

Эффективность диеногеста (препарата Зафрилл) в лечении эндометриоза: обзор литературы с применением инструментов метаанализа

Н.Н. Рухляда^{✉1,2}, К.А. Дудова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Различные формы эндометриозной болезни встречаются у 7–10% женщин репродуктивного возраста и являются важным фактором снижения фертильности и качества жизни. Основа современной комплексной терапии наряду с хирургическим этапом – назначение гормональных средств.

Цель. Провести метаанализ доступных в литературе результатов лечения диеногестом (препарат Зафрилл) болевого синдрома при эндометриозе.

Материалы и методы. Обзор и метаанализ проводили в соответствии с рекомендациями Кокрановского общества и с соблюдением рекомендаций для систематических обзоров и метаанализов. Источники данных для метаанализа включают публикации, размещенные в базе данных PubMed в период с 1997 по февраль 2024 г., а также статьи в российских журналах, в которых отражены результаты исследований по указанной тематике с упоминанием препарата Зафрилл. Для идентификации соответствующих исследований использовали такие ключевые слова, как «диеногест», «хирургия эндометриоза», «лечение эндометриоза» и «эндометриоз». Основным критерием первичной оценки было устранение болевого синдрома, вторичным – определение развития рецидива эндометриоза и/или болей, что свидетельствовало о рецидиве заболевания. Для метаанализа отобраны исследования, в которых отмечено применение препарата Зафрилл. Протокол исследования зарегистрирован онлайн в Международном проспективном реестре систематических обзоров (CRD3034892022).

Результаты. На основании проанализированных результатов опубликованных ранее исследований выявлено, что эффективность препарата Зафрилл значительно превосходила эффективность плацебо и (в некоторых исследованиях) была аналогична эффективности агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в снижении выраженности и частоты болей и рецидивов после операций по поводу инфильтративного эндометриоза и эндометриоза. Взвешенная средняя разность при 95% доверительном интервале составила 1,20 для снижения выраженности болевого синдрома и 1,17 – для снижения числа клинических и морфологических рецидивов при эндометриозах и инфильтративном эндометриозе. Выраженность эффекта для факта наступления спонтанной беременности после операции и/или монотерапии эндометриоза препаратом Зафрилл составила 0,9 (относительный риск при 95% доверительном интервале).

Заключение. Наше исследование показало, что во многих медицинских центрах, где по поводу эндометриоза применялся препарат Зафрилл как вместе с хирургическим лечением, так и без операционного этапа, достигнуто клиническое улучшение не только в снижении выраженности клинических проявлений, но и достоверном уменьшении частоты рецидивов заболевания. Уменьшение диаметра эндометриоза на фоне консервативной терапии препаратом Зафрилл без операции в исследовании R. Malik и соавт. наглядно показывает возможности современных гормональных препаратов и сужает показания для хирургического лечения, позволяя сохранять овариальный резерв наряду с улучшением качества жизни пациенток. Очевидно, что диеногест (Зафрилл) также зарекомендовал себя как эффективное средство лечения болевого синдрома и профилактики рецидивов боли после проведенного хирургического лечения эндометриоза.

Ключевые слова: диеногест, эндометриоз, гормональная терапия, тазовая боль, эффективность терапии диеногестом

Для цитирования: Рухляда Н.Н., Дудова К.А. Эффективность диеногеста (препарата Зафрилл) в лечении эндометриоза: обзор литературы с применением инструментов метаанализа. Гинекология. 2025;27(1):37–43. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203127

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Различные формы эндометриозной болезни встречаются у 7–10% женщин репродуктивного возраста и являются важным фактором снижения фертильности и качества жизни. Синдром тазовых болей и его клинические варианты (дисхезия, диспареуния и др.) беспокоят 35–41% пациенток с эндометриозом, тогда как при глубокой инфильтративной форме заболевания эти цифры достигают 70–80% [1, 2]. Диеногест – широко применяемый гестагенный препарат для этиопатогенетического лечения эндометриоза, его клинических проявлений.

Диеногест (препарат Зафрилл производства компании «Гедон Рихтер») – прогестин 4-го поколения, который зарегистрирован для лечения эндометриоза и обладает слабыми андрогенными, глюко- и минералокортикоидными

свойствами. В настоящее время опубликовано только несколько контролируемых исследований, оценивающих эффективность препарата Зафрилл по сравнению с плацебо или другими видами лечения у пациенток с эндометриозом. Применение статистических инструментов метаанализа позволяет оценить как выраженность эффекта этого препарата в изменении характера боли, снижении частоты рецидивов, так и профиль побочных эффектов.

Цель исследования – провести метаанализ доступных в литературе результатов лечения болевого синдрома при эндометриозе препаратом диеногест (Зафрилл).

