

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

Том 9, № 4 (34), 2021

Главные редакторы

Г.Т. Сухих

Г.М. Савельева

В.Е. Радзинский

Главный редактор номера

Г.Т. Сухих

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется: Российский индекс научного цитирования (РИНЦ, eLibrary.ru),
Реферативный журнал ВИНТИ, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Тема номера

Здоровье женщины и новорожденного ребенка

Главный редактор номера

Сухих Геннадий Тихонович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Том 9, № 4 (34), 2021

Главные редакторы журнала

Сухих Геннадий Тихонович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Савельева Галина Михайловна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФGAOU ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

Заместитель главного редактора

Баранов Игорь Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, России, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (Москва, Российская Федерация)

Редакционный совет

Серов Владимир Николаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Аполихина Инна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Артмыук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)

Баев Олег Радомирович – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Башмакова Надежда Васильевна – доктор медицинских наук, профессор (Екатеринбург, Российская Федерация)

Газазян Марина Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор (Курск, Российская Федерация)

Головченко Олег Васильевич – кандидат медицинских наук (Белгород, Российская Федерация)

Григорьева Елена Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор (Барнаул, Российская Федерация)

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Долгушина Валентина Федоровна – доктор медицинских наук, профессор (Челябинск, Российская Федерация)

Долгушина Наталия Витальевна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Калинина Елена Анатольевна – доктор медицинских наук (Москва, Российская Федерация)

Карахалис Людмила Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор (Краснодар, Российская Федерация)

Козаченко Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор РАН (Москва, Российская Федерация)

Корнеева Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук (Москва, Российская Федерация)

Костин Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Кукарская Ирина Ивановна – доктор медицинских наук (Тюмень, Российская Федерация)

Мальцева Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор (Казань, Российская Федерация)

Малышкина Анна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор (Иваново, Российская Федерация)

Манухин Игорь Борисович – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Маринкин Игорь Олегович – доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)

Мишьева Нона Годовна – доктор медицинских наук (Москва, Российская Федерация)

Павлович Станислав Владиславович – кандидат медицинских наук, доцент (Москва, Российская Федерация)

Пекарев Олег Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Подзолкова Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Тетрушвили Нана Картлосовна – доктор медицинских наук (Москва, Российская Федерация)

Ткаченко Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград, Российская Федерация)

Уварова Елена Витальевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Фаткуллин Ильдар Фаридович – доктор медицинских наук, профессор (Казань, Российская Федерация)

Хамошина Марина Борисовна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Ходжаева Зулфия Сагдуллаевна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Чернуха Галина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Шмаков Роман Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор РАН (Москва, Российская Федерация)

Шувалова Марина Петровна – кандидат медицинских наук (Москва, Российская Федерация)

Яроцкая Екатерина Львовна – доктор медицинских наук (Москва, Российская Федерация)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-49695 от 05.05.2012.

ISSN 2303-9698 (Print)

ISSN 2658-7408 (Online)

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных врачей акушеров-гинекологов. Для остальных подписчиков: подписной индекс 80729 (каталог «Пресса России»).

Правила для авторов на русском и английском языке размещены на сайте журнала: <https://acu-gin-journal.ru/>

Учредитель и издатель

000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru
Все права защищены.

© 000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021.

Медицинский редактор Ефимова О.Л., myahar@geotar.ru

Выпускающий редактор Попова О.Г., popova@geotar.ru

Верстка Килимник А.И.

Корректор Маурина Е.В.

Подписано в печать: 01.09.2021.

Дата выхода в свет: 27.09.2021.

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90^{1/8}.

Печать офсетная. Печ. л. 14.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».

Филиал «Чеховский Печатный Двор»:

142300, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

Заказ №

Цена свободная.



Пролонгированный циклический и непрерывный режимы применения дидрогестерона эффективны для уменьшения хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом: результаты исследования «ОРХИДЕЯ»

Сухих Г.Т.¹, Адамян Л.В.^{1,2}, Дубровина С.О.³, Баранов И.И.¹, Беженарь В.Ф.⁴, Козаченко А.В.¹, Радзинский В.Е.⁵, Оразов М.Р.⁵, Ярмолинская М.И.^{6,7}, Олофссон Я.И.^{8,9}

Цель – сравнить эффективность двух различных схем лечения дидрогестероном при лечении хронической тазовой боли, связанной с эндометриозом.

Дизайн. Наблюдательное проспективное когортное исследование продолжительностью 6 мес.

Клиническая база. 20 гинекологических лечебных учреждений Российской Федерации.

Пациенты. 350 женщин в возрасте 18–45 лет с эндометриозом и хронической тазовой болью, с дисменореей или без нее.

Вмешательства. Дидрогестерон 10 мг 2–3 раза в день непрерывно (непрерывный режим лечения) или с 5-го по 25-й день менструального цикла (пролонгированный циклический режим лечения). В рамках исследования пациентки получали терапию в течение 6 мес.

Основной критерий исхода. Выраженность хронической тазовой боли по 11-балльной оценочной шкале (спустя 6 мес).

Результаты. Заметное снижение выраженности хронической тазовой боли наблюдалось как при пролонгированном циклическом, так и при непрерывном режимах лечения (изменение среднего \pm стандартное отклонение от исходного уровня составило $-3,3 \pm 2,2$; $-3,0 \pm 2,2$ соответственно), без существенной разницы между двумя группами. При использовании обеих схем у пациенток отмечалось значительное снижение интенсивности хронической тазовой боли, количества дней, в течение которых требовались анальгетики, тяжести дисменореи, улучшение сексуального благополучия и связанных со здоровьем параметров качества жизни. Был подтвержден благоприятный профиль безопасности дидрогестерона; во время исследования не сообщалось о серьезных нежелательных лекарственных реакциях.

Заключение. Пролонгированный циклический и непрерывный режимы терапии дидрогестероном продемонстрировали значительное и сходное по выраженности уменьшение степени тяжести хронической тазовой боли и дисменореи, что привело к заметным улучшениям всех изученных параметров, связанных с качеством жизни и сексуальным благополучием.

Регистрационный номер: NCT03690765.

Ключевые слова:

дидрогестерон, дисменорея, эндометриоз, тазовая боль, гестагены

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация
- ³ Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344012, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁵ Медицинский институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁸ Глобальные медицинские вопросы, открытое фармацевтическое подразделение, Abbott Product Operations AG, 4123, г. Альшвилль, Швейцария
- ⁹ Отделение акушерства и гинекологии, Отделение здоровья женщин и детей, Каролинский институт, 171 77, г. Стокгольм, Швеция

Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study

Sukhikh G.N.¹, Adamyan L.V.^{1,2}, Dubrovina S.O.¹, Baranov I.I.⁴, Bezhenar V.F.¹, Kozachenko A.V.⁵, Radzinsky V.E.⁵, Orazov M.R.^{6,7}, Yarmolinskaya M.I., Olofsson J.I.^{8,9}

Aim. To compare the effectiveness of two different treatment regimens of dydrogesterone in the management of endometriosis-related chronic pelvic pain.

