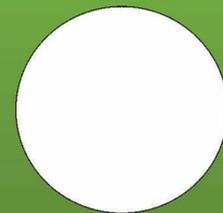


Научно исследовательский институт развития и безопасности

ЭНДОФЕРИН®



негормональный препарат для лечения эндометриоза,
не имеющий аналогов в мировой клинической практике



Бизнес – предложение



Не является контрацептивом
не блокирует овуляцию и
не нарушает протекание
месячного цикла

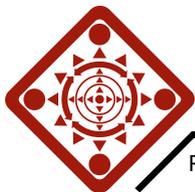
Альтернатива гормональной
терапии эндометриоза

Альтернатива оперативного лечения

С заботой о женщине

Разработчик ЗАО «СКАЙ ЛТД» Заказчик ООО «Ревиион плюс»
Производитель РУП «Белмедпрепараты» <http://goo.gl/w74QH8>
Подробная информация на сайте : www.endoapteka.com www.endoferin.by
Электронная почта для контакта : 6777632@mail.ru
Телефоны : +375 29 3890964; +375 29 6877822; +375 29 6703130; +375 33 6777533; +375 17 3923257
Регистрация : <http://goo.gl/Xd92w8> Республика Беларусь

2026



ООО «РЕВИОН-ПЛЮС»

Республика Беларусь, г. Минск, ул. Фрунзе 5-110, www.rids.by, e-mail: 6777632@mail.ru, fax +375 17 348-09-98, +375 29 670-31-30

«Эндоферин»

Бизнес-предложение

2026 г.

Производство, Реализация,
Лечение, Лечебный туризм

С уважением,

С. И. Прокопович
6777632@mail.ru

**Научно-исследовательский институт развития и безопасности
«НИИРИБ»**

Республика Беларусь

Негормональное лечение

Эндометриоз

Препарат

Эндоферин (Белмедпрепараты)

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Решение Минздрава № 0103-04/6608 от 12.08.2014
Государственная регистрация №15/08/2260 от 31.07.2014 г.
(<http://goo.gl/UVb1jL>), (<http://goo.gl/TH93jF>)

Курс лечения 3 месяца, по 10 инъекций в месяц, с перерывом по 20 дней.
Первая фаза курса 10 уколов - 10 дней, стационарно либо амбулаторно.

Две последующие фазы курса на усмотрение пациента могут производиться в любом другом месте, центре, Государстве.

Цена одной инъекции от 50 \$ США со снижением до 25 \$ США, в зависимости от условий партнерства, регионов реализации, объемов закупок, формы оплаты (*проводим акции с еще большими вариантами снижения цены*).

Для граждан Беларуси планируются 50%-ые скидки и выдача банками потребительских кредитов для приобретения препарата.

Эффект лечения: 80% полное излечение. Через 4 года после клинических исследований рецидив заболевания у излечившихся составил менее 5%.

www.endoferin.by

Вопросы реализации:
ООО «РЕВИОН»
e-mail: 6777632@mail.ru

+375293890964;
+375296877822;
+375296703130;
+375173923257.

Эндометриоз.



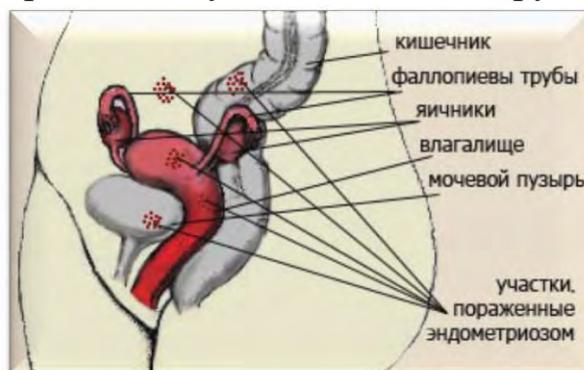
В последние годы эндометриоз лидирует по частоте распространения, уступая лишь инфекциям, передающимся половым путем. Медики бьют тревогу: малоизученная болезнь поражает тысячи молодых жительниц крупных городов, избирая своей целью преимущественно женщин репродуктивного возраста. Что на данный момент известно об этом недуге?

Эндометриоз – это распространенное хроническое гормонально зависимое гинекологическое заболевание, при котором слизистая оболочка матки (клетки эндометрия) разрастается в различных внутренних органах человеческого организма, проникая в толщу мышечного слоя, где ее в норме быть не должно. Поскольку эндометриальная ткань имеет рецепторы к гормонам, в ней возникают те же циклические изменения, что и в нормальной эндометрии, проявляющиеся ежемесячными кровотечениями в очагах локализации. Эти местные кровотечения приводят к воспалению в окружающих тканях и вызывают основное проявление заболевания – менструальную или меноменструальную тупую, пульсирующую или острую боли в 98% случаев.

Боли, связанные с эндометриозом, создают предрасполагающий фон для развития психоневротических расстройств, вегетососудистых нарушений и негативно сказываются на самочувствии и работоспособности женщин, их бытовой и семейной жизни, что имеет весьма значимые социальные последствия.

В ряде случаев симптомами эндометриоза могут являться и другие проявления этого заболевания (рис. №1).

В практике различают генитальный эндометриоз (внутренний (аденомиоз), наружный) и экстрагенитальный (перитонеальный, экстраперитонеальный).



Распространение. Статистика.



Данная проблема весьма актуальна во многих странах мира. Эндометриоз встречается по разным оценкам у 30 -50 % женщин детородного возраста и в 50 % случаев при бесплодии. Эндометриоз у многорожавших женщин отмечается менее 25% случаев, у бесплодных 40 % и обнаруживается примерно у 70 % пациенток, обращающихся к врачам с жалобами на боли в малом тазу.

Согласно обзору международной базы данных Cochrane (Yap C et.al. Cochrane Database Syst Rev 2011) генитальный эндометриоз (аденомиоз) - широко распространенное заболевание, выявляется у 12-50% фертильных (детородных) женщин и у 30 -50% женщин, страдающих бесплодием.

В **России** по данным официальной статистики (Росстат, 2010 г.) за период 1999–2009 гг. прирост эндометриоза составил 72,9%, на данный момент около **15 млн.** женщин страдают этим заболеванием.

В **Беларуси**, согласно докладу заведующей кафедры акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета Можейко Людмилы Федоровны, сделанному на пресс-конференции 12 сентября 2013 г. в г.Минске, каждая 10 -я жительница от 15 до 49 лет подвержена этой патологии. Исходя из данных, приведенных Пересада Ольгой Анатольевной (доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО, экс-главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, более 20 лет занималась проблемами лечения эндометриоза), аденомиоз возникает более чем у 60% женщин в возрасте 40–50 лет и выявляется у 30% подвергшихся удалению матки. Однако в связи с тем, что эндометриоз часто трудно диагностируемое заболевание, данная статистика не может считаться исчерпывающей, так как многие женщины, имея симптоматику данного заболевания, не обращаются к врачу, соответственно не учитывается латентный показатель заболеваемости. В этой связи реальное количество белорусских женщин составляет около **1 миллиона**. Это 10% населения Беларуси.

За последнее десятилетие отмечено возрастание частоты заболевания эндометриозом с 12 до 27% оперированных гинекологических больных. Среди женщин, страдающих бесплодием и перенесших хирургическое вмешательство, эндометриоз встречался в 20–25% случаев (Медицинские новости).

За последние годы под эгидой World Endometriosis Research Foundation (WERF) выполнено три масштабных международных исследования, по результатам которых получены следующие данные: до 17% женщин от всей исследуемой популяции сообщили о наличии или подозрении на эндометриоз. Средний возраст постановки диагноза – 28 лет, средняя продолжительность от момента появления симптомов до постановки диагноза – 6,1 года (данные 1-го Европейского конгресса по эндометриозу, 29 ноября – 1 декабря 2012 г., Сиеня, Италия). Таким образом, в приблизительном анализе 10 % населения земного шара, порядка **600 миллионов** человек, это женщины детородного возраста, страдают проблемами эндометриоза.

Рис. 1.

Таблица 1. Симптомы эндометриоза (В.А. Бенюк и соавт., 2007)

Типичные	Менее типичные	Более редкие	Встречаются очень редко
Дисменорея	Дискезия (нарушение дефекации)	Частые позывы к мочеиспусканию	Гемоптизис (кровохарканье)
Диспареуния (половые расстройства)	Мажущие половые выделения	Гематурия	Кишечная непроходимость
Бесплодие	Дисфункциональные маточные кровотечения	Кровотечения из прямой кишки	Водянка почки и мочеточника
Тазовая боль	Дизурия		Кожные узлы

Эндометриоз – это социальная проблема.

Существует мнение, что эндометриоз – эта плата за эмансипацию. В основном эндометриозом страдают женщины нерожавшие или родившие не более одного ребенка.

Любое Государство в долгу перед такими женщинами. Проблемы рождаемости – это проблемы Государства.



Современные методы и средства лечения эндометриоза.



Распространены следующие методы лечения больных эндометриозом:

- традиционный (хирургический, гормональный, комбинированный);
- комплексная терапия (гипербарическая оксигенация - ГБО, бальнео- магнитотерапия, применение гормонов);
- наблюдение и/или симптоматическое лечение;
- противовоспалительная терапия

(антагонисты простагландинов, биостимуляторы, протеолитические ферменты, физиопроцедуры, санаторно-курортное лечение);

- иммунотерапия;
- комплементарная медицина (например, гомеопатия, фитотерапия).

Аналитическая таблица*.

**в таблице приведены методы и средства лечения эндометриоза, побочные эффекты, а также перспектива выздоровления при использовании того или иного способа лечения)*

Гормональные лекарственные средства.

Методы и средства лечения	Показания	Побочные эффекты и осложнения	Комментарий
Постоянное применение	Дисменорея Постоянные тазовые боли	Болезненность молочных желез, головная боль и др., тошнота, прирост веса, задержка жидкости, депрессия, болезненность молочных желез, головная боль, аменорея и др.	Не изменяют прогноз
Прогестины. Медروксипрогестерон ацетат	Дисменорея, постоянные тазовые боли	Тошнота, прирост веса, задержка жидкости, депрессия, болезненность молочных желез, головная боль, аменорея, длительная задержка овуляции	Не изменяют прогноз
Левоноргестрел. Внутриматочные системы	Дисменорея, диспареуния	Отеки, прирост веса, болезненность молочных желез, головная боль, аменорея	Показан для лечения ректовагинального эндометриоза и аменореи в течение от 6-12 мес. Не изменяют прогноз
Агонисты	Дисменорея,	Гипоэстрогенизм (приливы,	Требуется

гонадорелизинг гормона (GnRN)	диспареуния	вагинальная сухость, снижение либидо, раздражительность)	заместительная гормональная терапия. Неизменяют прогноз
Ингибиторы ароматазы	Дисменорея, постоянные тазовые боли	Гипоэстрогенизм, индукция овуляции	Комбинируется с прогестинами, оральными контрацептивами, агонистами GnRN, не разрешен FDA – при эндометриальных болях. Не изменяют прогноз
Даназол	Дисменорея, постоянные тазовые боли	Гипоэстрогенизм (угри, отеки уменьшение молочных желез, потеря либидо)	Побочные эффекты ограничивают широкоприменение. Не изменяют прогноз

Хирургические методы.

Микрокоагуляция прицельная деструкция очагов	Дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния	Риск, связанный с анестезией, риск инфекций, повреждение внутренних органов, образование новых очагов, кровотечение	Терапия первой линии для тазовых клеточных очагов; Второй линии для тазовых болей, резистентных к лекарственным средствам
Иссечение или дренаж и удаление очагов	Эндометриом а >3 см в диаметре, хроническая тазовая боль	Риск, связанный с анестезией, риск инфекций, повреждение внутренних органов, образование новых очагов, кровотечение	Предпочтительна при сниженном резерве яичников
Перерезка нервных путей распространение боли- пресакральная нервэктомия (вместе с консервативной хирургией)	Дисменорея, диспареуния, тяжелые глубокие боли	Кровотечения из венозных сплетений, нарушение мочеиспускания, запоры, боли в начале беременности	Технически сложное хирургическое вмешательство; прогноз не меняет
Удаление матки, двустороннее удаление яичников (абдоминальная хирургия)	Хроническая тазовая боль	Постоянные или возвратные боли у 10% больных, потребность в заместительной гормональной терапии	Могут потребоваться повторные вмешательства при наличии внематочных очагов

Эффективность применения традиционных методов лечения эндометриоза.



В настоящее время не существует кардинальных методов лечения эндометриоза. Наиболее эффективные – гормональная терапия, оперативное лечение и их комбинация не всегда применимы, дают много осложнений и довольно частые рецидивы заболевания. Так, при лапароскопическом (хирургическом) методе лечения в **60%** случаев наблюдается повторяемость заболевания, в **40%** - бесплодие.

Поддерживающая терапия после хирургического вмешательства.

Методы и средства лечения	Показания	Побочные эффекты и осложнения	Комментарий
Агонисты гонадорелизинг гармона	Дисменорея, хронические тазовые боли	Гипоэстрогенизм	Применяют на 3 или 4 стадии болезни
Медроксипрогестерон ацетат, даназол, оральные контрацептивы	Дисменорея	Тошнота, прирост вес, задержка жидкости, депрессия, болезненность молочных желез, головная боль, аменорея, длительная задержка овуляции	Используют не всегда

В настоящее время ведется интенсивное изучение механизмов развития эндометриоза и поиск патогенетических средств в его терапии. В этой связи серьезный интерес представляет новый подход к комплексному лечению эндометриоза с использованием препарата **ЭНДОФЕРИН®**, основанный на применении ингибинов (белков) – природных регуляторов гормонального гомеостаза и циклических процессов в эндометрии.



Инновационный подход в лечении эндометриоза. ЭНДОФЕРИН®.

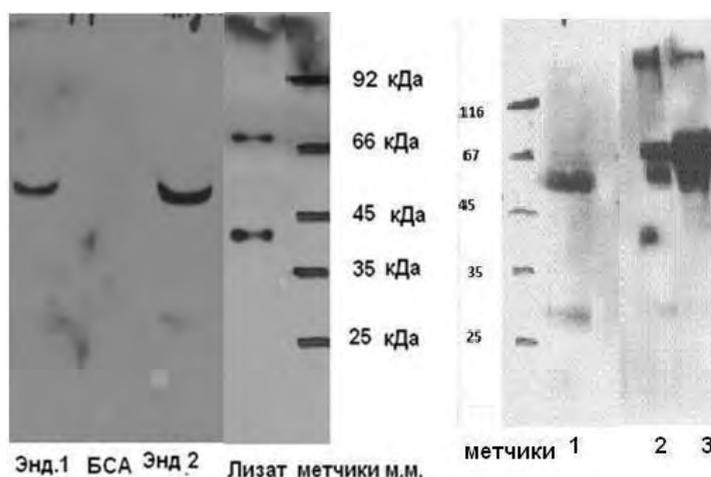


Научные работы и практические исследования по поиску инновационных методов лечения эндометриоза учеными ЗАО «СКАЙ ЛТД» (Российская Федерация) совместно с Институтом развития и безопасности (Республика Беларусь) начали проводиться в начале 2000-х годов. В результате чего был разработан и получен комплексный белковый лекарственный препарат природного происхождения ЭНДОФЕРИН® для лечения эндометриоза.

Действующим началом препарата являются ингибины – белки семейства трансформирующего ростового фактора альфа, выделенные препаративной технологией из фолликулярной жидкости яичников крупного рогатого скота. Ингибины принимают участие в протекании циклических изменений слизистой оболочки матки (эндометрия) у женщин детородного возраста, обеспечивая своевременное отторжение клеток слизистой оболочки путем индукции их апоптоза, а также необходимы для развития плода на ранних стадиях эмбриогенеза.

ЭНДОФЕРИН®, не является препаратом стероидных гормонов и обладает отличным профилем безопасности. Основой действия препарата является высокомолекулярный ингибин. Для Эндоферина доказательство получено методом Вестернблот (см. рис. 2)

Рис. 2



Пояснение к рис.2: на рис.2 показаны 2 блота с антителами против ингибина β А. В качестве контроля был использован лизат клеток НЕК 293 (эпителиальные зародышевые клетки почки человека) трансфицированные плазмидой, содержащей ген ингибина β А. Энд.1 – Эндоферин производства «Биомед», БСА – бычий сывороточный альбумин, Энд.2 – Эндоферин производства «Лэндсфарма», лизат - лизат клеток НЕК 293, метчики молекулярных масс белки: 92 кДа , 66 кДа, 45 кДа, 35 кДа, 25 кДа.

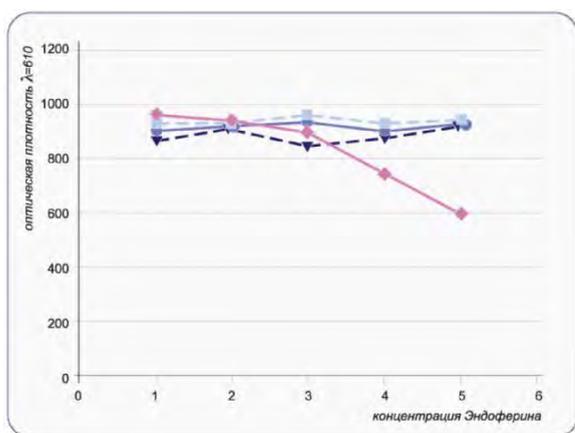
Исходя из проведенного мониторинга современных лекарств, представленных на фармацевтическом рынке в нозологии аденомиоза, по механизму действия **ЭНДОФЕРИН®** - инновационный препарат, не имеющий аналогов во всей мировой клинической практике.

Проведением доклинических исследований препарата **ЭНДОФЕРИН®** занимались такие ученые как: доктор медицинских наук, профессор – О.В. Зайратьянц; доктор медицинских наук, профессор – Е.В. Арзамасцев; доктор биологических наук, профессор – А.Ф. Ванин; профессор Б.В. Пинегин; кандидат биологических наук – Е.И. Зарайский; кандидат биологических наук – В.А. Сереженков и др. Методика экспериментально индуцированного эндометриоза подопытным крысам разработана доктором медицинских наук, профессором, главным акушером-гинекологом России – Л.В. Адамян (см. таблицу № 5).

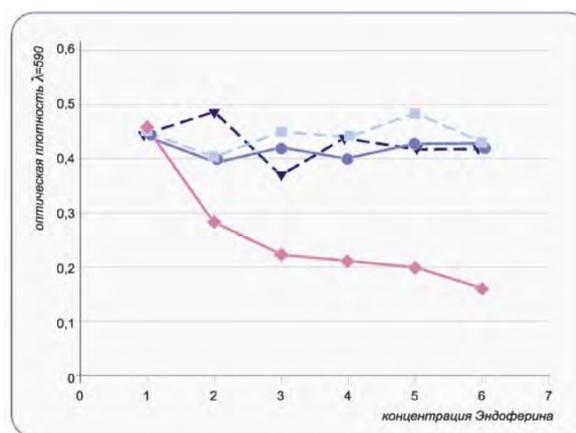
В результате проведенных доклинических исследований, было установлено, что препарат имеет специфический антипролиферативный эффект на клетки патологического эндометрия, не оказывая влияния на клетки нормального эндометрия (см. рис. №3). Препарат полностью подавил экспериментально индуцированный эндометриоз у крыс, как прямым воздействием на очаг, так и опосредованно через ингибирование процесса образования новых кровеносных сосудов в организме животных. В итоге, группа подопытных крыс с искусственно внедренным эндометриозом, которым вводился препарат **ЭНДОФЕРИН®**, полностью выздоровела. Контрольная группа грызунов, не подвергавшаяся прививкам лекарственного препарата, погибла. Препарат не мутагенен, не токсичен, не канцерогенен (см. рис. №4).

Рис. 3.

Антипролиферативный эффект ЭНДОФЕРИН® in vitro на культуре нормального и патологического эндометрия



Окраска метилазолтетразолием



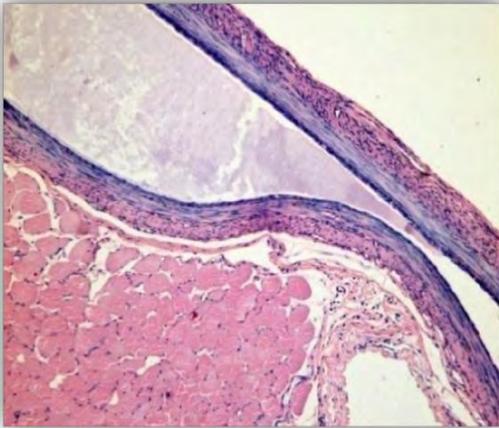
Окраска кристалвиолетом

- ◆ — влияние ЭНДОФЕРИН® на рост клеток
- — эндометриоза. контроль.
- — пробы из эндометрия в очагах эндометриоза.
- ▼ — пробы эндометрия из здорового органа.

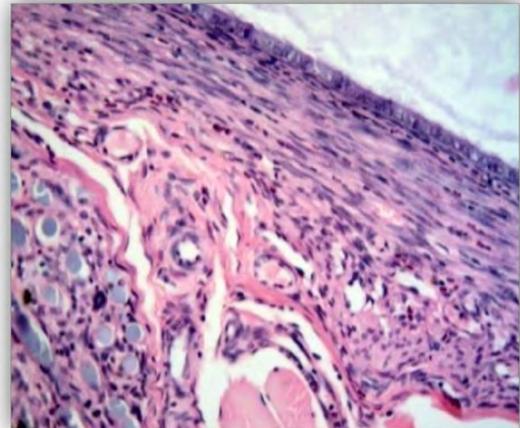
Рис. 4.

Влияние препарата ЭНДОФЕРИН® на экспериментально индуцированный эндометриоз у крыс

Контрольная группа

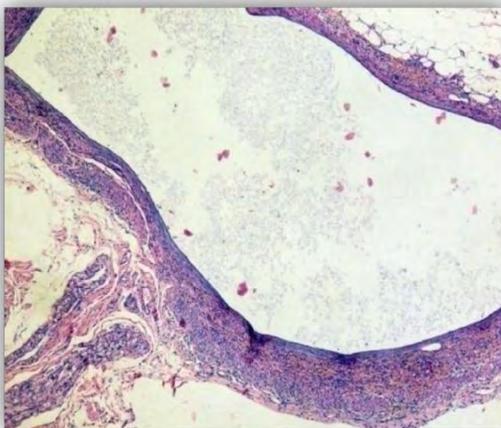


Ауто трансплантат представлен крупными кистозно расширенными железами эндометрия.

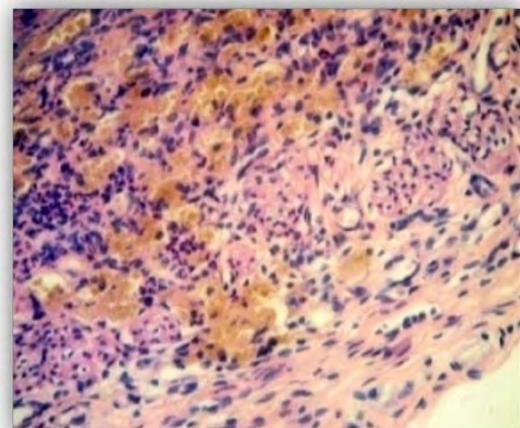


Ауто трансплантат в виде эндометриоидной кисты.

Применение препарата ЭНДОФЕРИН®



Ауто трансплантат представлен крупной кистозно расширенной железой эндометрия (эндометриоидная киста).



Фрагмент стенки эндометриоидной кисты - стромальные клетки, и (справа внизу) клетки, сходные с миометрием.

Таблица №5*

*(в таблице представлен перечень отчетов проведенных доклинических исследований лекарственного препарата ЭНДОФЕРИН®)

№	Наименование отчета	Место проведения исследований	Исполнитель исследования
1.	О морфологическом (гистологическом) исследовании влияния препарата «Индаптин» (современное торговое название «Эндоферин®») на экспериментально индуцированный эндометриоз. Москва, 2009 г.	Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН.	Доктор, медицинских наук, профессор – О.В. Зайратьянц.
2.	Воздействие препаратов «Бактивин» (современное торговое название «Эндоферин®»), «Активированный бактивин», «Стиморол-форте» на культуры клеток эндометрия и эндометриоза. Москва, 2009 г.	ООО «Нано-Лаб».	Кандидат биологических наук – Е.И. Зарайский.
3.	О доклиническом токсикологическом изучении препарата «Бактивин» (современное торговое название «Эндоферин®»). Москва, 2004 г.	РКНПК Минздрава РФ НИИ экспериментальной кардиологии.	Доктор медицинских наук, профессор – Е.В. Арзамасцев.
4.	Определение уровня оксида азота в тканях методом ЭПР-спектроскопии при моделировании эндометриоза у крысы.	Институт химической физики имени Н.Н. Семенова РАН Учреждение Российской академии наук.	Кандидат биологических наук – В.А. Сереженков.
5.	Исследование иммуносупрессивных свойств препарата «Индаптин» (современное торговое название «Эндоферин®»). Москва, 2009 г.	ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России	Профессор – Б.В. Пинегин.
6.	Экспериментальное изучение специфической фармакологической активности против эндометриоза препарата «Индаптин»(современное торговое название«Эндоферин®»). Москва, 2009 г.	Институт химической физики имени Н.Н. Семенова РАН Учреждение Российской Академии наук.	Доктор биологических наук, профессор – А.Ф. Ванин.
7.	Изучение доз зависимости ингибирования роста эндометриоидных цист у крыс (модель эндометриоза человека) препаратом «Эндоферин®». Москва, 2013 г.	Институт химической физики имени Н.Н. Семенова РАН Учреждение Российской Академии наук.	Кандидаты биологических наук – В.А. Сереженков, Н.А. Ткачев.
8.	Оценка биологической активности «Эндоферина®» и иммуноидентификация его действующего начала. Москва, 2013г.	ЗАО «СКАЙ ЛТД».	Кандидат биологических наук – Д.Г. Мальдов.
9.	Изучение специфической противоопухолевой активности препарата «Бактивин». Москва, 2004г.	МНИОИ имени П.А.Герцена.	Доктор биологических наук, профессор – Н.С. Сергеева, кандидат биологических наук – И.К. Свиридова.

Клинические испытания лекарственного препарата ЭНДОФЕРИН®.

После успешно проведенных доклинических исследований препарата ЭНДОФЕРИН® на животных, в соответствии с протоколом клинического исследования по теме: «Эффективность и безопасность препарата «Индаптин» у пациенток с эндометриозом, Москва, 2009 год (современное торговое название «Эндоферин®») были назначены и проведены клинические испытания на людях, которые прошли отдельно друг от друга, на двух клинических базах: в г. Барнауле (Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию») и в г. Москве (Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 123 Федерального медико-биологического агентства России») (см. таблицу №6). Испытания проводились под руководством доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Алтайского Государственного Медицинского Университета Росздрава Н.И. Фадеевой и доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. И. Семашко Е.Н. Андреевой соответственно.

Кроме того, спустя три года после проведения терапии проведены исследования отдаленных результатов лечения генитального эндометриоза (аденомиоза) лекарственным средством ЭНДОФЕРИН®. В результате которых эффективность лечения эндометриоза (аденомиоза) составила 92%.

Таблица №6*

**таблице представлен протокол и перечень отчетов о проведенных клинических испытаниях лекарственного препарата ЭНДОФЕРИН®)*

№	Наименование отчета	Место проведения исследований	Исполнитель исследования
1.	Отчет по теме: «Эффективность и безопасность препарата «Индаптин» у пациенток с эндометриозом, фаза I-II, код 08 ЭМ, версия 17.02.2009. Барнаул, 2011 г.	ГОУ высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» ФАЗСР	Доктор медицинских наук, профессор – Н.И. Фадеева;
2.	Отчет по теме: «Эффективность и безопасность препарата «Индаптин» у пациенток с эндометриозом, фаза I-II, код 08 ЭМ. Москва, 2012 г.	ФГБУЗ клиническая больница № 123 ФМБА России.	Доктор медицинских наук, профессор – Е.Н. Андреева.
3.	Отчет по теме: «Отдаленные результаты лечения генитального эндометриоза (аденомиоза) препаратом «Индаптин». Москва, 2013 г.	ФГБУЗ клиническая больница № 123 ФМБА России.	Доктор медицинских наук, профессор – Е.Н. Андреева.

Оценка эффективности результатов клинических испытаний лекарственного препарата ЭНДОФЕРИН®.



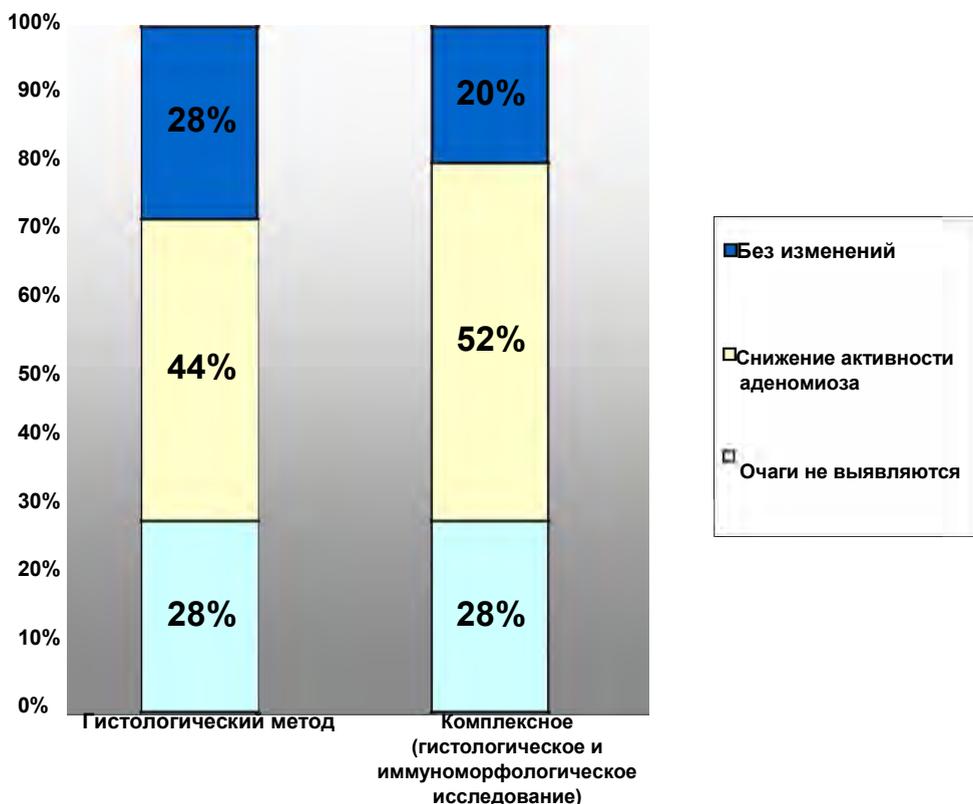
В результате проведенных клинических испытаний ЭНДОФЕРИН® показал высокую эффективность в лечении эндометриоза по следующим признакам:

- снятие симптома «мазни» - в 100% случаев;
- исчезновение гиперполименореи - в 8% случаев и её снижении - в 92% случаев;
- исчезновение альгодисменореи – в 36% случаев и её снижении - в 64% случаев;
- при оценке степени тяжести заболевания – исчезновение симптомов в 32% случаев и снижение тяжести заболевания – в 68% случаев;
- при ультразвуковой диагностике органов малого таза положительная динамика отмечена в 100% случаев, при этом аденомиоз не был выявлен после лечения в 12% случаев. Выявлено статистически значимое уменьшение объема матки на 10 %;
- при изучении иммунного и цитокинового статуса обследованных больных обнаружены положительные сдвиги показателей иммунного статуса и разнонаправленные сдвиги в продукции провоспалительных цитокинов: ингибирование продукции ИФН- γ и стимулирование продукции ФНО- α , что обусловлено модулирующим механизмом действия препарата ЭНДОФЕРИН® и отражается на его клинической эффективности;
- исходя из заключений комплексного морфологического (гистологического и иммуноморфологического) исследования, положительный эффект терапии составляет 80% случаев, а в остальных случаях выявлена тенденция к снижению активности очагов аденомиоза (20% - существенного улучшения).