Материалы и методы

Источники данных для метаанализа включают публикации, размещенные в базе данных PubMed в период с 1997 по фев-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рухляда Николай Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, рук. отд. гинекологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: nickolasr@mail.ru

Дудова Кристина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, врач отд-ния гинекологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»

✉ **Nikolai N. Rukhliada** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Janelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Aid. E-mail: nickolasr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3548-0468

Kristina A. Dudova – Assistant, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Janelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Aid. ORCID: 0000-0002-4821-1662

Efficacy of dienogest (Zafrilla) in the treatment of endometriosis: A literature review using meta-analysis tools

Nikolai N. Rukhliada^{✉1,2}, Kristina A. Dudova^{1,2}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Janelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Aid, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Various forms of endometrioid disease affect 7–10% of women of reproductive age and are an important factor in reducing fertility and quality of life. The basis of modern comprehensive therapy is surgery and hormonal agents.

Aim. To conduct a meta-analysis of the literature on using dienogest (Zafrilla) for treating pain in endometriosis.

Materials and methods. The review and meta-analysis were conducted according to the guidelines of the Cochrane Society and in compliance with the recommendations for systematic reviews and meta-analyses. Data sources for the meta-analysis include publications in the PubMed database between 1997 and February 2024 and relevant research articles in Russian mentioning Zafrilla. Keywords such as "dienogest," "endometriosis surgery," "endometriosis treatment," and "endometriosis" were used to identify relevant studies. The main criterion for the primary assessment was pain relief; the additional one was endometrioma and/or pain recurrence, which indicated a disease relapse. For the meta-analysis, studies mentioning Zafrilla were selected. The study protocol is registered online in the International Prospective Registry of Systematic Reviews (CRD3034892022).

Results. Based on the analyzed results of previously published studies, it was found that Zafrilla's effectiveness significantly exceeded placebo and (in some studies) was similar to that of the gonadotropin-releasing hormone agonist in reducing the severity and frequency of pain and relapse after surgery for infiltrative endometriosis and endometriomas. The weighted mean difference with the 95% confidence interval was 1.20 in reducing the pain severity and 1.17 in reducing the number of clinical and morphological relapses in endometriomas and infiltrative endometriosis. The magnitude of the effect for spontaneous pregnancy after surgery and/or endometriosis monotherapy with Zafrilla was 0.9 (relative risk with 95% confidence interval).

Conclusion. Our study showed that in many medical institutions where Zafrilla was used for endometriosis both alone and with surgery, clinical improvement was achieved in improving clinical manifestations and significantly reducing the disease recurrence rate. The reduction in endometrioma diameters during non-surgical therapy with Zafrilla without surgery in the study by R. Malik et al. shows the possibilities of modern hormonal drugs and narrows the indications for surgery, allowing the preservation of ovarian reserve along with improving patients' quality of life. Dienogest (Zafrilla) was proven to be effective in pain treatment and prevention of pain recurrence after surgical treatment of endometriosis.

Keywords: dienogest, endometriosis, hormone therapy, pelvic pain, efficacy of dienogest therapy

For citation: Rukhliada NN, Dudova KA. Efficacy of dienogest (Zafrilla) in the treatment of endometriosis: A literature review using meta-analysis tools. Gynecology. 2025;27(1):37–43. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203127

раль 2024 г. (<https://www.nlm.nih.gov>), а также статьи в российских журналах, в которых отражены результаты исследований по указанной тематике с упоминанием препарата Зафриллы.

Систематический обзор и метаанализ проводили в соответствии с рекомендациями Кокрановского общества и с соблюдением рекомендаций для систематических обзоров и метаанализов [3]. Для идентификации соответствующих исследований использовали такие ключевые слова, как «диеногест», «хирургия эндометриоза», «лечение эндометриоза» и «эндометриоз». Основным критерием первичной оценки было устранение болевого синдрома, вторичным – определение развития рецидива эндометриоза и/или болей, что свидетельствовало о рецидиве заболевания. Для метаанализа отобраны исследования, в которых отмечено применение препарата Зафриллы («Гедеон Рихтер»). Протокол исследования зарегистрирован онлайн в Международном проспективном реестре систематических обзоров (CRD3034892022). Рассматриваемые статьи представляли собой рандомизированные клинические исследования, про- или ретроспективные контролируемые исследования, оценивающие эффект препарата Зафриллы по сравнению с плацебо/отсутствием терапии, для предотвращения рецидива эндометриоза и его клинических проявлений после операции (рис. 1).

Данные были объединены с использованием программного обеспечения RevMap (Review Manager версии 5.4; Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания). Дихотомические результаты каждого исследования выражались в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Непрерывные результаты выражались как стандартизированная средняя разность (SMD – standart mean

difference) и взвешенная средняя разность (WMD – weighted mean difference). Неоднородность в логарифме RR оценивается как $i^2=0$ (по Higgins и Thompson, 2002 г.) – какую часть в общей изменчивости в виде оценок размера эффекта можно отнести к неоднородности среди истинных значений эффектов ($i^2=0$ означает $i^2=0\%$).

