

Золадекс
 ПЕРЕЗАВАНТАЖЕННЯ гозерелін
 НЕОБХІДНЕ!



ЗОЛАДЕКС – ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ТЕРАПІЇ ДОБРОЯКІСНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ДЛЯ ПОВНОЦІННОГО ЖИТТЯ ЖІНКИ¹⁻⁴



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX[®]) 3,6 мг. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609. Реєстраційне посвідчення № UA/4236/01/01; 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX[®]) 10,8 мг. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609. Реєстраційне посвідчення № UA/4236/01/02; 3. В. О. Потапов. Міома матки у жінок із репродуктивними планами: досягнення максимальної ефективності терапії. Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія, 2021; 3 (44), 19-20. 4. А. В. Бойчук. Ендометріоз: сучасні гайдаїтки та практичний досвід лікування. Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія, 2020; 5 (41), 13-14.

Коротка інформація що до медичного застосування препарату ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX)
Склад: Золадекс 3,6 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 3,6 мг гозереліну-основи. Золадекс 10,8 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 10,8 мг гозереліну-основи. Фармакологічні властивості. Золадекс (D-Ser (But)6Azgylu10LГ-РГ) є синтетичним аналогом природного лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону (ЛГ-РГ). При постійному застосуванні Золадекс пригнічує виділення гіпофізом лютеїнізуючого гормону, що призводить до зниження сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. **Показання до застосування.** Золадекс 3,6 мг. Рак передміхурової залози. Лікування раку передміхурової залози у таких випадках: – лікування метастатичного раку передміхурової залози – застосування Золадексу сприятливо впливало на виживаність, подібно до ефекту хірургічної кастрації; – лікування місцеворозповсюдженого раку простати як альтернатива хірургічній кастрації – застосування Золадексу сприятливо впливало на виживаність, подібно до ефекту застосування антиандрогену; – як ад'ювантна терапія до променевої терапії у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози високого ризику або місцеворозповсюдженим раком передміхурової залози – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби; – як ад'ювантна терапія до радикальної простатектомії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком простати та високим ризиком прогресування захворювання – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби. Рак молочної залози. Лікування поширеного раку молочної залози, чутливого до гормонального впливу, у жінок у період перед- та перименопаузи. В якості альтернативи хіміотерапії в рамках стандартного лікування жінок у період перед/перименопаузи із естроген-рецептор (ER) позитивним раннім раком молочної залози. Ендометріоз. Полегшує симптоми, включаючи біль, зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень. Потоншення ендометрія. Для попереднього потоншення ендометрія перед його абляцією або резекцією. Фіброми матки. У поєднанні з терапією препаратами заліза для поліпшення гематологічного статусу хворих на анемію із фібромами перед хірургічною операцією. При екстракорпоральному заплідненні. Десенсибілізація гіпофіза при підготовці до стимуляції суперовуляції. **Золадекс 10,8 мг.** Рак передміхурової залози. Терапія раку простати, при якому можливий гормональний вплив. Ендометріоз. Терапія ендометріозу, включаючи полегшення симптомів, таких як біль, та зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень. Фіброми матки. Терапія фіброїдів, включаючи зменшення ушкоджень, покращення гематологічного стану та полегшення таких симптомів, як біль. Як допоміжний засіб при хірургічному втручанні з метою полегшення операційної техніки і зменшення втрат крові при операції. Рак молочної залози у жінок у період перименопаузи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до гозереліну ацетату або до будь-якої з допоміжних речовин. Період вагітності або годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, про які повідомлялося під час терапії Золадексом дуже часто (≥ 1/10 пацієнтів), є зменшення лібідю, припливи, гіпергідроз, акне (у жінок), еректильна дисфункція, вульвовагінальна сухість, збільшення грудей (у жінок) та реакції у місці введення. **Спосіб застосування та дози.** Золадекс 3,6 мг. Одну капсулу препарату Золадекс 3,6 мг вводять підшкірно у передню черевну стіну кожні 28 днів. Золадекс 10,8 мг. 1 капсулу (10,8 мг) лікарського засобу Золадекс вводять підшкірно в передню черевну стіну кожні 12 тижнів. Більш детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Застосування агоністів ЛГ-РГ може призводити до зниження мінеральної щільності кісток. Попередні дані свідчать, що застосування у чоловіків бісфосфонатів на додачу до агоністів ЛГ-РГ може зменшувати втрату мінералів кісток. Існуючі дані свідчать, що у більшості жінок щільність кісток відновлюється після припинення застосування препарату. Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 1 капсулі у шприц-апликаторі із захисним механізмом; по 1 шприцу в конверті з прикріпленим пралосцем-анотцією з вологопоглинаючою капсулою; по 1 конверту в картонній коробці. **Ця інформація для лікарів.** Призначено тільки для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії Астразенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибірть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибірть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). **Україне-MedInfo@astrazeneca.com.** Реєстраційне посвідчення Золадекс 3,6 мг UA/4236/01/01; термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.07.2020. Реєстраційне посвідчення Золадекс 10,8 мг UA/4236/01/02; термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.07.2020. Текст складено згідно з Інструкціями для медичного застосування, затвердженими Наказом МОЗ України №1609 від 15.07.2020 та змінними затвердженнями Наказом МОЗ України №1982 від 03.11.2022. ЗОЛАДЕКС — торгова марка, власність компанії Астразенка. © Астразенка 2006–2023. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Астразенка Україна»: 01033, м. Київ, вул. СімТ Прахових, 54, 5-й поверх, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