Полный курс лечения препаратом ЭНДОФЕРИН® рассчитан на три фазы по десять уколов внутримышечного введения лекарственного средства с двадцатидневным перерывом между фазами (всего 30 инъекций). Уже после первых десяти уколов положительная динамика наблюдалась у 100% пациенток. По завершении второй фазы лечения у всех пациенток отмечалось существенное улучшение общего состояния и снижение, вплоть до исчезновения, основных симптомов заболевания. После введения последних десяти инъекций препарата ЭНДОФЕРИН® у 80% пациенток отмечено полное выздоровление, у 20% пациенток – констатировалось выраженное улучшение (см. рис. №7).

Рис. 7.

*Сопоставление заключений
комплексного и гистологического исследований*



ЭНДОФЕРИН® обладает отличным профилем безопасности, совершенно безвреден для человека и имеет минимум побочных эффектов. Единственным противопоказанием при применении препарата является беременность.

По результатам клинических испытаний **ЭНДОФЕРИН®** рекомендован для терапии пациенток позднего репродуктивного возраста с выраженными диффузными и диффузно-узловыми формами эндометриоза (аденомиоза) даже при наличии миоматозных узлов без атипических кровотоков, **как альтернатива оперативному лечению**, а для пациенток репродуктивного возраста при начальных формах эндометриоза (аденомиоза), **как альтернатива прогестагенам, антигонадотропинам и агонистам гонадотропин-рилизинг гормонов.**

Кроме того, отдаленные клинические исследования всех 50 пациенток, прошедших полный курс лечения эндометриоза препаратом **ЭНДОФЕРИН®** на двух клинических базах, не выявили ни одного случая рецидива данного заболевания. Более 30 пациенток успешно родили детей.

Аденомиоз: новые возможности терапии

Фадеева Н.И.¹, Яворская С.Д.^{1,2}, Долина О.В.³, Лучникова Е.В.²,
Чубарова Г.Д.⁴, Ильичев А.В.⁴, Мальдов Д.Г.⁴

¹Алтайский государственный медицинский университет, Россия

²Поликлиника «Консультативно-диагностический центр АГМУ», Россия

³Алтайский краевой диагностический центр, Россия

⁴ЗАО «Скай ЛТД», Россия

Fadeeva N.I.¹, Yavorskaya S.D.^{1,2}, Dolina O.V.³, Luchnikova E.V.², Chubarova G.D.⁴, Ilichev A.V.⁴, Maldov D.G.⁴

¹Altai State Medical University, Russia

²Consultative and Diagnostic Center of Russian State Medical University, Russia

³Altai Regional Diagnostic Center, Russia

⁴Closed Joint-Stock Company "Sky LTD", Russia

Adenomyosis: new therapeutic options

Резюме. Проведено открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Эндوفرин у 25 пациенток репродуктивного возраста с гистологически подтвержденным диагнозом аденомиоз. Наличие диффузной формы аденомиоза II–III степени выявлено в 11 (44%) случаях и диффузно-узловой формой – в 14 (56%) случаях. В чистом виде аденомиоз встречался в 14 (56%) случаях, в сочетании с миомой матки – в 9 (36%), в сочетании с наружным генитальным эндометриозом (одна пациентка – с эндометриозом влагалища, одна – с эндометриозом яичника) – в 2 (8%) случаях. По окончании терапии, в течение 3 менструальных циклов, меноррагии исчезли в 100% случаев, гиперполименорея – в 61%, альгодисменорея – в 53%, у каждой третьей (36%) пациентки уменьшились размеры и объем матки. Клиническая эффективность Эндоферина при аденомиозе подтверждается результатами иммуноморфологического исследования биоптатов миометрия, которые свидетельствуют о снижении распространенности эндометриозных гетеротопий на 20% и активности аденомиоза на 40%. В процессе лечения Эндоферином и после его окончания уровень гормонов (эстрогены и прогестерон) находились в пределах нормы, что свидетельствовало об отсутствии депрессивного влияния препарата на стероидогенез в яичниках.

Ключевые слова: аденомиоз, медикаментозная терапия.

Summary. An open randomized trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of Endoferin in 25 patients of reproductive age with a histologically confirmed diagnosis of adenomyosis. The presence of a diffuse form of adenomyosis of II–III degree was revealed in 11 (44%) cases and diffusive-nodal form – in 14 (56%) cases. In a pure form, adenomyosis occurred in 14 (56%) cases, in combination with uterine myoma – in 9 (36%), in combination with external genital endometriosis (one patient with endometriosis of the vagina, one with endometriosis of the ovary) – in 2 (8%) cases. At the end of therapy, during 3 menstrual cycles, menorrhagia disappeared in 100% of cases, hyperpolymenorea – in 61%, algodismenorea – in 53%, in every third (36%) patients the size and volume of alvus decreased. The clinical efficacy of Endoferin in case of adenomyosis has been confirmed by the results of immunomorphology study of myometrium biopsy specimens, which indicate 20% decrease in the prevalence of endometriotic heterotopia and an adenomyosis activity by 40%. In the course of treatment with Endoferin and after its termination, the level of hormones (estrogens and progesterone) was within the norm, which indicated the absence of a depressive effect of the drug on steroidogenesis in ovaries.

Keywords: adenomyosis, medicamentous therapy.

Meditsinskie novosti. – 2017. – N5. – P.

Аденомиоз представляет собой доброкачественный патологический процесс, характеризующийся появлением в миометрии эпителиальных (железистых) и стромальных элементов эндометриоидного происхождения. Различают три степени распространения аденомиоза, а также очаговую, кистозную и узловую формы [1, 4]. Данное заболевание встречается у 7–50% женщин репродуктивного возраста, ассоциируется с наследственным фактором, сочетается с нарушениями гормонального и иммунного гомеостаза [1]. Для больных аденомиозом характерно хроническое течение, клиника дисменореи и меноррагий вплоть до развития анемии, стойкий болевой синдром [2], следствием которых является ухудшение общего состояния здоровья, снижение работоспособности и качества жизни. Диагностика аденомиоза основывается на клинических данных и результатах

ультразвукового исследования (УЗИ) с цветным доплеровским картированием (ЦДК) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) матки, а также гистероскопии, выполненной сразу после менструации, что позволяет обнаружить эндометриоидные гетеротопии при их расположении в подслизистом слое стенки матки. Окончательное подтверждение наличия аденомиоза основывается на патоморфологическом исследовании удаленного во время операции органа, реже – при прицельном взятии биоптата миометрия в условиях гистероскопии [1, 4].

Лечение аденомиоза – длительный и не всегда благодарный процесс. Основное направление – эмпирическая медикаментозная терапия (прогестагены, антигонадотропины, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона), которая имеет ряд серьезных противопоказаний и осложнений [5, 6]. После отмены медикаментозного лечения высок риск развития рецидивов, что по-

вышает необходимость хирургического удаления матки [1, 5].

Таким образом, аденомиоз – хроническая патология. Универсальных методов лечения аденомиоза – заболевания, широко распространенного у пациенток репродуктивного возраста, – сегодня не существует. Зарегистрированные лекарственные средства для лечения аденомиоза имеют ряд противопоказаний и осложнений, что исключает возможность длительного и широкого применения, а их отмена часто приводит к рецидиву заболевания. Поиск новых, эффективных методов лечения аденомиоза, позволяющих, не нарушая гормональный баланс в организме, устранить типичную симптоматику заболевания и восстановить утраченную репродуктивную функцию, представляется чрезвычайно актуальным.

Авторы данной работы провели оценку эффективности и безопасности применения препарата Эндوفرин для лечения аде-

номиоза у пациенток репродуктивного возраста.

В рамках клинического открытого рандомизированного исследования по эффективности и безопасности эндоферина (ЗАО «Скай ЛТД») у пациенток с эндометриозом были обследованы и пролечены 25 женщин в возрасте от 25 до 45 лет. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, наличие клиники аденомиоза, гистологическое подтверждение диагноза и добровольное согласие на участие (подписано информированное согласие). Критерии исключения: беременность, медикаментозная гормонотерапия за 6 месяцев до проведения исследования, тяжелая соматическая патология.

Все пациентки получали препарат Эндоферин, который вводился внутримышечно – по 1 инъекции в день в дозе 0,3 мг. Курс составлял по 10 инъекций в первую фазу менструального цикла в течение трех месяцев (всего 30 инъекций).

Эндоферин представляет собой порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения по 0,3 мг во флаконах в упаковке №10. Препарат Эндоферин (разработчик ЗАО «Скай ЛТД») является хроматографически очищенным компонентом фолликулярной жидкости крупного рогатого скота. Основной биологического действия препарата является ряд белков суперсемейства TGF-β. Препарат показал высокую эффективность в доклинических испытаниях на индуцированном эндометриозе у самок крыс линии Вистар [3].

Исходно и после 20 инъекций эндоферина, а также через четыре месяца от начала терапии проводилась оценка клинических характеристик. Был определен уровень эстрадиола в 1-й фазе менструального цикла, прогестерона – во 2-й фазе цикла, онкомаркера СА-125 (повышение характерно для эндометриоза) [1, 2]. Проведена эхография органов малого таза, гистероскопия с биопсией миометрия и его гистологическим исследованием, выполненным на кафедре патологической анатомии Алтайского государственного медицинского университета (Барнаул), и иммуноморфологическим исследованием, выполненным в НИИ морфологии человека РАМН (Москва).

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятым методам вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.1. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (σ). Значения непрерывных величин представляли

в виде M±σ. Нормальность распределения признаков оценивали по эксцессу и асимметрии. В случаях нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента. Значения качественных признаков представляли в виде наблюдаемых частот и в процентах, для сравнения которых использовали непараметрические критерии χ² с поправкой Йетса на непрерывность и точный критерий Фишера. При оценке качественных признаков двух связанных выборок (одна группа до и после лечения) использовали критерий Мак-Немара. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий p≤0,05.

На момент включения в исследование средний возраст пациенток составил 40,2±5,6 года. Диффузная форма аденомиоза II–III степени выявлена в 11 (44%) случаях, диффузно-узловая в 14 (56%). В чистом виде аденомиоз наблюдали у 14 (56%) пациенток, в сочетании с миомой матки – у 9 (36%); в сочетании с наружным генитальным эндометриозом у 2 (8%) женщин (одна – с эндометриозом влагалища, вторая – с эндометриозом яичника). Ранее 14 (56%) пациенток уже получали различное медикаментозное лечение аденомиоза, в том числе 5 (20%) – агонистами рилизинг-факторов (аhПГ).

При оценке соматического статуса было установлено, что каждая пятая пациентка имела гипертензию (20%) или нейроциркуляторную дистонию (20%), в сочетании с миокардиодистрофией (16%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у каждой второй (56%), мочевыводящих путей – у каждой третьей (36%). Патология, ассоциированная с нарушениями гормонального статуса, установлена у каждой второй пациентки, в виде дисфункции щитовидной железы – в 44% случаев, метаболического синдрома – в 20%, доброкачественных дисплазий молочных желез – в 36%.

У большинства пациенток гинекологический анамнез был отягощен факторами, способствующими развитию и прогресси-

рованию аденомиоза: хронические воспалительные заболевания органов малого таза – у 16 (64%) женщин, деструктивные вмешательства на шейке матки – у 16 (64%), длительное использование внутриматочных контрацептивов – у 9 (36%). Репродуктивный анамнез также был отягощен медицинскими абортами (64%) и трубной беременностью (8%).

На момент начала исследования клинические проявления аденомиоза были установлены у всех 25 (100%) пациенток: альгодисменорея – у 19 (76%), в том числе требующая применения анальгетиков у 17 (68%); гиперполименорея – у 18 (72%); скудные кровянистые выделения до и после менструации – у 15 (60%). Хронические железодефицитные анемии как следствие обильных менструаций имели место у каждой пятой пациентки (20%).

По данным УЗИ, у всех 25 (100%) пациенток имелись ультразвуковые критерии аденомиоза, увеличение размеров матки и ее объема. Объем матки меньше 100 см³ имели 11 (44%) женщин, более 100 см³ – 14 (56%), в том числе у 4 (16%) из них размеры матки превышали 200 см³.

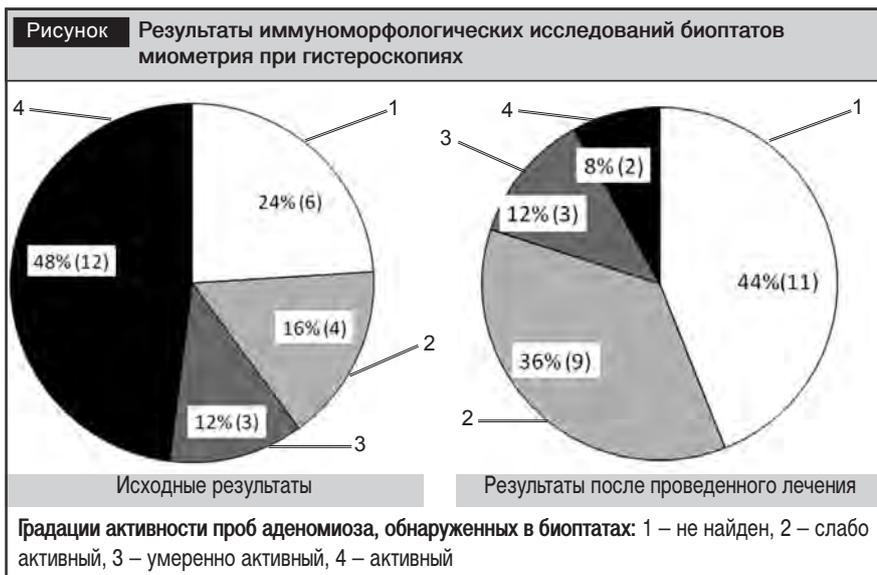
На момент окончания курса терапии препаратом Эндоферин гиперполименорея исчезла у 11 из 18 ее имевших (p=0,004), у 5 (28%) пациенток кровопотеря значительно уменьшилась, оставалась прежней только у двух (11%). Анемия как следствие гиперполименореи после проведения курса лечения установлена только у 1 из 5 пациенток, имеющих ее на момент включения в программу (p=0,1).

Симптом скудных кровянистых выделений до и после менструации как самый характерный для аденомиоза у всех пациенток (100%) отсутствовал (p<0,001).

Болезненные менструации, требующие применения анальгетиков, наблюдались у 17 (68%) женщин. После лечения исчезновение симптома отмечено у 9 (53% от имевших) (p=0,01), улучшение – у 8 (47% от имевших).

При сравнении результатов УЗИ до и после лечения выявлено, что объем

Таблица Гистологические и иммуноморфологические характеристики биоптатов миометрия у 25 пациенток с аденомиозом до и после лечения Эндоферином						
Исследование биоптатов миометрия	До лечения			После лечения		
	Аденомиоз отсутствует, абс. (%)	Аденомиоз есть		Аденомиоз отсутствует, абс. (%)	Аденомиоз есть	
		активный, абс. (%)	неактивный, абс. (%)		активный, абс. (%)	неактивный, абс. (%)
Гистологическое	0 (0)	25 (100)	0 (0)	12 (48)	3 (12)	10 (40)
Иммуноморфологическое	6 (24)	12 (48)	7 (28)	11 (44)	2 (8)	12 (48)



матки уменьшился у 12 (48%) пациенток ($p=0,0001$), у остальных 13 (52%) – остался без изменений. Это было расценено как положительный результат, поскольку у 10 из них отмечался быстрый рост матки до начала лечения и/или значительное ее увеличение за счет диффузно-узловой формы, у 3 пациенток выявлено сочетание аденомиоза и миомы матки.

По данным гистероскопии, перед началом лечения очаги аденомиоза визуально выявлялись в 23 (92%) случаях, тогда как после курса терапии – у 18 (72%) пациенток ($p=0,06$).

Гистологические и иммуноморфологические характеристики биоптатов миометрия у пациенток с аденомиозом до и после терапии эндоферином представлены в таблице.

По окончании курса терапии, по данным гистологического исследования биоптатов миометрия, аденомиоз отсутствовал у 48% женщин ($p=0,0001$), у остальных имело место уменьшение эндометриозных гетеротопий на 20%. По данным иммуноморфологического исследования, активность аденомиоза снизилась на 40% ($p=0,1$) (рисунок).

В процессе лечения эндоферином и после его окончания уровень половых гормонов (эстрадиол и прогестерон) у всех 25 пациенток находился в нормативных пределах, что свидетельствовало об отсутствии депрессивного влияния препарата на стероидогенез в яичниках. Кроме того, исчезновение и уменьшение симптомов аденомиоза сочеталось в 5 случаях с нормализацией изначально повышенного уровня онкомаркера СА-125 ($p=0,01$).

В ходе исследования на фоне внутримышечного введения препарата Эндоферин были зафиксированы следующие побочные явления: прибавка массы тела (44%); повышение либидо (28%); появление привкуса (металлического, горького) при введении препарата (20%).

Выводы:

1. Эффективность терапии аденомиоза препаратом Эндоферин в течение 3 менструальных циклов приводит к:

а) клиническому исчезновению меноррагий в 100% случаев, гиперполименореи – в 61%, альгодисменореи – в 53% случаев;

б) стабилизации размеров матки при ее исходно быстром росте в 52% случаев, уменьшению размеров матки – в 36% случаев;

в) уменьшению распространенности эндометриозных гетеротопий, по данным гистологии биоптата эндометрия, у каждой пятой пациентки (20%).

2. Проведение курса лечения аденомиоза препаратом Эндоферин в течение 3 менструальных циклов (по 10 инъекций – за цикл) у женщин репродуктивного возраста не сопровождается угнетением стероидогенеза в яичниках и способствует нормализации изначально повышенного уровня онкомаркера СА-125.

3. Продемонстрированная клиническая эффективность Эндоферина в лечении эндометриоза (аденомиоза) при отсутствии его негативного влияния на функцию яичников, а также незначительность побочных эффектов при его применении позволяют рекомендовать этот препарат для терапии пациенток репродуктивного возраста с диффузными и диффузно-узловыми формами аденомиоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации. – М., 2014.
2. Адамян Л.В., Куляков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М., 2006. – 411 с.
3. Ванин А.Ф., Зайратьянц О.В., Сереженков В.А. и др. // Проблемы репродукции. – 2009. – Т.15, №5. – С.52–58.
4. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология. Национальное руководство. – М., 2007. – 794 с.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // Fertil. Steril. – 2008. – Vol.90, Suppl. 3. – S260–S269.
6. Mounsey A.L., Wilgus A., Slawson D.C. // Fm. Fam. Phys. – 2006. – Vol.74. – P.594–600.

Поступила 08.02.2017 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.

Эндометриоз: первый опыт негормональной лекарственной терапии

Андреева Е.Н.¹, Урумова Л.Т.^{1,2}, Болотников А.И.², Чубарова Г.Д.³, Ильичев А.В.³, Мальдов Д.Г.³

¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

²Клиническая больница №123 Федерального медико-биологического агентства России, Москва

³ЗАО «Скай ЛТД», Москва, Россия

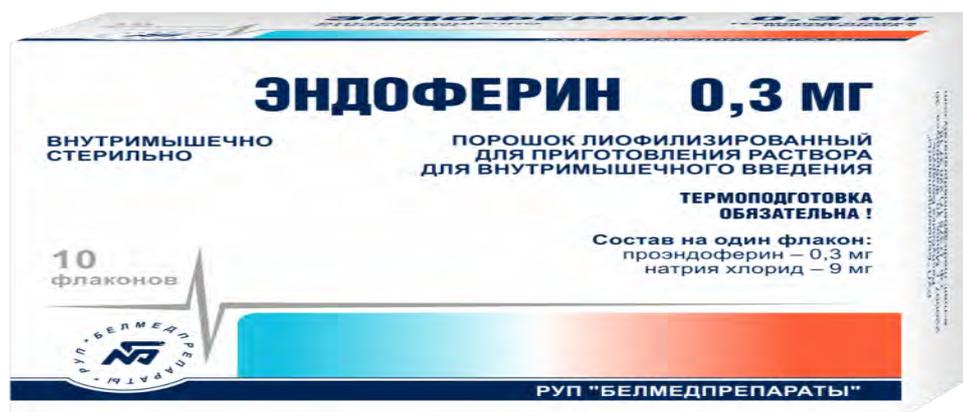
Резюме. Одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний сегодня считается эндометриоз. Чаще всего встречается эндометриоз матки (внутренний эндометриоз, аденомиоз), код по МКБ-10 N80.0. Проведено открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности негормонального лекарственного препарата Эндоферин у 25 пациенток репродуктивного возраста (в среднем 37,1±6 года) с морфологически подтвержденным диагнозом «эндометриоз матки». Диффузная форма заболевания диагностирована у 14 (56%), диффузно-узловая – у 11 (44%) женщин. В чистом виде эндометриоз матки диагностирован у 20 (80%) пациенток, в сочетании с миомой матки – у 3 (12%), в сочетании с наружным генитальным эндометриозом (кистами яичников) – у 2 (8%) женщин.

По окончании терапии в течение трех менструальных циклов достигнут положительный эффект лечения меноррагии, гиперполименореи, альгодисменореи в 100% случаев, уменьшения размеров и объема матки по данным УЗИ органов малого таза у всех больных. Положительный эффект Эндоферина морфологически доказан в 73,9% наблюдений, в остальных выявлена тенденция к снижению активности очагов эндометриоза матки.

В процессе лечения эндоферином и после его окончания уровни гормонов (эстрогенов и прогестерона) находились в пределах нормы (при наличии статистически достоверного снижения уровня эстрогенов), что свидетельствует об отсутствии депрессивного влияния препарата на стероидогенез в яичниках.

Ключевые слова: внутренний эндометриоз, негормональная медикаментозная терапия, белок.

Медицинские новости. – 2017. – №6. – С.



Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Основными клиническими проявлениями заболевания являются циклический болевой синдром, усиливающийся во время менструации, или хроническая тазовая боль (71–87%) и бесплодие (21–47%) [1]. Эпидемиология, этиология и патогенез заболевания остается до конца неизученными; не во всех случаях характер болезни определяется тяжестью клинических проявлений. Сегодня считается, что эндометриоз диагностирован у 176 млн женщин во всем мире.

Частота эндометриоза матки (код по МКБ-10 N80.0) достигает 70–90% [1, 2]. За рубежом и в нашей стране хирургический метод лечения генитального эндометриоза был и остается единственным, позволяющим удалить механически или уничтожить с помощью энергий (лазерной, электро-, крио- или ультразвуковой) морфологический субстрат эндометриоза. Современный подход к долгосрочному ведению пациенток с хронической тазовой болью, связанной с эндометриозом, включает хирургическое лечение и медикаментозную терапию или сочетание этих методов. Эмпирическая терапия возможна при эндометриозе матки, наружном гени-

тальном эндометриозе, при отсутствии кистозных процессов в яичниках (эндометриоидные кисты).

В настоящее время из всего многообразия гормонмодулирующих препаратов, применявшихся для лечения эндометриоза, практическую ценность сохраняют некоторые прогестагены (назначают в непрерывном режиме), антипрогестагены или антигонадотропины (к сожалению, препараты имеют выраженный андрогеновый эффект) и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). Лечение аГнРГ, как и другими средствами (в том числе хирургическими), не предотвращает рецидивы или хроническое течение (частота рецидивов заболевания через 5 лет составляет 53%,

при тяжелых, инфильтративных формах – 73%) [3, 6, 7].

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз следует рассматривать как заболевание, требующее разработки плана долгосрочного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств [1]. К сожалению, до настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидивов заболевания вследствие множественных полисистемных нарушений, лежащих в основе его этиологии и патогенеза [5]. В связи с этим приветствуются все новые исследования, направленные на диагностику и совершенствование методов лечения этого заболевания. Перспективными являются разработки препаратов, влияющих на утилизацию эндометриальных клеток, расположенных в нетипичном месте (на апоптоз).

В Российской Федерации был разработан негормональный препарат Эндоферин, который представляет собой комплекс белков, получаемых из фолликулов яичников крупного рогатого скота. Экспериментальные данные исследований эндоферина показали, что препарат оказывает ингибирующее влияние на эктопированную эндометриальную ткань, приводя к ее инактивации и атрофии. В экспериментах на животных (самки крыс линии Вистар) было показано значительное подавление продукции провоспалительных цитокинов интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α [4].

В представленной работе дана оценка эффективности и безопасности применения негормонального препарата Эндоферин для лечения эндометриоза матки у пациенток репродуктивного возраста.

В рамках клинического открытого рандомизированного исследования «Эффективность и безопасность препарата Эндоферин» (разработчик ЗАО «Скай ЛТД») на базе Клинической больницы №123 Федерального медико-биологического агентства России были обследованы и пролечены 34 пациентки с наличием эндометриоза матки.

Критерии включения в исследование: женщины в возрасте 18–45 лет, эндометриоз (аденомиоз); контрацепция барьерными методами; информированное согласие и комплаентность пациенток.

Критерии исключения: беременность, лактация; женщины детородного возраста,

не получающие адекватной контрацепции; злокачественные новообразования в анамнезе; острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность; наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования; больные, получающие другую иммуномодулирующую или гормональную терапию; участие в любом другом клиническом испытании за последние 6 месяцев.

По разным причинам из программы были исключены 9 пациенток (в 2 случаях диагноз не был подтвержден гистологически до лечения, у 6 пациенток гистологический препарат не был информативен после лечения, у 1 женщины на фоне приема препарата наступила беременность, которая была прервана).

Основную группу сформировали 25 пациенток в возрасте от 23 до 45 лет (в среднем – 37,1 года), которые полностью прошли обследование до, в процессе и после лечения препаратом Эндоферин в соответствии с протоколом исследования.

Все пациентки получали Эндоферин внутримышечно (по 1 инъекции в день в дозе 0,3 мг). Курс составлял 30 инъекций: по 10 инъекций в первую фазу менструального цикла в течение трех менструальных циклов.

Эндоферин представляет собой порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения по 0,3 мг во флаконах в упаковке №10 (разработчик ЗАО «Скай ЛТД»).

Исходно и после 20 инъекций эндоферина, а также через 4 месяца от начала терапии проводили оценку клинических характеристик: определяли уровень эстрадиола в 1-ю фазу менструального цикла и прогестерона во 2-ю фазу цикла; уровень онкомаркера СА-125 (бывает повышен при эндометриозе) [1, 2]; выполняли эхографию органов малого таза, гистероскопию с биопсией миометрия и его гистологическим и иммуноморфологическим исследованием в НИИ морфологии человека РАН (Москва).

Обработка данных выполнена с помощью пакета программ SPSS 15.0 (США) и AtteStat 10.8.6 (Россия). Характер распределения значений количественных признаков проанализирован с помощью критерия Шапиро – Уилка (предназначен для анализа выборок размером не более 50 единиц наблюдения). Количественные признаки описаны с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение и/или медианы (25; 75 процентиля) (последние следует использовать при непараметрическом распределении

значений признаков, а также при описании признаков, оцененных в баллах). Анализ динамики значений количественных признаков выполнен с учетом характера их распределения: при нормальном – с помощью парного t -критерия Стьюдента (при наличии только 2 измерений) или используя тест GLM-RM (General Linear Model Repeated Measures; при наличии 3 и более измерений), при непараметрическом – с помощью критерия Уилкоксона (при наличии только 2 измерений) или теста Фридмана (непараметрический аналог теста GLM-RM). При проведении теста GLM-RM результаты статистического анализа представлены с поправкой на сферичность данных. При подтверждении статистически значимого изменения количественных признаков в ходе исследования рассчитывалась разница средних показателей и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ). Изменение качественных (бинарных) признаков анализировали с помощью критерия Мак-Немара.

Основную группу сформировали 25 женщин с эндометриозом матки в возрасте от 23 до 45 лет (в среднем – 37,1 \pm 6 года), которые получили лечение препаратом Эндоферин в соответствии с протоколом исследования: пациентки находились под клиническим наблюдением в динамике во время лечения и в течение 3 месяцев после его окончания (визиты 2–5).

Диффузная форма заболевания диагностирована у 14 (56%) женщин, диффузно-узловая – у 11 (44%). В чистом виде эндометриоз матки был диагностирован у 20 (80%) пациенток, в сочетании с миомой матки – у 3 (12%), в сочетании с наружным генитальным эндометриозом (эндометриоз яичников) – у 2 (8%) пациенток.

Соматическое здоровье было отягощено патологией щитовидной железы у 9 (36%) больных (у 7 женщин диагностированы кисты, у 6 – узлы и у 2 – диффузные изменения), у 19 (76%) – фиброзно-кистозная мастопатия.

Средний возраст менархе у обследованных составил 13,2 года.

В анамнезе беременности имели 22 (88%) из 25 женщин, из них у 3 – одна беременность, у 4 – две, у 10 – три, у 5 – четыре и более беременностей, при этом роды были у 21 (84%) из 25 пациенток, из них один раз рожали 14 женщин, два раза – 6, три раза – одна пациентка. Аборты были у 16 (64%) из 25 женщин, из них один раз – у 8, дважды – у 4, более двух раз – у 4 пациенток. Самопроизвольное

Таблица 1 Характеристика обследованных больных

Показатель	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
						25%	50%	75%
Возраст, лет	25	37,1	6,5	23	45	32	39	42
Менархе, годы	25	13,2	1,7	10	17	12	13	14
Длительность заболевания, лет	25	4,6	4,8	1	20	1	3	7

Примечание: Длительность заболевания рассчитана как разность [2011 – значения признака «Давность заболевания»]. Распределение значений признака «менархе_годы» соответствовало нормальному распределению (критерий Шапиро – Уилка: $p=0,830$), тогда как распределение значений признаков «Возраст» и «Длительность заболевания» было непараметрическим (критерий Шапиро – Уилка: $p=0,063/0,001$ соответственно). Следовательно, при описании признака «Менархе_годы» было использовано среднее \pm стандартное отклонение, а при описании признаков «Возраст» и «Длительность заболевания» – медиана. Для единообразия описание в виде «среднее \pm стандартное отклонение» для признаков с нормальным распределением значений можно заменить на медиану (25; 75 процентили).

Таблица 2 Динамика болевого синдрома в баллах

Оценка боли	До лечения		После лечения	
	Частота	%	Частота	%
0	2	8	9	36
1	4	16	11	44
2	3	12	5	20
3	11	44	–	–
4	5	20	–	–
Итого	25	100	25	100

Таблица 3 «Количественное» описание оценки боли

Визит	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Процентили		
				25%	50%	75%
2	25	2,5	1,2	1,5	3,0	3,0
3	25	1,6	0,9	1,0	2,0	2,0
4	25	1,0	0,7	0,5	1,0	2,0
5	25	0,8	0,7	0,0	1,0	1,0

прерывание беременности в анамнезе отмечено у 4 (16%) из 25 женщин, причём у одной больной – дважды. Развитие вне-маточной беременности отмечали 5 (20%) из 25 женщин, у двух пациенток развитие вне-маточной беременности происходило два и три раза соответственно. Средняя

длительность заболевания составила 4,6 года (табл. 1).

Лечение эндометриоза матки ранее получали 6 (24%) больных (4 – прогеста-геном, 2 – аГНРГ).

Клинические проявления заболевания на момент начала испытания имели все пациентки. Скудные кровянистые выделения до и после менструации исходно отмечались у 10 (40%) из 25 женщин, в 1 случае – (++), в 9 – (+). Гиперполименорея была у 20 (80%) больных. Болевой синдром разной интенсивности отмечали 23 (92%) пациентки, при этом выраженный болевой синдром, требующий применения анальгетиков, у 16 (64%) больных.

Все пациентки были обследованы. Общеклинические анализы и уровень онкомаркеров СА-125, СА-199 и РЭА были в пределах нормы.

При первом УЗИ органов малого таза у 100% пациенток установлено наличие эндометриоза матки. Всем 25 больным с целью окончательной установки диагноза проведена гистероскопия (у всех женщин визуально подтвержден аденомиоз) и гистерорезектоскопия. Полученный материал был отослан на гистологическое исследование.

Все 25 пациенток с целью лечения аденомиоза получили препарат Эндоферин по схеме, предусмотренной протоколом исследования.

Пациентки находились под клиническим наблюдением во время лечения и в течение 3 месяцев после его окончания (визиты 2–5). Проведены 4 эхокопиче-

ских обследования гениталий и двукратно (до начала и после окончания лечения) гистерорезектоскопии, а также определение уровней гормонов, онкомаркеров и иммунограммы.