Design. Observational, prospective cohort study over six months.

Setting. 20 gynecology clinics in the Russian Federation.

Patients. 350 women from 18 to 45 years of age with endometriosis and chronic pelvic pain with or without dysmenorrhea.

Interventions. Dydrogesterone 10 mg 2 or 3 times daily, either between the 5th and 25th days of the menstrual cycle (prolonged cyclical treatment regimen) or continuously (continuous treatment regimen). For all patients, the data cutoff was at six months of treatment.

Main outcome measures. Intensity of chronic pelvic pain on the 11-point numerical rating scale (after 6 months).

Results. A marked reduction in chronic pelvic pain was observed with both the prolonged cyclical and continuous treatment regimens (mean \pm standard deviation change from baseline -3.3 ± 2.2 and -3.0 ± 2.2 , respectively), with no significant difference between the two groups. With both regimens, patients experienced significant improvements in the intensity of chronic pelvic pain, number of days in which analgesics were required, severity of dysmenorrhea, sexual well-being, and health-related quality-of-life parameters. A favorable safety profile of dydrogesterone was confirmed, and no serious adverse drug reactions were reported during the study.

Conclusion. Prolonged cyclical and continuous treatment regimens of dydrogesterone therapy both demonstrated a pronounced and similar reduction in the severity of chronic pelvic pain and dysmenorrhea and led to marked improvements in all study parameters related to quality of life and sexual well-being.

Registration Number: NCT03690765.

Keywords:

dydrogesterone, dysmenorrhea, endometriosis, pelvic pain, progestogens

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, 344012, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation

⁶ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St.-Petersburg, Moscow, Russian Federation

⁸ Global Medical Affairs, Established Pharmaceuticals Division, Abbott Product Operations AG, Allschwil, Switzerland

⁹ Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Sukhikh G.N., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Kozachenko A.V., Radzinsky V.E., Orazov M.R., Yarmolinskaya M.I., Olofsson J.I.

Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194>

Эндометриоз – гинекологическое заболевание, характеризующееся хронической тазовой болью и дисменореей [1], а также бесплодием, связанным со снижением резерва яичников и уменьшением количества антральных фолликулов и уровня антимюллерова гормона [2]. Предполагают, что эндометриоз яичников вызывает ухудшение ооцитов, что увеличивает вероятность дефектной имплантации [3, 4], что оказывает даже более выраженное влияние в данном случае, чем влияние эндометриоза на процесс имплантации. В то же время, когда эндометриоз рассматривается без сочетания с другими факторами бесплодия, по-видимому, заболевание не влияет на исходы беременности у женщин при применении ЭКО/ИКСИ [5, 6]. Эндометриоз также очень негативно влияет на качество жизни, связанное со здоровьем (HR-QoL), и психологическое благополучие больных, при этом работа, личные и семейные отношения, а также сексуальное благополучие тоже часто подвержены негативному влиянию болезни [7]. Основная цель медицинского лечения – свести к минимуму необходимость в хирургическом вмешательстве, однако лечение симптомов эндометриоза часто требует сочетания медицинских, хирургических и психологических подходов [8–11]. Общепринятым считается пожизненный индивидуальный подход, основанный на характеристиках и предпочтениях пациентки, таких как возраст, наличие симптомов и статус фертильности [9, 11–13]. В то же время многие женщины сообщают о неэффективном лечении в течение длительного периода времени. Кроме того, препараты для лечения эндометриоза часто противопоказаны во время беременности и могут иметь нежелательные побочные эффекты [14].

Пероральные гестагены имеют разные профили в отношении их влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, ткань молочной железы и половые органы [15]. Гестагены подавляют пролиферацию эндометрия [16] и вызывают апоптоз эндометриоидных клеток, что делает их эффективными при лечении эндометриоза [11]. Были предложены разные схемы применения гестагенов

и их комбинаций с другими препаратами (включая эстрогены) [11], однако сравнительные данные по этим режимам применения недостаточны для принятия взвешенных клинических решений.

Дидрогестерон является ретропрогестероном, так как его молекула имеет атом водорода у C₉ в β-положении и метильную группу у C₁₀ в α-положении [17]. Дидрогестерон также содержит дополнительную двойную связь между атомами C₆ и C₇, что приводит к «изогнутой» конформации молекулы с повышенной жесткостью по сравнению с прогестероном [18, 19]. Эта структурная модификация обеспечивает высокую селективность дидрогестерона в отношении рецепторов прогестерона и выраженную прогестагенную активность при отсутствии или незначительной агонистической активности в отношении рецепторов андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов [20]. Кроме того, более высокая биодоступность дидрогестерона при пероральном приеме по сравнению с прогестероном [21] наряду с его эффективностью при относительно низких дозах может минимизировать нежелательные побочные эффекты [17].

Дидрогестерон впервые был признан эффективным для лечения эндометриоза в 1960-х годах и лицензирован для использования более чем в 100 странах мира [15]. Дидрогестерон может вызывать атрофию эктопической ткани эндометрия и подавлять образование эндометриоидной ткани *de novo*, не затрагивая эутопический эндометрий [23], тем самым снижая тяжесть симптомов эндометриоза [15, 23]. В отличие от некоторых других методов лечения, дидрогестерон также можно использовать на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности [24].

Существуют 2 режима применения дидрогестерона при лечении эндометриоза: пролонгированный циклический режим терапии (с 5-го по 25-й день менструального цикла, МЦ) и непрерывный режим терапии с дозами от 10 до 30 мг/сут [25]. Благодаря многолетней доступности на рынке накоплен значительный клинический опыт применения дидрогестерона, однако неизвестно, сопоставимы ли эти режимы по срокам с точки зрения уменьшения вы-

раженности тазовой боли, связанной с эндометриозом, и улучшения качества жизни, обусловленного здоровьем (HR-QoL). Исследование «ОРХИДЕЯ» – это неинтервенционное наблюдательное исследование, целью которого является оценка клинических эффектов лечения дидрогестероном женщин с эндометриозом в зависимости от режима терапии, в условиях реальной клинической практики в медицинских учреждениях России.

Материал и методы

Дизайн исследования

В этом проспективном наблюдательном открытом многоцентровом исследовании клинической практики (NCT03690765) сравнивалась эффективность двух одобренных режимов применения дидрогестерона для лечения эндометриоза с хронической тазовой болью. Исследование было проведено в соответствии с Надлежащей клинической практикой, всеми применимыми российскими национальными требованиями (стандартами, клиническими рекомендациями и пр.) и Хельсинкской декларацией. Данное исследование одобрено Независимым междисциплинарным этическим комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Москва, Россия) и всеми местными этическими комитетами. Все участники исследования подписывали письменное информированное согласие.