Результаты

В своей работе М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский и соавт. [4] анализируют результаты исследования, включавшего 104 пациентки после перенесенной операции по поводу эндометриоза, 82 из которых получали 2 мг диеногеста (Зафриллы), а у 22 пациенток (контрольная группа) постоперационная гормональная терапия не проводилась. Частота рецидивов в контрольной группе оказалась достоверно выше (в 18,6 раза), чем в экспериментальной (1 пациентка из 82 против 5 пациенток из 22). Улучшение алгологических показателей по данным числовой рейтинговой шкалы боли (Numeric Rating Scale – NRS) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 3 мес терапии – в 2,5 раза ($p < 0,001$), а к 6-му месяцу – в 5 раз от исходных значений ($p < 0,001$), в то время как у пациенток контрольной группы зарегистрировано ухудшение данных показателей. Авторы также приводят для сравнения опубликованные данные А. Zakhari и соавт. (2020): в ходе использования диеногеста вероятность рецидива у пациенток с предшествующим хирургическим вмешательством по поводу эндометриоза кист яичников достоверно снижалась (ОШ 1,96, 95% ДИ 0,531,38; $p < 0,001$) [5].

В другом исследовании участвовали 126 пациенток с тазовой болью после перенесенной операции по поводу эндометриоза, принимавших ежедневно диеногест (Зафриллы) в дозе

Рис. 1. Блок-схема PRISMA для идентификации и включения/исключения исследования.**Fig. 1. PRISMA study flowchart for studies identification and inclusion/exclusion.**

2 мг на протяжении 24 нед. Общая когорта была разделена на 3 основные группы: 1-ю (n=41) составили пациентки со значением 10–40 мм по ВАШ, 2-ю (n=43) – с оценкой 41–70 мм, а 3-ю – пациентки со значением по ВАШ >71 мм. В результате у пациенток всех 3 групп выявлена четкая позитивная тенденция в снижении алгологических показателей. Так, у пациенток первых 2 групп показатели болевого синдрома уже через 3 мес лечения снизились в 1,6 раза, а через 6 мес достигнуто полное купирование боли. У пациенток 3-й группы через 3 мес терапии интенсивность болевого синдрома снизилась в 2 раза, а через 6 мес – в 3 раза по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$) [6].

Н.М. Подзолкова и соавт. (2022 г.) проанализировали статус 39 женщин с болевым синдромом после оперативного лечения инфильтративного эндометриоза [7]. Через 3 мес в группе получавших диеногест (n=21) отмечено более значительное снижение болевого синдрома – $5,4\pm 1,1$ балла против

$6,9\pm 1,3$ балла в группе женщин без гормональной терапии (n=18; $p\leq 0,05$). В основной группе к 6-му месяцу терапии диеногестом достигнуто практически полное купирование боли – $1,6\pm 0,8$ балла, тогда как в группе сравнения средний показатель составил $3,7\pm 1,1$ балла ($p\leq 0,05$), что относится к уровню умеренной боли. При сравнении с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) диеногест в равной степени уменьшал боль в области таза, но обеспечивал более высокое качество жизни пациенток и профиль безопасности лечения по результатам 6-месячного курса самостоятельной терапии.

В исследовании И.В. Кузнецовой и соавт. (2022 г.) приняли участие 79 пациенток с эндометриозом, верифицированным по результатам лапароскопии, из которых 41 женщина получала диеногест, а 38 не назначали гормональную терапию (группа контроля) [8]. Применение препарата Зафрилл существенно уменьшало жалобы на нециклическую тазовую боль, дисменорею и диспареунию по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Снижение частоты и интенсивности болевых ощущений отметили 39/41 (95,1%) пациенток после 6 мес терапии диеногестом и 27/38 (71,1%) женщин контрольной группы. Значимое уменьшение доли женщин с жалобами на тазовую боль выявлено по всем видам симптомов в группе, принимавшей диеногест ($p<0,001$). В контрольной группе наблюдалось недостоверное снижение этого показателя, в результате при сравнении межгрупповых различий авторы обнаружили существенно меньшее количество женщин с сохранением выраженности боли после окончания терапии диеногестом ($p<0,001$). Среднее снижение уровня интенсивности всех видов болевых симптомов по ВАШ составило $45,6$ (24,8) мм: от $75,0$ (32,1) до $29,4$ (10,0) мм ($p<0,001$) – в основной группе и $40,7$ (27,6) мм: от $73,8$ (42,0) до $33,1$ (19,0) мм ($p<0,001$) – в группе контроля через 6 мес наблюдения. Следует заметить, что у женщин с интенсивностью боли по ВАШ >40 мм улучшение наступало в 42/45 (93,3%) наблюдений, в то время как пациентки со слабой тазовой болью (≤ 40 мм) испытывали облегчение реже – в 24/34 (70,6%) случаев. У 24/79 (30,4%) женщин диагностированы эндометриомы яичников, не требовавшие хирургического лечения. Диеногест получали 16 пациенток с эндометриомами. Через 6 мес терапии средний объем эндометриом в группе значимо снизился – на 41%: от $112,6$ (161,3) до $65,5$ (95,7) см^3 ($p=0,005$) и не изменился в группе контроля (рис. 2).