Скудные кровянистые выделения до и после менструации исходно отмечались у 10 (40%) из 25 женщин, в 1 случае – (++), в 9 – (+). На последующих визитах данный клинический признак не был зафиксирован ни у одной женщины.

Динамика болевого синдрома представлена в таблицах 2 и 3.

Анализ изменения оценки боли, выполненный с помощью критерия Фридмана, показал статистически значимую динамику значений показателя ($p<0,001$). При попарном сравнении (критерий Уилкоксона) было отмечено, что снижение выраженности боли происходило на каждом этапе исследования: в промежутке «визит 2 – визит 3» ($p<0,001$), «визит 3 – визит 4» ($p=0,002$), «визит 4 – визит 5» ($p=0,025$). Динамика обильности менструаций приведена в таблицах 4 и 5.

Анализ изменения оценки обильности менструаций подтвердил динамику значений показателя (критерия Фридмана: $p<0,001$). При попарном сравнении (критерий Уилкоксона) было отмечено,

Таблица 4 Динамика обильности менструаций в баллах

Оценка	До лечения		После лечения	
	Частота	%	Частота	%
0	–	–	2	8
1	1	4	13	52
2	4	16	10	40
3	13	52	–	–
4	7	28	–	–
Итого	25	100	25	100

Таблица 5 «Количественное» описание обильности менструаций

Визит	Среднее	Стандартное отклонение	Процентили		
			25%	50%	75%
2	3,0	8	3,0	3,0	4,0
3	1,9	7	1,5	2,0	2,0
4	1,6	6	1,0	2,0	2,0
5	1,3	6	1,0	1,0	2,0

Таблица 6 Оценка степени тяжести заболевания

Степень тяжести	До лечения		После лечения	
	Частота	%	Частота	%
нет	–	–	8	32
легкая	6	24	16	64
умеренная	15	60	1	4
тяжелая	4	16	–	–
Итого	25	100	25	100

Таблица 7 «Количественная» оценка степени тяжести

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Процентили		
			25%	50%	75%
			Исходно	2,9	,6
После	1,7	,5	1,0	2,0	2,0

что снижение выраженности обильности менструаций происходило в промежутке «визит 2 – визит 3» ($p < 0,001$) и «визит 4 – визит 5» ($p = 0,011$), но не «визит 3 – визит 4» ($p = 0,109$).

Оценка степени тяжести заболевания приведена в таблицах 6 и 7. Степень тяжести в ходе исследования (до и после) снизилась, что было подтверждено статистически (критерий Уилкоксона, $p < 0,001$). При этом хотя бы на одну степень оценка снизилась у 24 женщин. У одной пациентки оценка степени тяжести осталась на прежнем уровне (исходно – легкая степень).

Оценка динамики эхоскопических результатов представлена в таблицах 8–10.

Исходно на УЗИ признаки эндометриоза матки выявлены у всех женщин. Положительная динамика этих признаков на визите 3 отмечена у 18 (72%) женщин. В последующем, на визите 4, положительная динамика (по сравнению с данными УЗИ на визите 3) сохранилась у 16 (89%) пациенток, а также была впервые зафиксирована у 6 из 7 женщин, у которых положительной динамики на визите 3 отмечено не было. В целом (по сравнению с исходными данными УЗИ), к визиту 4 положительная динамика была установлена у 22 (88%) пациенток. На визите 5 положительная динамика сохранилась у всех обследованных. Более того, в 3 случаях на УЗИ патологических изменений выявлено не было.

Отмечено статистически значимое уменьшение ширины матки ($p = 0,002$), которое при попарном сравнении значений, зафиксированных на отдельных визитах, было подтверждено для промежутка «визит 2 – визит 5» ($p = 0,004$). Величина уменьшения ширины матки составила в среднем 4,4 мм (95% ДИ 1,5–7,2) (табл. 9).

Выявлено статистически значимое уменьшение объема матки ($p < 0,001$), которое при попарном сравнении значений, зафиксированных на отдельных визитах, было подтверждено для промежутков «визит 2 – визит 3» ($p = 0,026$), «визит 2 – визит 4» ($p = 0,005$) и «визит 2 – визит 5» ($p = 0,014$). Величина уменьшения исходных значений объема матки к визиту 3 составила в среднем 16 мм³ (95% ДИ 2–30), к визиту 4 – 22 мм³ (95% ДИ 7–36), к визиту 5 – 22 мм³ (95% ДИ 5–39). Таким образом, дополнительного уменьшения объема матки к 5-му визиту уже не происходило. В относительных единицах (в процентах от исходных значений) к визиту 3 уменьшение объема матки составило 6,7±19,9%; к визиту 4 – 10,0±21,6%.

При анализе гормональных показателей было выявлено, что распределение

Таблица 8 Оценка динамики заболевания по данным УЗИ органов малого таза

Степень тяжести	До лечения		После лечения	
	Частота	%	Частота	%
Без изменений	7	28	22	88
Динамика (+)	18	72	3	12
Итого	25	100	25	100

Таблица 9 Уменьшение ширины матки при УЗИ исследовании органов малого таза

Визит	Среднее	Стандартное отклонение	Количество
2	52	9	25
3	49	7	25
4	48	7	25
5	47	6	25

Таблица 10 Объем матки при УЗИ исследовании органов малого таза

Визит	Среднее	Стандартное отклонение	Количество
2	151	64	25
3	135	51	25
4	130	47	25
5	129	41	25

значений уровня прогестерона и эстрадиола отличалось от нормального (критерий Шапиро – Уилка, в обоих случаях $p < 0,001$). Анализ динамики исследованных параметров не выявил статистически значимого изменения уровня прогестерона (критерий Уилкоксона, $p = 0,242$), но показал снижение уровня эстрадиола (критерий Уилкоксона, $p = 0,009$) (табл. 11).

Анализ уровней онкомаркеров проводили трехкратно – до, после и через 3 месяца после окончания лечения по общепринятой методике стандартными наборами. Распределение исходных значений уровня онкомаркеров отличалось от нормального (критерий Шапиро – Уилка, во всех случаях $p < 0,05$). Динамику значений всех показателей анализировали с помощью теста Фридмана. Статистически значимого изменения значений

Таблица 11 Гормональное исследование: уровни прогестерона и эстрадиола (до и после лечения)

Показатель	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
						25%	50%	75%
						Прогестерон_0	25	12,13
Прогестерон_1	25	9,55	13,24	,16	54,90	,75	3,38	14,85
Эстрадиол_0	25	6,09	18,50	,06	71,20	,20	,54	,75
Эстрадиол_1	25	,34	,34	,02	1,40	,11	,21	,54

Таблица 12 Динамика уровня СА-125 (Ед/мл) по визитам

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
					25%	50%	75%
СА-125 (визит 2)	8,4	8,9	2,3	47,6	3,6	7,2	9,5
СА-125 (визит 4)	9,5	12,6	,7	63,5	2,6	6,1	11,6
СА-125 (визит 5)	5,7	5,0	1,6	22,9	2,3	4,4	8,3

Таблица 13 Динамика уровня РЭА (нг/мл) по визитам

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
					25%	50%	75%
РЭА (визит 2)	1,3	,8	,2	3,8	,7	1,0	1,7
РЭА (визит 4)	1,8	2,2	,2	9,3	,6	1,0	2,5
РЭА (визит 5)	1,7	2,0	,5	10,5	,8	1,1	1,8

Таблица 14 Динамика уровня СА-199 (Ед/мл) по визитам

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
					25%	50%	75%
СА-199 (визит 2)	10,0	9,1	1,4	31,4	3,6	6,2	13,7
СА-199 (визит 4)	10,1	12,1	,3	49,0	1,2	6,2	14,2
СА-199 (визит 5)	11,0	9,7	,7	35,7	2,0	7,8	19,5

всех 3 онкомаркеров отмечено не было (тест Фридмана, для СА-125 $p=0,123$; для РЭА $p=0,061$; для СА-199 $p=0,642$) (табл. 12–14).

Манипуляции с данными (преобразование, позволяющее нормализовать распределение значений признака, с последующим применением более мощного параметрического парного t -критерия Стьюдента) выявило снижение значений показателя этого онкомаркера в период с визита 2 по визит 5 ($p=0,037$).

Без морфометрической оценки, основываясь на критериях слабая – умеренная – выраженная экспрессия изученных биомаркеров пролиферации и продукции факторов роста, то есть по заключениям комплексного морфологического (гистологического и иммуноморфологического) исследования анализ показал, что после лечения наличие и активность очагов аденомио-

за изменились следующим образом:

1) очаги эндометриоза остались без изменений – 6 (26,1%) наблюдений; 2) активность очагов аденомиоза в разной степени уменьшилась – 13 (56,5%) наблюдений; 3) очаги эндометриоза матки перестали выявляться даже в достаточном информативном материале – 4 (17,4%) наблюдения. Таким образом, исходя из заключений комплексного морфологического (гистологического и иммуноморфологического) исследования положительный эффект терапии выявлен в 73,9%, а в остальных – наблюдается тенденция к снижению активности очагов аденомиоза.

Заключение

Препарат Эндоферин, применявшийся у 25 пациенток репродуктивного возраста тремя курсами по 10 внутримышечных инъекций, эффективен для лечения эндометриоза матки:

1) ликвидирован симптом скудных кровянистых выделений из половых путей – в 100% случаев;

2) исчезла гиперполименорея – в 8% случаев, снизилась – в 92% случаев;

3) исчезла альгодисменорея – в 36% случаев, снизилась – в 64% случаев;

4) при оценке степени тяжести заболевания выявлено исчезновение симптомов в 32% случаев и снижение – в 68% случаев;

5) при ультразвуковой диагностике органов малого таза в динамике аденомиоз не был выявлен в 12% случаев, положительная динамика отмечена в 88%;

6) гормональное исследование зарегистрировало статистически значимое снижение уровня эстрадиола при отсутствии статистически значимого изменения уровня прогестерона;

7) статистически значимого изменения значений всех трех онкомаркеров (СА-125, РЭА и СА-199) в динамике отмечено не было;

8) положительный эффект терапии выявлен в 73,9% случаев, в остальных случаях наблюдалась тенденция к снижению активности очагов эндометриоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина, В.Ф. Беженарь и др. – М., 2013.
2. Адамян Л.В., Куляков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М., 2006. – 411 с.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С.66–77.
4. Ванин А.Ф., Зайратьянц О.В., Сереженков В.А. и др. // Проблемы репродукции. – 2009. – Т.15, №5. – С.52–58.
5. Кулаков В.И. Гинекология: Национальное руководство / В.И. Кулаков, И.Б. Манухин, Г.М. Савельева. – М., 2007. – 794 с.
6. Descamps P., Andreeva E., Leng J., Salehpour S., Chapron Ch. // J. of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – Vol.6, N1. – P.1–11.
7. Jia-Li Kang // Gynecol & Obstet. Investigation. – 2010. – Vol.69. – P.73–77.

Поступила 06.03.2017 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.

Лечение эндометриоза без гормонов. Возможно

Год назад в белорусских аптеках появился негормональный препарат отечественного производства (РУП «Белмедпрепараты») для лечения эндометриоза. Сегодня эндоферин – первое в мире лекарственное средство для негормональной терапии эндометриоза, эффективность которого превосходит результаты традиционных методов лечения (гормональной терапии, хирургического вмешательства).

В рамках прошедшего в ноябре 2017 года в Минске X съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь врачи поделились опытом применения белорусского препарата в клинической практике. Выступления отечественных и зарубежных лекторов, ученых, известных не только в своей стране, но и далеко за ее пределами, вызвали неподдельный интерес у практикующих врачей.

Так, в ходе заседания профессор Елена Николаевна Андреева, заместитель директора Эндокринологического научного центра Министерства здравоохранения Российской Федерации, ответила на все вопросы, в том числе и по опыту применения нового негормонального препарата.

Профессор обратила внимание слушателей на научные публикации, в том числе и в журнале «Медицинские новости», на страницах которого вместе со своими коллегами она представила собственный опыт ведения пациенток. В статьях «Эндометриоз: первый опыт негормональной лекарственной терапии» и «Отдаленные результаты лечения генитального эндометриоза (аденомиоза) негормональным лекарственным препаратом эндоферин» детально изложены результаты первой и второй фазы клинических испытаний препарата эндоферин, которые прошли в России, а также описаны отдаленные результаты.

Эндоферин применяли у 25 пациенток репродуктивного возраста с морфо-

логически подтвержденным диагнозом «эндометриоз матки» тремя курсами по 10 внутримышечных инъекций. По данным Е.Н. Андреевой, препарат продемонстрировал высокую эффективность в лечении эндометриоза: в 100% случаев был ликвидирован симптом скудных кровянистых выделений из половых путей, снизилась и исчезла гиперполименорея, альгодисменорея. Симптомы эндометриоза исчезли у 32% пациенток, снизились – у 68%. При ультразвуковой диагностике органов малого таза в динамике аденомиоз не был выявлен в 12% случаев, положительная динамика отмечена у 88% пролеченных женщин.

В ходе короткой встречи с журналистом редакции журнала «Медицинские новости» Елена Николаевна Андреева обратила внимание, что в Беларуси эндоферин зарегистрирован как лекарственное средство для лечения аденомиоза, в России же его использовали и при других формах эндометриоза. Получены результаты использования негормональной терапии как наружного, так и внутреннего эндометриоза.

По словам Елены Николаевны, уже сегодня можно говорить об эффективности и безопасности эндоферина, который займет достойное место в сегменте лекарственных средств при лечении эндометриоза. Согласно отдаленным результатам клинического наблюдения, эффективность негормональной терапии была подтверждена в 92% случаев. Доказано, что препарат способствует улучшению клинического течения заболевания, сокращает длительность менструации, снижает болевые ощущения и повышает эффективность лечения бесплодия, нормализует уровень гормонов в крови. Ни одной из пролеченных пациенток в течение 3 лет не была показана гистерэктомия или другое хирургическое вмешательство на матке, то есть эндоферин обеспечивает органосохраняющее лечение,

стойкий и длительный положительный эффект.

Белорусские врачи также могут поделиться опытом применения эндоферина в клинической практике. Как отметила в беседе с журналистом врач-акушер-гинеколог 27-й женской консультации Минска Наталья Валерьевна Федюкович, в течение года наблюдает таких пациенток.

– Эндометриоз зачастую сопровождается резко выраженным болевым синдромом, кровотечениями, диспареунией, заболевание может способствовать развитию бесплодия, – пояснила доктор. – Появление эндоферина позволяет решать многие сложные вопросы, возникающие в процессе лечения эндометриоза.

Думаю, в ближайшее время показания применения препарата будут расширяться. Возможно, это лекарственное средство можно будет назначать и мужчинам при определенных формах бесплодия, эректильных дисфункциях и т.д. Одним словом, эндоферин – инновационный, прорывной препарат, за которым будущее!

Правда, не все специалисты разделяют восторг, несмотря на полученные результаты. Как призналась врач-акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук Ирина Юрьевна Скворцова, представляющая один из коммерческих центров Минска, ошеломительные результаты несколько настораживают.

– Всего лишь год наблюдаю женщин с эндометриозом после окончания курса негормональной терапии, – рассказала доктор в ходе беседы. – Чтобы не вводить в заблуждение ни себя, ни пациенток, теряя голову от успеха применения эндоферина, на какое-то время отказалась от назначения препарата. Потом снова вернулась. Эндоферин работает.

В клинической практике я вела пациенток, репродуктивная функция которых была восстановлена с использованием

других лекарственных препаратов, однако после родов эндометриоз симптоматически возвращался. Тогда вместо антагонистов гонадотропина был назначен эндоферин. Про эффективность и отдаленные результаты можно будет говорить немного позже, когда пройдет время и число пациенток во много раз превысит сегодняшнюю отметку.

Сейчас мы наблюдаем хороший результат: болезнь не возвращается, эффект стойкий. Но, повторюсь, пока могу говорить только о векторе действия эндоферина: препарат хороший, минимум побочных эффектов, реально помогает.

Клинический опыт, полученный в течение двух лет наблюдения пациенток с эндометриозом, прошедших курс лечения эндоферином, результаты научных исследований по применению данного препарата, а также мнения и наблюдения других врачей позволили выступить с сообщением на съезде и белорусским специалистам.

– Чудес не бывает, тем более в отношении эндометриоза – заболевания, которое до сих пор так и не удалось вылечить окончательно. Но мы можем достичь желаемого результата: с помощью негормональной терапии уменьшить выраженность симптомов эндометриоза, добиться ремиссии или преодолеть бесплодие, – пояснил в ходе разговора Владимир Леонтьевич Силява, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья Белорусской медицинской академии последипломного образования. – Как правило, эндоферин применяли у пациенток, которые не получили удовлетворительный эффект в ходе предыдущего лечения, то есть представлена группа достаточно тяжелых пациенток. Для них прием нового препарата был равносильен последней надежде на облегчение состояния. Полученный положительный опыт привнес здоровый оптимизм в отношении успешности лечения эндометриоза.

В своем выступлении Владимир Леонтьевич Силява докладывал о клиническом опыте ведения 44 пациенток (женщины в возрасте от 27 до 45 лет). У 34 пациенток, прошедших лечение

эндоферином, наблюдали различные варианты сочетания внутреннего и наружного эндометриоза, у большинства была выявлена сопутствующая патология: бесплодие (у 72,7%), миома матки (у 31,8%), субклинический гипотиреоз (у 36,3%), анемия. Отягощенный семейный гинекологический анамнез отмечали у 65,9% женщин. Многие из них неоднократно проходили процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которая так и не завершилась успешно. На фоне негормональной терапии после очередного ЭКО беременность наступила у 9 из 10 женщин с диагностированным бесплодием и у 3 пациенток с эндометриозом.

– Важно отметить, что на протяжении всего периода ведения пациенток мы не наблюдали побочных явлений использования препарата, – заявил в ходе интервью Владимир Леонтьевич Силява. – Эндометриоз – это заболевание, для лечения которого предложена масса консервативных методик, показано санаторно-курортное лечение и оперативное вмешательство, но болезнь не отступает, мало того, с каждым годом заболеваемость растет. Очень радует, что сегодня на фармацевтическом рынке появился достойный препарат, который показал на практике свою эффективность и безопасность, что наиболее ценно с точки зрения практического врача.

Эндоферин безопасен в применении и не оказывает существенного влияния на овуляцию, обеспечивает контроль менструального цикла. Способствует эффективному купированию основных клинических симптомов течения заболевания – длительности и интенсивности менструальной кровопотери, выраженности различных проявлений болевого синдрома. Проведение подготовительного курса лечения эндоферином повышает эффективность процедуры ЭКО у пациенток с эндометриозной болезнью. Эндоферин можно рассматривать в качестве препарата выбора в лечении пациенток с различными формами генитального эндометриоза.

Несмотря на то, что эндоферин недавно появился на фармацевтическом рынке Беларуси, его уже активно применяют не только в столице, но и в областях. Сегодня практикующие врачи делятся собственным первым опытом успешного назначения.

– С проблемой эндометриоза сталкиваемся очень давно. Довольно много женщин, страдающих бесплодием, обращаются в центр за помощью, – говорит Наталья Валерьевна Громыко, заведующая отделением охраны репродуктивного здоровья Гомельского областного диагностического медико-генетического центра с консультацией «Брак и семья». – Эндометриоз – достаточно распространенное явление. Сегодня предложены многие методики, но не все они удовлетворяют нашим ожиданиям. На практике оказалось, что гормональные препараты, как и другие существующие традиционные подходы лечения эндометриоза, не дают 100-процентного результата лечения. Учитывая данные, опубликованные в научной литературе и имеющие под собой доказательную базу, эндоферин вселяет надежду.

Пока мы имеем небольшой опыт применения эндоферина. С апреля 2017 года курс негормональной терапии прошли только четыре женщины с диагностированным эндометриозом, но полученный в ходе лечения результат удивляет не только пациенток, но и врачей.

Данные, опубликованные в компетентных научных медицинских изданиях, в том числе в журнале «Медицинские новости», подтверждают результаты, полученные в реальной клинической практике. Мы наблюдаем улучшение клинической ситуации, когда в течение первого месяца лечения уходит боль, женщины живут полноценной жизнью. Все вместе ждем тот момент, когда сможем сказать пациентке, что она ждет ребенка, и увидеть счастливые глаза женщины!

*Подготовила Татьяна Ясевич,
редакция журнала «Медицинские новости»*

5. Del Curling O. Jr, Kelly D.L. Jr, Elster A.D. // J. Neurosurg. – 1991. – Vol.75. – P.702–708.
6. Folkersma H., Mooij J.J. // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2001. – Vol.103. – P.67–71.
7. Hoeldtke N.J., Floyd D., Werschkul J.D., Calhoun B.C., Hume R.F. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol.178. – P.612–613.
8. Kalani M.Y., Zabramski J.M. // J. Neurosurg. – 2013. – Vol.118. – P.50–55.
9. Lynch J.C., Andrade R., Pereira C. // Arq. Neuropsiquiatr. – 2002. – Vol.60. – P.264–268.
10. Nossek E., Ekstein M., Rimon E., Kupferminc M.J., Ram Z. // Acta Neurochirurgica. – 2011. – Vol.153. – P.1727–1735.
11. Pozzati E., Acciarri N., Tognetti F., Mariliani F., Giangaspero F. // Neurosurgery. – 1996. – Vol.38. – P.662–670.
12. Prabhu T.R. // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2013. – Vol.63. – P.108–111.
13. Safavi-Abbasi S., Feiz-Erfan I., Spetzler R.F., et al. // Neurosurg. Focus. – 2006. – Vol.21. – e12.
14. Simonazzi G., Curti A., Rapacchia G., et al. // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2014. – Vol.27. – P.261–264.
15. Tokunaga K., Date I. // Brain Nerve. – 2011. – Vol.63, N1. – P.17–25.
16. Yalan Xu, Yijun Song, Xiya Zhou, et al. // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2017. – Vol.10, N3. – P.5705–5710.

Поступила 22.05.2017 г.

Статья размещена

на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.

Опыт применения лекарственного средства «Эндоферин» в клинической практике

Колобухова Л.В.,

Клинический Родильный дом Минской области, Беларусь

Kolobukhova L.V.

Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Belarus

Experience in the use of the drug Endoferin in clinical practice

Резюме. Представлен клинический случай, который демонстрирует эффективность применения лекарственного препарата «Эндоферин» для лечения болевого синдрома, вызванного наличием аденомиоза, а также для устранения такого тяжелого осложнения, как бесплодие.

Ключевые слова: болевой синдром, аденомиоз, бесплодие, эффективное лечение, эндоферин.

Медицинские новости. – 2017. – №9. – С.

Summary. A clinical case is presented that demonstrates the effectiveness of the use of the drug “Endoferin” for the treatment of pain caused by the presence of adenomyosis, as well as to eliminate such a serious complication as infertility.

Keywords: pain syndrome, adenomyosis, infertility, effective treatment, endoferin.

Meditsinskie novosti. – 2017. – №9. – P.

В настоящее время врачи-гинекологи отмечают неуклонный рост заболеваемости аденомиозом, в том числе у молодых женщин, не реализовавших репродуктивную функцию. Частота выявления аденомиоза в популяции, по данным различных авторов, варьирует от 10 до 61% [1, 2, 4–6].

Аденомиоз является третьим по распространенности гинекологическим заболеванием после аднексита и миомы матки и часто сочетается с последней. По данным отечественных и зарубежных авторов, аденомиоз является возможной причиной развития дисменореи, менометроррагии, бесплодия, хронических тазовых болей различной интенсивности [4, 5, 7]. Среди всех причин женского бесплодия на долю аденомиоза приходится около 20% [4]. При гистерэктомии частота обнаружения аденомиоза достигает 46–70% [4, 6]. Одним из новых направлений фармакологической коррекции при аденомиозе является поиск препаратов, блокирующих процесс пролиферации, неоангиогенеза и инвазии, индуцирующих апоптоз [3].

Ниже описан клинический случай вторичного бесплодия сочетанной этиологии, ассоциированный с эндометриозом. Молодая женщина наблюдалась с 2015 года, диагноз: Бесплодие вторич-

ное. НГЭ. Аденомиоз 2 ст. Эндометриоз 2–3 ст. с вовлечением тазовой брюшины, крестцово-маточных связок, брюшины пузырно-маточной складки. Хронический двухсторонний сальпингоофорит, торпидное течение с частыми рецидивами. ОАА (самопроизвольный выкидыш при беременности 8 недель в анамнезе). Хроническая рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей.

Клинический случай

Пациентка О., 25 лет, обратилась с жалобами на отсутствие беременности в браке при регулярной половой жизни без предохранения в течение 2 лет. Брак первый у обеих. В анамнезе – самопроизвольный выкидыш при беременности 8 недель, проводилось выскабливание полости матки. Затем около 3 месяцев предохранялась барьерным методом. После отмены контрацепции появились жалобы на ноющие боли внизу живота, учащенное болезненное мочеиспускание. При обследовании по результатам бактериологического и микробиологического анализов отделяемого из цервикального канала и влагалища, а также бактериологического исследования мочи выявлены условно-патогенная кишечная флора, уреоплазмы в высоком титре. После курса противовоспалительной и антибактери-

альной терапии, назначенной совместно урологом и акушером-гинекологом, проводимой обоим супругам, наступил период улучшения. По результатам рентгенконтрастной метросальпингографии, проходимость труб сохранена.

После возобновления половой жизни вновь появились боли внизу живота с момента овуляции, усиливались к началу менструации. Накануне менструации появились мажущие коричневато-красные выделения. Проведено УЗИ органов малого таза – выявлены признаки аденомиоза, функциональная киста левого яичника. Контрольные обследования обоих супругов на инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, – отрицательные. Назначен дигидростерон по 10 мг с 11-го по 25-й день менструального цикла в течение двух циклов, а также лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.

На фоне лечения наступило резкое ухудшение. Появились интенсивные боли внизу живота в параовуляторный период, госпитализирована в Родильный дом Минской области. Проведена экстренная лапароскопия, в ходе которой выявлены множественные эндометриоидные гетеротопии тазовой брюшины, эндометриоидная киста левого яичника около 5 см, эндомет-

риоз обеих крестцово-маточных связок, признаки аденомиоза 2 ст. Выполнена резекция левого яичника, коагуляция очагов эндометриоза, ревизия органов брюшной полости. Проподимость маточных труб не нарушена. При выписке даны рекомендации по приему комбинированных оральных контрацептивов, содержащих диеногест, которые пациентка принимала в течение 3 месяцев. Болевые ощущения на фоне КОК снизили свою интенсивность. Мажущие кровянистые выделения продолжались весь период приема препарата. После его отмены возобновились боли внизу живота, в последующих циклах они начинались накануне овуляции и продолжались во второй фазе, достигая максимальной интенсивности в период менструации. Дважды была госпитализирована с подозрением на апоплексию яичника, проводили ультразвуковое исследование, трансвагинальную пункцию брюшной полости, диагноз не подтверждался.

Учитывая заинтересованность женщины в беременности, назначался дигидростерон, микронизированный прогестерон во второй фазе в течение 5 месяцев, однако беременность не наступила. Учитывая анамнез, также проводили антибактериальную терапию во время менструации

орнидазолом 500 мг 2 раза в день (3 курса по 5 дней). Боли существенно не изменили свой характер. Было принято решение о назначении диеногеста, однако на фоне его приема началось дисфункциональное кровотечение, препарат был отменен.

С марта по май 2017 года пациентка прошла курс лечения лекарственным препаратом «Эндоферин» (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) по схеме 0,3 мг внутримышечно ежедневно с 5-го дня менструального цикла (3 курса по 10 инъекций). На фоне первого курса пациентка отмечала улучшение. Значительно снизились болевые ощущения, появление болей отмечала только к 20-му дню цикла, в отличие от ранее возникавших с 10-го дня. На фоне второго курса боли имелись лишь в период менструации. Несмотря на рекомендации по контрацепции, пациентка стала жить половой жизнью без предохранения, так как, с ее слов, исчезла диспареуния и посткоитальные боли, беспокоившие ранее. На фоне третьего курса лечения Эндоферином у пациентки наступила беременность.

Беременность протекала с угрозой прерывания, вызванной сопутствующей инфекцией нижних мочевыводящих путей. Проводили терапию антибактериальными

препаратами, которая направлена на сохранение беременности. Беременность развивается, в сентябре срок составил 14–15 недель. На сроке беременности 12 недель пациентке провели комбинированный скрининг, отклонений не выявлено.

Таким образом, представленный нами случай подтверждает эффективность лекарственного препарата «Эндоферин» для лечения болевого синдрома, вызванного наличием аденомиоза, а также для устранения такого тяжелого осложнения, как бесплодие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М., 2006. – 416 с.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриодная болезнь. – СПб, 2002. – 452 с.
3. Гурьев Т.Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005.
4. Дамиров Н.Н. Аденомиоз. – М., 2004. – 384 с.
5. Amor R. // J. Gynecol. Obstet. Mex. – 2001. – Vol.69. – P.288–296.
6. Atri M. [et al.] // Radiology. – 2000. – Vol.215. – P.783–790.
7. Nawroth F.[et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol.98. – P.240–243.

Поступила 08.08.2017 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.



Информационное продвижение конференций и съездов от «А» до «Я»

Проведение научных съездов и конференций предполагает большой объем организационной и информационной работы: привлечение заинтересованных специалистов, в том числе зарубежных, публикация тезисов докладов для предварительного ознакомления участников, последующее опубликование полных текстов докладов и сообщений, а также освещение в средствах массовой информации.

Издательское предприятие «ЮпокомИнфоМед», выпускающее научно-практические журналы «Медицинские новости», «Современная стоматология», электронный журнал «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье» и сайт www.mednovosti.by, предлагает информационное продвижение конференций, съездов от «А» до «Я», которое включает комплекс следующих мероприятий.

1. **Размещение информации о предстоящей конференции (съезде) на сайте www.mednovosti.by, в журнале «Медицинские новости» и в электронном журнале «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье».**

2. **Препубликация тезисов конференции (съезда) в электронном журнале «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье» и на сайте www.mednovosti.by:**

– **препубликация программы** конференции (съезда) (за 1–2 месяца до проведения мероприятия) в журнале «Медицинские новости» и на сайте www.mednovosti.by;

– **публикация в журнале «Медицинские новости» текстов основополагающих статей** съезда в полном или сокращенном виде до или после проведения конференции (с одновременным размещением в открытом доступе на сайте www.mednovosti.by).

3. **Подготовка фоторепортажа** (уникального журналистского материала, интервью) с публикацией в журнале «Медицинские новости» и на сайте www.mednovosti.by.

4. **Публикация** предоставленного организаторами мероприятия **материала о конференции** в рубрике «Хроника» в журнале «Медицинские новости» и на сайте www.mednovosti.by.

5. **Издание материалов съезда** (редактирование, верстка, сдача в типографию).

Капля Марина Николаевна, ответственный секретарь

Заявки принимаются на e-mail: redakcia1995@mail.ru, моб.: (+375 29) 69 59 419

Отдаленные результаты лечения генитального эндометриоза (аденомиоза) негормональным лекарственным препаратом Эндоферин®

Андреева Е.Н.¹, Урумова Л.Т.^{1,2}, Болотников А.И.², Чубарова Г.Д.³, Ильичев А.В.³, Мальдов Д.Г.³

¹МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Москва, Россия

²Клиническая больница №123 Федерального медико-биологического агентства России, Москва

³ЗАО «Скай ЛТД», Москва, Россия

Andreeva E.N.¹, Urumova L.T.^{1,2}, Bolotnikov A.I.², Chubarova G.D.³, Illichev A.V.³, Maldov D.G.³

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² Clinical Hospital №123 of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

³ Sky LTD CJSC, Moscow, Russia

Long-term results of treatment of genital endometriosis (adenomyosis) with non-hormonal drug Endoferin®

Резюме. Оценены отдаленные результаты терапии в 2010 году (спустя 32±4 месяца после лечения Эндоферином) 25 женщин репродуктивного возраста с морфологически подтвержденным диагнозом «Диффузная или диффузно-узловая форма эндометриоза матки». Уточнено, что в течение этого времени пациентки не получали лечения (в том числе гормонального) по поводу эндометриоза. Эффективность терапии эндометриоза матки (аденомиоза) Эндоферином была подтверждена в 22 (92%) из 24 случаев. Доказано, что Эндоферин® способствует длительному улучшению клинического течения заболевания (уменьшает объем менструальной кровопотери, восстанавливает регулярный менструальный цикл), сокращает длительность менструации, снижает болевые ощущения и повышает эффективность лечения бесплодия, понижает уровень онкомаркера СА 125, нормализует уровень гормонов в крови (прогестерона и эстрадиола). Сделан вывод, что терапия Эндоферином – это органосохраняющее лечение, дающее стойкий и длительный положительный эффект, так как ни одной пациентке на протяжении более 3 лет не была выполнена гистерэктомия либо другое оперативное вмешательство на матке.