Участники

Набор пациентов проводился в 20 гинекологических лечебных учреждениях Российской Федерации с 21 сентября 2018 г. по 11 ноября 2019 г.

В исследование были включены женщины в возрасте 18–45 лет с эндометриозом и хронической тазовой болью, с дисменореей или без нее, при соблюдении критериев включения: лапароскопически подтвержденный наружный генитальный эндометриоз; наличие результатов трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза для выявления кист яичников, проведенное не ранее чем за 2 мес до включения в исследование; назначение дидрогестерона в соответствии с рекомендуемым режимом применения для лечения эндометриоза; отсутствие гормонального лечения в течение 2 МЦ до включения. *Основные критерии исключения:* любое сопутствующее тяжелое заболевание или заболевание половых органов, или другое состояние, требующее непрерывного медикаментозного лечения; регулярное применение анальгетиков, не связанное с купированием хронической тазовой боли при эндометриозе; гормональная контрацепция во время последних 2 МЦ; беременность; менопауза или преждевременная недостаточность яичников; противопоказания к лечению дидрогестероном; отклонения от нормы при цитологическом исследовании шейки матки; лечение бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Сбор данных

Пациенты получали дидрогестерон в рамках стандартной клинической практики по назначению врача. Данные были

проанализированы по подгруппам на основе назначенного режима лечения, при этом пациенты получали дидрогестерон по 10 мг 2–3 раза в день, либо с 5-го по 25-й день МЦ (продолгованный циклический режим лечения), либо непрерывно (непрерывный режим лечения). Длительность терапии дидрогестероном определялась назначением врача перед включением в программу и могла составлять ≥ 6 МЦ, в зависимости от решения врача. Для всех пациентов сбор данных в рамках исследования прекращался после 6 мес лечения.

Протокол предусматривал 3 визита: на исходном этапе (визит 1), через 3 (визит 2) и 6 (визит 3) мес лечения. *Первичная конечная точка эффективности* – популяция полного анализа* (ППА*), сформированная посредством метода псевдорандомизации, заключалась в сравнении изменения интенсивности хронической тазовой боли от исходного уровня к 6-му месяцу лечения, измеренного с помощью 11-балльной числовой оценочной шкалы (NRS; в соответствии с рекомендациями по итогам собрания «Искусство и наука в области эндометриоза») [26] у пациенток, получающих продолгованный циклический или непрерывный режим лечения дидрогестероном. *Вторичные конечные точки* (ППА) включали изменение по сравнению с исходным уровнем к 6-му месяцу лечения: интенсивности хронической тазовой боли (11-балльная шкала NRS); количества дней МЦ, когда принимались анальгетики (данные дневника пациентки); выраженности дисменореи (11-балльная шкала NRS); продолжительности МЦ; сообщения пациентки о сексуальном благополучии (5-балльная шкала Лайкерта); оценки качества жизни, связанного со здоровьем, по шкале HR-QoL [краткая форма-20 (SF-20)] в общей популяции.

Поисковыми конечными точками были количество беременностей у всех включенных в исследование пациенток, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого препарата (популяция ИТТ) и в подгруппе пациенток, живущих половой жизнью, которые не использовали контрацепцию, включая тех, кто планировал беременность. Параметры безопасности при проведении исследования собирали в виде описания нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и получении другой информации, относящейся к фармаконадзору.

Статистическая обработка

Популяция ППА включала всех пациенток, подписавших форму информированного согласия, получавших терапию дидрогестероном и прошедших по крайней мере одну оценку показателей эффективности. Основную конечную точку оценивали в популяции ППА*, которая включала пациенток из ППА, отобранных посредством метода псевдорандомизации: это эффективный метод устранения влияния различных факторов, искажающих результаты при сравнении групп в наблюдательных исследованиях (см. Приложение) [27].

Вторичные конечные точки эффективности оценивали в популяции ППА, а исследовательские конечные точки – в популяции ИТТ (все пациенты, подписавшие форму информированного согласия). Безопасность оценивали в популяции для анализа безопасности (популяция безопасности), включавшей всех пациенток из популяции ИТТ, которые получили по крайней мере 1 дозу дидрогестерона.

Сводные данные были получены с использованием описательной статистики. Количественные переменные характеризовались стандартным отклонением (СО), а качественные переменные – числом и процентным соотношением пациентов в каждой категории. Кроме того, 95% доверительные интервалы (ДИ) использовались для оценки статистических параметров, а критерий суммы рангов Вилкоксона – для проведения межгрупповых анализов во все моменты времени, кроме исходных, с $p \leq 0,05$, считающимся значимым.

Поскольку основная цель этого исследования – исследовательская, формальный расчет размера выборки не проводили. Однако для первичной конечной точки можно предположить, что СО на 11-балльной шкале NRS будет не менее 4 [28–30]. При уровне значимости $p \leq 0,05$, мощности 0,8 и ожидаемом соотношении 1:1 пациентов в группах длительного циклического и непрерывного лечения можно ожидать, что разница в 1,2 балла будет статистически значимой (с общим размером выборки 350 пациентов). Для соотношения 1:4 между группами лечения возможность показать значительную разницу в 1,2 балла при размере выборки в 350 пациентов составит 61%.

Для первичной конечной точки все значимые факторы (коварианты) были сбалансированы между двумя группами методом псевдорандомизации, а недостающие данные обрабатывали с помощью процедуры базового наблюдения, перенесенного вперед [31, 32]. Анализ вторичных конечных точек не включал поправки на коварианты.

Результаты

Исследуемая популяция

Всего скрининг прошли 350 пациенток, все они были включены в популяцию ИТТ. Из них 273 пациентки полу-

чали пролонгированный циклический режим терапии, а 77 – непрерывный. Популяция ППА состояла из 350 пациенток, а подгруппа ППА* – из 264 пациенток (198 получили пролонгированный циклический режим терапии и 66 непрерывный). Из всех пациенток 325 (92,9%) прошли курс лечения в течение 6 мес и завершили исследование в соответствии с протоколом.

Причины прекращения участия в исследовании: потеря пациентки для наблюдения ($n=1$; 0,3%); НЛР ($n=6$; 1,7%); отклонения от протокола ($n=6$; 1,7%); беременность ($n=4$; 1,1%); отзыв согласия ($n=5$; 1,4%) и другие ($n=3$; 0,9%).