В обзоре L. Muzii и соавт. [9], в который вошли 1024 пациентки после оперативного лечения по поводу эндометриоза (311 применяли после операции диеногест и 713 – плацебо),

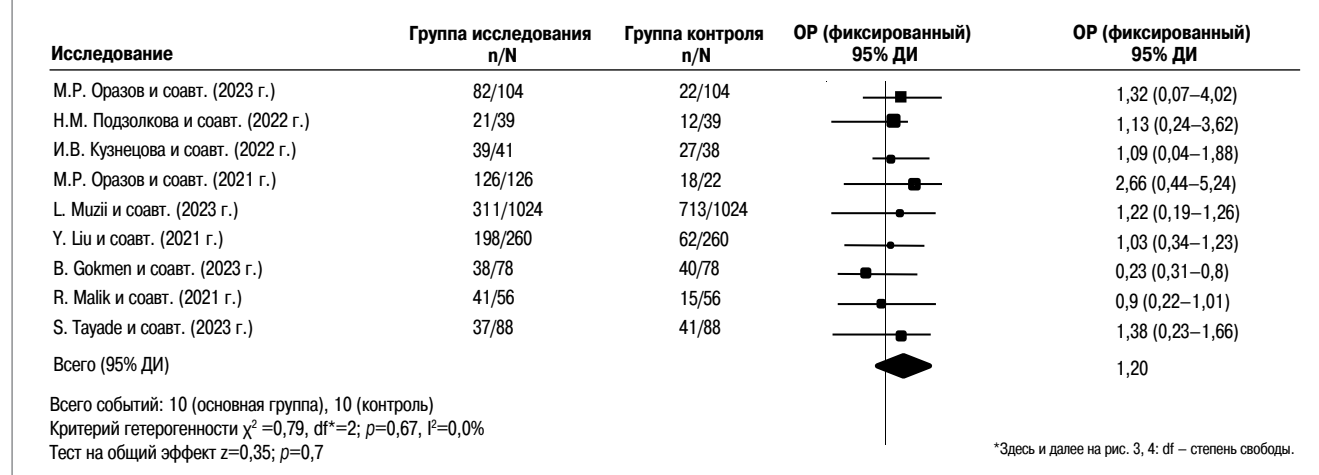
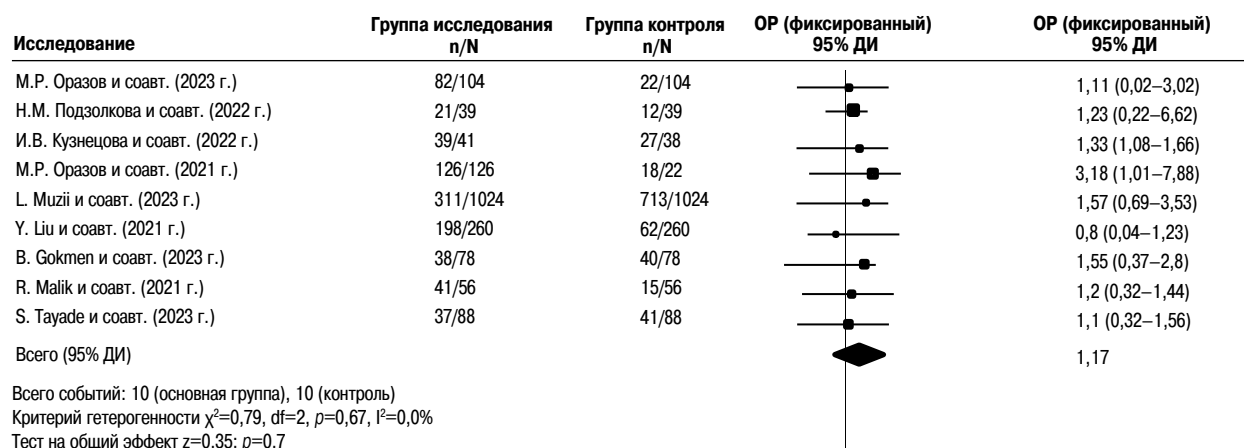
Рис. 2. Форест-график динамики уменьшения болевого синдрома на фоне терапии препаратом Зафрилл.**Fig. 2. Forest plot of pain reduction during therapy with Zafirla.**