Ключевые слова: внутренний эндометриоз, негормональная медикаментозная терапия, белок.

Медицинские новости. – 2017. – №7. – С.

Summary. Long-term results of therapy in 2010 (after 32±4 months after the treatment of Endoferin) of 25 women of reproductive age with a morphologically confirmed diagnosis "Diffuse or diffuse-nodular form of endometriosis of the uterus" were estimated. It was specified that during this time the patients did not receive treatment (including hormonal treatment) for endometriosis. Efficacy of treatment of endometriosis of the uterus (adenomyosis) Endoferin was confirmed in 22 (92%) of 24 cases. It has been proved that Endoferin® contributes to the long-term improvement of the clinical course of the disease (reduces the amount of menstrual blood loss, restores the regular menstrual cycle), reduces the duration of menstruation, pain and improves the effectiveness of infertility treatment, lowers the level of the oncoprotein CA 125, normalizes the level of hormones in the blood (progesterone and estradiol). It is concluded that Endoferin therapy is an organ-preserving treatment that gives a lasting and lasting positive effect, since no patient has undergone hysterectomy or other surgical intervention on the uterus for more than 3 years.

Keywords: internal endometriosis, non-hormonal drug therapy, protein.

Meditsinskie novosti. – 2017. – N7. – P.

В настоящее время ведется интенсивное изучение механизмов развития эндометриоза и поиск патогенетических средств в его терапии. Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (2013), эндометриоз следует рассматривать как заболевание, требующее разработки индивидуального плана длительного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения вторых хирургических вмешательств [1].

Из всего многообразия гормональных препаратов, применявшихся для лечения эндометриоза, практическую ценность сохраняют некоторые прогестагены (назначают в непрерывном режиме) и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). Лечение аГнРГ, как и другими

средствами (в том числе хирургическими), не предотвращает развитие рецидивов или хронического течения (частота рецидивов заболевания через 5 лет составляет 53%, а при тяжелых, инфильтративных формах – 73%) [2, 3, 5, 6].

Требованиям современного подхода к долгосрочному ведению пациенток с хроническим течением эндометриоза отвечает препарат Эндоферин®, содержащий ингибин – природный регулятор гормонального гомеостаза и циклических процессов в эндометрии.

С мая 2010 года по июль 2011 года проводили клинические исследования с целью оценки эффективности лечения Эндоферином эндометриоза матки у 25 женщин репродуктивного возраста. Все пациентки получали Эндоферин® внутримышечно (по 1 инъекции в день в дозе

0,3 мг). Курс составлял 30 инъекций: по 10 инъекций в первую фазу менструального цикла в течение трех месяцев.

В результате проведенных клинических исследований Эндоферин® показал эффективность в снятии симптома «скудных» кровянистых выделений из половых путей у пациенток – в 100% случаев; в исчезновении гиперполименореи – в 8% и ее снижении – в 92% случаев; в исчезновении альгодисменореи – в 36% и ее снижении – в 64% случаев; при оценке степени тяжести заболевания – исчезновение симптомов в 32% и снижение тяжести заболевания – в 68% случаев. При ультразвуковой диагностике органов малого таза положительная динамика отмечена в 100% случаев, при этом аденомиоз не был выявлен после лечения в 12% случаев.

Выявлено статистически значимое уменьшение объема матки на 10%.

Спустя 32±4 месяца (2013 год) была рассмотрена эффективность ранее проведенного лечения, проанализированы клинические и лабораторные показатели, оценена тяжесть возможных рецидивов и стойкость положительных результатов. Изучены отдаленные результаты лечения генитального эндометриоза препаратом Эндоферин® в сравнении с результатами проведенной ранее терапии.

Спустя 32±4 месяца обследованы все 25 женщин с эндометриозом матки, получавших лечение Эндоферином во время клинических исследований препарата в рамках клинического открытого рандомизированного исследования «Эффективность и безопасность препарата Эндоферин®» (разработчик ЗАО «Скай ЛТД») на базе Клинической больницы №123 Федерального медико-биологического агентства России в 2009 году.

Критерии включения в исследование: женщины в возрасте 18–45 лет; диагностированный эндометриоз (аденомиоз); контрацепция барьерными методами; информированное согласие; комплаентность пациенток.

Критерии исключения: беременность, лактация; женщины детородного возраста, не получающие адекватной контрацепции; злокачественные новообразования в анамнезе; острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность; наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования; больные, получающие другую иммуномодулирующую или гормональную терапию; участие в любом другом клиническом испытании за последние 6 месяцев.

Все пациентки получали препарат Эндоферин® внутримышечно (по 1 инъекции в день в дозе 0,3 мг). Курс составлял 30 инъекций: по 10 инъекций в первую фазу менструального цикла в течение трех месяцев. Эндоферин® представляет собой порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения по 0,3 мг во флаконах в упаковке №10 (разработчик ЗАО «Скай ЛТД»). Эндоферин® является хроматографически очищенным компонентом фолликулярной жидкости крупного рогатого скота. Основой биологического действия препарата выступает ряд белков суперсемейства TGF-β. Препарат показал высокую эффективность в доклинических испытаниях на индуцированном эндометриозе у крыс-самок линии Вистар [4].

Обработка данных выполнена с помощью пакета программ SPSS 15.0 (США)

и AtteStat 10.8.6 (Россия). Характер распределения значений количественных признаков проанализирован с помощью критерия Шапиро – Уилка (предназначен для анализа выборок размером не более 50 единиц наблюдения). Количественные признаки описаны посредством среднего арифметического значения ± стандартное отклонение и/или медианы (25; 75 процентиля) (последние следует использовать при непараметрическом распределении значений признаков, а также при описании признаков, оцененных в баллах). Анализ динамики значений количественных признаков выполнен с учетом характера их распределения: при нормальном – с помощью парного t-критерия Стьюдента (при наличии только 2 измерений) или теста GLM-RM (General Linear Model Repeated Measures; при наличии 3 и более измерений), при непараметрическом – с помощью критерия Уилкоксона (при наличии только 2 измерений) или теста Фридмана (непараметрический аналог теста GLM-RM). При проведении теста GLM-RM результаты статистического анализа представлены с поправкой на сферичность данных. При подтверждении статистически значимого изменения количественных признаков в ходе исследования рассчитывалась разница средних показателей и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ). Изменение качественных (бинарных) признаков анализировали с помощью критерия Мак-Немара.

Все 25 женщин с эндометриозом матки ранее не получали лечения (в том числе гормонального) по поводу эндометриоза. Возраст испытуемых на момент клинических исследований в 2011 году составил 23–45 лет (в среднем 37,1±6 года), средний возраст менархе – 13,2 года.

Наиболее характерной жалобой, предъявляемой 25 пациентками до начала лечения, были тазовые боли разной степени интенсивности (92%), гиперполименорею отмечали 20 (80%) женщин, у 10 (40%) наблюдались межменструальные кровянистые выделения. Эндометриоз у всех пациенток был подтвержден данными клинической картины, УЗИ органов малого таза и гистерорезектоскопией с биопсией эндометрия (с последующим патоморфологическим исследованием). Средняя длительность заболевания составила 4,6 года.

Диффузная форма заболевания была диагностирована у 14 (56%) пациенток, диффузно-узловая – у 11 (44%) женщин. В чистом виде аденомиоз диагностирован у 20 (80%) обследованных, в сочетании миомой матки – у 3 (12%), в сочетании

с наружным генитальным эндометриозом (кистами яичников) – у 2 (8%).

В анамнезе беременности были у 22 (88%) из 25 женщин, из них у 3 – одна беременность, у 4 – две, у 10 – три, у 5 – четыре и более, при этом роды были у 21 (84%) из 25 пациенток, из них один раз рожали 14 женщин, два раза – 6, три раза – одна пациентка. Аборты были у 16 (64%) женщин, из них один раз – у 8, дважды – у 4, более двух раз – у 4 пациенток. Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе отмечено у 4 (16%) женщин, причем у одной пациентки дважды. Развитие внематочной беременности отмечали у 5 (20%) из 25 женщин, у двух – дважды и трижды соответственно.

Ранее лечение аденомиоза проводилось у 6 (24%) больных (у 4 – прогестагеном, у 2 – агнПГ). После прекращения предыдущего лечения прошло более 6 месяцев.

Отдаленные результаты лечения оценивали по следующим параметрам: болезненность, обильность и длительность менструаций, а также наличие межменструальных кровянистых выделений из половых путей. Пристальное внимание было уделено женщинам, имевшим проблемы с наступлением беременности.

Были измерены уровни онкомаркера СА 125, эстрадиола, прогестерона в сыворотке крови, проведено ультразвуковое исследование органов малого таза. Отдельно отмечался факт гистерэктомии.

В исследовании участвовали 25 женщин. Оценка эффективности проводили через 32±4 месяца после курса лечения Эндоферином. За это время у одной пациентки наступила менопауза. Две женщины на момент исследования вынашивали беременность. Средний возраст пациенток составил 42±6 года.

Из оставшихся 22 обследованных болевой синдром уменьшился по сравнению с таковым по окончании лечения Эндоферином у 11 (50%) женщин, у 11 (50%) – остался без изменений (боль не было до начала лечения и они не появились в дальнейшем).

Еще большее снижение объема менструальной кровопотери по сравнению с таковым по окончании лечения Эндоферином отметили 12 (55%) пациенток, у 9 (41%) женщин этот показатель не изменился. У одной (4%) пациентки с диффузно-узловой формой эндометриоза матки в течение 2 лет после окончания курса лечения отмечался положительный эффект – уменьшение объема менструальной кровопотери. Однако в течение последнего года пациентка отметила

Таблица 1 Изменение симптомов эндометриоза у 20¹ пациенток без рецидивов заболевания по сравнению с началом лечения Эндоферином и спустя 32±4 месяца после окончания терапии

Показатель	Количество пациенток			
	По сравнению с началом лечения Эндоферином		По сравнению с окончанием лечения Эндоферином	
	абс.	%	абс.	%
Болевой синдром	20/20 ²	100	20/20	100
улучшение	17/20	85	11/20	55
без изменений	3/20	15	9/20	45
ухудшение	0/20	0	0/20	0
Меноррагии	20/20	100	20/20	100
улучшение	20/20	100	12/20	60
без изменений	0/20	0	8/20	40
ухудшение	0/20	0	0/20	0
Межменструальные кровянистые выделения	10/20	50	1/20	5
улучшение	10/20	50	0/20	0
без изменений	0/20	0	0/20	0
ухудшение	0/20	0	1/20	5
Длительность менструаций ³	–	–	20/20	100
улучшение	–	–	11/20	55
без изменений	–	–	9/20	45
ухудшение	–	–	0/22	0

Примечание: ¹ – изменение симптомов фиксировалось у 22 пациенток, у двух из них проявились рецидивы заболевания, поэтому они были исключены из расчетов; ² – здесь и в табл. 2 в числителе – число пациенток с наблюдаемым симптомом, в знаменателе – общее число обследованных пациенток; ³ – длительность менструации не оценивалась в ходе клинических исследований Эндоферина.

увеличение объема кровопотери (у нее же, по данным УЗИ, отмечен рост одного из узлов аденомиоза с 1,4 до 1,8 см), что можно расценивать как рецидив эндометриоза.

Еще одной пациентке рецидив эндометриоза матки диагностирован на основании УЗИ малого таза (увеличение объема матки с 223,26 см³ с момента отмены Эндоферина до 278,50 см³ на момент динамического наблюдения) и увеличения показателя СА 125 до 42,2 МЕ/мл при отсутствии каких-либо клинических проявлений.

Межменструальные кровянистые выделения отсутствовали у 21 (95%) женщины и появились у 1 (5%) пациентки, вероятнее всего, из-за железисто-фиброзного полипа цервикального канала, диагностированного за один месяц до момента динамического исследования.

Длительность менструальных кровопотерь уменьшилась по сравнению с таковой по окончании лечения Эндоферином у 11 (50%) женщин и еще у 11 (50%) осталась без изменений.

Менструальный цикл возобновился у всех больных через 1 месяц после отмены препарата. Последующие циклы были регулярными. В таблице 1 приведены

данные 20 пациенток без рецидивов заболевания.

До лечения Эндоферином 3 (12%) из 25 пациенток предъявляли жалобы на бесплодие. У 6 (24%) женщин после окончания лечения наступила беременность. При этом четыре родили здоровых доношенных детей, две – на момент проведения исследования вынашивали беременность. Ни одной пациентке за трехлетний период не была проведена гистерэктомия.

При гормональном обследовании, проведенном в I фазу (5-й–7-й день менструального цикла) из 23 обследованных уровень прогестерона в сыворотке крови был в пределах нормы у 20 (87%) пациенток, у 3 (13%) был выше нормативных значений (табл. 2.), причем на момент окончания лечения Эндоферином у двоих из них значение прогестерона было выше, у одной – ниже нормы. Помимо этого, у 12 (52%) из 23 женщин, имеющих уровень прогестерона на момент окончания лечения Эндоферином выше или ниже нормы, к началу получения отдаленных результатов значение прогестерона нормализовалось.

Таблица 2 Распределение значений прогестерона, эстрадиола, СА 125, объема матки у 23 пациенток спустя 32±4 месяца после окончания лечения

Показатель	Количество пациенток	
	абс.	%
Прогестерон	23/23 ²	100
Норма (0,6–4,6 нмоль/л)	20/23	87
Ниже нормы	0/23	0
Выше нормы	3/23	13
Эстрадиол	23/23	100
Норма (0,14–0,70 нмоль/л)	17/23	74
Ниже нормы	5/23	22
Выше нормы	1/23	4
СА 125	23/23	100
Норма (<35 МЕ/мл)	22/23	96
Ниже нормы	0/23	0
Выше нормы	1/23	4
Объем матки	23/23	100
Уменьшился	22/23	96
Без изменений	0/23	0
Увеличился	1/23	4

Из 23 обследованных уровень эстрадиола в сыворотке крови был в пределах нормы у 17 (74%) пациенток, у 5 (22%) – ниже, у 1 (4%) – выше нормативных значений (см. табл. 2). У женщины с повышенным уровнем эстрадиола его значение на момент окончания лечения Эндоферином было также выше нормы. У 5 пациенток с изначально пониженным уровнем эстрадиола его показатели на момент окончания лечения Эндоферином у 3 женщин были выше нормы, еще у двух – в пределах референсных значений. У 7 (30%) пациенток, имеющих уровень эстрадиола на момент окончания лечения выше или ниже нормы, к началу получения отдаленных результатов значение эстрадиола нормализовалось.

Из 23 обследованных маркер СА 125 в норме обнаружился у 22 (96%) пациенток, у одной (4%) его значение было выше нормы (см. табл. 2). Причем значение этого маркера на момент окончания лечения Эндоферином у этой пациентки было в норме. Еще у одной пациентки с повышенным СА 125 на момент окончания лечения Эндофе-

рином его значение спустя 32±4 месяца нормализовалось.

При УЗИ органов малого таза у 100% пациенток было установлено наличие признаков эндометриоза матки. У 22 (96%) пациенток на момент динамического обследования отмечено уменьшение объема матки. У одной (4%) пациентки выявлено увеличение объема матки по сравнению с таковым после лечения Эндометрином.

Объем матки у 22 (96%) из 23 пациенток на момент начала лечения варьировался от 61,60 до 279,86 см³ (в среднем – 150,07 см³). На момент окончания лечения Эндометрином – от 66,69 до 239,94 см³ (в среднем – 134,86 см³). При динамическом контроле в 2013 году – от 32,24 до 157,30 см³ (в среднем – 86,54 см³) (табл. 3). Еще у одной (4%) больной объем матки увеличился по сравнению с таковым на момент окончания лечения за счет увеличения размеров узлов. У этой же пациентки увеличилось значение СА 125, однако она не предъявляла никаких жалоб.

Заключение

У 20 (91%) из 22 пациенток при динамическом исследовании отдаленных результатов рецидивы эндометриоза не диагностированы. У двух (9%) женщин с диагнозом диффузно-узловая форма аденомиоза был диагностирован рецидив эндометриоза: у одной рецидив отмечали через два года после окончания лечения Эндометрином. Диагноз поставлен на основании клиники (жалобы на возобновление и увеличение объема менструальной кровопотери) и результатах УЗИ органов малого таза (рост одного из узлов). У второй пациентки рецидив эндометриоза был диагностирован на основании увеличения объема матки, сопровождающегося ростом узлов эндометриоза, и повышения уровня онкомаркера СА 125 при отсутствии клинических проявлений.

Трое (12%) из 25 пациенток на начало лечения предъявляли жалобы на отсутствие беременности. При обследовании в 2013 году у 6 (24%) из 25 пациенток наступила беременность, закончившаяся у четверых рождением живых доношенных детей, у двух – прогрессирующая на момент обследования.

При анализе клинической картины 20 пациенток с отсутствием рецидива эндометриоза проявления заболевания были менее выраженными по сравнению с состоянием на момент окончания лечения Эндометрином. Болевой синдром уменьшился у 10 (50%), объем менструальной кровопотери уменьшился у 11

Таблица 3 Динамика изменения объема матки у 22¹ пациенток

Показатель	Объем матки, см ³			p
	На момент старта лечения Эндометрином	На момент окончания лечения Эндометрином	Спустя 32±4 месяца после лечения Эндометрином	
Min	68,4	66,7	32,2	0,001
Max	279,9	239,9	157,3	
Среднее	154,4	136,5	79,1	
Стандартное отклонение	55,5	46,4	30,1	
Медиана (25; 75 процентиля)	144,9 (117,5; 196,3)	131,0 (99,5; 158,7)	72,1 (56,6; 97,9)	0,001
Δ (последующее значение – предыдущее)	–	-19,9 (95% ДИ 5,5–34,2)	-57,4 (95% ДИ 42,0–72,8)	

Примечание: анализ изменений значений признака в течение всего периода наблюдения выполнен с помощью теста Фридмана (продублировано с помощью теста ANOVA для повторных измерений). Сравнение последующих значений признака с его предыдущими значениями (то есть пары значений до – после) выполнено с помощью критерия Уилкоксона.

¹ – объем матки определялся у 23 пациенток, из расчетов исключена одна женщина, у которой было увеличение значения объема матки из-за растущей миомы (при этом не было обнаружено объемных образований яичников (эндометриодных кист)).

(55%), межменструальные кровянистые выделения отсутствовали у всех (100%), длительность менструаций сократилась у 11 (55%) женщин, что можно расценивать как положительную динамику течения эндометриоза.

При анализе лабораторных показателей было установлено, что на момент обследования из 23 пациенток уровень прогестерона находился в норме у 20 (87%), эстрадиола – у 17 (74%), СА 125 – у 22 (96%) обследованных.

При динамическом УЗИ органов малого таза у 22 пациенток с отсутствием рецидива заболевания в 100% случаев обнаружено уменьшение объема матки (от 136,5±46,4 до 79,1±30,1 см³).

Выводы:

1. Эффективность лечения эндометриоза матки (аденомиоза) Эндометрином была подтверждена при анализе отдаленных результатов лечения спустя 32±4 месяца после проведения клинических исследований в 2010 году в 22 (92%) из 24 случаев.

2. Терапия Эндометрином способствует длительному улучшению клинического течения заболевания (уменьшению объема менструальной кровопотери, восстановлению регулярного менструального цикла), приводит к сокращению длительности менструации, снижению болевых ощущений, лечению бесплодия, что подтверждается лабораторными методами исследования (уменьшение объема матки и отсутствие

объемных образований яичников по данным УЗИ), снижает уровень онкомаркера СА 125 и нормализует уровень гормонов в крови (прогестерона и эстрадиола).

3. Терапия Эндометрином – это органосохраняющее лечение. Ни одной пациентке на протяжении более 3 лет не была выполнена гистерэктомия либо другое оперативное вмешательство на матке.

Таким образом, Эндометрин® можно считать эффективным препаратом в лечении больных генитальным эндометриозом (аденомиозом), дающим стойкий длительный положительный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина, В.Ф. Беженарь и др. – М., 2013.
2. Адамян Л.В., Куляков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М., 2006. – 411 с.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С.66–77.
4. Ванин А.Ф., Зайратьянц О.В., Серезенков В.А., и др. // Проблемы репродукции. – 2009. – Т.15, №5. – С.52–58.
5. Кулаков В.И. Гинекология: Национальное руководство / В.И. Кулаков, И.Б. Манухин, Г.М. Савельева. – М., 2007. – 794 с.
6. Descamps P., Andreeva E., Leng J., Salehpour S., Chapron Ch. // J. of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – Vol.6, N1. – P.1–11.

Поступила 06.03.2017 г.
Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.

Клинический опыт применения ЛС ЭНДОФЕРИН у больных эндометриозом



2020г.

УЗ «ГК БСМП г. Гродно»

С 2017 года по настоящее время на базе гинекологического отделения УЗ «ГК БСМП г. Гродно» у 20 пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом: Эндометриоз - в стационарных условиях специально обученным медицинским персоналом проводится терапия Эндоферином.

Характеристика группы пациентов:

- возраст: от 21 до 45 лет. Средний 33,2 года.
- локализация: у 15 пациенток (75%) выявлены различные варианты сочетания внутреннего и наружного эндометриоза.
- сопутствующая патология: бесплодие – у 16 пациенток (80%), миома матки – у 8 пациенток (40%), субклинический гипотиреоз – у 6 пациенток (30%), анемия – у 5 пациенток (25%).
- отягощенный семейный гинекологический анамнез: миома матки у матерей – у 11 пациенток (55%).
- длительность течения заболевания: от 2 до 14 лет (в среднем 5,4 года).
- диагноз подтвержден во время ЛС/ЛТ – у 9 пациенток (45%).
- гистологическая верификация – у 7 пациенток (35%).
- применявшееся ранее лечение: НПВС – у 20 пациенток (100%), прогестагены, КОК – у 17 пациенток (85%), аГнРГ – у 4 пациенток (20%), Визанна – у 6 пациенток (30%), хирургическое лечение – у 12 пациенток (60%).

Курс лечения включал 3 цикла по 10 дней в/м инъекций, выполняемых с 5 по 14 день менструального цикла.

Переносимость лечения:

Нежелательные явления	Случай	%
Умеренная гипотензия и головокружение	1	5
Головные боли	2	10
Обострение герпетической инфекции	1	5

Влияние лечения на продолжительность естественного менструального цикла:

Изменение продолжительности	Случай	%
не отмечено	13	65
укорочение на 2-3 дня	3	15
удлинение на 2-3 дня	2	10
межменструальные кровотечения	2	10

Влияние на длительность и интенсивность менструальной кровопотери (шкала РВАС):

	До лечения	После первого курса	После второго курса	После третьего курса
Продолжительность менструального кровотечения, дни	6,4±0,11	5,6±0,14	5,3±0,17	5,1±0,12
Интенсивность кровотечения, средний балл	178±9	131±15	117±14	108±11

Проявление дисменореи до начала лечения:

Симптом	Случай	%
дисменорея	20	100
альгоменорея	20	100
диспареуния	11	55
прокталгия	6	30
цисталгия	2	10
полименорея	5	25

Динамика купирования болевого синдрома:

	До лечения	После первого курса	После второго курса	После третьего курса
Ранговый индекс боли, сумма	16±0,7	10,9±0,8	8,3±0,3	5,1±0,4
Индекс числа выбранных дескрипторов	8,2±0,6	7,1±0,4	5,1±1,2	3,9±0,3
Интенсивность боли, баллы	2,8±1,2	1,9±0,4	1,6±0,7	1,3±0,24
Шкала ВАШ, баллы	6,3±0,2	5,5±0,5	3,1±0,3	1,7±0,1

Роль эндоферина в подготовке к беременности:

- В анамнезе у 4 пациенток было от 1 до 3 неудачных попыток ЭКО (в среднем 1,9);
- После проведения предварительного курса эндоферина была проведена процедура ЭКО 3 пациенткам, из них 2 пациенткам впервые. Беременность наступила у 2 женщин (66%).
- Суммарно, из 16 пациенток с бесплодием, в результате комплексного лечения с применением эндоферина – в 8 случаях (50%) наступила беременность.

Выводы: 1. Эндоферин безопасен в использовании, обладает минимальными побочными действиями.
2. Применение эндоферина приводит к видимому купированию основных симптомов эндометриоза: диспареунии, длительности и интенсивности менструальной кровопотери, болевого синдрома.
3. Терапия Эндоферином у пациенток страдающих бесплодием как повышает шансы забеременеть естественным путем так и положительные результаты процедуры ЭКО.

Заведующий гинекологическим отделением



Биркос В.А.

**Гомельский областной
диагностический медико-
генетический центр с
консультацией
«Брак и семья»**

Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья»

ОТДЕЛЕНИЕ ОХРАНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Заведующая отделением - **Громько Наталья Валерьевна**
контактный телефон 8(232) 207740

Первые инъекции эндоферина с сентября 2017г

Число женщин прошедших лечение 27 чел

Возраст 27-48 лет, средний возраст 32.8

Все женщины наблюдались в ОД МГЦ с д-зом Бесплодие.

Всем назначение было предложено после оперативного лечение с подтверждением диагноза: Аденомиоз, перитонеальный ретроцервикальный эндометриоз, оперированные яичники по поводу эндометриодных кист. Особенно рекомендовано женщинам при повторных операциях на яичниках и с низким овариальным резервом (18чел.). Выраженным болевым синдромом 10чел.

Лечение 25 чел перенесли хорошо, только 2 жаловались на сильные головные боли и головокружения, тошноту. Аллергических реакций не было.

Оценка работы препараты по болевым ощущениям.

1. Уменьшение болей во время месячных - все отмечали уменьшение уже после первого курса, до безболезненного начала менструации.
2. Уменьшение болей при пол акте диспареунии и прокталгии.
3. Уменьшение длительности и обильности кровопотери при менструации, прекращение межменструальных мажущих кровянистых выделений.

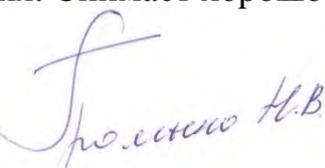
При УЗИ мониторинге во время лечения и после лечения нет подавления работы яичников, идут овуляторный циклы.

В течении 2х лет наблюдения нет рецидива кист яичников. Но у 5 женщин отмечают через 6 мес, постепенное возвращение болевого синдрома.

Бер-ть наступила у 10 женщин (37%)

Выводы: Эндоферин хорошо переносится в лечении эндометриоза, по сравнению с побочными эф-тами от других методов гормонального лечения. Не выключает работу яичников, поэтому предпочтительно для женщин с низким овариальным резервом и у возрастных пациентов. Не нарушает менструальный цикл, не подавляет рост эндометрия. Снимает хорошо болевой синдром, улучшая качество жизни пациентов.

Заведующая отделением:



**Главный военный
клинический медицинский
центр**

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ.

ГВКМЦ г. Минск. Тишук Игорь Ростиславович. Врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории

Женщина М. 1981 года рождения, обратилась за медицинской помощью впервые в 2013 году. Жалобы на нарастающие по интенсивности ноющие боли внизу живота, «мажущие» коричневато-кровянистые выделения из половых путей 2-3 дня до начала цикла, отсутствие беременности при регулярной половой жизни в течении 3 лет. Брак не зарегистрирован. Половой партнер обследован.

Диагноз. Бесплодие первичное. Генитальный эндометриоз (НГЭ. Аденомиоз 2 ст.)

При проведении бактериологического и микробиологического обследования партнеров инфекционной составляющей выявлено не было.

Пара обращалась за помощью в лечении бесплодия и эндометриоза в ведущие клиники Республики Беларусь.

Использование различных методик лечения (гистероскопия, лечебная лапароскопия, гормонотерапия, физиотерапия, бальнеолечение) в течении 3 лет привело к улучшению самочувствия, отсутствию жалоб и болевого синдрома, но добиться беременности не удалось.

В 2016 году, после регистрации брака, проведены 2 попытки ЭКО (г. Минск, РБ) – без результата.

В 2017 году 3-я попытка ЭКО (г. Белосток. Польша) – без результата.

В 2018 году 4-я и 5-я попытка ЭКО (Г. Санкт-Петербург, РФ) – без результата.

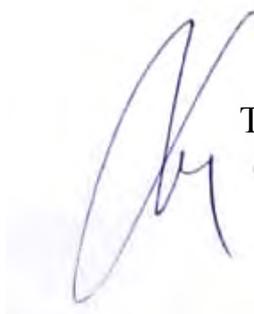
С октября по декабрь 2018 года пациентка прошла курс лечения лекарственным препаратом «Эндоферин» (РУП «Белмедпрепараты», РБ) по схеме 0,3 мг внутримышечно ежедневно с 5-го дня менструального цикла (3 курса по 10 инъекций). На фоне проводимого лечения каких-либо серьезных изменений в самочувствии не отмечала.

В июне 2019 году ЭКО (г. Санкт-Петербург, РФ). Беременность развивается.

На момент написания статьи срок составил 25 недель. При проведении скрининга на сроке беременности 12 недель отклонений не выявлено.

Представленный случай можно рассматривать как, демонстрирующий эффективность, лекарственного препарата «Эндоферин» для лечения бесплодия вызванного наличием аденомиоза.

Врач акушер-гинеколог



Тишук Игорь Ростиславович

Доклад озвучен в рамках XI республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (РНПЦ «Мать и дитя» 24.10.2019г.)

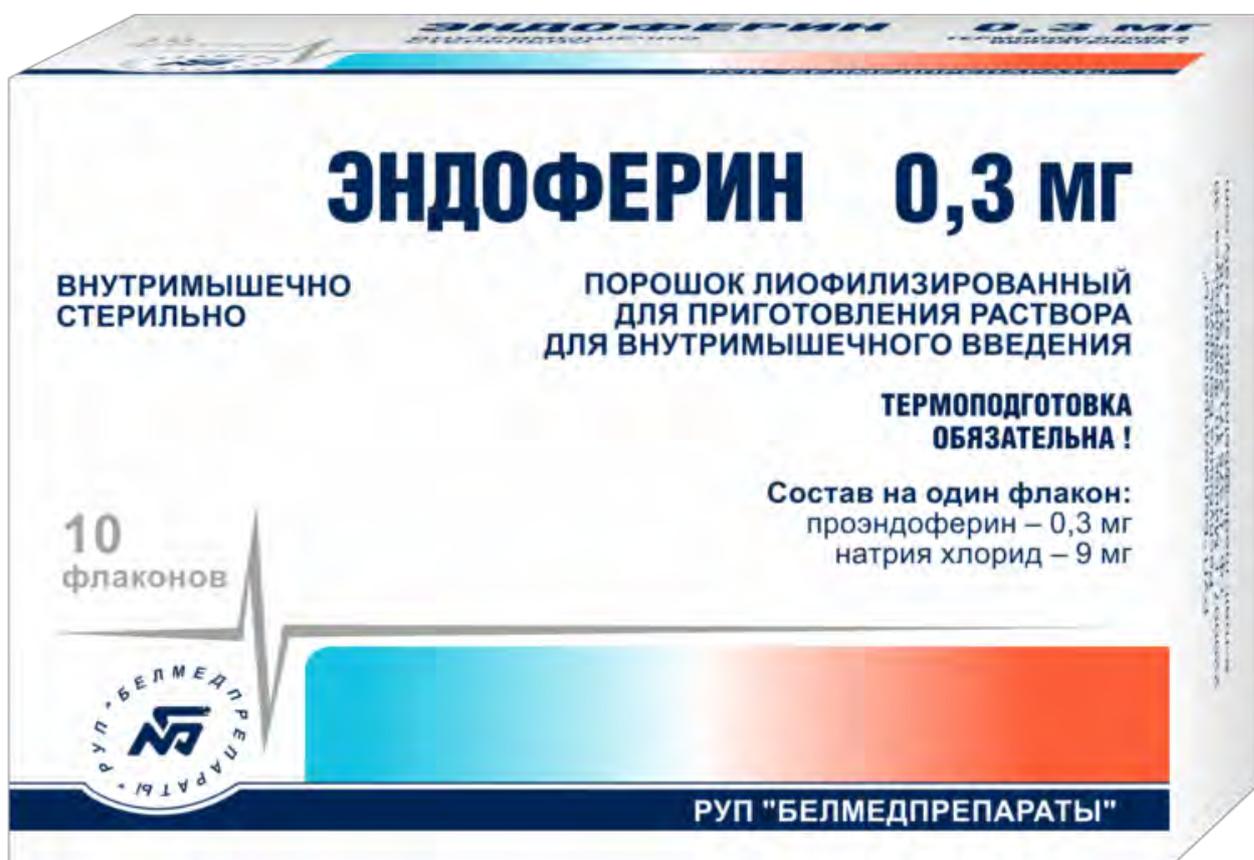
Клинический опыт применения ЭНДОФЕРИНА у больных эндометриозом

Силява В.Л., Скворцова И.Ю., Колобухова Л.В. (Минск)

Бут-Гусаим Л.С., Биркос В.А. (Гродно)

Криволапов О.В., Громько Н.В. (Гомель)

Данное сообщение посвящено клинической оценке применения нового лекарственного средства ЭНДОФЕРИН у больных эндометриозом, которое разработано в России, зарегистрировано разрешено к применению в Республике Беларусь и выпускается РУП «Белмедпрепараты» с 2014 года. За пятилетие реализовано около 2600 упаковок.