Исходные характеристики

Базовые характеристики описаны в дополнительной табл. 1. Средний возраст на исходном уровне в популяции ИТТ составлял 31,1 года (СО=5,0). Согласно последней редакции классификации эндометриоза Американского общества фертильности, у 65 (18,6%) пациенток была стадия I, у 98 (28,0%) – стадия II, у 139 (39,7%) – стадия III и у 48 (13,7%) – стадия IV заболевания. Средняя продолжительность МЦ составила 28,3 (СО=1,8) дня, при этом 180 (51,4%) пациенток сообщали об обильных менструальных кровотечениях (основываясь на субъективном восприятии собственных симптомов), и у 297 (84,9%) пациенток наблюдалась дисменорея.

Первичная конечная точка эффективности

Через 6 мес лечения среднее изменение по сравнению с исходным уровнем оценки интенсивности хронической тазовой боли составило -3,3 (СО±2,2; $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем) для пациенток, получавших пролонгированный циклический режим терапии, и -3,0 (СО±2,2; $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем) для пациенток, получающих непрерывный режим терапии

Таблица 1. Вторичные конечные точки

Показатель	Пролонгированный циклический режим ($n=273$)		Непрерывный режим ($n=77$)		Всего ($n=350$)	
	Цикл 1	Цикл 6	Цикл 1	Цикл 6	Цикл 1	Цикл 6
Тяжесть хронической тазовой боли, 11-балльная шкала NRS	-2,9 (2,2)***		-3,5 (2,2)***		-3,0 (2,2)***	
Тяжесть дисменореи, 11-балльная шкала NRS	-3,3 (2,4)***		-4,5 (2,3)***		-3,5 (2,4)***	
Сексуальное благополучие, 5-балльная шкала Лайкерта	0,8 (0,9)***		0,9 (1,0)***		0,8 (1,0)***	
Качество жизни, SF-20						
Воспринимаемый статус здоровья	19,5 (18,1)***		21,3 (19,2)***		19,9 (18,3)***	
Психическое здоровье	18,8 (16,4)***		18,6 (16,1)***		18,8 (16,3)***	
Боль	-27,2 (23,4)***		-33,4 (25,9)***		-28,4 (24,0)***	
Физическое функционирование	20,1 (23,7)***		19,8 (23,7)***		20,1 (23,7)***	
Роль в функционировании	36,5 (45,5)***		46,3 (51,7)***		38,5 (46,9)***	
Социальное функционирование	20,0 (22,7)***		20,0 (27,2)***		20,0 (23,6)***	
	Цикл 1	Цикл 6	Цикл 1	Цикл 6	Цикл 1	Цикл 6
Продолжительность менструального цикла, дни	28,2 (2,6)	28,2 (2,1)	28,4 (3,2)	29,3 (3,1)	28,2 (2,7)	28,4 (2,3)
Применение анальгетиков, дни/цикл	1,1 (1,7)	0,2 (1,1)***	1,0 (1,7)	0,1 (0,2)***	1,1 (1,7)	0,2 (1,0)***

Примечание. Среднее (СО) изменение тяжести хронической тазовой боли, тяжести дисменореи, сексуального благополучия и качества жизни, а также средней (СО) продолжительности менструального цикла и количества дней в цикле, когда группа лечения получала анальгетики (ППА) по сравнению с исходным уровнем на 6-м месяце. ППА – популяция полного анализа; NRS – числовая оценочная шкала; СО – стандартное отклонение; SF-20 – короткая форма-20; *** – $p < 0,0001$ относительно исходного уровня/цикла 1.

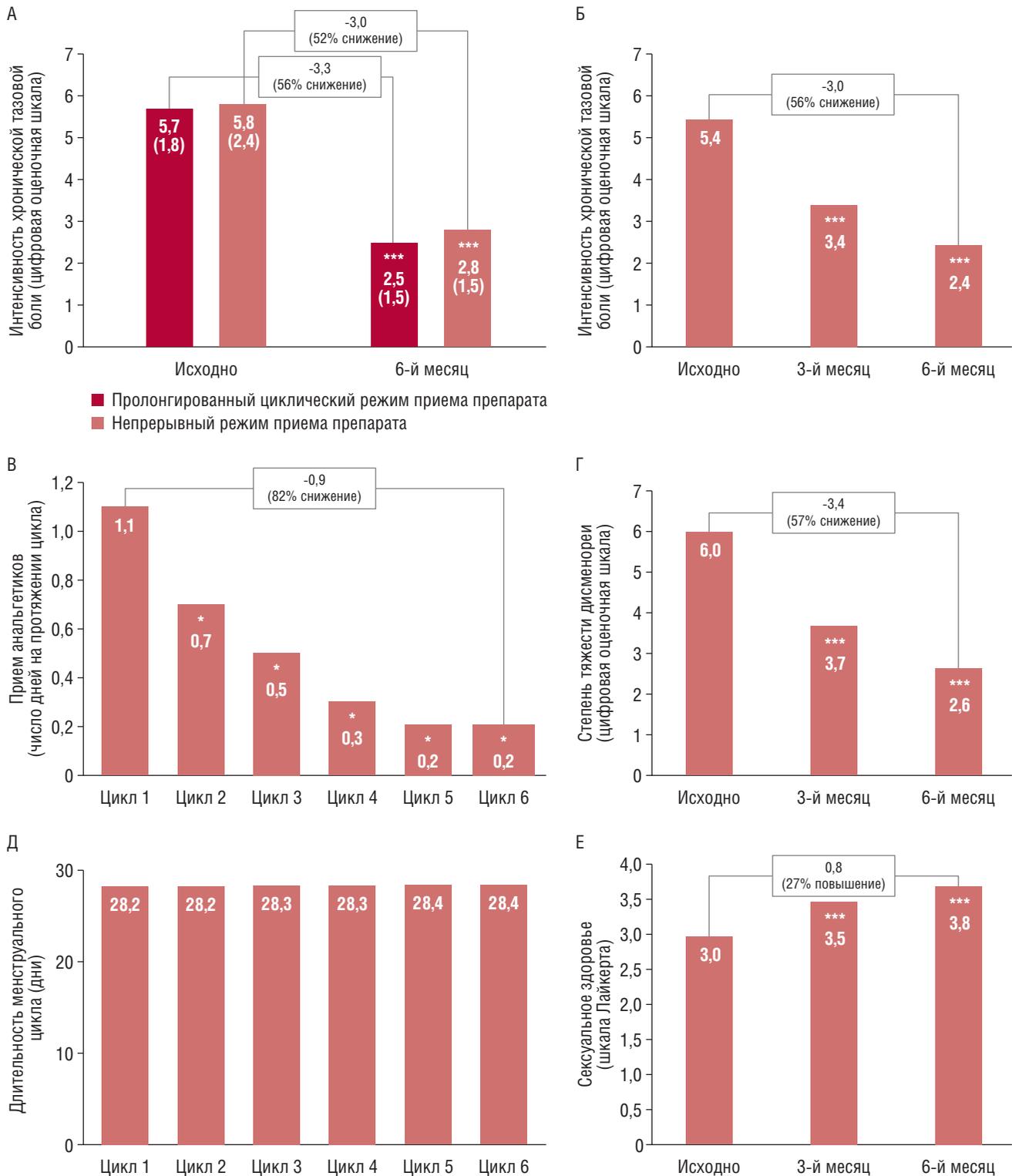


Рис. 1. Резюме данных по эффективности

А – выраженность хронической тазовой боли [ППА*]; первичная конечная точка; среднее значение (СО). Вторичные конечные точки (ППА): Б – тяжесть хронической тазовой боли (ППА); В – количество дней в цикле, когда необходимы анальгетики; Г – выраженность дисменореи; Д – продолжительность менструального цикла; Е – сексуальное благополучие; ППА – популяция полного анализа; NRS – числовая оценочная шкала; СО – стандартное отклонение; * – $p < 0,05$ в сравнении с циклом 1; *** – $p < 0,0001$ относительно исходного уровня.