Рис. 3. Метаанализ с бинарными результатами: есть рецидив/нет рецидива или есть уменьшение размера эндометриом/нет уменьшения размера эндометриом на фоне приема препарата Зафрилл.**Fig. 3. Meta-analysis with binary results: recurrence/no recurrence or decrease in endometrioma size/no decrease in endometrioma size during therapy with Zafrilla.**

оценивали частоту рецидивов эндометриом в течение периода наблюдения от 24 до 60 мес. Препарат значительно снижал частоту рецидивов эндометриом по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Объединенное расчетное отношение шансов (ОШ) составило 0,14 (95% ДИ 0,07–0,26; $p<0,0001$). Гетерогенность для этого сравнения составила I^2 0% (95% ДИ 0–79,2%). Так, 140 пациенток (70 в группе диеногеста и 70 – в группе плацебо) оценивали изменения тазовой боли через 6 мес. Гетерогенность сравнения группы пациенток, принимавших диеногест, и группы плацебо составила I^2 98% (95% ДИ 95,3–99,1). SMD боли на исходном уровне по сравнению с 6 мес, зарегистрированная по 10-балльной шкале, составила 2,78 (95% ДИ 6,69–1,12; $p=0,16$). Гетерогенность сравнения этих групп составила I^2 84% (95% ДИ 96,7–98,8%); рис. 2.

Систематический обзор Y. Liu и соавт. [10] включал 11 исследований с 2 рандомизированными контролируемые исследованиями, в которых сравнивались 198 пациенток, и 9 когортных исследований, в которые вошли 1323 пациентки. В 9 исследованиях по сравнению с другими вариантами лечения (ОТ) или отсутствием лечения (НТ) поддерживающая терапия диеногестом значительно снижала частоту рецидивов заболевания у пациенток с эндометриозом после хирургического вмешательства (НТ: ОШ 0,14, 95% ДИ 0,07–0,26; $p<0,001$; ОТ: ОШ 0,46, 95% ДИ 0,24–0,86; $p=0,015$). В 4 исследованиях поддерживающая терапия диеногестом значительно снизила показатели ВАШ через 3 мес после операции по сравнению с отсутствием гормональной терапии (SMD -0,64, 95% ДИ -1,16–-0,12; $p=0,015$). Однако существенных различий между поддерживающим лечением диеногестом и другими видами терапии не наблюдалось (SMD -0,38, 95% ДИ -0,08–0,84; $p=0,103$). В 6 исследованиях поддерживающая терапия диеногестом снизила показатели ВАШ через 12 мес после операции по сравнению с другими видами терапии и отсутствием гормонального лечения (ОТ: SMD -0,47, 95% ДИ -0,7–-0,23; $p<0,001$; НТ: SMD -1,59, 95% ДИ -2,88–-0,31; $p<0,001$). В 3 исследованиях поддерживающее лечение диеногестом по сравнению с отсутствием гормональной терапии привело к более высокой частоте наступления беременности у пациенток с эндометриозом после консервативного хирургического вмешательства (ОШ 4,05, 95% ДИ 1,37–11,98; $p=0,012$). Однако статистически значимой разницы между применением диеногеста и другими

видами терапии не выявлено (ОШ 1,55, 95% ДИ 0,85–2,82; $p=0,155$). Не наблюдалось существенных различий в удовлетворенности пациентов результатами лечения в отличие от других видов гормонального лечения (ОТ: ОШ 0,50, 95% ДИ 1,14–9,98; $p=0,605$) и уровней углеводного антигена СА-125 (ОТ: SMD -0,10, 95% ДИ -0,54–0,35; $p=0,667$; НТ: SMD -0,09, 95% ДИ -0,43–0,26; $p=0,624$); рис. 3.