Действующее вещество: 0,3мг проэндоферина, который представляет собой очищенный комплекс биологически активных белков суперсемейства Трансформирующий ростовой фактор (TGF- β) с иммунологической специфичностью ингибина β A, с М.м. около 56 кДа., получаемых из фолликулов яичников крупного рогатого скота.

Трансформирующий ростовой фактор бета(TGF- β) – суперсемейство белков, включающее в себя около 40 членов (ингибины, активины, анти-мюллеровы гормоны, факторы морфогенеза костей, сигнальные нейротрофические факторы и др.) - которые контролируют пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток, в т.ч. инициируют апоптоз, играют важную роль в процессе репродукции и эмбрионального развития, в работе иммунной системы.

Механизм терапевтического воздействия препарата исследователями до конца не определен, но в ходе проведенных экспериментов и клинических исследований доказано, что Эндоферин оказывает ингибирующее влияние на эктопированную эндометриальную ткань, приводя к ее инактивации и атрофии.

Препарат имеет особые требования к методике введения, которые сводятся к необходимости прогревания растворенного в воде лиофилизата действующего вещества в течение 3 минут при температуре 93-100 градусов на водяной бане с последующим остыванием в течение 40 минут при комнатной температуре и внутримышечном введением

Вашему вниманию представлен опыт клинического применения эндоферина у 91 пациента. На последнем съезде акушеров-гинекологов РБ я докладывал о результатах лечения Эндоферином 44-х пациенток с различными формами эндометриоза. В данном сообщении мы дополнительно обобщили клинический опыт коллег из Гомельского медико-генетического центра (27 случаев) и г. Гродненской БСМП (20 случаев), которые стали достаточно широко применять эндоферин с 2017 года. У нас нет данных о подходящих к завершению в г.Минске многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследований эффективности эндоферина у больных эндометриозом. Надеемся услышать об этих результатах в будущем.

Традиционно, клиническую эффективность методов лечения оценивают в группах с изолированными локализациями эндометриоза . Мы скептически относимся к преобладанию у больных изолированных форм эндометриоза и не придерживались в данном исследовании при оценке эффективности лечения эндоферином такой тенденции, т.к. направляемые для лечения

пациентки уже имели богатый анамнез заболевания, а вопросы частоты выявления моноформ или распространенных и сочетанных форм эндометриоза находятся больше в плоскости качества и перечня использованных методов диагностики, квалификации врача, чем отражают истинное состояние течения заболевания у каждого конкретного больного.

Учитывая сдержанное отношение акушеров-гинекологов к назначению нового и достаточно дорогостоящего препарата эндоферин - со сложной схемой применения – он, как правило, был рекомендован пациентам с сложными и трудно поддающимися традиционному лечению формами эндометриоза. Об этом красноречиво свидетельствует клиническая характеристика находившихся под наблюдением пациентов. На основные, с нашей точки зрения, анамнестические и клинические данные я хотел бы обратить Ваше внимание.

Таблица 1. Характеристика группы пациентов

<ul style="list-style-type: none">• Число наблюдений – 91 пациент• Возраст – от 21 до 48 лет. Средний 34,3 лет• Длительность течения заболевания – от 2 до 16 лет (в среднем -6,2 года)• Локализация – у 68 (74,7%) выявлены различные варианты сочетания внутреннего и наружного эндометриоза• Отягощенный семейный гинекологический анамнез: у матерей в 48 случаях (52,7%) выявлен эндометриоз, а у 51 (56%) -миома матки• Сопутствующая патология :<ul style="list-style-type: none">-миома матки – у 29 пациенток (31,9%), в т.ч. у 8 - рецидив-субклинический гипотиреоз – у 32 пациенток (35,2%)-анемия – у 17 пациенток (18,7%)<ul style="list-style-type: none">• Диагноз подтвержден во время ЛС\ЛТ – у 54 пациенток (59,3%)• Гистологическая верификация – у 35(38,5%)• Применявшееся ранее лечение:<ul style="list-style-type: none">-НПВС – 91 (100%)-прогестагены, КОК – 7 (84,6%)<ul style="list-style-type: none">• бесплодие – у75 пациенток (82,4%)-аГнРГ – 28 (30,8%)-Визанна -27(29,7%)-хирургическое лечение – 54 (59,3%), в т.ч. у 25 (27,5%) - повторно

Под наблюдением находились 91 пациентка в возрасте от 21 до 48 лет (в среднем, 34,3 года), у 68 (74,7%) из которых выявлены различные варианты сочетания внутреннего и наружного эндометриоза.

Длительность эндометриоидной болезни на момент начала лечения эндоферином составила от 2 до 16 лет.

При изучении гинекологического семейного анамнеза по материнской линии у 48 матерей (52,7%) выявлялся эндометриоз, а у 51 (56%) – миома матки. Это свидетельствует, с одной стороны, о наследуемом характере формирования данной патологии, а с другой стороны, о важности эндометриозной болезни в патогенезе формирования миомы матки.

Из сопутствующей эндометриозу гинекологической патологии у 29 пациенток (31,9%) выявлено формирование миоматозных узлов матки, в т.ч. у 8 (27,6%) выявлен рецидив миомы после ранее проведенной операции.

У 75 пациенток выявлены различные формы первичного и вторичного бесплодия.

Все пациентки имели манифестированную клиническую картину течения заболевания, визуальные и пальпаторные признаки, проводилось ГС исследование, динамическое УЗС, у 54 пациенток (59,3%) диагноз подтвержден во время ЛС\ЛТ, в т.ч. у 35 (38,5%) – гистологически.

Все пациентки получали ранее лечение эндометриоза, в т.ч. 91 (100%) использовали периодически или постоянно НПВС, 77 (84,6%)- гестагены или КОК, 28 (30,8%) – АГРГ, 27(29,7%) – Визанну, а у 54 (59,3%)- проводилось оперативное вмешательство (в т.ч. у 25 (27,5%)-повторно!). Неудовлетворенность результатами предшествующего лечения было основным мотивом для принятия решения о лечении эндоферином.

Фактически, единственным противопоказанием к назначению эндоферина – было наличие у пациентов во время осмотра прямых показаний для хирургического лечения, хотя некоторые из этих пациентов в последующем – в послеоперационном периоде (особенно после повторных вмешательств) получали эндоферин.

Всем пациенткам проводился стандартный курс лечения, состоящий из 3-х десятидневных циклов внутримышечных инъекций, выполняемых с 5 по 14 день менструального цикла.

Таблица 2. Характеристика нежелательных явлений.

Нежелательные явления	Случаев	Частота, в %
Умеренная гипотензия и головокружение		
Головные боли		
Обострение герпетической инфекции		

Лечение всеми пациентками переносилось хорошо и не было поводов для его досрочного прекращения. Из наиболее частых нежелательных явлений отмечались проходящая умеренная гипотензия и головокружение – 9 случаев (9,9%), небольшие головные боли – 8 случаев (8,8%), обострение герпеса – 5 случаев (5,5%). Наиболее часто эти нежелательные явления были при использовании данного ЛС в жаркие летние дни. Ярко выраженных аллергических реакций не зарегистрировано.

Таблица 3. Влияние эндоферина на продолжительность естественного менструального цикла.

Наблюдаемые изменения продолжительности	Число Случаев	Частота, в %
Не отмечено		
Укорочение на 2-3 дня		
Удлинение на 2-3 дня		
Межменструальные кровотечения		

Лечение оказывало незначительное разнонаправленное влияние на продолжительность естественного менструального цикла. 16 пациенток (17,6%) отмечали укорочение цикла на 2-3 дня, 8 (8,8%) – удлинение на 2-3

дня, у 6-ти (6,6%) - отмечались невыраженные межменструальные выделения, а 61 (67%) – не отметили изменений в продолжительности своего естественного менструального цикла.

До начала лечения различные проявления дисменореи отмечались у всех пациенток, в т.ч. альгоменорея – у 81 (89%), диспареуния – 42 (46,2%), прокталгия – у 35 (38,6%), цисталгия – у 23 (25,3%), полименорея у 45 (49,5%).

Таблица 4. Проявления дисменореи до начала лечения.

Симптомы	Число случаев	Частота, в %
Дисменорея		
в т.ч. Альгоменорея		
в т.ч. Диспареуния		
в т.ч. Прокталгия		
в т.ч. Цисталгия		
в т.ч. Полименорея		

Динамика болевого синдрома оценивалась на основании анализа анкет у 64 пациенток. Отмечено значительное уменьшение ранговых индексов боли по сенсорной и аффективной шкале. Существенно снижалось и число болевых проявлений (дескрипторов). Если интенсивность боли по эвалюативной шкале до лечения оценивалась, в-среднем, -ближе к сильной (3 балла), то после лечения – как слабая (1 балл). По ВАШ самооценка интенсивности боли снизилась с 6,3 до 1,8 баллов. Интенсивность болевого синдрома снижалась уже после первого десятидневного курса введения Эндоферина.

Таблица 5. Динамика болевого синдрома на фоне лечения

	До лечения	После 1 курса	После 2 курса	После 3 курса

Ранговый индекс боли, сумма				
Индекс числа выбранных дескрипторов				
Интенсивность боли, баллы				
Шкала ВАШ, баллы				

Средняя длительность менструального кровотечения до начала лечения составила $6,45 \pm 0,1$ дней (от 4 до 11). После лечения она сократилась до $5,1 \pm 0,08$ (от 3 до 6) дней. Интенсивность менструальной кровопотери оценивалась у 64 пациенток на основании анализа анкет по шкале РВАС. Если до начала лечения интенсивность менструации пациентки, в среднем, оценили в 181 ± 8 баллов, то после лечения – в 106 ± 7 баллов. Необходимо отметить, что интенсивность кровотечения также снижалась уже после первых десяти уколов.

	До начала лечения	После первого курса	После второго курса	После третьего курса
Продолжительность менструального кровотечения, дней				
Интенсивность кровотечения, средний балл				

Эндометриоз является одним из важнейших гинекологических заболеваний, которое не только оказывает огромное негативное влияние на качество жизни женщины, но и существенно сдерживает реализацию репродуктивной функции. Об этом красноречиво свидетельствуют данные

анамнеза исследуемой группы. Из 91 пациентки – лишь 30 (33%) в анамнезе имели беременности, в.ч. 19 (20,9%) – роды. В среднем, на одну наблюдаемую приходилось 0,21 деторождений при среднем возрасте группы в 34,3 года.

Во время циклов приема эндоферина мы рекомендовали пациенткам воздерживаться от наступления беременности, т.к. в инструкции отсутствуют сведения о возможном негативном влиянии на плод.

У 43 пациенток во время лечения мы проводили мониторинг овуляции, который показал, что эндоферин не оказывает существенного влияния на овуляцию, а также не подавляет рост эндометрия в полости матки. У 33 пациенток (76,7%) овуляция сохранялась, что ориентировочно соответствует средним цифрам ее встречаемости у больных эндометриозом.

Как указывалось ранее - различными формами первичного и вторичного бесплодия в наблюдаемой группе страдали 75 пациенток (82,4%). Сложность и многообразие причин развития бесплодия в браке не позволяют делать однозначный вывод об его прямой зависимости от течения эндометриоза, либо проводить оценку эффективности его лечения Эндоферином лишь на основании факта наступления или не наступления беременности. Тем не менее, в наблюдаемой группе из 75 пациенток с различными формами первичного и вторичного бесплодия - у 19 (25,3%) наступила самостоятельная беременность, завершившаяся у 16-ти рождением здоровых детей (21,3% от страдавших бесплодием или 84,2% от забеременевших).

Заслуживает отдельного обсуждения вопрос применения эндоферина у пациенток с эндометриозной болезнью в плане подготовки к ЭКО. Неудачные попытки ЭКО были выполнены ранее 16 пациенткам – от 1 до 5 попыток, в-среднем, - 2,1±0,2 попытки. После проведения предварительного курса эндоферина была проведена процедура ЭКО 11 пациенткам из этой группы и 5 пациенткам с эндометриозом ЭКО проведено впервые. Беременность наступила у 8 человек (50%), причем лишь у 2-х прервалась в первом триместре, а 6 женщин родили здоровых детей. Суммарно, из 75 пациенток с бесплодием, в результате комплексного лечения с применением

эндоферина – в 27 случаях (36%) наступила беременность, которая в 81,5% завершилась рождением детей. Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что абсолютное большинство наблюдаемых пациентов имели в анамнезе многократные безуспешные попытки преодоления бесплодия различными методами комплексной терапии – но без включения эндоферина.

Таким образом, на основании проведенной нами оценки клинического четырехлетнего опыта применения инновационного препарата ЭНДОФЕРИН в лечении пациенток с преимущественно сочетанными формами эндометриоза и бесплодием - можно сделать следующие выводы:

1. Эндоферин безопасен в применении, не оказывает существенного влияния на овуляцию и обеспечивает хороший контроль менструального цикла.
2. Эндоферин способствует эффективному купированию основных клинических симптомов течения заболевания – длительности и интенсивности менструальной кровопотери, выраженности различных проявлений болевого синдрома.
3. Проведение подготовительного курса лечения эндоферином повышает эффективность процедуры ЭКО у пациенток с эндометриозной болезнью.
4. Эндоферин может являться препаратом выбора в лечении пациенток с различными формами генитального эндометриоза, особенно в сочетании с бесплодием.
5. Отягощенный семейный анамнез является важнейшим анамнестическим маркером наиболее ранней диагностики развития эндометриозной болезни, миомы матки.

Обобщая вышеизложенное можно сказать, что в линейке лекарственных средств для лечения эндометриоза появился уникальный препарат- ЭНДОФЕРИН – с достаточно хорошей эффективностью и переносимостью.

Докладчик Силява В.Л.

Интервью с гинекологом ГУО БЕЛМАПО, КДМН, Силявой В.Л.

В поисках решений проблем демографической безопасности

На базе РНПЦ «Мать и дитя» под эгидой Министерства здравоохранения Республики Беларусь прошла XI республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности», на которой обсуждали возможности службы охраны материнства и детства в минимизации последствий демографического кризиса.

Большой интерес вызвало обсуждение решений проблемы диагностики и лечения одного из самых сложных и распространенных гинекологических заболеваний, являющихся причиной бесплодия. Особый интерес вызвала презентация о клиническом опыте применения эндоферина – выпускаемого в Республике Беларусь препарата для лечения эндометриоза.

Опыт лечения пациенток с эндометриозом с помощью отечественного препарата и клиническую оценку полученных врачами-акушерами-гинекологами результатов представил доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья Белорусской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук В.Л. Силява.

– Эндоферин был разработан в Российской Федерации, но зарегистрирован и произведен в Беларуси, применяется в клинической практике с 2014 года, – сообщил в докладе В.Л. Силява. – Действующее вещество – проэндоферин, который представляет собой очищенный комплекс биологически активных белков суперсемейства TGF. Белки суперсемейства TGF- β включают в себя около 40 различных подсемейств, которые контролируют процессы пролиферации, клеточную дифференцировку, играют важную роль в процессах репродукции, эмбрионального развития и работы иммунной системы.

Механизмы терапевтического действия окончательно не определены исследователями, тем не менее, доказано, что эндоферин оказывает ингибирующее влияние на эктопированную эндометриоидную ткань, приводит к ее инактивации и атрофии.

– Владимир Леонтьевич, всем ли пациенткам Вы проводили лечение эндоферином?

– Учитывая сдержанное отношение врачей к назначению дорогостоящего препарата со сложной схемой применения, мы назначали эндоферин пациенткам с трудноподдающимися лечению традиционными формами эндометриоза. Об этом красноречиво говорит характеристика пациенток. Под наблюдением находилась 91 женщина, в возрасте от 21 до 48 лет, у 68 (75%) – выявлены сочетанные формы внутреннего и наружного эндометриоза. Длительность заболевания варьировала от 2 до 16 лет.

Следует обратить внимание на отягощенный семейный гинекологический анамнез: у матерей 50% пациенток также был эндометриоз, у 56% из них была выявлена миома матки. С одной стороны, это свидетельствует о наследуемой патологии, с другой стороны, – существует реальная угроза формирования и развития у обследованных пациенток в последующем миомы матки. Различные формы бесплодия имели 75 наблюдаемых женщин.

Обследуемым пациенткам проводили полный комплекс исследований. В 60% случаев диагноз был подтвержден во время лапароскопической или лапаротомической операции, в том числе у 38% – гистологически. Все женщины ранее получали лечение: нестероидные противовоспалительные средства – 100% пациенток, прогестагены – 84%, в том числе визанна, в 60% случаев женщины проходили хирургическое лечение, 27% из них перенесли повторное оперативное вмешательство. Неудовлетворенность результатами предшествующего лечения была мотивацией для назначения эндоферина.

– Как женщины переносили лечение?

– Всем пациенткам проводили стандартный курс лечения эндоферином, состоящий из трех 10-дневных циклов введения препарата с 5-го по 14-й день менструального цикла. Все женщины хорошо переносили лечение, не было случаев досрочного прекращения терапии. Из нежелательных действий пациентки отмечали легкое головокружение, умеренную гипотензию, при чем этот эффект наблюдали в летние жаркие дни. Сейчас мы учитываем данный нюанс и стараемся не проводить лечение перед запланированной поездкой в жаркие страны, а также летом. Важный момент – 75% наблюдаемых пациенток не отмечали изменений со стороны естественной продолжительности менструального цикла.

– Какое влияние назначенное лечение оказало на основные клинические проявления?

– Динамику болевого синдрома оценивали с помощью анкеты, по результатам которой, у 64% женщин отмечено значительное уменьшение ранговых индексов боли как по сенсорной, так и по фиктивной шкале, существенно снижались проявления болевого синдрома, значительно уменьшалась и интенсивность боли по элективной шкале: в начале лечения пациентки оценивали ее в 2,7 балла (сильная боль), в конце лечения – уже 1,1 (слабая боль). Кроме того, по визуально-аналоговой шкале, в которой максимально выраженная боль соответствовала 10 баллам, в начале лечения женщины оценивали как 6,3 балла, в конце лечения – 1,8. Следует отметить, что динамика снижения болевого синдрома отмечена уже после первого курса терапии.

Эндоферин оказывал существенное влияние на длительность менструации и интенсивность кровопотери. Длительность сократилась с 6,4 до 5,1 дня, интенсивность, по результатам анкетирования, снизилась с 180 до 106 баллов по элективной шкале, динамика уменьшения менструальной кровопотери, в том числе дисменореи, увеличивалась уже после проведения первого курса применения.

– Оценивалась ли эффективность эндоферина у женщин с эндометриозом и бесплодием?

– Различными формами типичного бесплодия страдали 82% пациенток, сложность и многообразие форм не позволяет сделать вывод, что бесплодие было купировано только применением эндоферина, но тем не менее следует озвучить результаты ведения данной группы пациенток.

Только 33% женщины имели в анамнезе беременность, которая в 19% случаев закончилась деторождением. Ни у одной пациентки не было вторых родов. В среднем роды приходились на возраст 34,3 года. Мы проводили также мониторинг овуляции, что очень важно для акушеров-гинекологов при назначении такого уникального препарата, как эндоферин, который сохраняет естественный менструальный цикл. Овуляция сохранялась у 73% пациенток. После лечения спонтанная беременность наступила у 19 (25%) женщин, что очень важно, она закончилась деторождением. В итоге в 84% случаев ведение пациенток с

эндометриозом после комплексного лечения с включением эндоферина заканчивалось рождением ребенка.

Заслуживает внимания опыт применения эндоферина у пациенток с эндометриозной болезнью в плане подготовки к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В анамнезе 16 пациенток в группе наблюдения было от 1 до 5 неудачных попыток ЭКО. После проведения подготовительного курса эндоферина у 11 женщин из этой группы, а также у 5 пациенток, страдающих эндометриозной болезнью, беременность наступила после первой попытки ЭКО у 8 (50%) человек, шесть из них благополучно родили ребенка.

– Какие выводы позволяет сделать Ваш клинический опыт применения эндоферина?

– На основании клинической оценки четырехлетнего опыта применения отечественного препарата можно заключить, что эндоферин безопасен, не оказывает существенного влияния на овуляцию и сохраняет менструальный цикл, что делает препарат уникальным, купирует основные клинические симптомы заболевания (снижает длительность и интенсивность менструальной кровопотери), а также уменьшает выраженность проявлений болевого синдрома. Важной практической рекомендацией является то, что проведение подготовительного курса эндоферином повышает эффективность ЭКО у пациенток с эндометриозной болезнью. Думаю, врачам-акушерам-гинекологам можно взять на вооружение препарат, который уже на протяжении 5 лет выпускается в нашей республике, и уже получил известность за пределами страны, тем более, что в мире еще нет лекарства, который лечит эндометриоз при сохраненном менструальном цикле.

Лечение с помощью эндоферина сегодня проводят не только в Минске, но и в Витебске, Гомеле и Гродно. В отличие от отечественных специалистов зарубежные коллеги активно используют препарат в клинической практике и представляют результаты на крупных научных форумах. Так, на Всемирном конгрессе Международной академии репродукции человека, проходившей в апреле 2019 года в Дублине (Ирландия) в своем выступлении Л.В. Адамян, ведущий российский акушер-гинеколог, говорила об успешном лечении эндометриоза с помощью эндоферина.

Об опыте применения эндоферина делились и другие участники конференции, практикующие врачи. Так, зав. отделом репродуктивного здоровья и планирования семьи Могилевского областного лечебно-диагностического центра С.Н. Плешкова рассказала, что впервые узнала об этом препарате от своего однокурсника, который живет далеко за пределами республики.

– Начала самостоятельно изучать информацию об эндоферине, – пояснила С.Н. Плешкова. – Отметила, что препарат дорогостоящий, далеко не каждый пациент может позволить себе пройти курс лечения. Также вызвал сомнения тот факт, что лекарственное средство имеет в основе белки животного происхождения. Позже коллега поделился результатами лечения – женщина уже после первого курса терапии получила прекрасный эффект. Второй курс уже провели только года через два...

В нашем центре ведем пациенток с бесплодием, но обращаются и женщины с эндометриозом. В таком случае даю информацию, которая позволит принять решение, насколько обосновано и возможно лечение эндоферином в их случае. Отсутствие результатов плацебо-контролируемых исследований не позволяют мне настаивать применять препарат, но бывают практически бесперспективные случаи. Примерно такая картина сложилась у одной из пациенток с бесплодием и эндометриозом, в анамнезе которой уже были две операции, рецидивы, кисты, к тому же овариальный резерв таял на глазах. Честно предупредив, что в инструкции показан аденомиоз, но есть опыт ведения пациенток с эндометриозом, где препарат хорошо показал себя. В данной ситуации очень важно было сохранить овариальную функцию, так как женщина хотела родить ребенка... Она решилась, купила эндоферин, прошла полный курс лечения. Благополучно забеременела и уже родила.

Мои сомнения развеял В.Л. Силява, когда на одной из республиканских конференций акушеров-гинекологов представил клинический опыт эффективного применения эндоферина. Это практикующий врач, ему хочется верить, но некий скепсис всегда остается. Подтверждением эффективности и безопасности могут быть результаты научных исследований. Сегодня, в условиях жесткой конкуренции за место на фармацевтическом рынке, фармакологические компании ведут борьбу,

и совсем не хочется стать жертвой неправомерной информации, а тем более – виновником возможных осложнений.

Сейчас мы ведем три пациентки, которые принимают эндоферин: две из них проходят уже второй курс, одна – третий. Мы видим великолепный эффект по лечению аденомиоза. Уже на втором курсе лечения у пациентов существенно уменьшились размеры матки, снизилась продолжительность и интенсивность менструальных кровотечений, исчезла боль при половом контакте. Еще две пациентки с бесплодием завершили курс лечения эндоферином, одна из них забеременела на второй программе ЭКО. Это еще небольшая наработка, но уверена, что результаты проведенных научных исследований значительно увеличат число женщин, желающих пройти курс с назначением эндоферина, а расширенные показания, когда в инструкции будет указана эндометриодная болезнь, независимо от локализации, у врачей-акушеров-гинекологов появится больше возможностей для мотивации пациенток с эндометриозом включить эндоферин в комплексное лечение.

К обсуждению подключился и врач-акушер-гинеколог 432-го главного военного медицинского клинического центра Вооруженных сил Республики Беларусь И.Р. Тишук (Минск).

– Начиная с 2013 года наблюдаем пациентку, у которой диагностировано бесплодие, генитальный эндометриоз (аденомиоз), – рассказал И.Р. Тишук. – Женщина обращалась за помощью в ведущие клиники республики. Применение различных методик лечения (гистеро- и лапароскопия, гормонотерапия, физиотерапия, бальнеолечение) в течение 3 лет привело к улучшению самочувствия, исчезновению болевого синдрома. Начиная с 2016 года, пара предприняла 5 попыток ЭКО, причем не только в нашей стране, но и за рубежом, но беременность так и не наступила. В конце 2018 года пациентка прошла курс лечения эндоферином (3 курса по 10 инъекций), после чего благополучно забеременела. Этот клинический случай наглядно демонстрирует эффективность эндоферина для лечения бесплодия, обусловленного наличием эндометриозом.

Опыт клинического применения эндоферина получен не только в Минске, но и в других регионах республики. Начиная с 2017 года, этот препарат достаточно широко применяют в Гомельском медико-генетическом центре «Брак и семья»

(зав. отделением охраны репродуктивного здоровья Н.В. Громыко), а также в Гродненской областной больнице скорой медицинской помощи (зав. гинекологическим отделением В.А. Биркос).

Эндометриоз – не просто одно из тяжелых заболеваний, которое крайне негативно влияет на жизнь женщины. Эндометриоз сдерживает репродуктивную функцию, представляя угрозу демографической безопасности. По данным статистики, заболевание молодеет, «мимикрирует» под другую патологию, приобретает тяжелые формы. Болезнь можно победить, используя новые или альтернативные методы лечения. Сегодня белорусская фармацевтическая промышленность выпускает инновационный препарат, который может занять достойное место не только в нашей республике, но и получить успех за рубежом, так как помогает в решении мировых проблем по лечению опасных с точки зрения демографии заболеваний.

*Подготовила Татьяна Ясевич,
журнал «Медицинские новости»*



**МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ**

ГЛАЎНАЕ УПРАВЛЕННЕ АРГАНІЗАЦЫІ
МЕДЫЦЫНСКАЙ ДАПАМОГІ, ЭКСПЕРТЫЗЫ,
ЗВАРОТАЎ ГРАМАДЗЯН І ЮРЫДЫЧНЫХ АСОБ

вул. Мяснікова, 39, 220048, г. Мінск

тэл./факс (+375 17) 222 65 97

сайт: www.minzdrav.gov.by

e-mail: guomp@belcmt.by

1.11.2019 № 3-3-8/16166

На № _____ ад _____

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

ГЛАВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ЭКСПЕРТИЗЫ,
ОБРАЩЕНИЙ ГРАЖДАН И ЮРИДИЧЕСКИХ ЛИЦ

ул. Мясникова, 39, 220048, г. Минск

тел./факс (+375 17) 222 65 97

сайт: www.minzdrav.gov.by

e-mail: guomp@belcmt.by

РУП «Центр экспертиз и
испытаний в здравоохранении»

Главное управление организации медицинской помощи, экспертизы, обращений граждан и юридических лиц (далее – ГУОМПЭОГиЮЛ) совместно с государственным учреждением «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» рассмотрело письмо Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и в пределах своей компетенции сообщает следующее.

В настоящее время выполняется сравнительное проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое клиническое испытание эффективности и безопасности лекарственного средства ЭНДОФЕРИН, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,3мг во флаконах в упаковке №5х2, производства РУП «Белмедпрепараты» при лечении пациенток с эндометриозом.

Экспериментальные данные и предварительные результаты клинических исследований показали, что ЭНДОФЕРИН оказывает ингибирующее влияние на эктопированную эндометриальную ткань, приводя к ее инактивации и атрофии, уменьшает болевой синдром и гиперполименорею, сопутствующие эндометриозу, вызывая регрессивные изменения эндометриоидных очагов.

В экспериментах на животных показано значительное подавление продукции провоспалительных цитокинов – интерферона-γ и α-фактора некроза опухолей. В дозах, превосходящих терапевтические, ЭНДОФЕРИН при 3-месячном парентеральном введении крысам и I-

месячном введении собакам не проявляет токсических свойств, не оказывает влияния на функциональное состояние и гистоморфологическое строение внутренних органов и центральной нервной системы.

Также, лекарственное средство ЭНДОФЕРИН не нарушает репродуктивную функцию, не обладает местно-раздражающим, аллергенным и мутагенным действием.

Исходя из вышесказанного, ГУОМПЭОГиЮЛ считает возможным регистрацию лекарственного средства «Эндоферин» в Республике Беларусь.

Сообщаем, что настоящее время лекарственное средство ЭНДОФЕРИН не включен в Республиканский формуляр лекарственных средств и в клинико-фармакологические группы лекарственных средств клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения от 19.02.2018 № 17 (далее – Клинические протоколы).

Вопрос о включении данного лекарственного средства в клинико-фармакологические группы Клинических протоколов считаем целесообразным рассмотреть в установленном порядке.

Начальник Главного управления
организации медицинской помощи,
экспертизы, обращений граждан
и юридических лиц



Е.Л. Богдан

**МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ**

вул.Мяснікова,39, 220048, г.Мінск
тэл. 222 65 47, факс 222 46 27
сайт: www.minzdrav.gov.by
e-mail : mzrb@belcmt.by,
«ПАШТАР»: 7000861@mail.gov.by
р/р: ВУ89АКВВ36049000000100000000
у ААТ « ААБ «Беларусбанк», БИК: АКВВ ВУ 2Х

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

ул.Мяснікова,39, 220048, г.Мінск
тел. 222 65 47, факс 222 46 27
сайт: www.minzdrav.gov.by
e-mail : mzrb@belcmt.by,
«ПАШТАР»: 7000861@mail.gov.by
р/р: ВУ89АКВВ36049000000100000000
у ОАО « АСБ «Беларусбанк», БИК: АКВВ ВУ 2Х

05.08.2019 № 12-11/11557

На № _____

Начальникам главных управлений
по здравоохранению
(здравоохранения) облисполкомов

Председателю комитета по
здравоохранению
Мингорисполкома

Руководителям организаций,
подчиненных Министерству
здравоохранения Республики
Беларусь (по списку)

О разъяснении применения
препарата «Эндоферин»

Министерство здравоохранения рассмотрело обращение ООО «Ревиион-плюс» по вопросу применения отечественного оригинального негормонального препарата «Эндоферин» с целью организации платных услуг для лечения эндометриоза и сообщает следующее.