Рис. 1А: $n=198$ (пролонгированный циклический режим), $n=66$ (непрерывный режим) на момент включения в исследование и спустя 6 мес. Рис. 1Б: $n=350$, $n=330$ и $n=335$ на момент включения, через 3 мес и 6 мес соответственно. Рис. 1В: $n=338$, $n=330$, $n=329$, $n=319$, $n=319$ и $n=325$ с 1-го по 6-й цикл соответственно. Рис. 1Г: $n=349$, $n=330$ и $n=325$ на момент включения, через 3 и 6 мес соответственно. Рис. 1Д: $n=336$, $n=330$, $n=329$, $n=319$, $n=319$ и $n=325$ с 1-го по 6-й цикл соответственно ($p=0,839$ между группами, как определено с помощью ANOVA). Рис. 1Е: $n=347$, $n=325$ и $n=323$ на момент включения, через 3 и 6 мес соответственно.

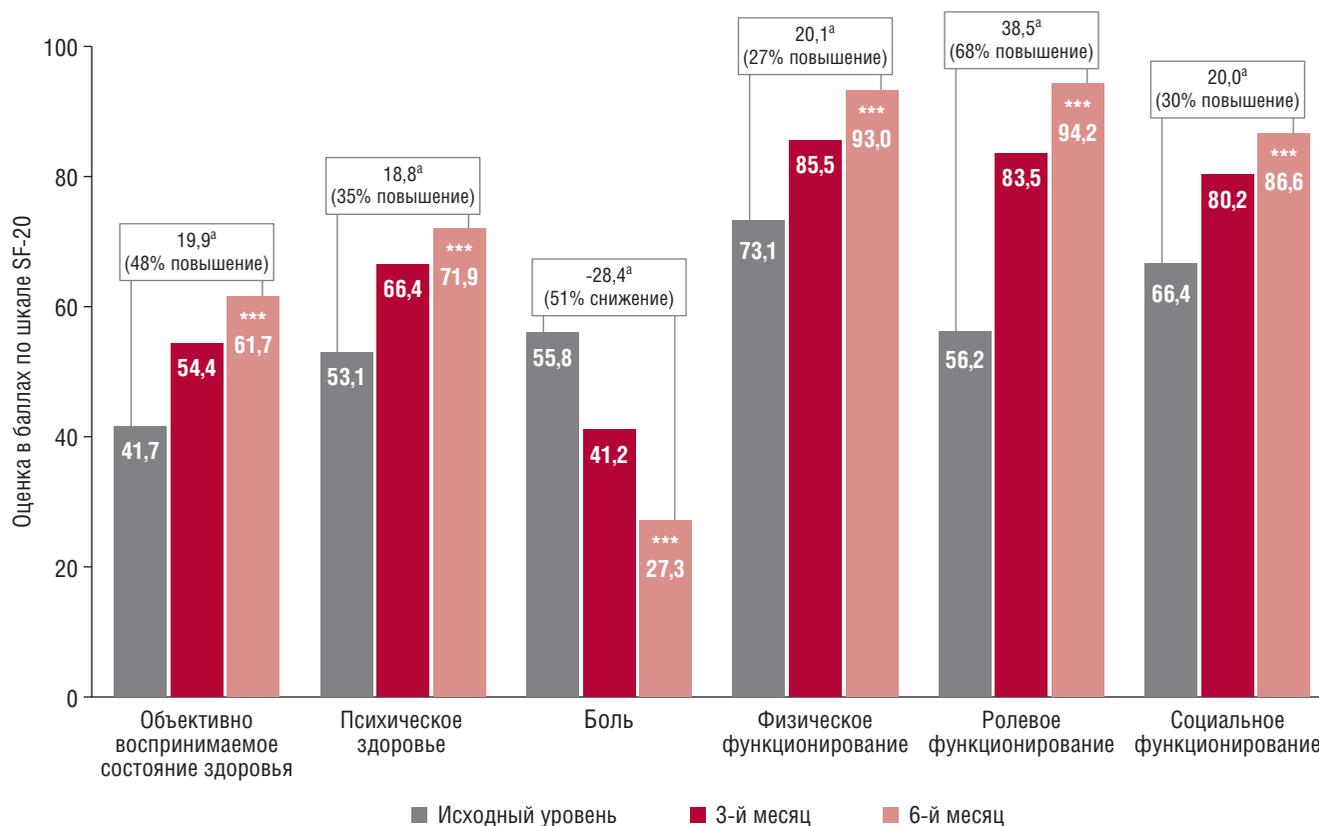


Рис. 2. Качество жизни, связанное со здоровьем, в соответствии с оценкой по SF-20 (ППА)

ППА – популяция полного анализа; SF-20 – короткая форма-20; ^a – изменения с исходного уровня к 6-му месяцу были рассчитаны с учетом сопоставимых данных ($n=334$), тогда как средние баллы по SF-20 оценивались на каждом визите для каждой пациентки ($n=349$, $n=330$ и $n=335$ на момент включения, через 3 и 6 мес соответственно); *** – $p<0,0001$ относительно исходного уровня.

(рис. 1А). В общей сложности 89,9 и 81,8% пациенток в группах, получавших пролонгированный циклический и непрерывный режим терапии, отметили снижение интенсивности боли. Разница между двумя группами не была статистически значимой (95% ДИ от -0,763 до 0,207; $p=0,335$). У пациенток, принимавших дидрогестерон в суточной дозе 20 мг ($n=234$), отмечалось значительное снижение интенсивности хронической тазовой боли ($-2,8\pm 2,2$ на визите 3; $p<0,0001$ по сравнению с исходным уровнем). У пациенток, принимавших дидрогестерон в суточной дозе 30 мг ($n=110$), снижение интенсивности хронической тазовой боли по шкале NRS было $-3,5\pm 2,3$ на визите 3 по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$). Следует отметить, что у 6 пациенток (все на пролонгированном циклическом режиме терапии) дозировки корректировал лечащий врач (для отдельных пациенток – неоднократно), поэтому не представляется возможным отнести их в какую-либо группу получавших 20 или 30 мг в день во время 2-го и 3-го визитов (дополнительная табл. 2).