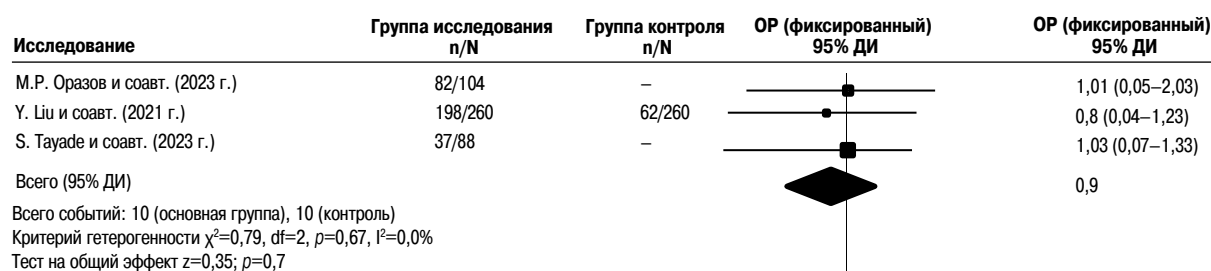
В исследовании B. Gokmen и соавт. [11] оценили эффективность применения диеногеста у 76 пациенток с эндометриомами, установленными по данным трансвагинального ультразвукового исследования. Средний размер эндометриомы до начала лечения диеногестом составлял $44,0\pm 13$ мм. Средние размеры оценены через 3 и 6 мес наблюдения и составили $39,5\pm 15$ и $34,4\pm 18$ мм соответственно. Уменьшение среднего размера на 4,3 мм (10%) обнаружено за первые 3 мес лечения препаратом Зафрилл. Это снижение составило 9,4 мм (21,4%) за 6 мес периода лечения ($p<0,01$). У 10 из 64 пациенток эндометриомы исчезли через 6 мес лечения. Средний балл дисменореи по ВАШ при первичной оценке составил $6,9\pm 2,6$. Через 3 мес это значение снизилось до $4,3\pm 2,8$, а через 6 мес рассчитано его дальнейшее снижение $3,8\pm 2,7$ ($p<0,01$). Снижение среднего балла по ВАШ наблюдалось на 37,6% через 3 мес лечения и на 44,9% – через 6 мес ($p=0,38$). При первичной оценке средний балл диспареунии по ВАШ был рассчитан как $5,2\pm 3,8$. При оценке через 3 мес средний балл составил $4,0\pm 3,2$, а при оценке через 6 мес средний балл составил $3,7\pm 3,1$. Снижение за первые 3 мес составило 23,07%, а за 6 мес лечения – 28,8% ($p<0,01$). Разница между периодами наблюдения через 3 и 6 мес была незначительной (7,5%; $p=0,12$).

S. Tayade и соавт. [12] изучили эффективность применения диеногеста у 63 пациенток с эндометриомами, диагностированными по данным трансвагинального ультразвукового исследования. Средний процент уменьшения объема эндометриом через 6 мес составил 66,71% ($p<0,001$) от среднего объема 24,82 мл (средний максимальный диаметр – 38 мм) до среднего объема 8,27 мл (средний максимальный диаметр – 24 мм). Среднее уменьшение объема эндометриом через 12 мес составило 76,19% ($p<0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Через 6 мес болевые симптомы, связанные с эндометриозом, уменьшились на 74,05% при дисменорее ($p<0,009$), на 42,71% – при диспареунии ($p<0,001$) и на 48,91% – при хронической тазовой боли ($p<0,001$) по сравнению с ис-

ходным значением. Через 12 мес уменьшились по сравнению с исходным значением боли, связанные: с дисменореей – на 96,55% ($p<0,001$), диспареунией – на 51,93% ($p<0,01$), хронической тазовой болью – на 59,96% ($p<0,001$; см. рис. 2–4).

В исследование J. Lee и соавт. [13] вошли 255 пациенток с эндометриозом, диагностированным лапароскопически. Частота рецидивов эндометриоза у пациенток, получавших диеногест, составила 2 на 100 женщин в течение среднего периода наблюдения 29 мес (95% ДИ 1,43–3,11). Это отличалось от частоты рецидивов, которая составляла 29 на 100 женщин, не применяющих гормональную терапию, в течение среднего периода наблюдения 36 мес (95% ДИ 25,66–31,74). Вероятность рецидива была значительно снижена при послеоперационном назначении диеногеста (ОШ 1,96, 95% ДИ -2,53–1,38; $p<0,001$). У пациенток, получавших диеногест, отмечено уменьшение применения обезболивающих нестероидных противовоспалительных препаратов в среднем с 1,5 таблеток (ибупрофен 200 мг) в начале исследования до 0,5 на 24-й неделе терапии. Женщины в группе с плацебо сообщили о небольшом увеличении использования обезболивающих препаратов: в среднем с 1,7 до 1,9. При анализе результатов лечения 198 пациенток с лапароскопически подтвержденным эндометриозом среднее снижение оценки боли по ВАШ от исходного уровня до 12-й недели в полной аналитической выборке составило 27,4 мм для группы диеногеста и 15,1 мм – для группы плацебо. Это дало значительную разницу в баллах по ВАШ: 12,3 мм в пользу диеногеста. В 2-недельном плацебо-контролируемом исследовании проведено открытое расширенное исследование для оценки долгосрочной эффективности и безопасности диеногеста.