Ендометріоз: як розпізнати «маски» хвороби та обрати правильну тактику лікування

Ендометріоз — дисгормональне захворювання з доброякісним вогнищевим розростанням тканини, подібної за структурою до тканини ендометрія, за межі порожнини матки, яке супроводжується больовим синдромом, безпліддям та іншими ускладненнями. Діагностика та лікування ендометріозу часто є утрудненими через різноманітність клінічних проявів та індивідуальні особливості пацієнок. У рамках Української фахової школи з гінекологічної та репродуктивної ендокринології (USGRE) за участю Міжнародної асоціації гінекологів-ендокринологів (ISGE) головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», доктор медичних наук, професор **Наталія Феофанівна Захаренко** представила доповідь «Ендометріоз: приховані ознаки хвороби та алгоритм діагностично-лікувальної тактики».

Ключові слова: ендометріоз, тазовий біль, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, прогестагени, комбіновані оральні контрацептиви, гозерелін, Золадекс.



Н.Ф. Захаренко

Для ілюстрації складності діагностики та лікування ендометріозу спікер презентувала клінічний випадок із власної практики, у якому розглянула тактику ведення молодшої жінки з цієї патологією.

Клінічний випадок

Пацієнтка Н., 36 років, госпіталізована в ургентному порядку зі скаргами на біль унизу живота напередодні менструації.

З анамнезу: біль унизу живота турбує часто, особливо посилюється перед і під час менструації. Болісні місячні відмічаються із самого початку їх встановлення (менархе у 12 років). Приймала комбіновані оральні контрацептиви (КОК) із 17 до 27 років, поки не вийшла заміж.

Через 2 роки після пологів була прооперована у зв'язку з болісним утворенням у ділянці післяопераційного рубця. Отримала гістологічний діагноз: «Ендометріоз рубця». Було призначено лікування: приймала КОК протягом року, почувалася добре.

Останні 3 роки турбує постійний біль унизу живота, статеве життя стало практично неможливим. Останні 6 міс досить часто траплялись посткоїтальні кров'яністі виділення. Звернулася до гінеколога у зв'язку зі значним посиленням болю, що став нестерпним й іррадіював у задній прохід.

Об'єктивно: при гінекологічному огляді було виявлено вогнище субепітеліального ендометріозу шийки матки, болючість при пальпації матки та придатків, замуровані склепіння піхви. Ультразвукове дослідження органів малого таза показало ознаки аденоміозу, двобічні ендометріоми яєчників і субепітеліальний ендометріоз шийки матки.

Пацієнтці було проведено ургентне лапароскопічне втручання.

Лапароскопічна картина: адгезіолізис, видалення ендометрію, вогнищ ретроцервікального та субепітеліального ендометріозу, ексцизія ендометріювального вогнища шийки матки.

Представлений клінічний випадок важливий із декількох причин:

- Ілюструє складність і різноманітність проявів ендометріозу. У пацієнтки спостерігалось ураження різних локалізацій: екстрагенітальний ендометріоз (рубця), внутрішній (аденоміоз) та зовнішній генітальний ендометріоз. Це підкреслює необхідність ретельного обстеження й індивідуального підходу до ведення кожної пацієнтки з цим діагнозом.

- Демонструє важливість своєчасної діагностики та адекватного лікування ендометріозу. Пацієнтка страждала від симптомів захворювання протягом тривалого часу (із 17 років), що негативно впливало на якість її життя. Затримка діагностики й лікування могла сприяти прогресуванню захворювання та розвитку ускладнень.