Вторичные конечные точки эффективности

У пациенток, получавших дидрогестерон в течение 6 мес, наблюдалось значительное снижение интенсивности хронической тазовой боли (рис. 1Б), значительное сокращение количества дней, в течение которых требовались анальгетики (рис. 1В), и тяжести дисменореи (рис. 1Г); не было

изменений в средней продолжительности МЦ (рис. 1Д). Эти улучшения клинической картины эндометриоза сопровождались улучшением сексуального благополучия пациентов (рис. 1Е) и показателей HR-QoL, включая воспринимаемое состояние здоровья, психическое здоровье, боль, а также физическое, ролевое и социальное функционирование (рис. 2).

Не было значительных различий между двумя группами лечения по вторичным конечным точкам (табл. 1), за исключением интенсивности хронической тазовой боли и тяжести дисменореи. Для обеих этих вторичных конечных точек пациентки, получавшие непрерывное лечение, испытали значительно большее снижение оценки тяжести между исходным уровнем и 6-м месяцем по сравнению с пациентками, получавшими пролонгированный циклический режим терапии. Это наблюдаемое различие между группами в интенсивности хронической тазовой боли по сравнению с первичной конечной точкой может быть связано с различиями между популяциями анализа ППА* и ППА (отсутствие корректировок) (дополнительная табл. 3).

Поисковая конечная точка

Во время исследования забеременели 5 женщин: 4 в группе продолжительного циклического режима терапии и 1 в группе непрерывного режима терапии. Подгруппа ИТТ-популяции, состоящая из тех, кто вел активную половую

Таблица 2. Резюме данных по безопасности

Пациентки, n (%)	Пролонгированный циклический режим (n=273)	Непрерывный режим (n=77)	Всего (n=350)
<i>Резюме по НЛР</i>			
НЛР	2 (0,7)	9 (11,7)	11 (3,1)
Легкая	2 (0,7)	9 (11,7)	11 (3,1)
Средняя	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Тяжелая	0	0	0
НЛР, ведущая к досрочному прекращению приема лекарственного препарата	0	6 (7,8%)	6 (1,7%)
НЛР, ведущая к смерти	0	0	0
Серьезные НЛР	0	0	0
<i>НЛР по классу систем органов и предпочтительному термину по MedDRA</i>			
Общие расстройства и нарушения в месте введения	1 (0,4)	1 (1,3)	2 (0,6)
Астения	1 (0,4)	1 (1,3)	2 (0,6)
Иммунная система	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Гиперчувствительность	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Нарушения со стороны нервной системы	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Головная боль	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Психические расстройства	0	2 (2,6)	2 (0,6)
Апатия	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Депрессия	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Раздражительность	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Колебания настроения	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Плаксивость	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0	5 (6,5)	5 (1,4)
Боль в молочной железе	0	1 (1,3)	1 (0,3)
Маточное кровотечение	0	4 (5,2)	4 (1,1)

Примечание. НЛР – нежелательная лекарственная реакция; MedDRA – Медицинский словарь для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

жизнь и не использовал противозачаточные средства в момент включения в исследование, включала 162 пациентки: всего в этой группе было 4 (2,5%) беременности.

Безопасность

Всего за время исследования у 11 (3,1%) пациенток зарегистрировано 14 нежелательных лекарственных реакций (2 в группе пролонгированного циклического режима терапии и 9 в группе непрерывного режима; см. табл. 2). Все нежелательные реакции, о которых сообщалось в исследовании, были легкими, за исключением 1 (0,3%) пациентки в группе непрерывного лечения, которая сообщила о депрессии средней степени тяжести. Чаще всего сообщалось о маточном кровотечении, которое произошло у 4 (1,1%) пациенток; все 4 пациентки находились в группе непрерывного режима терапии, а выраженность кровотечения сообщалась как легкая во всех случаях. Не было серьезных нежелательных реакций или смертей из-за нежелательных реакций на протяжении всего исследования.

Обсуждение

Эндометриоз – хроническое заболевание, которое связано со значительной болью и другими нарушениями со стороны здоровья и оказывает существенное влияние на каче-

ство жизни женщин. Лучшие практики лечения эндометриоза подразумевают индивидуальный план ведения пациенток на разных этапах жизни, направленный на устранение симптомов за счет оптимального лечения и избежание повторных хирургических процедур [12, 13]. Однако оценить эффективность медикаментозного лечения эндометриоза и определить, какие методы лечения могут подойти конкретным пациентам, сложно из-за недостаточного числа рандомизированных контролируемых исследований и влияния эффекта плацебо [33]. Стоимость и побочные эффекты терапии часто отражаются на выборе лечения [13], следовательно, дополнительные данные могут помочь индивидуализировать выбор лечения.

Это открытое проспективное обсервационное исследование результатов лечения женщин с эндометриозом, получавших дидрогестерон по двум различным схемам, подтвердило, что дидрогестерон является эффективным средством лечения пациентов с эндометриозом. Как непрерывный режим терапии дидрогестероном в дозе 20–30 мг/сут, так и пролонгированный циклический режим лечения дидрогестероном в дозе 20–30 мг с 5-го по 25-й день МЦ были эффективны и сопоставимы в плане уменьшения хронической тазовой боли.

Объединенные результаты пациенток из обеих групп показали, что наибольшей степени выраженности снижения интенсивности хронической тазовой боли удалось достичь

пациенткам, принимавшим 30 мг дидрогестерона в сутки. Следует отметить, что выбор конкретной дозировки препарата не был предопределен протоколом исследования, таким образом, комбинирование данных пациенток различных групп следует интерпретировать с осторожностью. У всех пациентов, получавших дидрогестерон, наблюдалось значительное снижение тяжести дисменореи, улучшение сексуального благополучия и качества жизни, связанного со здоровьем, а также сокращение использования анальгетиков. Когда эти вторичные конечные точки были проанализированы по режимам терапии, непрерывный режим лечения был связан со значительно большим снижением тяжести дисменореи. Это возможное различие в лечении наряду с выводами из других исследований дидрогестерона может предоставить рекомендации о том, как можно индивидуализировать лечение в соответствии с клиническими потребностями женщин с эндометриозом.

