных НЯ. Каждая пациентка учитывалась только один раз по одинаковым НЯ и системам органов.

3. Лечение Диферелином 3,75 мг характеризуется низкой встречаемостью нежелательных реакций (14,5% в подавляющем большинстве легкой и умеренной степени тяжести).

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. М., – 2001.
2. Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. – 2004. – С. 39.
3. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы, руководство для врачей. – Изд. 2-е, переработанное и дополненное. – М.: «Медицина», – 2006. – С. 18–19.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата Бусерелин-депо® (Busereline-depo) ®3.75 mg.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата Гозерелин® (Goserelin) ®3.6 mg.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата Диферелин® (Diphereline) ®3,75mg.
7. Agarwal S.K. Impact of six months of GnRH agonist therapy for endometriosis. Is there an age-related effect on bone mineral density? *J Reprod Med.* – 2002. – Vol. 47. – P. 530–34.
8. Al Kadri H., Hassan S., Al-Fozan H.M., Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2009, Issue 1. Art. No.: CD005997. DOI: 10.1002/14651858.CD005997.pub2.
9. Barlow D. Facilitating chronic management of endometriosis. University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, U.K. 5th International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction.
10. Bergqvist A., Bergh T., L. Hogstrom, Mattsson S., Nordenskjold F., Asmussen C. in *Fertility and Sterility* (1998). Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis.
11. Cirkel U., Ochs H., Schneider H.P. in *European Journal Of Obstetrics Gynecology And Reproductive Biology* (1995). A

randomized, comparative trial of triptorelin depot (D-Trp6-LHRH) and danazol in the treatment of endometriosis.

12. Farmer J.E., Prentice A., Breeze A., Ahmad G., Duffy J.M.N., Watson A., Pick A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2003, Issue 4. Art. No.: CD001297. DOI: 10.1002/14651858.CD001297

13. Ferrero S., Abbamonte L.H., Parisi M., Ragni N., Remorgida V. Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and postoperative administration of triptorelin. *Fertil Steril.* – 2007. Jan; 87 (1): 227-9. Epub 2006. Nov 1.

14. Ferrero S., Camerini G., Ragni N., Menada M.V., Venturini P.L., Remorgida V. Triptorelin improves intestinal symptoms among patients with colorectal endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* – 2010. Mar; 108 (3): 250-1. Epub 2009 Nov 26.

15. France H.W., Van de Weiner PHM, Pennings TMM, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus 'add-back' hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril.* – 2000. – Vol. 74. – P. 534–39.

16. Furness S., Yap C., Farquhar C., Cheong Y.C. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2004, Issue 3. Art. No.: CD003678. DOI: 10.1002/14651858.CD003678.pub2

И др. авторы.



На правах рекламы

Доказанная эффективность длительной терапии пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком предстательной железы

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИФЕРЕЛИН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин® 3,75 мг: П №011452/01 от 13.08.2010;
Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.2008.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:
Трипторелин (Triptorelin)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг или 11,25 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, гонадотропин-рилизинг гормона аналог.

КОД АТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

Фармакодинамика:

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичек. Постоянное применение препарата снижает секрецию тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Рак предстательной железы.
Рак предстательной железы с метастазами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к Диферелину® или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона. Гормонезависимый рак предстательной железы, состояние после орхидэктомии.

С осторожностью – при остеопорозе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Препарат вводят только внутримышечно.

Рак предстательной железы:

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели или 11,25 мг каждые 3 месяца длительно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
- Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличения массы тела, артериальной гипертензии, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, болей в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».
- Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.
- У мужчин – снижение потенции, опухание и болезненность грудных желез (наблюдаются редко). В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление болей в костях, по-

раженных метастазами (лечение симптоматическое). Отмечаются отдельные случаи непроходимости мочеточников и симптомов, связанных с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1–2 недели). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше +25°C в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 2 года.



Ипсен Фарма
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 5400, Факс: +7 (495) 258 5401
E-mail: ipsen.moscow@ipsen.com



Диферелин® 3,75 мг
11,25 мг
трипторелин



КОГДА ВАЖЕН РЕЗУЛЬТАТ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА



Диспорт®
КОМПЛЕКС БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А - ГЕМАГГЛЮТИНИН



Регистрационный номер: П N011520/01

Данная информация предназначена для медицинских специалистов

Ипсен Фарма
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 54 00; Факс: +7 (495) 258 54 01
E-mail: dysport.moscow@ipsen.com

IPSEN
Innovation for patient care

Инструкция

Регистрационный номер:
П N° 011520/01 – 15.08.2011

Лекарственная форма:

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 500 ЕД.

Состав:

Активный компонент:
Комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин, 500 ЕД*

* ЕД оригинальная единица активности фирмы – производителя, определяется как количество препарата Диспорт® соответствующее LD50 у мышей при внутрибрюшинном введении.

Механизм действия:

токсин Clostridium botulinum тип – А блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, что приводит к снятию мышечного спазма в области введения препарата.

Показания к применению:

лечение блефароспазма, гемифациального спазма, спастической кривошеи, спастичности руки после инсульта, гиперкинетических складок (мимических морщин) лица у взрослых, лечение динамической деформации стопы, вызванной спастичностью, у детей с церебральным параличом с 2-х летнего возраста, лечение гипергидроза подмышечной области.

Противопоказания:

беременность, период грудного вскармливания, острая фаза заболеваний, повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата.

Предупреждения и меры предосторожности:

Лечение препаратом должно проводиться специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении подобных состояний, и прошедших подготовку по проведению лечения. С особой осторожностью следует повторно вводить препарат больным, у которых отмечены аллергические реакции на предыдущую инъекцию. Пациенты, получающие Диспорт в терапевтических дозах, могут испытывать общую мышечную слабость. У пациентов, страдающих хроническими респираторными заболеваниями, в редких случаях возможно развитие аспирации. Больные и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть предупреждены о необходимости срочного обращения к врачу в случаях возникновения нарушений глотания, речи и нарушениях дыхания. Иные риски причинения вреда здоровью содержатся в инструкции по применению препарата.

Условия хранения и транспортирования:

всеми видами крытого транспорта при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Диспорт нельзя выдавать на хранение пациенту.

Срок годности:

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска:

Препарат отпускается, хранится и применяется исключительно в специализированных учреждениях.