Для иностранных граждан не распространяются ограничения по оказанию платных услуг. Таким образом, тариф на данную услугу может быть сформирован с учетом спроса.

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 10 февраля 2009 г. № 182 «Об оказании платных медицинских услуг государственными учреждениями здравоохранения» предусмотрен перечень медицинских услуг, которые могут быть оказаны гражданам Республики Беларусь на платной основе (далее – Перечень).

Пунктом 14 Перечня предусмотрено предоставление для медицинского применения государственными учреждениями здравоохранения по желанию граждан иных изделий медицинского назначения и медицинской техники, лекарственных средств вместо включенных в Республиканский формуляр медицинских изделий и Республиканский формуляр лекарственных средств с оплатой за счет собственных средств граждан, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством Республики Беларусь.

Таким образом, в случае организации медицинского применения государственными учреждениями здравоохранения по желанию граждан лекарственного средства «Эндоферин» на платной основе могут быть оказаны услуги:

– медицинское применение лекарственного средства «Эндоферин» (в соответствии с пунктом 14 Перечня);

– медицинское применение иных изделий медицинского назначения необходимых для применения лекарственного средства «Эндоферин».

При этом в соответствии с Инструкцией о порядке установления и применения тарифов на платные медицинские услуги, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 февраля 2015 г. № 14, стоимость лекарственных средств и изделий медицинского назначения определяется исходя из розничных цен, сформированных в соответствии с Указом Президента Республики Беларусь от 11.08.2005 № 366 «О формировании цен на лекарственные средства, изделия медицинского назначения и медицинскую технику», и норм их расхода. При формировании цены могут применяться предельные торговые надбавки.

Кроме того при необходимости в рамках оказания данной услуги могут быть оказаны консультации (пункт 21 Перечня).

Заместитель Министра



Б.Н.Андросюк

Информация в СМИ (Республика Беларусь)

Впервые в Беларуси женщина, 20 лет лечившаяся от бесплодия, забеременела без использования ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий) и родила здорового ребенка, сообщила корреспонденту детства «Минск - Новости» заместитель директора по акушерству и гинекологии РНПЦ «Мать и дитя» Светлана Нагибович.



ОБЩЕСТВО ГОРОДСКОЕ ХОЗЯЙСТВО ПАЛИТРА ДНЯ КУЛЬТУРА ПРОИСШЕСТВИЯ
ГОРОСКОП

Общество

Уникальный случай: 20 лет мечтавшая о ребенке женщина забеременела естественным способом и родила

14 Фев 2017 17:34

Впервые в Беларуси женщина, 20 лет лечившаяся от бесплодия, забеременела без использования ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий) и родила здорового ребенка, сообщила корреспонденту агентства «Минск-Новости» заместитель директора по акушерству и гинекологии РНПЦ «Мать и дитя» Светлана Нагибович.

— У женщины был диагноз «эндометриоз», довольно распространенное гинекологическое заболевание, приводящее к бесплодию, — отметила С. Нагибович. — Она долго лечилась, но безуспешно — беременность не наступала. Но после применения нового белорусского препарата (важно, что негормонального) женщина забеременела. 13 февраля она родила в нашем центре здорового мальчика весом 3,5 килограмма.

По словам С. Нагибович, случай уникальный: обошлись без ВРТ, которые не лучшим образом влияют в дальнейшем на здоровье женщины. Врач вспоминает, что когда отечественные разработчики (ОО «Исследовательский институт развития и безопасности») предложили препарат для лечения эндометриоза, многие коллеги отнеслись к инициативе с недоверием. Факт того, что лекарство не имеет мировых аналогов, вызвало еще больше сомнений. Но в РНПЦ «Мать и дитя» решили попробовать.

Лечение препаратом, выпускаемом на РУП «Белмедпрепараты», получили около 100 женщин. У некоторых наступила долгожданная беременность.

Проблема эндометриоза настолько актуальна, что в столице на базе Городской гинекологической больницы создали Городской центр эндометриоза — единственный в Беларуси.

— Мы занялись этим направлением, поскольку эндометриоз в структуре женских болезней занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки, — отметила главный акушер-гинеколог комитета по здравоохранению Ирина Иконостасова. — В Минске около 25–30 % женщин репродуктивного возраста могут иметь это заболевание. При этом до 70% молодых женщин с эндометриозом страдают бесплодием.

Источник mamochki.by

К медикаментам, которые наряду с гормонотерапией показали хорошие результаты в комплексной терапии эндометриоза, относится также препарат с проэндоферином (комплекс белков). Несмотря на относительно недавний срок

появления его на рынке, проведенные многочисленные исследования, а также отклики практикующих врачей и их пациентов, говорят о действенных результатах в борьбе с недугом.

В результате его применения у пациенток отмечалась положительная динамика в состоянии здоровья:

- прекращались болевые ощущения внизу живота;
- нормализовался менструальный цикл;
- снижалась интенсивность кровотечений;
- эндометриозные очаги атрофировались и рассасывались;
- восстанавливалась фертильность;
- улучшалась качество половой жизни.



Специалисты, которые активно используют в своей практике данный препарат, отмечают значительный улучшения состояния своих пациенток:

«Эндометриоз - заболевание, которое невозможно вылечить раз и навсегда. Любые препараты, которые мы назначали ранее, тоже дают только временный эффект, - отмечает **Наталья Валерьевна Громыко**, заведующая отделением органа репродуктивного здоровья Гомельской области диагностического медико-генетического центра с консультацией «Брак и семья». – *В нашем центре лечение*

комплексным, негормональным белковым препаратом мы практикуем с мая 2017 года. Тем не менее, каждая из женщин, прошедших такую терапию, отмечала улучшения своего состояния, уменьшения болевого синдрома. Кроме того, были случаи беременности по окончании лечения».

О результативности использования в своей практике негормонального лечения говорит и **Владимир Леонтьевич Силява**, к.м.н.доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО:

«Поскольку эндометриоз - это хроническое заболевание, которое, как правило, прогрессирует с течением возраста пациентки, и может вызвать ряд других осложнений в виде миом матки, кист яичников, спаечного процесса, бесплодия и т.д., то курс лечения женщина проходит практически всю жизнь: и с целью уменьшения симптомов, и с целью того, чтобы не ухудшалось течение заболевания.

Но в случаях, когда лечение было неэффективным, есть необходимость искать новые методики. Именно такие женщины обращались за белковой терапией. И во многих случаях она показала довольно неплохое действие.

Женщины, у которых впервые был выявлен эндометриоз, также получали негормональное лечение, но таких было меньше. Это нормальная практика, когда лечение заболевания, выявленного впервые, начинается с более традиционных методик.

Достаточно эффективной терапия белковым препаратом оказалась при лечении болевого синдрома, что является одним из важнейших факторов улучшения показателей, поскольку визитной карточкой эндометриоза является болевой синдром во время менструации.

Кроме того, данный препарат в комплексной терапии имеет хорошие данные при использовании его в лечении бесплодия.

После применения проэндометринсодержащего препарата также отмечалось, что частота беременности после ЭКО увеличивалась.

Каждый метод лечения (хирургический, консервативный) решает свои задачи. Например, если есть спаечный процесс, кисты яичников или какие-то опухолевидные образования и т.д., их нужно убирать только лапароскопически. А в последующем назначать лечение, чтобы не было рецидивов.

Поэтому применение в терапии эндометриоза комплексного, негормонального белкового препарата является одним из методов консервативной терапии. Эндометриоз – очень сложное заболевание, и любая новая методика лечения чрезвычайно нужна для этих пациентов, потому что далеко не все (даже комплексные) методики лечения, применяемые сейчас в мире, позволяют достичь какого-то результата.

Но безусловно, опыт применения и оценка результатов требует определенного времени. На моей личной практике каких-то серьезных побочных явлений не зафиксировано».

ДЕЛАЙ ТЕЛО

Боль, которая выключает женщину из жизни. 5 вопросов гинекологу об эндометриозе 75

30 марта 2018 в 9:28

Полина Кузьмицкая / LADY.TUT.BY



По статистике World Endometriosis Research Foundation 10% населения земного шара, около 600 миллионов человек — это женщины детородного возраста, в жизни которых случился эндометриоз. В Беларуси эндометриозом страдает более чем 1 млн женщин.



Кроме того, ученые России и Беларуси начали совместные практические исследования по поиску инновационных методов лечения эндометриоза еще в начале 2000-х годов. В результате был разработан комплексный, негормональный белковый препарат природного происхождения.

Плюс препарата в том, что он не блокирует свертывание и не нарушает протекание менструального цикла. Негормональное лечение можно проводить как при начальных, так и при запущенных формах эндометриоза. И это хорошая альтернатива гормонотерапии и хирургическому вмешательству.

Единственным противопоказанием для назначения этого препарата является беременность. А на фоне эндометриоза она случается крайне редко, больше того — она практически невозможна.

Можно ли избавиться не только от симптомов, но и от самой болезни?

В своей практике я часто вижу потухшие глаза пациенток, которые по-прежнему думают, что эндометриоз лечится только симптоматически и что невозможно избавиться от него без скальпеля хирурга. Хочется, чтобы наши женщины знали: сегодня в руках гинекологов есть полный арсенал медицинских препаратов — а значит, и возможностей для полного устранения не только симптомов, но и заболевания в целом. А вот какой способ лечения подойдет конкретно вам, определит ваш акушер-гинеколог. Желаем вам здоровья!

Наталья Федюкович. Врач акушер-гинеколог первой квалификационной категории клиники женского здоровья "Ева", клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО



Только для Республики Беларусь

Краткая коммерческая оценка эффективности проекта.



Лекарственная форма препарата **ЭНДОФЕРИН®** представляет собой лиофилизат по 0,3 мг для приготовления раствора для внутримышечного введения. Порошкообразное вещество находится во флаконах. Использование десяти флаконов рассчитано на одну стадию лечения. Тридцать флаконов используется для прохождения всего курса лечения эндометриоза лекарственным препаратом **ЭНДОФЕРИН®**. Прогнозируемая стоимость одной стадии лечения составит 500\$ США. Следовательно, стоимость всего курса лечения – 1500\$ США.

Таблица №8*

**(таблице представлен краткий подсчет прибыли от реализации готового лекарственного препарата ЭНДОФЕРИН® в Беларуси)*

Стоимость одной стадии лечения (10 ампул) эндометриоза лекарственным препаратом ЭНДОФЕРИН® для граждан Республики Беларусь	Стоимость полного курса лечения эндометриоза лекарственным препаратом ЭНДОФЕРИН® для граждан Республики Беларусь	Приблизительное количество женщин, больных эндометриозом в Республике Беларусь	Приблизительный доход от реализации готового лекарственного средства ЭНДОФЕРИН® в Республике Беларусь
500\$ США	1500\$ США	1000000 Человек*	

** - по данным Национально статистического комитета Республики Беларусь на 1 января 2018 г. численность женщин в республике составила 5,07 млн. человек, 53% общей численности населения.*

Ценовая политика.

Проанализировав все существующие методы и средства современного лечения эндометриоза, было установлено, что наиболее востребованными и распространенными в применении являются следующие гормональные лекарственные средства: прогестоген «Визана», гонадотропин релизинг гормона «Золадекс», гонадотропин релизинг гормона «Бусерелин», эстроген-гестагенный контрацептивный препарат «Жанин», дидрогестерон «Дюфастон», внутриматочная терапевтическая система «Мирена».

Цены на данные лекарственные средства рознятся в зависимости от стадии заболевания и продолжительности курса лечения (см. таблицу №9).

Таблица №9*

**в таблице представлен анализ ориентировочной стоимости наиболее востребованных лекарственных препаратов и хирургических методов лечения эндометриоза)*

Название лекарственного препарата (метода)	Ориентировочная стоимость одного курса лечения (1 месяц применения) в \$ США	Ориентировочная стоимость полного курса лечения (6 месяцев применения) в \$ США	Комментарий
«Визан»	70\$ США	420\$ США	неблагоприятные побочные эффекты
«Кляйра»	19\$ США	115\$ США	неблагоприятные побочные эффекты
«Жанин»	14\$ США	84\$ США	срок лечения не менее 1 года
«Дюфастон»	17\$ США	102\$ США	неблагоприятные побочные эффекты
«Мирена»	250\$ США		срок лечения 5 лет
Хирургические операции	от 1000\$ США до 10000\$ США (в зависимости от сложности, развития и распространения процессов в организме)		неблагоприятные побочные эффекты

Такое положение дел на современном рынке лекарственных препаратов и методов лечения данного недуга дают существенную фору лекарственному средству по лечению эндометриоза ЭНДОФЕРИН® в виду его безопасности, высокой степени клинической эффективности и инновационности механизма действия.



Продажи и рынки сбыта готового лекарственного средства ЭНДОФЕРИН®.

С целью организации производства и оптимизации процессов реализации готового лекарственного средства ЭНДОФЕРИН® ЗАО «СКАЙ ЛТД» (Российская федерация) совместно с «Институтом развития и безопасности» (Республика Беларусь) зарегистрировано совместное предприятие ООО «Ревиион-плюс».

Так как, ЭНДОФЕРИН® является высокоэффективным лекарственным препаратом нового поколения, не имеющим аналогов во всей мировой практике, и, по сути, считается прорывным в терапии эндометриоза, способствуя восстановлению репродуктивной функции женщин, ожидается высокий спрос, как граждан Беларуси, так и иностранных потребителей на его применение. Кроме того, ввиду того, что весь курс лечения эндометриоза препаратом ЭНДОФЕРИН® рассчитан на три месяца, для иностранных граждан, прибывающих в Республику Беларусь с целью прохождения лечения, будет предусмотрен медицинский туризм. Пациентки смогут получать лечение в любом государственном учреждении здравоохранения, как амбулаторно, так и стационарно, частных медицинских клиниках, в санаторно-лечебных профилакториях и т.д.

На сегодняшний день таможенным союзом разработан проект нормативного правового документа, который предусматривает взаимное признание странами, входящими в состав таможенного союза (Республика Беларусь, Российская Федерация, Республика Казахстан) государственной регистрации лекарственных средств.

Так как препарат зарегистрирован только в Беларуси как отечественный, соответственно и реализация его в медицинскую сеть для лечения возможна только в Беларуси. А так как, в данном препарате нуждаются около 600 млн. женщин по всему миру, то возможно организовать программу лечебного туризма, к чему Беларусь, имея огромное количество санаториев, профилакториев и т.д. готова, что может послужить толчком развития, как туристического бизнеса, так и некоторых других сфер экономики.



Внедрение ЭНДОФЕРИН® в клиническую практику.



Для уточнения заинтересованности и выяснения необходимости внедрения лекарственного средства по лечению эндометриоза ЭНДОФЕРИН® в клиническую практику Республики Беларусь, проведены консультации и деловые встречи со специалистами гинекологического профиля.

- главный акушер-гинеколог Минздрава Республики Беларусь

С.А. Сорока;

- главный врач городской гинекологической больницы г. Минска №8

А.И. Бич;

- профессор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО

О.А. Пересада.

- врач высшей категории 10-го гинекологического отделения г. Минска

С.Э. Сорокина;

- акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук

Н.П. Путырская;

- директор НП РУП «Лотиос», доктор медицинских наук, профессор –

В.Н. Гапанович;

- заведующая гинекологическим отделением больницы г. Минска №8

С.П. Кондрашова;

- врач-гинеколог

Е.Г. Якубович;

- хирург гинекологического профиля

А.В. Правдин.

- директор ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

К.У. Вильчук;

- ГУ РНПЦ «Мать и дитя» - заместитель директора по акушерству и гинекологии

С.Ю. Нагибович;

по научной работе

А.Н. Барсуков;

- 6-ая городская клиническая больница г. Минска:

заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи,

В.Л. Силява;

- врач-гинеколог гинекологического отделения

Н.В. Мороз;

-гинекологическое отделение 2-ой городской клинической больницы
г. Минска:

Н.А. Мороз - врач-гинеколог;

И.В. Горнова – врач-гинеколог;

- женская консультация 37-ой городской поликлиники г. Минска:

О.В. Коротких – заведующая; **М.О. Крикунова** - врач-гинеколог.;

- 1-ая городская поликлиника г. Минска:

Е.А. Макарова - заведующая женской консультацией;

С.В. Пацеев - заведующий отделением патологии беременности;

заместитель главного врача 5-ой городской клинической больницы г. Минска

М.А. Шкроб;

заместитель главного врача городской гинекологической больницы г. Минска -

М.Р. Сафина;

заместитель главного врача городского родильного дома №2 г. Минска – **С.А.**

Васильев;

заведующая женской консультацией 25-ой городской поликлиники г. Минска –

И.Л. Грачева;

заведующая женской консультацией 3-ей городской поликлиники г. Минска –

С.В. Малявко;

ассистент кафедры акушерства и гинекологии Белорусской медицинской
академии последипломного образования –

О.Л. Кудина;

ассистент кафедры акушерства и гинекологии Белорусского государственного
медицинского университета –

Р.Л. Коржикова;

заведующая женской консультацией 34-ой городской поликлиники г. Минска –

Е.В. Мазаник;

заведующая женской консультацией 19-ой городской поликлиники г. Минска –

Г.А. Бондаренко;

врач-гинеколог женской консультации 14-ой городской поликлиники

Е.В. Головко;

исполняющая обязанности заведующей женской консультацией 21-ой
городской поликлиники г. Минска –

В.А. Сивец;

- РУП «Белмедпрепараты»: начальник лаборатории инфузионных препаратов

Ю.Г. Чернецкая;

-начальник отдела биологических исследований

Е.Л. Литвинова;

-начальник фармакологической лаборатории

О.В. Курсанов;

Заведующий кафедрой клинической фармакологии БГМУ
М.К. Кевра
д.м.н., профессор кафедры фармакологии БГМУ
Б.В. Дубовик

Разработчики лекарственного препарата:
профессор, доктор биологических наук
О.А. Хаперская
кандидат биологических наук
Д.Г. Мальдов.

В ходе встреч со всеми специалистами гинекологического профиля была высказана заинтересованность в скорейшем внедрении лекарственного препарата по лечению эндометриоза **ЭНДОФЕРИН®** в клиническую практику.



Список врачей имеющие опыт в применении эндоферина

1	Силява Владимир Леонидович (к.м.н., доцент, заведующий ПЛКЦ БелМАПО)	
2	Нагибович Светлана Юрьевна (зам. директора по акушерству и гинекологии РНПЦ «Мать и дитя»)	
3	Пересада Ольга Анатольевна (Профессор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО)	
4	Колобухова Лариса Викторовна (гинеколог Медицинский центр «ЛОДЭ»)	
5	Криволапов Олег Всеволодович (директор Гомельского областного медико-генетического центра "Брак и семья")	
6	Путырская Наталья Петровна (к.м.н., врач-гинеколог, «Нордин»)	
7	Мороз Наталья Валерьевна (гинеколог Медицинский центр «Медилия»)	
	Скворцова Ирина Юрьевна (гинеколог Медицинский центр «Виамед»)	
8	Будник Вадим Леонидович (Главный врач Реабилитационный центр «Элеос»)	
9	Разоренова Елена Владимировна	
10	Ольшанская Лаура Константиновна (гинеколог Медицинский центр «Вита»)	
11	Симоненко Татьяна Леонидовна (гинеколог Медицинский центр «ЛОДЭ»)	
12	Громько Наталья Валерьевна (гинеколог, заведующая отделением Гомельского областного медико-генетического центра «Брак и семья»)	
13	Кос Ольга Владимировна (гинеколог, заведующая отделением Гомельского областного медико-генетического центра «Брак и семья»)	
14	Захаренкова Светлана Михайловна (зав.кафедрой акушерства и гинекологии Гомельский медицинский университет, г.Гомель)	
15	УЗ «1-ая городская клиническая больница» Зав.отд. 4-й женской консультации Лабецкая Елена Фёдоровна	
16	Булат Юрий Вячеславович (гинеколог женской консультацией №4 г.Минск)	
17	Чеушева Татьяна Александровна (гинеколог МЦ «Элеос, г.Минск)	

18	Занько Юрий Валерьевич, к.м.н. (директор МЦ "БИНА")	
19	Юхович Гретта Владимировна (гинеколог "Синлаб-ЕМЛ")	
20	Дивакова Татьяна Семёновна (д.м.н., профессор, зав. кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров ВГМУ)	
21	Радецкая Людмила Евгеньевна (д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии ВГМУ)	
22	Бут-Гусаим Людмила Станиславовна (к.м.н., зам. главного врача по акушерско-гинекологической помощи городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Гродно)	
23	Биркос Вячеслав Александрович. (зав.гин.отд. БСМП Гродно.)	
24	Милошевская Алина Владимировна (Зав. гин.отд. №1 Брестского обл. роддома)	
25	Тишук Игорь Ростиславович (врач сан. Белорусочка)	
26	Федюкович Наталья Валерьевна (гинеколог Медицинский центр «Ева»)	
27	Маликова Лариса Ивановна (зав. отд. Гинекологическое отделение № 2 Барановичский родильный дом г.Барановичи)	
	Казакевич Лидия Андреевна (Зав. гинекологическим отделением №1 УЗ "Брестская городская больница №1")	
28	Плешкова Светлана Николаевна (Акушер-гинеколог, заведующая отделом репродуктивного здоровья и планирования семьи Могилевского областного лечебно-диагностического центра)	
29	Басенко Татьяна Валерьевна (Зав. гинекологического отделения (неотложной помощи) Могилевской городской больницы скорой медицинской помощи)	
30	Бурлакова Ирина Алексеевна (Гл.гинеколог по Гомельской области)	
31	Трофимчик Дмитрий Дмитриевич (Медицинский центр «ЛОДЭ»)	

Учреждения, где осуществляется лечение



**1-я Городская
клиническая
больница**

г. Минск



**Медицинский центр
«Элеос»**

г. Минск



**Санаторий
«Сосновый бор»**

40 км. от Минска



**Центр семейного
здоровья «БИНА»**

г. Витебск



**Центр «Брак и
семья»**

г. Гомель



**Лаборатория
"Синлаб"**

г. Минск



**Лечебно-
диагностический
центр**

г. Могилев



**Женская
консультация
№4**

г. Минск

Мы сегодня

Сведения о мероприятиях



10 лет дружбы и сотрудничества с медицинскими университетами и Ассоциацией медицинских работников г. Гродно и г. Белостока





"Клинический опыт применения ЭНДОФЕРИНА у больных эндометриозом"

Сиява Владимир Леонтьевич
к.м.н., доцент кафедры
акушерства, гинекологии
и репродуктивного здоровья
БелМАПО

X съезд
акушеров-гинекологов и
неонатологов РБ

Клинический опыт применения ЭНДОФЕРИНА у больных эндометриозом

Сиява В.А., Скворцова И.Ю.,
Колобухова Л.В., Минск

**Один из инструментов
сотрудничества с дилерами
по снижению цен**

г.
 ООО «Ревиион-плюс», в лице директора Ворошнина Владимира Николаевича, действующей на основании Устава, именуемое в дальнейшем Производитель, с одной стороны и _____, действующего на основании _____, именуемое в дальнейшем Партнер, с другой стороны, заключили настоящее соглашение о нижеследующем.

ПРЕДМЕТ СОГЛАШЕНИЯ

I. Партнер (*при наличии лицензии*) имеет право (*через доп.соглашение без предоплаты*) приобрести препарат ЭНДОФЕРИН у Производителя (*endoferin.by*) либо у Торгующих дилеров (*<http://goo.gl/k8sWvD>*) со скидкой до 70 % (*размер Скидки определяется доп.соглашением*), где на свое усмотрение Партнер имеет право в рамках предоставленной скидки (*Указ Президента Республики Беларусь №366 от 11.08.2005*):

А – со скидкой (*до \$1000*) реализовать препарат по удешевленной цене Пациенту (*к примеру: первые десять инъекций бесплатно, вторые десять инъекций за полную стоимость и т.д. на свое усмотрение в любой последовательности*);

Б – также Партнер может оставить скидку от Производителя себе как прибыль (*до \$1000 с каждого пациента*), заплатив налоги согласно законодательству.

При этом Производитель (*либо Торгующие дилеры*) обязуются организовать поставку Эндоферина в запрашиваемых объемах по расчету отпускной цены зарегистрированной Центром экспертиз в эквиваленте \$500 за одну упаковку. (*Полный курс лечения 3 упаковки*).

Мед.учреждения могут организовать данное лечение как ПЛАТНУЮ УСЛУГУ. (*Пользуясь дополнительно и Скидкой до \$1000 и Вознаграждением до \$500 одновременно.*)

II. Партнер (*при наличии лицензии*) имеет право организовать введение инъекции Эндоферина пациентам, которые приобрели препарат в аптечной сети (*самостоятельно, на свое усмотрение, сделав расчет цены исходя из инструкции по применению препарата*).

Препарат имеем возможность поставлять в согласованную с Партнером Аптеку.

III. Партнер (*лицензия не требуется*) имеет право за Вознаграждение от Производителя (*либо от Торгующих дилеров*) осуществлять самостоятельный поиск клиентов (*пациентов*), через распространение СЕРТИФИКАТОВ Производителя на приобретение товара (*препарата Эндоферин*), который Пациент самостоятельно со скидкой (*Указ Президента Республики Беларусь №366 от 11.08.2005*) по Сертификату приобретает в указанной диспетчером Аптеке (*телефоны диспетчера указаны в Сертификате*), где в случае если деньги пришли на счет Производителя, тогда Партнеру выплачивается вознаграждение.

Размер вознаграждения за распространение Сертификатов (*от \$50 до \$500*):

(*Сертификат со своим индивидуальным идентификационным номером Партнер имеет право распространять любыми возможными способами.*)

- Сертификат на предоставление скидки 70% - вознаграждение **10%** от дохода, полученного за реализацию по Сертификату товара (*≈ \$50*).
- Сертификат на предоставление скидки 50% - вознаграждение **15%** от дохода, полученного за реализацию по Сертификату товара (*≈ \$100*).
- Сертификат на предоставление скидки 30% - вознаграждение **20%** от дохода, полученного за реализацию по Сертификату товара (*≈ \$200*).
- В случае организации реализации Партнером полного курса лечения (*3 упаковки*) по максимальной стоимости (*\$1500*) вознаграждение определяется в **30%** (*≈ \$500*) при наличии подтверждающих реализацию документов (*чек, предоплата, поступившие средства на счет Производителя*). Партнер (*в случае поступления всей суммы на его счета*) сумму вознаграждения при взаиморасчетах может оставить на своем счету как прибыль.

В случае если Партнер не имеет лицензии и не занимается распространением Сертификатов, но осуществляет поиск Физических лиц для лечения он имеет право на вознаграждение от Производителя аналогичное вознаграждению за распространение Сертификатов, в зависимости от суммы полученных средств на счет Производителя.

Сумма вознаграждения Партнера (*от \$50 до \$500 с каждого пациента*) выплачивается Производителем после подведения финансового итога по месяцу (*после идентификации через индивидуальный номер поступившего дохода от реализованных Сертификатов*), не позднее 15 числа месяца следующего за отчетным.

Выплата вознаграждения производится путем банковского перевода по реквизитам Партнера, указанным в настоящем Соглашении белорусскими рублями по курсу НБ Республики Беларусь на день оплаты.

Скидки (*до \$1000*) от стоимости препарата за полный курс лечения (*3 упаковки*) и Вознаграждения (*до \$500*) за оказание услуги распространения Сертификата определяются либо данным Соглашением, либо Дополнительными Соглашениями.

Производитель, Партнер и Торгующие дилеры самостоятельно несут расходы по исполнению Соглашения.

IV. Самостоятельно (*без дополнительных согласований*) Партнер (*либо Торгующие дилеры*) имеют право указывать свои реквизиты в Сертификате (*телефоны, адрес и т.д.*) и осуществлять полный контроль взаимоотношений с пациентом (*как диспетчер*).

Партнер (*и Торгующие дилеры*) имеют право организовать поступление средств за реализацию Сертификатов на свой счет с последующими взаиморасчетами с Производителем.

Партнер имеет право (*и берет на себя обязательство*) развивать дилерскую сеть распространения Сертификатов Производителя, самостоятельно (*на свое усмотрение*) организовывая вознаграждение Дилеров из прибыли, получаемой от вознаграждения Производителем. В свою очередь каждый последующий Дилер имеет аналогичные права на распространение полученного в свое распоряжение Сертификата, вписывая последовательно в него свой индивидуальный идентификационный номер после уже вписанных в него номеров предшествующих Производителя, Партнера и Дилеров.

Все варианты минимизации затрат регулируются Дополнительным соглашением.

ПРОЧИЕ УСЛОВИЯ

Соглашение вступает в силу с момента его подписания Сторонами и действует до «31» декабря 2019г.

Каждая из Сторон вправе досрочно прекратить действие Соглашения, письменно предупредив другую Сторону о своих намерениях не позднее 30 дней до предполагаемой даты прекращения Соглашения.

Стороны придают юридическую силу документам, переданным посредством факсимильной связи, тем не менее, признавая необходимость последующего направления другой Стороне подписанного оригинала отправляемого документа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ

Индивидуальный номер Партнера для идентификации

777				
Производитель	Партнер	Дилер	Дилер	Дилер

Предоставляемая скидка: **50%** ($\approx \$750$), **30%** ($\approx \500). Два Сертификата _____

РЕКВИЗИТЫ СТОРОН

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ООО «Ревиион-плюс»

УНП 192205056

220095, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Якубова 82, к.28

BY04SLAN30122254100140000000,

в ЗАО Банк ВТБ (Беларусь) г.Минск,

ул.Московская 17 БИК: SLANBY22

E-mail: revion@inbox.ru

ПАРТНЕР

Директор _____


В.Н.Ворошнин


УП «Новамедика»

Ревион АКЦИЯ
\$1500 - \$750 = \$750

Участник акции берет на себя обязательство сотрудничать со всевозможными СМИ по результатам лечения

777 производитель	партнёр	дилер	дилер	дилер
----------------------	---------	-------	-------	-------

Сертификат 777
на приобретение препарата

Эндоферин

негормональное лечение эндометриоза
(три упаковки препарата) полный курс лечения
со скидкой 50% (\approx \$750) от стоимости

Действителен до 31.12.2018г.

Эффективная альтернатива гормональной терапии и оперативному лечению. Не является контрацептивом, не блокирует овуляцию и не нарушает менструальный цикл. www.endoferin.by

Курс лечения: 3 месяца, по 10 инъекций в месяц, с перерывом по 20 дней, стационарно либо амбулаторно. <http://goo.gl/TH93jF>

Эффективность лечения: более 80% полного выздоровления.

Рецидив через 3 года составляет менее 5%.

Препарат оригинальный (рецептурный) отпускается по назначению врача.

Приобретается в аптеках Беларуси (<http://goo.gl/k8sWvD>),

полным курсом либо последовательно по отрывным купонам.

**Справки по приобретению Эндоферина
в аптечной сети УП «Новамедика»**

Телефон диспетчера: +375172905792

E-mail: apt07@novamedika.com

Аптека №7

г. Минск, ул. Платонова, 33, корп. 1
+375172905791, +375447431139

+ 28 аптек в Республике Беларусь



Справки по препарату от производителя «Ревион»:
+375173074702, +375297711160, E-mail: revion@inbox.ru, www.endomed.by
Министерство здравоохранения Республики Беларусь Государственная
регистрация №16/07/2260 от 31.07.2014 г. <http://goo.gl/UVb1jL>

**Инъекции Эндоферина можно произвести в медцентре Синлаб www.synlab.by
+375(044)5351941, +375(029)3036511, +375(017)2204923**

777	777	777
ЭНДОФЕРИН купон 1			ЭНДОФЕРИН купон 2			ЭНДОФЕРИН купон 3		
М.П.			М.П.			М.П.		
Цена \approx 500 BYN			Цена \approx 500 BYN			Цена \approx 500 BYN		

«СОГЛАСОВАНО»
Заместитель директора
УП «Центр экспертиз и
испытаний
в здравоохранении»

С.И. Марченко
«27» 02 2018 г.

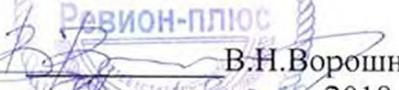
«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель Министра
здравоохранения
Республики Беларусь

В.Д. Шило
«27» 02 2018 г.