Более ранние исследования дидрогестерона (обзор K.-W. Schepfer и соавт., 2009) [15] показали, что дидрогестерон, обычно назначаемый в суточных дозах от 10 до 30 мг в течение различного количества дней в цикле в течение 3–9 мес, является эффективным средством лечения эндометриоза, уменьшая хроническую тазовую боль. В ходе различных исследований у большинства женщин наблюдалось значительное уменьшение числа и/или тяжести симптомов, и эти результаты были лапароскопически подтверждены в ряде исследований [15, 35–37]. Было показано, что у женщин с дисменореей циклическое применение дидрогестерона способствует регуляризации менструальных кровотечений с уменьшением кровопотери и меньшим числом дней кровотечений [15]. Большинство исследований, рассмотренных K.-W. Schepfer и соавт., были опубликованы между 1960 и 2000 гг., и лишь в немногих из них приводятся данные о непрерывном режиме лечения дидрогестероном. Таким образом, данные настоящего исследования «ОРХИДЕЯ» заполняют важный пробел, обеспечивая сравнение двух утвержденных режимов терапии дидрогестероном в контексте современных стандартов наблюдательных исследований [38].

Представленные здесь результаты добавляют данные реальной клинической практики, демонстрирующие эффективность дидрогестерона наряду с хорошо переносимым профилем безопасности. Результаты этого исследования согласуются с клиническим опытом и отражают, что гестагены наряду с анальгетиками и пероральными контрацептивами могут рассматриваться в качестве терапии первой линии для лечения хронической тазовой боли, связанной с эндометриозом [12, 13, 39]. Доказательства высокого качества подтверждают использование гестагенов в этом контексте, однако клиницистам рекомендуется учитывать разные профили побочных эффектов, таких как нерегулярные кровотечения, а также необратимые эффекты, такие как тромбоз и андрогенные эффекты, при определении того, какая терапия может быть наиболее подходящей для отдельных пациентов [12, 40, 41]. Диеногест, который является гестагеном IV поколения, получил одобрение для лечения эндометриоза в Европейском союзе в 2009 г. и продемонстрировал ряд важных преимуществ перед комбинированными

пероральными контрацептивами [42]. Хотя было показано, что диеногест оказывает выраженное местное действие на эндометриодные очаги и связанное с ними облегчение симптомов в дополнение как к антиовуляторному, так и к антипролиферативному эффекту, недавние исследования данных реальной клинической практики дополнительно подчеркнули необходимость информирования женщин о возможных изменениях характера генитальных кровотечений, расстройствах настроения и увеличении массы тела [43, 44].

Несмотря на отсутствие прямого сравнительного исследования, дидрогестерон демонстрирует явные преимущества по сравнению с другими гестагенами, поскольку он не подавляет овуляцию в дозах до 30 мг/сут, одобрен для прегравидарной подготовки и предлагает пролонгированный циклический режим терапии [19]. Напротив, доказательства в поддержку использования комбинированных пероральных контрацептивов в качестве терапии первой линии ограничены и имеют качество от низкого до среднего [12, 45]; необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить их роль в лечении болевых симптомов при эндометриозе [44, 45].

Другие лекарственные препараты, рекомендуемые в качестве терапии второй линии, такие как ингибиторы ароматазы и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), тоже либо имеют ограниченную доказательную базу, либо связаны с серьезными побочными эффектами, такими как снижение минеральной плотности костей или гипозострогенные симптомы, требующие добавления терапии прикрытия эстрогенами [12, 13, 38, 46]. Есть надежда, что разработка новых пероральных антагонистов ГнРГ внесет ценный вклад в арсенал терапии симптомного эндометриоза [47–50]. Для оценки места этих препаратов в терапии требуются дополнительные данные, но наряду с предпочтениями пациентов весьма вероятно, что стоимость и эффективность по сравнению с другими препаратами по-прежнему будут играть решающую роль в выборе наилучших вариантов.

Данные исследования «ОРХИДЕЯ» поддерживают использование пролонгированного циклического и непрерывного режимов применения дидрогестерона у женщин, для которых важен контроль нерегулярных маточных кровотечений. Как показали предыдущие исследования, в отличие от других пероральных гестагенов, пероральный дидрогестерон может эффективно регулировать МЦ [51, 52]; препарат также подходит для лечения женщин, которые хотят забеременеть, поскольку дидрогестерон не обладает побочными андрогенными эффектами и не подавляет овуляцию [19, 24]. Кроме того, было показано, что дидрогестерон снижает частоту выкидышей у женщин как с угрозой, так и с привычным невынашиванием беременности [53–55].

Подтвержден ранее установленный благоприятный профиль безопасности дидрогестерона [17], хорошая переносимость препарата продемонстрирована в данном исследовании, как и в предыдущих исследованиях по эндометриозу [15, 23]. Хотя большинство НЛР наблюдалось в группе непрерывного лечения, все зарегистрированные НЛР были легкой тяжести по своей природе (за исключением единственного случая умеренной депрессии в группе непрерывного лечения).

Основные ограничения этого исследования – те, что присущи наблюдательным исследованиям и включают отсутствие рандомизации. Относительно короткая продолжительность исследования также может ограничивать применимость этих результатов. Важно отметить, что в данном исследовании выбор конкретного режима терапии дидрогестероном определялся врачом в отсутствие конкретных указаний по данному вопросу, таким образом, возможны искажения, связанные с выбором подходящей терапии. Непрерывный режим используется чаще пролонгированного циклического режима терапии у пациенток с выраженной тазовой болью, как было обнаружено в ходе исследования (см. дополнительную табл. 3).

Использование процедуры псевдорандомизации нивелировало некоторые проблемы, уравновесивая распределение пациентов в любую группу лечения во время включения в исследование, тем самым исходная оценка тазовой боли более сбалансирована между исследуемыми группами. Выводы по эффективности и сравнению режимов были основаны на популяции, подходящей под данную процедуру, а не на всей выборке исследования.

Генетическое разнообразие рецептора прогестерона может привести к вариациям чувствительности и потенциальной резистентности к прогестерону (субнормальный клеточный ответ на естественные эффекты прогестерона), что сопровождается недостаточным терапевтическим ответом на гестагены [56–58], однако в этом исследовании не принималась во внимание вероятность различного ответа пациентов на прогестерон. Некоторые из этих ограничений могут быть устранены в будущих исследованиях, таких как международные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования или исследования с активным лекарственным препаратом сравнения. Основываясь на относительной нехватке новых данных, сравнивающих различные методы гестагенной терапии для лечения эндометриоза, есть четкая рекомендация о необходимости дальнейших исследований.

В исследовании «ОРХИДЕЯ» забеременели 5 женщин, которые вели активную половую жизнь и не использовали противозачаточные средства, однако исследование не оценивало, насколько сами женщины пытались забеременеть, а также не было оценки приверженности терапии в силу наблюдательного характера исследования. Вероятно, также может иметь ценность проведение исследования эффективности пролонгированного циклического и непрерывного режима терапии дидрогестероном у женщин с эндометриозом, которые хотят забеременеть.