Згідно із сучасними рекомендаціями Європейського товариства з репродукції людини та ембріології (ESHRE, 2022), для лікування ендометріозу можуть застосовуватися різні методи терапії, у тому числі НПЗП, гормональні засоби та хірургічне лікування або їх комбінація (Becker С.М., 2022). Незважаючи на те що НПЗП та хірургічне втручання відіграють важливу роль у лікуванні ендометріозу, гормональна терапія залишається наріжним каменем довгострокового менеджменту цього захворювання. Гормональні препарати мають патогенетичне обґрунтування при ендометріозі, оскільки вони здатні пригнічувати ріст і розвиток ендометріювального вогнища, зменшувати запалення та больовий синдром.

При виборі гормональних препаратів необхідно враховувати побажання та індивідуальні особливості пацієнтки,

профіль побічних ефектів, ефективність і вартість лікарських засобів. КОК і прогестагени розглядаються як препарати першої лінії. Прогестагени доступні у формі пероральних препаратів, внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ) або підшкірного імплантата з етоногестрелом. Агоністи та антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) є ефективними засобами для лікування ендометріозу, але розглядаються як друга лінія терапії через більш виражені побічні ефекти та вплив на мінеральну щільність кісткової тканини.

Ендометріоз є естроген-залежним захворюванням, при якому спостерігаються зміни в регуляції та дії естрогенів на клітинному й молекулярному рівнях. Відомо, що ендометріоз характеризується відносно гіперестрогенією та зниженою чутливістю до прогестерону. Естрогени стимулюють ріст ендометріювального вогнища, запалення та больові відчуття. Домінування естрогенів зумовлено підвищенням локального синтезу та збільшенням активності естрогенних рецепторів в ендометріювальних клітинах. Естрогени підтримують хронічний запальний процес і сприяють проростанню ендометріювальної тканини в очеревину (Vannuccini S., 2022). Враховуючи ключову роль естрогенів у розвитку та прогресуванні ендометріозу, гормональна терапія, спрямована на зниження їх рівня або блокування дії, є патогенетично обґрунтованою. Агоністи та антагоністи ГнРГ викликають стан гіпоестрогенії та пригнічують ріст ендометріювального вогнища (рисунком).

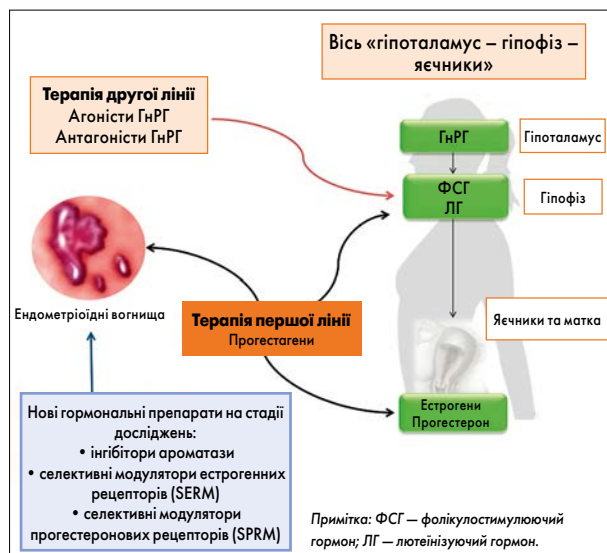


Рис. Гормональні мішені сучасних препаратів для лікування ендометріозу (адаптовано за Vannuccini S., 2022)

Систематичний огляд та метааналіз A. Samy et al. (2021) продемонстрував, що агоністи ГнРГ забезпечують швидший клінічний ефект у зменшенні болю, ніж інші гормональні препарати. Згідно з отриманими даними, ефективність полегшення тазового болю в межах 6 міс від початку лікування: агоністи ГнРГ (відношення шансів [ВШ] 0,75) > ВМС-ЛНГ (ВШ 0,73) > діногест (ВШ 0,65). Результати продемонстрували, що агоністи ГнРГ отримали найвищий рейтинг у лікуванні дисменореї та диспареунії в межах 3 міс (ВШ 1,00 та 0,65 відповідно) і були найбільш ефективними у зменшенні менструального тазового болю в межах 3 міс (Samy A., 2021).

Згідно з рекомендаціями ESHRE (2022), для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, можуть застосовуватися агоністи ГнРГ (сильна рекомендація), антагоністи ГнРГ (слабка рекомендація) та інгібітори ароматази (сильна рекомендація, але з урахуванням побічних ефектів).

У дослідженні, проведеному M. Thabet et al. (2019), було проаналізовано ефективність застосування агоніста ГнРГ гозереліну (Золадекс) у лікуванні ендометріозу післяопераційного рубця. У дослідження було включено 14 пацієнок, які отримували Золадекс у дозі 3,6 мг підшкірно кожні 28 днів протягом 6 місяців. Відповідно до отриманих

результатів, після 6 міс лікування гозереліном спостерігалось статистично значуще зменшення інтенсивності болю за ВАШ із 8,0 (6,0-10,0) до 2,0 (0-8,0) балів ($p=0,001$). Середні розміри солідних уражень зменшилися із $2,17 \pm 0,48$ см до $1,48 \pm 0,47$ см ($p<0,001$), а середні розміри кістозних уражень — із $2,61 \pm 0,76$ см до $1,95 \pm 0,72$ см ($p<0,001$). У 6 (42,9%) пацієнок було досягнуто задовільного клінічного ефекту лише на фоні медикаментозної терапії, що дозволило уникнути хірургічного втручання.

Отримані дані свідчать на користь застосування гозереліну (Золадекс) при лікуванні рубцевого ендометріозу, оскільки препарат ефективно полегшував біль, зменшував розміри кістозних уражень об'ємом $\leq 2,65$ см і гетерогенних уражень об'ємом $\leq 2,05$ см, що дозволяло відкласти хірургічне втручання і мінімізувати обсяг видалення тканин.

Післяопераційний період

У післяопераційному періоді пацієнтці було призначено агоніст ГнРГ гозерелін (Золадекс) у дозі 10,8 мг підшкірно, КОК протягом 1 міс, вагінальні супозиторії з повідон-йодом № 14. Контроль лікування — через 3 місяці.

Враховуючи високу частоту рецидивів ендометріозу після хірургічного лікування (до 72%), важливим є призначення довготривалої протирецидивної гормональної терапії в післяопераційному періоді. Агоністи ГнРГ, зокрема гозерелін (Золадекс), є варіантом вибору для профілактики рецидивів захворювання. Відповідно до сучасних даних, у разі призначення агоністів ГнРГ після операції ефективнішим є лікування впродовж 6 міс, ніж 3 міс, на основі результатів метааналізу 7 клінічних досліджень (Erika P., 2021). Дана рекомендація заснована на доказах того, що агоністи ГнРГ зв'язуються з рецепторами ГнРГ і в перші 10 днів лікування стимулюють гіпофіз до продукування ЛГ і ФСГ. Згодом через безперервний вплив на рецептори відбувається зниження їх регуляції, внаслідок чого пригнічується секреція ЛГ і ФСГ, а отже, і вироблення естрогенів яєчниками (Vannuccini S., 2022). Індукована гіпоестрогенія з подальшою аменореєю приводить до регресії ендометріювального ураження. Різні дослідники припускають, що агоністи ГнРГ також можуть безпосередньо впливати на вивільнення цитокінів, ангіогенез і проліферацію клітин (Eric S., 2022).

Контрольний огляд

Через 3 міс після початку терапії ендометріозу пацієнтка прийшла на повторний прийом для отримання другої ін'єкції агоніста ГнРГ гозереліну (Золадекс) в дозі 10,8 мг. Під час консультації жінка відмітила суттєве зниження інтенсивності болю, що свідчить про ефективність обраної терапевтичної стратегії.

Таким чином, ендометріоз є складним гінекологічним захворюванням, діагностика та лікування якого можуть становити значні труднощі, що зумовлено різноманітністю клінічних проявів, наявністю множинних вогнищ ураження, а також частим рецидивуванням. Вибір оптимальної терапевтичної стратегії має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнтки, локалізації та ступені поширеності ендометріювального вогнища, вираженості больового синдрому та репродуктивних планах жінки. Представлений клінічний випадок та сучасні дані, зокрема гайдлайн ESHRE, підтверджують ефективність застосування агоніста ГнРГ гозереліну (Золадекс) у лікуванні ендометріозу. Призначення препарату Золадекс повноцінним курсом (протягом 6 міс) сприяє суттєвому зменшенню інтенсивності тазового болю як одного з основних клінічних проявів ендометріозу, знижує ризик рецидиву захворювання та значно покращує якість життя.

Підготувала **Анна Сочнева**