ПРОГРАММА

сравнительного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового клинического испытания эффективности и безопасности лекарственного средства ЭНДОФЕРИН, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,3мг во флаконах в упаковке №5х2, производства РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) при лечении пациенток с эндометриозом

11/16-ЭФ версия от 14.02.2017 г.

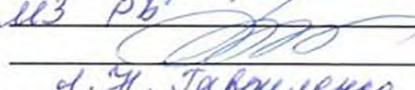
«СОГЛАСОВАНО»
Директор
ООО «Ревиион-плюс»

В.Н. Ворошнин
«27» 02 2018 г.

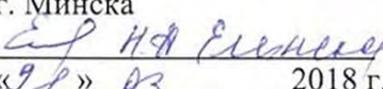
«ОДОБРЕНО»
Председатель Комитета по
этике
ГУ «Республиканский
научно-практический центр
«Мать и дитя»

« 2 » апреля 2018 г.

«СОГЛАСОВАНО»
Директор
ГУ «Республиканский
научно-практический центр
«Мать и дитя»

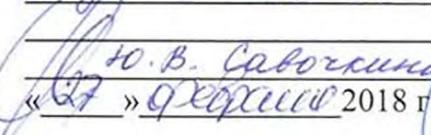
К.У. Вильчук
« 14 » февраля 2018 г.

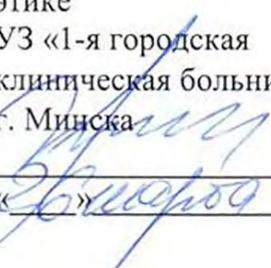
«СОГЛАСОВАНО»
*Главный врач
специализированной
государственной фармации
МЗ РБ*

А.Я. Гавриленко
« 27 » 02 2018 г.

«ОДОБРЕНО»
Председатель Комитета по
этике
УЗ «Городская
гинекологическая больница»
г. Минска

Н.Я. Еленина
« 27 » 02 2018 г.

«СОГЛАСОВАНО»
Главный врач
УЗ «Городская
гинекологическая
больница» г. Минска

А.И. Бич
« 27 » 02 2018 г.

«СОГЛАСОВАНО»
*Главный специалист
отдела медицинской
помощи матерям
и детям МЗ РБ*

О.В. Савозкина
« 27 » февраля 2018 г.

«ОДОБРЕНО»
Председатель Комитета по
этике
УЗ «1-я городская
клиническая больница»
г. Минска

« 27 » февраля 2018 г.

«СОГЛАСОВАНО»
Главный врач
УЗ «1-я городская
клиническая больница»
г. Минска

О.Ю. Фомин
« 27 » 02 2018 г.

СВОДНЫЙ ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ ИСПЫТАНИИ

Сравнительное проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое клиническое испытание эффективности и безопасности лекарственного средства ЭНДОФЕРИН, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,3 мг во флаконах в упаковке №5×2, производства РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) при лечении пациенток с эндометриозом

Клинические базы:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (далее – РНПЦ «Мать и дитя»);

Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница» города Минска (далее – УЗ «1-я ГКБ»);

Учреждение здравоохранения «Городская гинекологическая больница» города Минска (далее – УЗ «ГГБ»).

Время проведения клинического испытания

Организация здравоохранения	Дата начала испытания	Дата окончания испытания
РНПЦ «Мать и дитя»	ноябрь 2018	апрель 2019
УЗ «1-я ГКБ»	октябрь 2018	февраль 2020
УЗ «ГГБ»	февраль 2019	май 2020

Основная цель: Оценить эффективность и безопасность лекарственного средства ЭНДОФЕРИН, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,3 мг в сравнении с плацебо в контроле болевого синдрома и менструальной кровопотери при лечении пациенток с эндометриозом.

Второстепенная цель: На основании полученных результатов изменить показание к медицинскому применению лекарственного средства ЭНДОФЕРИН с утвержденного показания «аденомиоз» на «эндометриоз».

Диагноз и основные критерии включения:

1. Женщины в возрасте 18–45 лет включительно.
2. Установленный диагноз «эндометриоз» на основании двух и более диагностических критериев: по данным кольпоскопии; пальпаторно при гинекологическом осмотре; при биопсии очага; при лапароскопии; при

лапаротомии; по клинической симптоматике; по данным УЗИ; по данным МРТ/КТ.

3. Регулярные менструальные циклы (24–35 дней).
4. Наличие тазовой боли 3–7 см по ВАШ в любой из дней менструации в течение последних 3-х месяцев по данным анамнеза до включения в скрининг.
5. Наличие менструальной кровопотери по шкале РВАС 100 и более баллов в течение восьми дней менструации.
6. Отрицательный тест на беременность.
7. Индекс массы тела от 18 до 30 кг/м² включительно.
8. Женщины должны подписать согласие воздерживаться от зачатия во время испытания и в течение 60 дней после окончания испытания и соблюдать надлежащие меры негормональной контрацепции (двойной барьерный метод: презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачки) плюс спермицид (пенка/гель/пленка/крем/суппозиторий)).
9. Способность пациентки выполнять предписания врача-исследователя и соблюдать необходимые по протоколу испытания процедуры.
10. Подписанное и датированное информированное согласие.

Результаты исследования

В трех организациях здравоохранения (РНПЦ «Мать и дитя», УЗ «1-я ГКБ», УЗ «ГГБ») проведено лечение 60 пациенток с эндометриозом. Из них 30 получали лекарственное средство Эндоферин (далее – группа Эндоферин) и 30 – плацебо (далее – группа плацебо).

В результате исследования в группе Эндоферин отмечено значительное снижение интенсивности тазовой боли. Удельный вес пациенток у которых зафиксировано снижение интенсивности тазовой боли по ВАШ на визите 5 по сравнению с визитом 1 на 40 и более процентов составил в группе Эндоферин 53,3% (16 случаев), в группе плацебо – 33,3% (10 случаев). Динамика количественных показателей тазовой боли в каждой из двух групп на визитах 3, 4, 5 по сравнению с визитом 1 показывает в группе Эндоферина постепенное уменьшение боли, а в группе плацебо в целом без динамики либо увеличение.

В результате исследования в группе Эндоферин отмечено существенное уменьшение менструальной кровопотери и симптомов дисменореи. Удельный вес пациенток, у которых зафиксировано уменьшение менструальной кровопотери по РВАС на визите 5, по сравнению с визитом 1 на 30 и более процентов составил в группе Эндоферин 56,7% (17 случаев), в группе плацебо 23,3% (7 случаев). Динамика количественных показателей менструальной кровопотери в

каждой из двух групп на визитах 3, 4, 5 по сравнению с визитом 1 показывает в группе Эндоферина постепенное уменьшение кровопотери, а в группе плацебо в целом без значительной динамики либо увеличение кровопотери.

При анализе данных лабораторных исследований (концентрация гемоглобина, эритроцитов, железа, ферритина) в динамике лечения не зарегистрированы достоверные изменения (увеличение или уменьшение концентрации) у большинства женщин в обеих группах. Кроме того, уровень онкомаркера СА-125 в группах также существенно не изменялся.

В УЗ «1-я ГКБ» и УЗ «ГГБ» у всех пациенток обеих групп выполнен анализ динамики данных ультразвукового исследования органов малого таза (далее – УЗИ). В группе Эндоферин у 35% пациенток (7 случаев) отмечалась положительная динамика при УЗИ на 5 визите по сравнению с данными на 1 визите. Регистрировалось уменьшение кист яичников, уменьшение очагов эндометриоза, уменьшение объема матки. В группе плацебо у 30% пациенток (6 случаев) отмечалось прогрессирование проявлений эндометриоза по данным УЗИ (увеличение размеров очагов эндометриоза, увеличение объема матки, появление новых очагов эндометриоза). Прогрессирования проявлений эндометриоза по данным УЗИ в группе Эндоферин не отмечено.

По опроснику SF-36 в группе Эндоферин наблюдается улучшение по физическому качеству жизни в 53,3% случаев (16 женщин), по психическому качеству – 50,0% (15 пациенток). В группе плацебо наблюдается улучшение по физическому и психическому качеству жизни в 13,3% случаев (4 женщины). Таким образом, в группе Эндоферин у пациенток зарегистрировано значительное улучшение физического и психического качества жизни.

В РНПЦ «Мать и дитя» у женщин в группе Эндоферин регистрировалось развитие следующих нежелательных реакций легкой степени: головокружение, жидкий стул (1 случай), появление фолликулярной кисты яичника по данным УЗИ (1 случай), увеличение массы тела (1 случай), новые эндометриоидные эктопии в левом яичнике по данным УЗИ (2 случая). Причинно-следственная связь расценивалась как возможная в отношении первых трех случаев и условная в отношении последнего. В группе плацебо регистрировалось развитие следующих нежелательных реакций легкой степени: увеличение массы тела (1 случай), появление фолликулярной кисты яичника по данным УЗИ (2 случая), болевой синдром (1 случай). Причинно-следственная связь расценивалась как возможная во всех случаях.

У пациенток УЗ «ГГБ» группы Эндоферин при проведении исследования были зарегистрированы следующие особенности: в течение месяца после лечения одна из пациенток заболела корью, у одной пациентки с хронической герпетической инфекцией на 5 визите при УЗИ был обнаружен полип эндометрия (выполнена гистероскопия с полипэктомией) и одна пациентка во время лечения была госпитализирована с болевым синдромом.

У пациенток в обеих группах в УЗ «1-я ГКБ» развитие нежелательных реакций не зарегистрировано. При этом в группе Эндоферин 1 женщина отмечает выраженный эффект лекарственного средства (10%), 5 женщин (50%) отмечают умеренный эффект, 2 женщины (20%) – слабый эффект и 2 женщины (20%) – отсутствие эффекта. В группе плацебо 1 женщина отмечает выраженный эффект лекарственного средства (10%), 5 женщин (50%) отмечают умеренный эффект и 4 женщины (40%) – отсутствие эффекта.

Заключение

Лекарственное средство Эндоферин показало высокую эффективность при лечении эндометриоза.

У женщин, которые получали лекарственное средство Эндоферин, зарегистрировано существенное уменьшение интенсивности тазовой боли (53,3% случаев), менструальной кровопотери и симптомов дисменореи (56,7% случаев).

По данным ультразвукового исследования органов малого таза в группе женщин, которые получали лекарственное средство Эндоферин, у 35% отмечалась положительная динамика (регистрировалось уменьшение кист яичников, уменьшение очагов эндометриоза, уменьшение объема матки). Прогрессирования проявлений эндометриоза по данным УЗИ не отмечено.

У пациенток зарегистрировано значительное улучшение физического и психического качества жизни. По результатам анализа анкет оценки качества жизни в группе женщин, которые получали лекарственное средство Эндоферин, наблюдается улучшение по физическому качеству жизни в 53,3% случаев и по психическому качеству в 50,0%.

Не получено достоверных различий между группами в результатах лабораторных исследований в динамике лечения (концентрация гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа, ферритина), а также уровня онкомаркера СА-125.

Отсутствие существенных различий между группами в возникновении нежелательных эффектов в легкой форме подтверждает безопасность лекарственного средства Эндоферин.

Лекарственное средство Эндоферин требует дальнейшего изучения с целью определения его эффективности при лечении женского бесплодия.

В настоящее время лекарственное средство Эндоферин может быть рекомендовано для лечения эндометриоза с целью уменьшения интенсивности тазовой боли, менструальной кровопотери и симптомов дисменореи.

На основании полученных результатов высокой эффективности лекарственного средства Эндоферин при лечении эндометриоза рекомендуем изменить показание к его медицинскому применению с утвержденного показания «аденомиоз» на «эндометриоз». В Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ 10) отсутствует диагноз «аденомиоз». В настоящее время в медицинской практике используется диагноз «N80 – Эндометриоз».

Я прочитал настоящий отчет и, основываясь на моем знании данного исследования, настоящим подтверждаю, что в нем правильно изложены процедуры проведения исследования и его результаты.

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ:



**Листок-вкладыш
(информация для пациента)**

Препарат: Эндоферин

Лекарственная форма: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения

Доза 1 флакон (5мл) содержит:

-действующее вещество Прорэндоферин (комплекс активных белков, выделенных из фолликулярной жидкости фолликул яичников коров) -0,3 мг

Для применения у взрослых.

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

1. ЧТО ИЗ СЕБЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРЕПАРАТ

Эндоферин подавляет разрастание патологического эндометрия, уменьшает болевой синдром и обильность кровотечений, сопутствующих эндометриозу, способствует сокращению длительности кровотечения, при нерегулярных интервалах между менструациями. Препарат подавляет рост и распространение ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки, вызывая уменьшение эндометриoidных очагов. Снижает тяжесть заболевания, снижает уровень эстрадиола при этом, не изменяя уровень прогестерона, положительно влияя на показатели иммунного статуса.

Показания к применению: Лечение эндометриоза.

2. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ПЕРЕД ПРИЕМОМ ПРЕПАРАТА

2.1 Препарат противопоказан в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- при злокачественных новообразованиях в анамнезе;

- острые или хронические заболевания печени;
- острая почечная недостаточность;
- при лейкопении (снижении количества лейкоцитов);
- при беременности;
- в период кормления грудью;
- возраст до 18 лет.

Если что-либо из выше перечисленного относится к Вам, сообщите лечащему врачу перед началом лечения препаратом.

2.2 Особые указания и меры предосторожности

Принимайте по назначению врача. Начинать лечение с 5-го дня менструального цикла.

Внутримышечное введение раствора препарата осуществляйте под медицинским контролем при наличии соответствующих средств для терапии аллергических реакций.

В процессе приготовления раствора Эндоферин и внутримышечного введения соблюдайте стерильность.

Во время применения препарата женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективный метод контрацепции в связи с возможным его отрицательным влиянием на развитие плода.

Препарат не является контрацептивом, не блокирует овуляцию и не нарушает протекание месячного цикла.

Если у Вас часто развиваются аллергические реакции, пожалуйста, сообщите об этом Вашему лечащему врачу, так как иммуногенный потенциал данного препарата не изучен.

На фоне введения препарата проводите мониторинг содержания лейкоцитов и при первых признаках лейкопении (снижении количества лейкоцитов) приостановите лечение до нормализации указанных показателей.

Доказательства отсутствия онкогенного потенциала ограничены доклиническими исследованиями канцерогенной и мутагенной активности.

2.3. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: не вводите препарат в одном шприце с другими лекарственными средствами, так как это не изучено, и может привести к неблагоприятным последствиям.

Не допускайте использование препарата одновременно с иммуномодулирующими препаратами (стимфорте, полиоксидоний, ликопид, имунофан, иммуномакс) из-за их разнонаправленного действия. Эндоферин совместно с гормональными препаратами принимайте с осторожностью и под наблюдением врача. Сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете, недавно принимали или собираетесь принимать любые другие лекарственные препараты.

2.4. Беременность, грудное вскармливание и фертильность: не принимайте препарат во время беременности в связи с возможным его отрицательным влиянием на развитие плода.

По данным отдаленных результатов клинических исследований отмечено положительное

воздействие препарата на фертильность (возможность зачатия) после завершения курсового лечения.

Лекарственный препарат не следует применять в период грудного вскармливания в связи с недостаточной изученностью его действия.

2.5. Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучено.

2.6. Особые указания, касающиеся вспомогательных веществ

Лекарственный препарат, содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон, т.е. является практически свободным от натрия.

3. ПРИЕМ ПРЕПАРАТА

3.1. Общие указания по дозированию

Рекомендуемая доза 1 раз в сутки 0,3 мг начиная с 5-го дня менструального цикла ежедневно в течение 10 дней.

Курс лечения составляет 3 месяца (три цикла, по 10 инъекций).

Используйте лекарственный препарат строго в соответствии с методикой.

3.2. Применение у детей и подростков: противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

3.3. Путь и способ введения: Внутримышечно.

Содержимое одного флакона растворите в 1 мл воды для инъекций.

Вводите, приготовленный раствор внутримышечно 1 (один) раз в сутки по 0,3 мг (действующего вещества) начиная с 5-го дня 1-го менструального цикла ежедневно в течение 10 дней. Аналогичные внутримышечные инъекции в течении 10 дней проводятся в последующие 2-й и 3-й менструальные циклы. По клиническим показаниям возможно повторение 3-х месячного курса применения, как указано выше, без перерыва.

Методика подготовки раствора лекарственного средства перед инъекцией

Внимательно прочитайте этот раздел и последовательно выполните операции по приготовлению раствора лекарственного средства, представленные ниже в тексте и на рисунках 1-6.

Не используйте мутный раствор или раствор с видимыми частицами. Не вводите препарат в область поврежденной кожи (покраснение, раздражение, уплотнение), поскольку это может привести к нежелательным последствиям. С целью снижения риска развития реакции в месте инъекции, каждый раз меняйте место инъекции.

А). Вскройте крышечку контроля на колпачке флакона с лекарственным средством (рисунок 1).

Б).

Наберите в шприц 1 (один) мл воды для инъекций и впрысните её во флакон с лекарственным средством. Удалите шприц вместе с иглой (рисунок 2).

В). Путем встряхивания флакона перемешайте его содержимое до полного растворения сухого вещества (рисунок 3).

Перед инъекцией флакон с раствором лекарственного средства прогрейте как указано в п.п. Г, Д, Е.

Г). Вставьте флакон с раствором лекарственного средства в отверстие плотика для

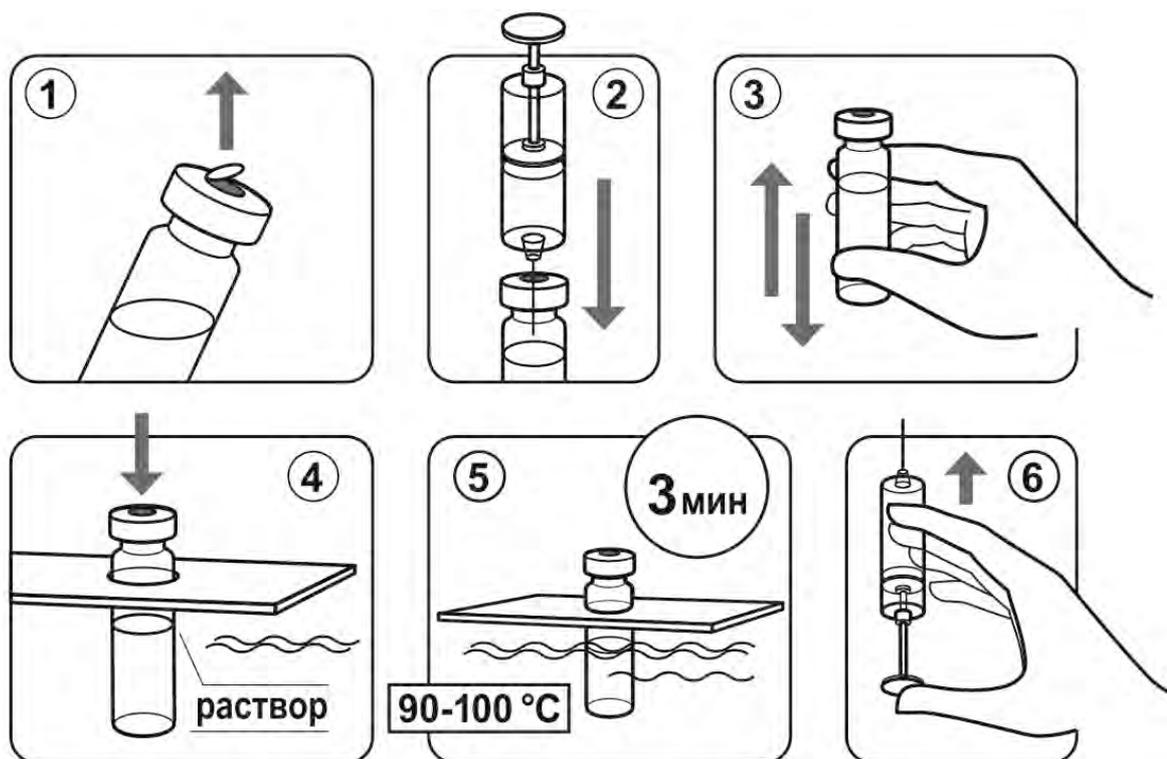
прогрева препарата так, чтобы раствор во флаконе оказался под поверхностью плотика для прогрева препарата (рисунок 4). Плотик находится в упаковке.

Д). Нагрейте ёмкость с водой до температуры $95\pm 5^{\circ}\text{C}$ и поместите в неё плотик с флаконом крышкой вверх на 3 минуты (рисунок 5).

Е). Осторожно извлеките флакон из воды, выдерживайте 40 минут при температуре не выше 25°C .

Ж). Протрите спиртовой салфеткой крышку флакона перед забором приготовленного раствора (используйте второй одноразовый шприц для забора 1,0 мл охлажденного раствора). Извлеките иглу со шприцем из флакона (рисунок 6).

З). Продезинфицируйте место введения инъекции спиртовой салфеткой и введите приготовленный препарат внутримышечно. Если приготовленный раствор не использован в течение 60 минут после прогрева, утилизируйте его.



Рисунки 1-6 – Подготовка препарата перед инъекцией

Ваш врач решит, необходимо ли Вам проведение повторного курса.

В период применения препарата рекомендован контроль состава крови. При первых признаках снижения количества лейкоцитов (лейкопении) врачом может быть принято решение о приостановке инъекций препарата до нормализации уровня лейкоцитов.

Если вы ввели препарат больше, чем назначено

В упаковке лекарственного препарата содержится 10 флаконов на один курс. Если вы ввели препарат больше, чем вам назначено, сообщите об этом лечащему врачу,- вам может понадобиться медицинское наблюдение.

Если пропущено очередное введение препарата

Инъекции должны выполняться один раз в сутки ежедневно в течение 10 дней, начиная с 5-

го дня от начала менструаций. В случае пропуска очередной инъекции не следует вводить двойную дозу (две дозы в один день), чтобы компенсировать пропущенную инъекцию препарата.

Если Вы прекратите применение препарата

Не прекращайте лечение без консультации с врачом. Если у Вас есть любые дополнительные вопросы по использованию препарата, задайте их врачу.

4.ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

4.1. Описание нежелательных реакций

Подобно всем лекарственным препаратам препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Нежелательные реакции систематизированы по системно-органным классам и по частоте развития в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна- частота не может быть определена на основе имеющихся данных.

При применении препарата возможно развитие следующих нежелательных реакций:

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100): повышение либидо, головная боль, головокружение, кратковременное появление привкуса (металлического, горького, соленого), сухость во рту после введения препарата, нерегулярные менструации, мажущие выделения, нарушение аппетита, слабость.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000): лейкопения (снижение количества лейкоцитов), не требующая специфической терапии, поскольку нормализация клеточного состава крови происходит спонтанно.

Частота не известна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно): нарушение сердечно-сосудистой системы, нарушения кожных покровов.

При возникновении любых нежелательных реакций сообщите об этом лечащему врачу.

Передозировка: О случаях передозировки не сообщалось.

4.2. Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше.

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях Держателю регистрационного удостоверения или в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>). Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

5.ХРАНЕНИЕ ПРЕПАРАТА

Храните и перевозите в холодильнике (2-8 °С). «Общий список».

Храните препарат в недоступном и невидимом для детей месте.

Срок хранения: 2 года.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Срок и условия хранения, подготовленного к введению лекарственного препарата.

Подготовленный к введению раствор Эндоферина вводят не позднее 60 минут после прогревания. Если раствор препарата не введен в течение 60 минут после прогревания, утилизируйте его.

Условия отпуска: Отпускают по рецепту

6.СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ И ПРОЧИЕ СВЕДЕНИЯ

Каждый флакон (5мл) содержит:

действующее вещество - Прозндоферин (комплекс активных белков, выделенных из фолликулярной жидкости фолликул яичников коров) 0,3мг

вспомогательное вещество - натрия хлорид 9,0 мг.

Не содержит консервант.

Лекарственная форма: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения внешне представляет собой аморфный порошок или сухую пористую массу белого цвета по 9,3мг, в стеклянных флаконах вместимостью 5 мл, закупоренных пробками резиновыми и обкатанных колпачками алюминиевыми или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой. На каждый флакон наклеена этикетка самоклеящаяся.

По 5 флаконов в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

Две контурные ячейковые упаковки вместе с Листком-вкладышем и плотиком помещены в пачку из картона.

Приготовленный раствор - прозрачная бесцветная жидкость.

Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата.

Флаконы с препаратом предназначены только для одноразового использования. Утилизируйте использованные шприцы в контейнер для острых предметов. В целях безопасности и здоровья окружающих, иглы и использованные шприцы не используйте повторно.

Держатель регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя:

ООО «Ревиион-плюс»

Республика Беларусь, 220034, г. Минск,

ул. Фрунзе, д. 5, каб. 111, тел.: +375 17 361 94 14, + 375 29 389 09 64
e-mail: revionmed@gmail.com

Производитель/Упаковщик /Выпускающий контроль качества

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс:(+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Данный листок-вкладыш пересмотрен

ММ/ГГГГ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№15/08/2260

Настоящее регистрационное удостоверение выдано

Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь

(наименование заявителя с указанием страны заявителя)

и является подтверждением того, что Министерством здравоохранения Республики Беларусь зарегистрировано

ЭНДОФЕРИН

(торговое название лекарственного средства, фармацевтической субстанции)

(международное непатентованное наименование)

в лекарственной форме

порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения

Настоящее регистрационное удостоверение не гарантирует закупку указанного лекарственного средства (фармацевтической субстанции).

Информация о лекарственном средстве (фармацевтической субстанции) представлена в приложении к настоящему регистрационному удостоверению.

Дата государственной регистрации

31.07.2014

Действительно до

31.07.2019

Заместитель Министра

М.П.



Настоящее регистрационное удостоверение действительно с приложением на 1 стр. № 0017890

1. Название лекарственного средства, фармацевтической субстанции **ЭНДОФЕРИН**
2. Действующее вещество **прозидоферин**
3. Лекарственная форма **порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,3мг**
4. Стандартная упаковка **во флаконах в контурной ячейковой упаковке №5х2**
5. Состав **прозидоферин 0,3мг; вспомогательные вещества: натрия хлорид**
6. Наименования и адреса объектов производства на следующих этапах:
 - 6.1. производство готовой лекарственной формы: **Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь**
 - 6.2. фасовка и (или) упаковка **Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь**
 - 6.3. выпускающий контроль качества **Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь**
 - 6.4. иные участники производства и контроля за качеством лекарственного средства
7. Срок годности **1 год**
8. Заявленная цена **500 S**
9. Условия хранения **в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 градусов**
10. Наркотическое средство (нужное подчеркнуть) да нет
11. Психотропное вещество (нужное подчеркнуть) да нет
12. Инструкция по медицинскому применению и (или) листок-вкладыш прилагаются (нужное подчеркнуть) да нет
13. Макет упаковки прилагается (нужное подчеркнуть) да нет

Дата государственной регистрации

31.07.2014

Дата внесения изменений в регистрационное досье

18.08.2015

Заместитель Министра

Действительно до

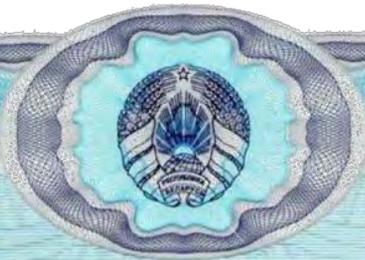
31.07.2019

Действительно до

31.07.2019

В.Д. Шило





Министерство здравоохранения Республики Беларусь

(наименование органа, выдавшего лицензию)

СПЕЦИАЛЬНОЕ РАЗРЕШЕНИЕ (ЛИЦЕНЗИЯ)

№ 02040 / 961

На право осуществления **фармацевтическая деятельность**

(наименование вида деятельности)

Выдано **Общество с ограниченной ответственностью "Ревиион-плюс"**

(наименование и местонахождение юридического лица, иностранной организации,

220034, г. Минск, ул. Фрунзе, 5, к. 111

фамилия, собственное имя, отчество и место жительства физического лица, в том числе индивидуального предпринимателя)

Учетный номер плательщика **192205056**

Специальное разрешение (лицензия) выдано на основании решения

от **10 марта 2015г.** № **6** сроком на **десять лет**

(годы прописью)

и зарегистрировано в реестре специальных разрешений (лицензий)

Министерства здравоохранения Республики Беларусь за № **Ф-961**

(наименование органа, выдавшего специальное разрешение (лицензию))

Специальное разрешение (лицензия) действительно по **10 марта 2025г.**

Заместитель Министра

(наименование должности)



М.П.

И.Г. Лосицкий

(инициалы, фамилия)

0118633



Патенты и удостоверения на товарные знаки.



ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

№ 016009

Название изобретения:

«СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА»

Патентовладелец (льцы):

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "СКАЙ ЛТД." (RU)

Изобретатель (и):

Хоперская Ольга Анатольевна (RU)

Заявка №:

200802421

Приоритет изобретения:

23 января 2008 г.

Дата подачи заявки:

17 декабря 2008 г.

Дата выдачи патента:

30 января 2012 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение, изложенное в прилагаемом описании и формуле изобретения.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств участников Евразийской патентной конвенции – Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Молдова, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана

ГРИГОРЬЕВ Александр Николаевич
Президент Евразийского патентного ведомства



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2201241

Российским агентством по патентам и товарным знакам на основании Патентного закона Российской Федерации, введенного в действие 14 октября 1992 года, выдан настоящий патент на изобретение

**СПОСОБ ОЧИСТКИ БЕЛКА СЕМЕЙСТВА
ТРАНСФОРМИРУЮЩИХ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ,
ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ**

Патентообладатель(ли):

Закрытое акционерное общество "СКАИ ЛПД"

по заявке № 2001115071, дата поступления: 06.06.2001

Приоритет от 27.09.2000

Автор(ы) изобретения:

Хоперская Ольга Анатольевна, Мальдов Дмитрий Григорьевич

Патент действует на всей территории Российской Федерации в течение 20 лет с 6 июня 2001 г. при условии своевременной уплаты пошлины за поддержание патента в силе

Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации

г. Москва, 27 марта 2003 г.

Федеральный директор

А.Д. Керягин
А.Д. Керягин



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2185180

Российским агентством по патентам и товарным знакам на основании Патентного закона Российской Федерации, введенного в действие 14 октября 1992 года, выдан настоящий патент на изобретение

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА
ТРАНСФОРМИРУЮЩИХ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ ИЗ
ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ**

Патентообладатель(ли):

Закрытое акционерное общество "СКЛН ЛНД"

по заявке № 2000124432, дата поступления: 27.09.2000

Приоритет от 27.09.2000

Автор(ы) изобретения:

Хоперская Ольга Анатольевна, Мальдов Дмитрий Григорьевич

Патент действует на всей территории Российской Федерации в течение 20 лет с 27 сентября 2000 г. при условии своевременной уплаты пошлины за поддержание патента в силе

Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации

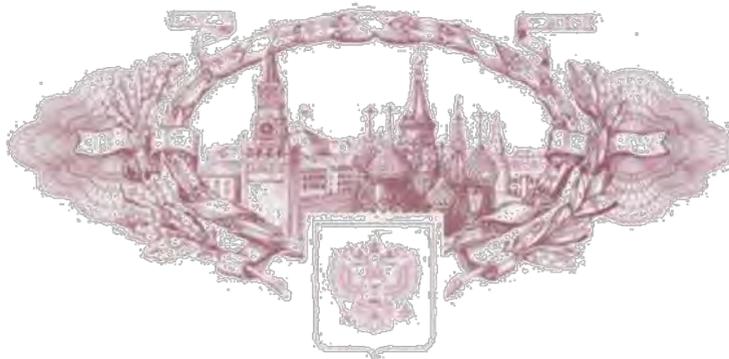
г. Москва, 20 июля 2002 г.



Генеральный директор

А.Д. Коровин

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

на товарный знак (знак обслуживания)

№ 451371

ЭНДОФЕРИН

Правообладатель: *Закрытое акционерное общество "СКАИ ЛТД",
656015, Алтайский край, г.Барнаул, пр-кт Ленина, 69 (RU)*

Заявка № 2010723788

Приоритет товарного знака 22 июля 2010 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
товарных знаков и знаков обслуживания

Российской Федерации 17 января 2012 г.