Результаты этого большого обсервационного исследования подтверждают, что пролонгированный циклический и непрерывный режимы терапии дидрогестероном одина-

ково эффективны в их способности уменьшать хроническую тазовую боль, а также снижать потребность в анальгетиках и тяжесть дисменореи у женщин с эндометриозом. Кроме того, оба режима терапии были одинаково эффективны в улучшении качества жизни и сексуального благополучия. Благоприятный профиль безопасности дидрогестерона и надежные данные об эффективности, представленные в исследовании «ОРХИДЕЯ», помогут практическим врачам персонализировать лечение женщин с эндометриозом, предлагая им более удобные и подходящие режимы терапии.

Благодарность

Редакционную помощь оказала компания «Алфармакс Хелска Коммьюникейшнз» (Alphamaxim Healthcare Communications), финансируемая компанией Abbott.

Мы выражаем благодарность российской команде медицинского отдела компании Abbott, Александру Акимову и Сергею Кочеткову, за их бесценную поддержку, как и всех исследователей в клинических центрах проведения исследования «ОРХИДЕЯ» и соавторов протокола исследования, которые перечислены ниже.

Москва: Л.В. Адамян, И.И. Баранов, А.В. Козаченко, М.Р. Оразов, Н.М. Подзолкова, В.Е. Радзинский, Г.Т. Сухих, Е.В. Уварова, Г.Е. Чернуха, В.Д. Чупрынин, Е.В. Ших.

Челябинск: В.Ф. Долгушина.

Екатеринбург: Е.Ю. Глухов.

Энгельс: У.В. Столярова.

Казань: М.И. Мазитова.

Кемерово: Н.В. Артымуков.

Краснодар: Л.Ю. Карахалис.

Красноярск: Т.А. Макаренко, В.Б. Цхай.

Нижний Новгород: О.В. Качалина.

Новосибирск: В.М. Кулешов.

Ростов-на-Дону: С.О. Дубровина.

Санкт-Петербург: В.Ф. Беженарь, М.И. Ярмолинская.

Ставрополь: С.А. Гаспарян.

Тюмень: И.И. Кукарская.

Уфа: И.В. Сахаутдинова.

Воронеж: Е.В. Енькова, И.Н. Коротких.

Финансирование. Исследование финансировалось компанией «Эбботт Лэбораториз» (Abbott Laboratories), Российская Федерация.

Конфликт интересов. Авторы исследования заявляют о следующих конфликтах интересов: О.Я.И. – сотрудник компании Abbott Products Operations AG, Альшвилль, Швейцария; К.А.В., О.М.Р., Я.М.И. получали исследовательские выплаты от компании Abbott при проведении исследования «ОРХИДЕЯ»; С.Г.Т., А.Л.В., Б.И.И. и Р.В.Е. заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение

Методология процедуры псевдорандомизации

Согласно процедуре псевдорандомизации, анализ проводился с использованием исходного возраста, продолжительности заболевания, пересмотренного показателя Американского общества фертильности (r-AFS), индекса массы тела (ИМТ) и показа-

теля хронической тазовой боли в качестве сопутствующих ковариант. Затем была проведена дополнительная классификация и уравнивание с использованием метода оптимального уравнивания, чтобы уменьшить систематические ошибки выбора и сравнить результаты между двумя группами лечения. В результате уравнивания групп лечения путем псевдорандомизации стандартизованная средняя разница для каждого ключевого исходного параметра стала <10% по сравнению с предыдущим диапазоном от 3,5 до 25,1% без сопоставления (см. дополнительную табл. 2).

Дополнительная таблица 1. Характеристики исходного уровня в популяции ИТТ

Статистический параметр	Популяция ИТТ (n=350)
<i>Возраст, годы</i>	
Среднее значение (СО)	31,1 (5,0)
Q1; Медиана; Q3	28,0; 31,0; 35,0
Мин.; Макс.	18,0; 43,0
<i>ИМТ, кг/м²</i>	
Среднее значение (СО)	22,1 (3,9)
Q1; Медиана; Q3	19,7; 21,3; 23,3
Мин.; Макс.	16,3; 43,1
<i>Стадия эндометриоза^a, %</i>	
Стадия I	65 (18,6)
Стадия II	98 (28,0)
Стадия III	139 (39,7)
Стадия IV	48 (13,7)
<i>Продолжительность менструального цикла, дни</i>	
Среднее значение (СО)	28,3 (1,8)
Q1; Медиана; Q3	28,0; 28,0; 30,0
Мин.; Макс.	21,0; 34,0
<i>Характеристика менструального кровотечения, %</i>	
Обильное	180 (51,4)
Необильное	170 (48,6)
Болезненное	297 (84,9)
Безболезненное	53 (15,1)

Примечание. ^a – согласно последней редакции классификации эндометриоза Американского общества фертильности. ИМТ – индекс массы тела; ИТТ – все пациенты, подписавшие форму информированного согласия; СО – стандартное отклонение.

Дополнительная таблица 2. Суммарное выписывание дидрогестерона в конкретной дозировке на момент включения и спустя 6 мес

Начальная дозировка дидрогестерона на исходном уровне	Пролонгированный циклический режим (n=273)	Непрерывный режим (n=77)
20 мг/сут	209	29
30 мг/сут	64	48
Дозировка дидрогестерона на 6 мес приема	Пролонгированный циклический (n=267) ^a	Непрерывный режим (n=77)
20 мг/сут	205	29
30 мг/сут	62	48

Примечание. ^a – дозы были изменены для 6 пациенток в группе пролонгированного циклического режима во время исследования; таким образом, они не могут быть отнесены к группам дозировки 20 или 30 мг/сут. В частности, 4 пациентки, которым первоначально был назначен дидрогестерон в дозировке 20 мг/сут, несколько раз меняли дозировку в ходе исследования; 1 пациентке первоначально назначили дидрогестерон 30 мг/сут, далее изменили на 20 мг/сут; еще 1 пациентке первоначально назначили дидрогестерон 30 мг/сут, далее изменили на 20 мг/сут, а затем – снова на 30 мг/сут.

Дополнительная таблица 3. Результат уравнивания подгрупп (разделенных в зависимости от схемы лечения) с сопоставлением баллов предрасположенности или без него

Ковариант	Популяция ППА (n=350), ППА* (n=264)	Среднее ± СО		Стандартизованная средняя разница, %
		Пролонгированный циклический режим ППА (n=273), ППА* (n=198)	Непрерывный режим ППА (n=77), ППА* (n=66)	
Возраст, годы	ППА	31,0±5,0	31,6±5,0	14,7
	ППА*	31,4±4,9	31,7±5,1	5,5
Продолжительность заболевания, дни	ППА	342,8±562,7	337,6±568,7	-6,9
	ППА*	307,4±554,8	306,0±568,0	-0,2