R. Malik и соавт. [14] провели исследование с участием 56 пациенток, 2 из которых проведена лапароскопия по поводу эндометриоза. Уменьшение размера эндометриодной кисты ($>50\%$) наблюдалось у 3 (5,3%) пациенток в конце 1-го месяца применения диеногеста. Среднее уменьшение размера эндометриомы при приеме диеногеста составило с 3,1 до 2,6 см и 2,4 см через 1 и 3 мес соответственно ($p<0,0001$). После 3 мес приема диеногеста у 7 (12,5%) пациенток из 56 отмечалось значительное уменьшение размеров кист ($>50\%$), у 24 (42,8%) больных не наблюдалось уменьшения размеров кисты, у 25 (44,64%) уменьшение размеров кисты составило менее 50%, у 5 (8,9%) зафиксировано полное исчезновение эндометриом (все размером <4 см). Из 56 пациенток 38 (67,8%) сообщили об облегчении боли в течение 2–5 дней после начала приема диеногеста. У 10 (17,8%) пациенток боли купированы в течение 6–10 дней, а у 8 (14,2%) – через 10 дней. Через 1 мес лечения диеногестом у 41 (73,2%) женщины наблюдалось значительное уменьшение боли ($>30\%$). Среднее снижение боли по NRS с момента включения в исследование до 1 мес составило от 7,4 до 4,3 ($p<0,0001$). Из 41 (73%) пациентки из всех имевших сильную боль при включении в исследование только у 1 (1,79%) осталась сильная боль в конце 1-го месяца приема диеногеста, уменьшение боли у нее составило 22,3%. У 41 (73%) женщины наблюдалось значительное ($>30\%$) уменьшение боли. Среднее снижение боли по числовой шкале боли составило от 7,3 до 4,29 ($p\sim 0,0001$) в конце 3-го месяца приема диеногеста. Из 56 пациенток только у 1 (1,79%) осталась сильная боль, у 42 (75%) – умеренная и у 13 (23,2%) – легкая боль по NRS к концу 3-го месяца приема диеногеста (см. рис. 4).

Рис. 4. Форест-график частоты наступления беременностей на фоне терапии препаратом Зафрилл.**Fig. 4. Forest plot of pregnancy rate during therapy with Zafrilla.**

Результаты

Настоящий метаанализ суммирует доказательства высокой эффективности препарата Зафрилл как при изолированной фармакотерапии эндометриоза, так и в качестве адъювантного компонента хирургического лечения заболевания. Результаты, полученные при анализе опубликованных ранее исследований, показывают, что эффективность препарата Зафрилл значительно превосходила плацебо и (в некоторых исследованиях) была аналогична aGnRH в снижении выраженности и частоты болей и рецидивов после операций по поводу инфильтративного эндометриоза и эндометриом. Взвешенная средняя разность при 95% ДИ составила 1,20 для снижения выраженности болевого синдрома и 1,17 – для снижения числа клинических и морфологических рецидивов при эндометриомах и инфильтративном эндометриозе. Выраженность эффекта для факта наступления спонтанной беременности после операции и/или монотерапии эндометриоза препаратом Зафрилл составила 0,9 (ОР при 95% ДИ).

Обсуждение

В нашем аналитическом исследовании выявлена более высокая частота рецидивов у пациенток, получавших послеоперационную циклическую контрацепцию, по сравнению с пациентками, принимавшими диеногест (Зафрилл). Более того, по результатам анализа вторичных исходов отмечена тенденция к уменьшению боли в течение 6 мес ($n=1709$; взвешенная средняя разность WMD 1,17; 95% ДИ 0,6–1,546) у пациенток, принимавших диеногест, по сравнению с группами плацебо или без терапии. На такой результат могло повлиять наличие в литературе ряда крупных и относительно гомогенных исследований. Интересно, что все упомянутые нами авторы сообщали о значительно более высоком уменьшении боли после использования препарата Зафрилл по сравнению с плацебо или отсутствием терапии ($4,23 \pm 2,45$ по сравнению с отсутствием терапии $2,09 \pm 0,98$; $p < 0,05$). Настоящий анализ, однако, имеет некоторые ограничения. Во-первых, рандомизированные исследования немногочисленны и в некоторых случаях имеют низкое качество выборки и числа наблюдений. Во-вторых, определения рецидива и последующего наблюдения неоднородны, а анализ как рандомизированных, так и нерандомизированных исследований может привести к систематической ошибке отбора и информации [15]. В-третьих, результаты настоящего метаанализа применимы только к пациенткам, перенесшим хирургическое лечение эндометриом, и не могут быть обобщены и экстраполированы на другие морфологические формы заболевания, в том числе и аденомиоз. Наконец, дополнительным потенциальным ограничением является уровень гетерогенности, который часто остается неуточненным в небольших метаанализах, что приводит к неточным объединенным оценкам.

Заключение

Применение инструментов метаанализа для обобщения результатов многоцентровых исследований открыло новую эпоху в интерпретации результатов лечения и сравнения эффективности различных препаратов, методов и подходов. Именно многоцентровые исследования легли в основу концепции доказательной медицины, а появление таких систематизирующих инструментов, как, например, Cochrane Library, дало возможность сравнивать результаты лечения в различных клинических центрах даже при разных дизайнах исследований.