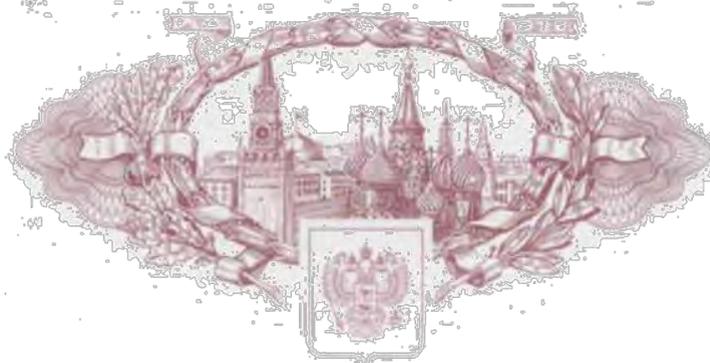
Срок действия регистрации истекает 22 июля 2020 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Б.Л. Симонов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

на товарный знак (знак обслуживания)

№ 482364

ПРОЭНДОФЕРИН

Правообладатель: *Закрытое акционерное общество "СКАЙ ЛТД",
656015, Алтайский край, г. Барнаул, пр-кт Ленина, 69 (RU)*

Заявка № 2012703234

Приоритет товарного знака 09 февраля 2012 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
товарных знаков и знаков обслуживания

Российской Федерации 13 марта 2013 г.

Срок действия регистрации истекает 09 февраля 2022 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'B.P. Simonov', is written over a light-colored background.

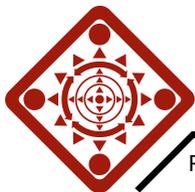
Б.П. Симонов



**СХЕМА
РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА**



**Все взаимоотношения регулируются договорами.
Цены регулируются протоколом согласования цены**



ООО «РЕВИОН-ПЛЮС»

Республика Беларусь, г. Минск, ул. Фрунзе 5-110, www.rids.by, e-mail: 6777632@mail.ru, fax +375 17 348-09-98, +375 29 670-31-30

Производство

2022г.



МІНІСТЭРСТВА АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

РЭСПУБЛІКАНСКАЕ УНІТАРНАЕ ПРАДПРЫЕМСТВА
“КІРУЮЧАЯ КАМПАНІЯ ХОЛДЫНГУ
“БЕЛФАРМПРАМ”

РЭСПУБЛІКАНСКАЕ УНІТАРНАЕ
ВЫТВОРЧАЕ ПРАДПРЫЕМСТВА
“БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ”
(РУП “БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ”)

вул. Фабрыцыуса, 30, 220007, г. Мінск, Рэспубліка Беларусь,
факс (+375 17) 342 28 41,
тэл. (+375 17) 278 33 12, (+375 17) 392 44 02
ААТ “ААБ Беларусбанк”
пр-т Дзяржынскага, 18, г. Мінск,
р/рах. ВУ09АКВВ30122006090606000000
БІК АКВВВУ2Х, ОКПО 05799746, УНП 100049731
ОКОНХ 19310, СООУ 09140, СОАТО 5270
medic@belmedpreparaty.com
www.belmedpreparaty.com



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
“УПРАВЛЯЮЩАЯ КОМПАНИЯ ХОЛДИНГА
“БЕЛФАРМПРОМ”

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ
ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
“БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ”
(РУП “БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ”)

ул. Фабрицыуса, 30, 220007, г. Мінск, Рэспубліка Беларусь,
факс (+375 17) 342 28 41,
тел. (+375 17) 278 33 12, (+375 17) 392 44 02
ОАО “АСБ Беларусбанк”
пр-т Дзяржынскага, 18, г. Мінск,
р/счет ВУ09АКВВ30122006090606000000
БІК АКВВВУ2Х, ОКПО 05799746, УНП 100049731
ОКОНХ 19310, СООУ 09140, СОАТО 5270
medic@belmedpreparaty.com
www.belmedpreparaty.com

03.12.2021, № 3-38/81
На № _____ от _____

Директору ООО «Ревиион-Плюс»
Ворошнину В.Н.

О производстве ЛС Эндоферин

РУП «Белмедпрепараты» в ответ на Ваше письмо от 22.11.2021 №22/11 сообщает следующее.

Для производства опытной серии лекарственного препарата «Эндоферин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,3 мг» необходимо:

- фармацевтическая субстанция Прозндоферин в количестве 5,28 г осн. в-ва, в том числе для входного контроля - 0,901 г, архив - 0,5 г. Обращаем Ваше внимание, что при поставке субстанции на РУП «Белмедпрепараты» необходимо произвести перерасчет основного вещества на техническую массу с учетом количественного содержания и содержание воды субстанции данной партии, которая будет использоваться для производства ЛС;
- упаковочные материалы: коррекс - 1700 шт. и плотик - 873 шт. (без учета входного контроля).

РУП «Белмедпрепараты» информирует Вас о том, что технологический процесс производства ЛС Эндоферин будет осуществлен на новой производственной площадке, с использованием нового оборудования, в том числе установки лиофильной сушки. На данный момент в цехе проходит трансфер технологии лекарственных средств в пределах одной производственной площадки предприятия, с наработкой опытно-промышленных серий. В случае получения отрицательных результатов наработки опытной серии ЛС Эндоферин (несоответствие ЛС требованиям НД по контролю качества), стоимость давальческого основного сырья и упаковочных материалов не будет компенсирована РУП «Белмедпрепараты».

Также обращаем Ваше внимание, что в процессе фильтрации и розлива раствора ЛС будут использоваться фильтры, применяемые в производстве нашим предприятием:

- для процесса стерилизующей фильтрации будут использоваться следующие фильтры: 1. Фильтр - картридж мембранный 0,45 мкм, 125 мм;

CVHL75PP1, Millipor; 2. Фильтр - картридж мембранный PVDF 0,22 мкм, 125 мм, Code 7, AB05DFL7PH4;

- для процесса розлива ЛС во флаконы будет использоваться фильтр - картридж мембранный PVDF 0,22 мкм, 125 мм, SLK, SLK7002DFLP.

Расчетное количество приготовленного раствора Эндоферина - 16 л, ориентировочный выход готовой продукции - 0,826 т.уп №10 (8260 флаконов).

Стоимость услуги по производству опытной серии ГЛС Эндоферин без учета стоимости контроля качества (давальческое сырье: субстанция, корекс, плотик): без НДС за упаковку №10 - 45,60 бел. руб.; с НДС за упаковку №10 - 54,72 бел. руб. Нарботка опытной серии ГЛС и оплата услуг по производству будет осуществляться по Договору о научно-техническом сотрудничестве, регламентирующему порядок разработки и постановки на производство ГЛС.

Стоимость входного контроля субстанции Проэндоферин за 1 серию с НДС (20%) - 1476,00 бел. руб. Стоимость выходного контроля ГЛС Эндоферин за 1 серию с НДС (20%) - 2 274,00 бел. руб. Оплата контроля качества будет осуществляться по отдельному договору. В стоимость услуги не включена стоимость услуг по контролю качества, оказываемых сторонними организациями.

Генеральный директор



С.А.Беляев

ДОГОВОР О НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ № _____

г. Минск

23 декабря 2021 г

Настоящий договор о научно-техническом сотрудничестве (далее - Договор) заключен между:

Общество с ограниченной ответственностью <<Ревиион-пл1}С>>, именуемое в дальнейшем <<Сторона 1>>, в лице директора Вороптна В.Н., действующего на основании Устава,

Республиканское унитарное производственное предпр"ятие <<Белмедпрепараты>>, именуемое в дальнейшем Сторона 2, в лице генерального директора Беляева С.А., действующего на основании Устава,

принимая во внимание, имеющийся опыт Стороны 2 в организации производства фармацевтической продукции, имеющийся багаж технологических знаний, опыт внедрения инновационных методик производства и имеющийся ресурс высококвалифицированного персонала,

имеющийся опыт Стороны 1 в организации реализации инновационных проектов на территории Республики Беларусь и Российской Федерации,

Стороны заключили настоящий договор о научно-техническом сотрудничестве (далее - <<Договор>>) на следующих условиях:

1. Предмет Договора

1.1. Стороны договорились, что Сторона 2 осуществляет по заявке Стороны 1 наработку одной опытной серии лекарственного средства <<Эндоферин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения, 0,3 мг>> (далее - ЛС <<Эндоферин>>) в количестве около 826 упаковок № 5x2 (8260 флаконов), что составляет одну мю-гимальную загрузку установки лиофильной сушки цеха No 8) из Давальческого сырья (субстанция Проэндоферин-г, производства ООО <<Биион>> с остаточным сроком годности не менее 25% на момент передачи), Давальческих упаковочных материалов (Коррекс, плотик), переданных Стороной 1 (далее - Работы) в соответствии со Спецификацией, являющейся неотъемлемой частью настоящего Договора. Условия, объемы наработки, нормы расходов сырья и материалов, сроки выполнения наработки, стоимость наработки, а также распределение обязанностей Сторон по поставке Давальческого сырья и условия отгрузки произведенного ЛС <<Эндоферин>> указываются в Спецификации и протоколах сверки соответственно к настоящему Договору. Согласованная и подписанная Сторонами Спецификация является основанием для наработки ЛС <<Эндоферин>>.

1.2. Все Спецификации и иные приложения к Договору являются его неотъемлемой частью.

2. Общие принципы сотрудничества

2.1. Стороны обязуются осуществлять взаимодействие и сотрудничать друг с другом в процессе исполнения Договора, в том числе:

согласовывать порядок и сроки передачи Давальческого сырья, Давальческих упаковочных материалов и наработку ЛС <<Эндоферин>>;

- обмениваться информацией, необходимой для реализации Договора;

- регулярно обмениваться информацией о ходе реализации Договора.

2.2. Стороны должны принять во внимание рекомендации друг друга по вопросам, касающимся решения поставленных задач и методов их выполнения.

2.3. После исполнения Договора, Стороны определяют направления и схемы дальнейшего сотрудничества.

3. Права и обязанности Сторон

3.1. Сторона 1 обязуется:

3.1.1. предоставить Стороне 2 информацию, необходимую для наработки ЛС <<Эндоферин>>, с четким указанием всех его характеристик и предъявляемых требований.

3.1.2. предоставить проекты или согласованные Регуляторным органом Республики Беларусь и Российской Федерации нормативные документы по качеству Давальческого сырья и ЛС <<Эндоферин>>, включая разделы регистрационного досье <<Состав>> и <<Упаковка>> соответствующего региона; макеты графического оформления этикетки на флакон, вторичной упаковки (пачки) и инструкции по медицинскому применению (раскладку) для регионов Республики Беларусь; нормативные документы по контролю качества Давальческих упаковочных материалов (ГОСТ, ТУ или другое), а также иную технологическую документацию необходимую для реализации настоящего Договора.

3.1.3. передать Стороне 2 по Акту приема-передачи Давальческое сырье и Давальческие упаковочные материалы, необходимые для наработки ЛС <<Эндоферин>>, в соответствии со Спецификацией, являющейся неотъемлемой частью настоящего Договора. Передаваемые Давальческое сырье и Давальческие упаковочные материалы должны сопровождаться сертификатом/паспортом производителя и соответствовать требованиям соответствующей нормативной документации по качеству согласно п. 3.1.2 Договора.

3.1.4. в максимально короткий срок произвести замену Давальческого сырья и Давальческих упаковочных материалов, переданных Стороне 2, при его несоответствии требованиям нормативных документов.

3.1.5. оплатить Стороне 2 Работы по наработке ЛС <<Эндоферин>> на условиях предусмотренных главой 6 Договора.

3.1.6. осуществить вывоз ЛС <<Эндоферин>>, со склада Стороны 2 не позднее 14 календарных дней с момента подписания Акта сдачи-приемки выполненных Работ) осуществить вывоз остатков Давальческого сырья и Давальческих упаковочных материалов (в случае их образования) со склада Стороны 2 не позднее 14 календарных дней с момента подписания Протокола сверки (Приложение 2), указанного в пункте 5.4. настоящего Договора. ЛС <<Эндоферин>> может быть отгружено Стороной 2 при наличии подписанного двумя Сторонами Акта сдачи-приемки выполненных Работ либо неподписанного Акта сдачи-приемки выполненных Работ, которые считаются принятыми без замечаний (выполненным надлежащим образом), в случае отсутствия отивированного отказа Стороны 1 от подписания Акта сдачи-приемки выполненных Работ и считаются принятыми в соответствии с пунктом 5.3 настоящего Договора.

3.1.7. компенсировать Стороне 2 любые понесенные финансовые расходы, связанные с качеством предоставляемого Стороной 1 Давальческого сырья и Давальческих

упаковки овощей-рых материалов, не позднее 30-ти календарных дней с даты выставления РУП <<Белмедпрепараты>> соответствующего требования.

3.1.8. в случае не воспроизведения на производственных мощностях Стороны 2 технологии получения ЛС <<Эндоферин>>, возместить Стороне 2 фактические понесенные затраты, на основании выставленного Стороной 2 счета не позднее 10 календарных дней и не иметь претензий к Стороне 2.

3.1.9. принять, что в случае получения отрицательных результатов, Сторона 2 компенсирует Стороне 1 стоимость Давальческого сырья и Давальческих упаковок овощей-рых материалов.

3.1.10. принять, что наработка опытной серии ЛС <<Эндоферин>> будет осуществляться на новой производственной площадке цеха No 8 Стороны 2 с использованием нового оборудования, в том числе установки лиофильной сушки и фильтрационной установки с использованием фильтров:

3.1.10.1. Фильтр-картридж мембранный 0,45 мкм, 125 мм, CVHL75PP1, Millipor;

3.1.10.2. Фильтр-картридж мембранный PVDF 0,22 мкм, 125 мм., Code 7, AVOSDFL 7PH4;

3.1.10.3. Фильтр-картридж мембранный PVDF 0,22 мкм, 125 мм, SLK, SLK7002DFLP (для процесса розлива).

3.1.11. принять, что в связи с наработкой опытной серии ЛС <<Эндоферин>> на новой производственной площадке цеха No 8 Стороны 2 с использованием нового оборудования может измениться макет графического оформления этикетки на флакон, вторичной упаковки (пачки) и инструкции по медицинскому применению (раскладки).

3.1.12. осуществить оплату выполненных Работ на условиях, установленных настоящим Договором, исходя из фактически произведенного количества ЛС <<Эндоферин>> согласно Акту сдачи-приемки выполненных Работ, а также оплату хранения ЛС <<Эндоферин>> на складе Стороны 2 в случаях, предусмотренных настоящим Договором.

3.1.13. возместить Стороне 2 стоимость услуг по обработке с отходами, при их наличии, на основании выставленного в соответствии с прейскурантом Стороны 2 счета и акта о стоимости услуг, в течении 10 календарных дней с момента получения Стороной 1 счета и акта. Тара, в которой поставлялось Давальческое сырье, Давальческие упаковочные материалы не подлежат возврату Стороне 2.

3.1.14. своевременно и надлежащим образом осуществлять иные обязанности, предусмотренные настоящим Договором и приложениями к нему.

3.2. Сторона 1 имеет право:

3.2.1. проверять ход и качество реализации Договора на производственной площадке Стороны 2 в согласованном со Стороной 2 порядке.

3.2.2. отказаться в одностороннем порядке от исполнения Договора в любое время, компенсируя Стороне 2 фактически понесенные расходы на исполнение Договора.

3.3. Сторона 2 обязуется:

3.3.1. принять от Стороны 1 по Акту приема-передачи Давальческое сырье и Давальческие упаковочные материалы, нормативную документацию и информацию, необходимые для выполнения Договора.

3.3.2. наработать одну опытную серию ЛС <<Эндоферин>> (ориентировочное количество около 826 упаковок No 5x2 (8260 флаконов)) в соответствии с условиями, согласованными в Спецификации, с использованием оборудования цеха No 8 Стороны 2, включая фильтрационную установку с фильтрами указанными в пунктах 3.1.10.1, 3.1.10.2,

3.1.10.3. Объем опытной серии ЛС <<Эндоферин>> соответствует одной минимальной загрузке одной уста-гов1ш лиосрильной сушки цеха No8 Стороны 2.

3.3.3. разделить 1-гароботанную опытную серию ЛС <<Эндоферин>> на две серии с присвоением кю1щей серии уникального номера в следующих I<ОЛИЛгествах: около 6260 флаконов для региона Республики Беларусь и около 2000 флаконов для репл1она Российской Федерации.

3.3.4. проанализировать качество опытной серии ЛС <<Эндоферин>>на соответствие требованиям прое<та норг.,,1ативного документа по качеству Республики Беларусь и на соответствие требованиям проекта нормативного документа по кал1.1еству Российской Федерации (по определе1-ным показателям качества), с вытиской паспортов качества для регионов соответственно, согласно количественному разделению, определенного пунктом 3.3.3 Договора.

3.3.5. информировать Сторону 1, в случае необходимости изменения макетов графического оформления эти1<етки на флакон, вторичной упак<овки (пачки) и инструкции по медицинскому применению (раскладки), в связи с использованием нового оборудования цеха No8 Стороны 2.

3.3.6 разработать времен1-гу10 технологичес1ую инструкцию на приготовление ЛС <<Эндоферин>> и согласовать со Стороной 1 до начала производства опытной серии ЛС <<Эндоферин>>.

3.3.7. обеспечить обращение с отходами и тарой за счет Стороны 1 в соответствии с подпунктом 3.1.13 Договора и природоохранным законодательством Республики Беларусь.

3.3.8. передать ЛС <<Эндоферин>> Стороне 1 в течение 5 календарных дней после подписания Акта сдачи-приемки вытолненных Работ.

3.4. Сторона 2 имеет право:

3.4.1. требовать от Стороны 1 предоставления инфорг.,,гации и документов, необходимых для реализации Договора.

3.4.2. проверять качество передаваемого от Стороны 1 Давальческого сы:грья и Давальческих упак<овочных материалов на условиях, предусмотренных главой 4 Договора, требовать их замены в мал<симально короткие сроки в случае их несоответствия требованиям.

3.4.3. в случае неисполнения Стороной 1 обязательств по передаче Давальческого сырья и Давальческих упаковочных материалов, а так)ке необходимой информации и документации, не приступать к наработке ЛС <<Эндо{ерин}>>. В таком случае, а таЮI<е в случае, если после выполнения работ у Стороны 2 образуются остатки Давальческого сы:грья и Давальческих упаковочных материалов, Сторона 2 мо)кет потребовать от Стороны 1 осуществить вывоз со склада Стороны 2 образовавшиеся остатки неиспользованного Давальческого сы:грья и Давальческих упаковочных материалов. Сторона 1 обязана в течение 14-ти календарных дней с момента получения соответствующего уведомления осуществить вывоз неиспользованного Давальческого сы:грья и Давальческих упаковочных материалов. В случае, если Сторона 1 не вытолнит свое обязательство по вытвозу остатков неиспользованного Давальческого сырья и Давальческих утпаковоЧJ-гых материалов, Сторона 2 оставляет за собой право организовать их утилизацию. Все расходы, понесенные Стороной 2 при утилизации остатков неиспользованного ДавальчесI<ого сырья и Давальчес1сих упак<овочных материалов, подле)I<ат возмещению Стороной 1 в полном объеме.

3.4.4. отI<азаться в одностороннем порядке от исполнения Договора в любое время.

4. Качество

4.1. Обязанности Сторон по контролю качества Давальческого сырья, Давальческих упаковочных материалов и ЛС <<Эндоферин>>, а также условия платежей за выполненные Стороной 2 работы по контролю качества определены отдельным договором в соответствии с действующими процедурами Стороны 2.

5. Порядок сдачи-приемки работ

5.1. Фактом, подтверждающим выполнение Работ Стороной 2, является Акт сдачи-приемки выполненных Работ. Примерная форма акта сдачи-приемки выполненных Работ установлена в Приложении 3.

5.2. Акт сдачи-приемки выполненных Работ составляется Стороной 2 после завершения работ по контролю качества ЛС <<Эндоферин>> и предоставляется Стороне 1 в течение 5 календарных дней с момента сдачи ЛС <<Эндоферин>> на склад Стороны 2 и проведения его контроля качества. Местонахождение склада Стороны 2 указывается в Акте сдачи-приемки выполненных Работ.

5.3. Сторона 1 обязана подписать Акт сдачи-приемки выполненных Работ в течение 14 календарных дней с момента его получения, либо возвратить его Стороне 2 с мотивированным отказом в письменном виде в тот же срок.

В случае не подписания Стороной 1 Акта сдачи-приемки выполненных Работ в установленный срок без заявления мотивированного отказа, Работы считаются принятыми Стороной 1 без замечаний (выполненными надлежащим образом), а Акт сдачи-приемки выполненных Работ - вступает в юридическую силу и является обязательным для обеих Сторон.

5.4. ЛС <<Эндоферин>> передается Стороной 1 по товарно-транспортной накладной с приложением документов, подтверждающих качество ЛС <<Эндоферин>> (паспорт качества). Протокол сверки с указанием в нем сведений об использовании переданных Давальческого сырья, Давальческих упаковочных материалов, плановых норм расхода (с учетом всего объема выпуска ЛС <<Эндоферин>>) и фактических норм расхода ЛС <<Эндоферин>>, а также остатка переданных Стороне 1 по товарной накладной Давальческого сырья, Давальческих упаковочных материалов, направляется Стороной 2 в адрес Стороны 1 не позднее 15-го числа месяца и подписывается Сторонами не позднее последнего числа месяца, следующего за месяцем, в котором выполнены Работы. В случае не подписания Стороной 1 Протокола сверки в течении 14 календарных дней с момента его получения Стороной 1 или не предоставления Стороной 1 мотивированного отказа от его подписания, Протокол сверки вступает в юридическую силу и является обязательным для обеих Сторон.

5.5. В случае, если по результатам выполнения Работ фактическое количество ЛС <<Эндоферин>> будет отличаться от заявленного, Стороны подписывают дополнительное соглашение на вышеуказанные изменения, а Сторона 1 обязуется принять и оплатить фактически полученное количество ЛС <<Эндоферин>>.

5.6. В течение 14 календарных дней после подписания Акта сдачи-приемки выполненных Работ, Сторона 1 обязуется вывезти наработанное ЛС <<Эндоферин>> отходы со склада Стороны 2.

5.7. Транспортные расходы по доставке Давальческого сырья и Давальческих упаковочных материалов и вывозу ЛС <<Эндоферин>> несет Сторона 1.

6. Условия платежей

6.1. Ориентировочная стоимость Работ по настоящему Договору определяется суммой Спецификации.

6.2. Основанием для проведения расчетов служит Спецификация, согласованная и подписанная Сторонами.

6.3. В стоимость Работ входят все выполняемые Стороной 2 Работы, а также сопутствующие услуги и расходы Стороны 2 (в том числе по разработке технологической документации), за исключением услуг по хранению ЛС <<Эндоферин>>, которые предусмотрены настоящим Договором.

6.4. Предварительная оплата в размере 100 % от стоимости Работ производится Стороной 1 банковским переводом на расчетный счет Стороны 2 в течение 10 календарных дней с даты подписания Сторонами Спецификации. В случае неосуществления предварительной оплаты в установленные сроки, Сторона 2 имеет право не приступать к выполнению Работ.

6.5. В случае, если, согласно Акту сдачи-приемки выполненных Работ, подписанному Сторонами, фактическое количество произведенного ЛС <<Эндоферин>> из переданного Стороной 1 Давальческого сырья и Давальческих упаковочных материалов будет выше или ниже, чем было согласовано Сторонами в Спецификации, то Стороны обязуются в течение 14 календарных дней с даты Акта сдачи-приемки выполненных Работ провести взаиморасчеты по оплате Работ исходя из фактически произведенного количества ЛС <<Эндоферин>>.

6.6. Валюта Договора и платежа - белорусский рубль.

6.7. Плательщиком банковских расходов и всех комиссий за проведение платежей является Сторона 1.

6.8. Датой исполнения обязательств по оплате считается дата зачисления сумм, подлежащих оплате на расчетный счет Стороны 2.

7. Использование результатов сотрудничества

7.1. Результаты сотрудничества Сторон используются Стороной 1 в целях определения возможности наработки и производства ЛС <<Эндоферин>> в цехе No8 Стороны 2.

7.2. Участие третьих лиц допускается лишь с письменного согласия обеих Сторон. В этом случае участие третьих лиц согласуется Сторонами отдельно в письменном виде.

8. Ответственность Сторон

8.1. Сторона 1 несет ответственность за качество Давальческого сырья, Давальческих упаковочных материалов, передаваемых Стороной 2 для выполнения Работ по Договору, а также соблюдение требований об их остаточном сроке годности.

8.2. Сторона 2 несет ответственность за надлежащее выполнение Работ по настоящему Договору.

8.3. В случае неосуществления оплаты за выполнение Работ в установленные Договором сроки, а также при несвоевременной передаче Давальческого сырья, Давальческих упаковочных материалов и иных материалов, Стороной 2 вправе не приступать к выполнению Работ до осуществления оплаты при передаче Давальческого сырья, Давальческих упаковочных материалов, а срок выполнения Работ продлевается на соответствующее количество дней просрочки Стороной 1.

8.4. В случае неосуществления Стороной 1 оплаты за выполненные Стороной 2 Работы в установленные Договором сроки исходя из фактически произведенного количества ЛС <<Эндоферин>> Сторона 2 имеет право не отгружать ЛС <<Эндоферин>> Стороне 1, а срок отгрузки ЛС <<Эндоферин>> продлевается на соответствующее количество дней просрочки Стороной 1.

8.5. В случае нарушения установленных сроков оплаты Работ, а также нарушения сроков, установленных в пунктах 6.4, 6.5, 12.1 настоящего Договора, Сторона 1 по требованию Стороны 2 уплачивает Стороне 2 пеню в размере 0,1 % от суммы неисполненного обязательства за каждый календарный день просрочки, но не более 10 % от суммы неисполненного обязательства.

8.6. Сторона 2 несет ответственность за соблюдение условий хранения Давальческого сырья, Давальческих упаковочных материалов, ЛС <<Эндоферин>> во время их нахождения у Стороны 2.

8.7. Сторона 2 не несет ответственности по претензиям, связанным с недостатками качества ЛС <<Эндоферин>>, если такие недостатки вызваны скрытыми недостатками переданных Стороной 1 Давальческого сырья, Давальческих упаковочных материалов либо несоблюдение условий хранения и транспортировки после передачи ЛС <<Эндоферин>> Стороне 1.

9. Конфиденциальность

9.1. Стороны обязуются обеспечить конфиденциальность в отношении полученных результатов, хода исполнения Договора, а также в отношении предшествующей информации, необходимой для выполнения обязательств по Договору.

9.2. Опубликование результатов, полученных в ходе реализации Договора, может производиться лишь по взаимному соглашению Сторон.

10. Форс-мажор

10.1. Сторона освобождается от ответственности за неисполнение или ненадлежащее исполнение принятых на себя по настоящему Договору обязательств, если это неисполнение или ненадлежащее исполнение явилось следствием форс-мажорных обстоятельств. Под форс-мажорными обстоятельствами понимаются обстоятельства непреодолимой силы, возникшие после заключения настоящего Договора, такие как: землетрясения, наводнения, другие стихийные бедствия, массовые беспорядки, забастовки и другие обстоятельства чрезвычайного характера, которые Сторона не могла ни предвидеть, ни предотвратить разумными и обычно принимаемыми мерами, при наличии соответствующего подтверждающего документа, выданного торгово-промышленной палатой Стороны, на территории нахождения которой наступили данные обстоятельства.

10.2. Сторона, подвергшаяся действиям обстоятельств непреодолимой силы, обязана незамедлительно, не позднее 5 календарных дней с момента наступления обстоятельств, известить другую Сторону о невозможности исполнения обязательств по настоящему Договору, а также о предполагаемом сроке их действия и прекращения.

11. Разрешение споров

11.1. Все споры и разногласия, которые могут возникнуть по настоящему Договору, разрешаются Сторонами путем направления претензии. Претензия должна быть направлена заинтересованной Стороной в письменном виде заказным письмом с уведомлением о

вручении. Ответ на претензию должен быть направлен отправителю не позднее 15 календарных дней с момента получения претензии получателем. В случае отсутствия ответа в указанный срок, претензия считается признанной получателем.

11.2. В случае не достижения между Сторонами согласия, спор подлежит разрешению в экономическом суде г. Минска с применением материального и процессуального права Республики Беларусь.

12. Прочие условия

12.1. ЛС <<Эндоферин>> может храниться на складе Стороны 2 безвозмездно в течение 14 календарных дней после подписания Сторонами Акта сдачи-приемки (Исполненных Работ). Дальнейшее хранение свыше 14 календарных дней возможно исключительно на возмездных условиях. Размер платы за хранение определяется на основании договорной цены и составляет 50 долларов США в месяц за каждый полный (неполный) кубометр. Сторона 1 обязана оплатить стоимость хранения ЛС <<Эндоферин>> в течение 14 календарных дней с момента выставления Стороной 2 соответствующего счета. Оплата за хранение производится в белорусских рублях по курсу Национального банка Республики Беларусь на день оплаты.

12.2. В случае случайной гибели ЛС <<Эндоферин>>, произведенного Стороной 2, переходит к Стороне 1 в момент, когда их передача должна была состояться в соответствии с условиями настоящего Договора. Дата передачи ЛС <<Эндоферин>> - дата получения ЛС <<Эндоферин>> и подписания товарной накладной Стороной 1 (уполномоченным: представителем Стороны 1).

13. Срок договора и его досрочное расторжение

13.1. Договор вступает в силу с момента его подписания Сторонами и действует до момента исполнения Сторонами своих обязательств.

13.2. Сторона 1 может в одностороннем порядке в любое время в период действия настоящего Договора отказаться от настоящего Договора, при условии оплаты Стороной 2 фактически понесенных ей расходов в течение 10 банковских дней с момента выставления соответствующих требований Стороной 2.

13.3. Настоящий Договор может быть изменен или его действие прекращено в иных случаях, предусмотренных законодательством Республики Беларусь или настоящим Договором.

13.4. Прекращение настоящего Договора не освобождает Стороны от ответственности за его нарушение.

14. Заключительные положения

14.1. Ни одна из Сторон не имеет права передавать свои права и обязанности по настоящему Договору третьим лицам без письменного согласия на это другой Стороны.

14.2. Все приложения и дополнения к настоящему Договору являются его неотъемлемой частью.

14.3. При изменении адреса, банковских реквизитов Стороны обязуются извещать друг друга об этих изменениях в течение 5 рабочих дней. В противном случае сообщения, переданные по последнему известному адресу, считаются переданными надлежащим образом.

14.4. Любые изменения и дополнения к настоящему Договору должны быть

совершены в письменной форме и подписаны уполномоченными представителями Сторон.

Настоящий Договор, все изменения и дополнения к нему, а также иные документы, имеющие отношение к настоящему Договору или вытекающие из него, подписанные и переданные Сторонами посредством факсимильной связи и/или по электронной почте признаются Сторонами и имеют юридическую силу.

Обмен оригиналами документов, подписанных и переданных посредством факсимильной связи и/или по электронной почте, обязателен в течение 20 календарных дней с даты их подписания.

14.5. В части, не урегулированной настоящим Договором, отношения Сторон регламентируются законодательством Республики Беларусь.

14.6. Сторона 2 имеет право в одностороннем порядке отказаться от исполнения Договора.

14.7. Настоящий Договор составлен в двух экземплярах, по одному для каждой из Сторон. Оба экземпляра имеют равную юридическую силу.

15. Юридические адреса и реквизиты Сторон

РУП <<БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ>>
УИ-Ш 10004973 I
Республика Беларусь, 220007, Минск,
улица Фабрициуса, 30
Р/с ВУО9АКВВ30122006090606000000
ОАО <<АСБ Беларусбанк>>,
г. Минск, ул. Дзержинского, 18
БИК АКВВВУ2Х
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



С.А.Беляев

ООО «РЕВИОН-ПЛЮС»
УНП 192205056
Республика Беларусь, 220095 г. Минск,
ул.Якубова, 82, каб. 28
Р/с ВУ04SLAN30122254100140000000
ЗАО Банк ВТБ
БИК SLANBY22
e-mail: 6777632@mail.ru



В.Н.Ворошнин

НИИРИБ

Республика
Беларусь г. Минск

Е-mail: 6777632@mail.ru

Сайт: www.rids.by

Тел.: +375296703-130