Использование гестагенов в терапии эндометриоза имеет длительную историю, в российской практике берущую начало в первых работах профессора В.П. Басакова («Клиника и лечение эндометриоза», 1979 г.). Разработка новых препаратов этой фармакологической группы идет по пути улучшения эффективности и снижения числа побочных эффектов. Вследствие этого диеногест (Зафрилл), повторяя все традиционные эффекты гестагенов, достойно занял лидирующую позицию в протоколах лечения эндометриоза. Наше исследование показало, что во многих случаях применения препарата Зафрилл как вместе с хирургическим лечением эндометриоза, так и без операционного этапа достигнуто клиническое улучшение не только в снижении выраженности клинических проявлений, но и достоверном уменьшении частоты рецидивов заболевания. Уменьшение диаметра эндометриом на фоне консервативной терапии препаратом Зафрилл без операции в исследовании R. Malik и соавт. наглядно показывает возможности современных гормональных препаратов и сужает показания для хирургического вмешательства, позволяя сохранять овариальный резерв наряду с улучшением качества жизни пациенток. Очевидно, что диеногест (Зафрилл) также зарекомендовал себя как эффективное средство лечения болевого синдрома и профилактики рецидивов боли после проведенного хирургического лечения эндометриоза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Оразов М.Р., Радзинский Е.В., Долгов Е.Д., Абрамашвили Ю.Г. Патогенез и патогенетические опции в менеджменте эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(1):92-104 [Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED, Abramashvili YuG. Pathogenesis and pathogenetic options in endometriosis management. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(1):92-104 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2023-1-92-104
2. Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И., и др. Целевая терапия тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. Оценка качества жизни и сексуальной функции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):148-54 [Rukhlyada NN, Krylov KYu, Biryukova EI, et al. Targeted therapy for pelvic pain associated with endometriosis. Assessment of quality of life and sexual function. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(6):148-54 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-6-148-154
3. Корнеев А.А. Визуализация результатов метаанализа клинических исследований. *Российская отоларингология*. 2019;18(1):8-15 [Korneev AA. Visualization of the results of a meta-analysis of clinical studies. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(1):8-15 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-1-8-15
4. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е., Таирова М.Б. Эффективность профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(3):53-62 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE, Tairova MB. Effectiveness of medical therapy for preventing ovarian endometriosis recurrence after surgical treatment. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(3):53-62. DOI:10.20953/1726-1678-2022-3-53-62 (in Russian)].
5. Zakhari A, Edwards D, Ryu M, et al. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(7):1503-10. DOI:10.1016/j.jmig.2020.05.007
6. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. *Гинекология*. 2021;23(4):314-23 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. *Gynecology*. 2021;23(4):314-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.4.201097
7. Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Глазкова О.Л., и др. Эффективность комбинированного лечения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(5):105-12 [Podzolkova NM, Fadeev IE, Glazkova OL, et al. Efficacy of combination therapy in patients with deep infiltrating endometriosis. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(5):105-12 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2022-5-105-112
8. Кузнецова И.В., Землина Н.С. Эндометриоз у женщин старшего репродуктивного возраста. *Женская клиника*. 2022;2:10-8 [Kuznetsova IV, Zemlina NS. Endometriosis in women of older reproductive age. *Women's Clinic*. 2022;2:10-8 (in Russian)].
9. Muzii L, Di Tucc Ci, Galati G, et al. the efficacy of dienogest in reducing disease and pain. Recurrence after endometriosis surgery: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci*. 2023;30(11):3135-43. DOI:10.1007/s43032-023-01266-0
10. Liu Y, Gong H, Gou J, et al. Dienogest as a maintenance treatment for endometriosis following surgery: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:652505. DOI:10.3389/fmed.2021.652505
11. Gokmen BS, Topbas Selcuki NE, Aydin A, et al. Effects of dienogest therapy on endometriosis-related dysmenorrhea, dyspareunia, and endometrioma size. *Cureus*. 2023;15(1):e34162. DOI:10.7759/cureus.34162
12. Tayade S, Rai S, Pai H, et al. Efficacy of dienogest in adolescent endometriosis: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(3):e36729. DOI:10.7759/cureus.36729
13. Lee J, Ji Park H, Kyong Wook Yi. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med*. 2023;50(4):223-6. DOI:10.5653/term.2023.06128
14. Malik R, Kaur Mann M. Role of dienogest in endometriosis in young women. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(5):522-9. DOI:10.1007/s13224-021-01483-0
15. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. In: Cooper H, Hedges LV, Valentine JC. (eds.) *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. New York: Russell Sage Foundation, 2009.

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU