ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ПІЗНЬОМУ РЕПРОДУКТИВНОМУ ПЕРІОДІ

В.І. ПИРОГОВА
д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Н.С. ВЕРЕСНЮК
к.мед.н., кафедра акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

М.В. ТОМИЧ
кафедра акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

І.В. ВЕРНІКОВСЬКИЙ
кафедра акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

С.О. ШУРПЯК
кафедра акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Терапія гіперпластичних процесів репродуктивної системи (ГПРС) жінок і досі залишається актуальною і складною проблемою гінекологічної практики. Репродуктивна система – одна з найбільш складно організованих функціональних систем організму. Розвиток ГПРС у жінок репродуктивного віку слід розглядати як системний патологічний процес, що проявляється послідовним і множинним ураженням органів-мішеней під впливом різних факторів [1, 7]. Тривале існування функціонального дисбалансу, розбалансований стан репродуктивної регуляції призводять до формування органічних змін у статевих органах, що реалізується в пізньому репродуктивному та пременопаузальному періодах підвищенням частоти пухлинних і гіперпластичних процесів [2]. Висока частота доброякісних пухлинних процесів репродуктивних органів, їх негативний вплив на репродуктивний і загальний стан здоров'я жінки зумовлюють актуальність пошуку оптимальних підходів до лікування цих захворювань [3, 8]. Хоча патогенетично обґрунтованою концепцією лікування ГПРС у пізньому репродуктивному періоді тривалий час вважалися комбінований медикаментозний вплив і хірургічне втручання, сьогодні питання медикаментозного лікування міом матки, генітального ендометріозу, гіперплазії ендометрія у жінок після 35 років, зацікавлених у збереженні дітородної функції, набуває все більшої значущості. Тому гормональна терапія дозволяє в ряді випадків уникнути оперативного втручання або суттєво зменшити його обсяг [2, 5].

Причиною відтермінування лікування ГПРС у жінок репродуктивного віку здебільшого є відсутність на початкових етапах захворювання вираженої специфічної симптоматики. Першим симптомом розвитку цього стану найчастіше вважають порушення менструального циклу (МЦ), у багатьох випадках патологія виявляється з початком обстеження при зверненні з приводу безпліддя [2, 7]. Однією з особливостей ГПРС є їх полівогнищевість, залучення до процесу різних органів репродуктивної системи. Так, гіперпластичні процеси в ендометрії поєднуються з міомою і ендометріозом матки в 25-30% випадків, з морфофункціональними змінами в яєчниках у 30-37%, з проліферативними змінами в молочній залозі (МЗ) в 60-80% [7]. Останніми роками значимість доброякісних захворювань МЗ істотно зросла, оскільки за різними статистичними даними в популяції захворюваність мастопатією становить 30-50%, а частота і вираженість патологічних змін МЗ корелює з частотою і тривалістю гінекологічних захворювань серед жінок репродуктивного віку. Це необхідно враховувати при виборі методу лікування [1, 3]. Поєднання захворювань МЗ з патологією ендометрія виявляється в 60-65% жінок, з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза – у 65-67%, з генітальним ендометріозом, міомою матки – у 80-86%. При синдромі полікістозних яєчників доброякісні гіперплазії МЗ зустрічаються у 25% пацієнток, у 40-45% осіб з дисфункціональними матковими кровотечами виявляється супутнє ураження МЗ [2, 7].

Серед факторів розвитку проліферативних процесів в репродуктивній системі провідна роль належить гіперестрогенії [1, 6, 7]. Регрес доброякісних пухлинних процесів репродуктивних органів, в першу чергу міом матки, генітального ендометріозу, зазвичай спостерігається в менопаузальному періоді при природному зниженні рівня естрогенів, що лежить в основі патогенетичних підходів до лікування в пізньому репродуктивному віці з використанням агоністів гонадотропного рилізинг-гормона (ГнРГ). Ці лікарські засоби в останні десятиліття вважаються найбільш ефективними і безпечними в терапії гіперпластичних процесів [1, 4]. Багаторазове введення синтетичних агоністів ГнРГ призводить до інгібування секреції гонадотропінів і до блокади гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Синтетичні агоністи ГнРГ, зв'язуючись із рецепторами гонадоліберину в гонадотрофах аденогіпофіза, зумовлюють виражене пригнічення секреції гонадотропінів, що забезпечує настання тимчасової фармакологічної менопаузи [1, 3, 8, 9].

Сьогодні у світовій клінічній практиці використовується 12 типів синтетичних агоністів ГнРГ, подібних за структурою й основними фармакокінетичними характеристиками, які володіють більшою метаболічною стабільністю

та біологічною активністю в порівнянні з природним гормоном [1, 3]. Час їхнього напіввиведення становить 90-120 хв, а здатність стимулювати секрецію гонадотропінів гіпофізом в 20-100 разів вища, ніж власне у ГнРГ [3, 9]. Усі використовувані в клінічній практиці агоністи ГнРГ подібні за механізмом дії, фармакодинамікою, клінічною ефективністю, безпечністю та відрізняються переважно за параметрами біологічної активності, періодом напіввиведення, лікарською формою.

Мета нашого дослідження полягала в оцінці ефективності терапії ГПРС інтраназальним препаратом Бусерин виробництва ЗАТ «Фарм-Синтез» (Росія).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням перебувало 45 пацієнток віком від 34 до 42 років, які звернулися для обстеження з приводу порушень МЦ. Тривалість захворювання коливалася від одного року до восьми (у середньому 5,6 ± 1,1 року).

Усім хворим відповідно до клінічних протоколів та наказів МОЗ України проводили загальноклінічне і лабораторне обстеження (загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограму), клінічне обстеження та УЗД МЗ, дослідження стану біотипу піхви, вагінальне УЗД, визначення рівня фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину, тиреотропного гормона (ТТГ), стероїдних гормонів яєчника і гормонів щитоподібної залози в сироватці периферичної крові імуноферментним методом у першу фазу МЦ. За показаннями проводили метросальпінгографію і лапароскопію [6]. Усім обстеженим до призначення терапії здійснювали гістероскопію з роздільним діагностичним вишкрібанням матки.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням прикладних програм Statistica 5.0 і Microsoft Exel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В анамнезі у обстежуваних пацієнток найбільш часто зустрічалися захворювання шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи (26,7%), хронічні обструктивні захворювання легень (8,9%), хронічний тонзиліт (15,6%), дифузна гіперплазія щитоподібної залози (17,8%). Запальні захворювання статевих органів в анамнезі мали місце у 28,9% пацієнток. З приводу безпліддя у шлюбі раніше лікування отримували 14 (31,1%) жінок. Уперше звернулися до лікаря 23 (51,1%) жінки, раніше гормональне лікування різними препаратами (норколут, дуфастон, естроген-гестагенні препарати) отримували 22 (48,9%) особи. При цьому рецидиви порушення МЦ наставали в різні терміни від моменту закінчення лікування – від 4-5 міс до 1,5 року.

Найбільш частими клінічними проявами були:

- тривалі менструації у поєднанні з міжменструальними кров'янистими виділеннями різної інтенсивності – 23 (51,1%) випадки;
- рясні, тривалі менструації – 10 (22,2%);
- ациклічні кровотечі – 12 (26,7%). При цьому у семи (15,6%) пацієнток спостерігався синдром хронічного тазового болю. У 12 (26,7%) жінок мала місце хронічна постгеморагічна анемія (рівень гемоглобіну становив 89,5 ± 4,3 г/л).

У результаті комплексного обстеження у 24 (53,3%) жінок діагностували генітальний ендометріоз, ут.ч. у семи (29,2%) – виявлені ендометріоми яєчника діаметром від 3,0 до 6,0 см; в 11 (24,4%) – міому матки з інтрамурально-субсерозною локалізацією міоматозних вузлів, з них у п'яти (45,5%) пацієнток у поєднанні з фолікулярними ретенційними кістами яєчників; у десяти хворих (22,2%) – кісти яєчників. У 31 (68,9%) пацієнтки зазначена патологія поєднувалася з гіперплазією ендометрія, у 15 (33,3%) – з фіброзно-кістозною мастопатією.

Таким чином, поєднана патологія доброякісного проліферативного характеру в ендометрії, міометрії, яєчниках і МЗ була виявлена майже у кожної третьої особи.

При трансвагінальній ехографії, окрім визначення товщини ендометрія і вимірювання ендометріально-маткового коефіцієнта (відношення товщини ендометрія до величини передньо-заднього розміру матки), оцінювали однорідність структури, особливості ехогенності та контурів М-ехо. Розміри матки на момент обстеження відповідали віковій нормі у 57,8% жінок, на 5-6-му тижні вагітності – у 26,7%; на 8-9-му – у 15,6%. Товщина М-ехо коливалася від 17 до 24 мм (в середньому 21,2 ± 3,5 мм). За даними гістологічного дослідження матеріалу з порожнини матки у жінок з гіперплазією ендометрія, проста неатипова гіперплазія ендометрія мала місце у 20 (64,5%) випадках, комплексна неатипова гіперплазія – у восьми (25,8%) і у трьох (9,7%) – проста атипова гіперплазія ендометрія; невідповідність між морфологічною картиною і фазою МЦ виявлена у восьми (57,1%) з 14 пацієнток без гіперплазії ендометрія. Слід зазначити, що у пацієнток із тривалістю захворювання понад 2 роки і неодноразовими внутрішньоматковими втручаннями були наявні морфологічні ознаки хронічного ендометриту (лейкоцитарна інфільтрація ендометрія).

У всіх обстежених жінок виявили зміни гормонального гомеостазу, які характеризувалися дисбалансом рівнів ФСГ і ЛГ, гіпопрогестеронемією при відносній гіперестрогенії та ідіопатичною гіперпролактинемією (5-11,1%).

Лікування пацієнток було комплексним і передбачало корекцію наявних порушень. При функціональній гіперпролактинемії (патологічні зміни гіпофіза були виключені за допомогою магнітно-резонансної томографії) гормональній терапії передувало призначення каберголіну в індивідуально підібраних дозах до нормалізації рівня пролактину.

Усі хворі приймали агоніст ГнРГ Бусерин виробництва ЗАТ «Фарм-Синтез» – назальний дозований спрей. Це єдиний в Україні агоніст ГнРГ у формі назального дозованого спрея. Бусерин спрей пацієнтки вводили інтраназально по одному впорскуванню в кожний носовий хід 3 рази на добу (через 8 год). Разова доза становила 300 мкг, добова – 900 мкг інтраназально. Вибір препарату грунтувався на особливостях лікарської форми – простота застосування, можливість корекції дози та тестування препарату на переносимість.

Бусерелін є препаратом вибору при лікуванні ГПРС, оскільки механізм його дії грунтується на прямому і опосередкованому антипроліферативному впливі на клітини тканини МЗ, ендометрія і міоматозних вузлів. Опосередкований антипроліферативний вплив реалізується шляхом блокування синтезу рецепторів до ГнРГ у гіпофізі

Бусерелін є препаратом вибору при лікуванні ГПРС, оскільки механізм його дії заснований на прямому і опосередкованому антипроліферативному впливі на клітини тканини МЗ, ендометрія і міоматозних вузлів

і пригнічення виділення гонадотропних гормонів, що приводить до гальмування стероїдогенезу в яєчниках і припинення гормональної стимуляції репродуктивної системи.

Прямий антипроліферативний ефект препарату пов'язаний із пригніченням синтезу рецепторів до ГнРГ у МЗ, ендометрії і міоматозних вузлах, тобто пригнічується автокринна стимуляція проліферації. Крім того, агоністи ГнРГ зумовлюють зниження продукції факторів росту і безпосередньо стимулюють процес апоптозу в тканинах, що підтверджується підвищенням рівня маркерів апоптозу на фоні їх прийому [1, 3, 7, 9].

Позитивний ефект терапії виявлявся вже через 3-4 тиж від початку лікування. Варто зазначити, що вже після першого місяця прийому препарату стійка аменорея настала у 32 (71,1%) хворих, після другого – у решти пацієнток. У жінок з хронічним больовим синдромом його редукція відзначалася в середньому через 5,4 ± 1,6 тиж. Атрофія ендометрія наставала з другого місяця лікування. За даними УЗД, товщина серединного М-ехо після тримісячного курсу лікування зменшувалася з 21,2 ± 3,5 до 6 ± 1,5 мм. В осіб з міомою матки виявлено зменшення розмірів міоматозних вузлів. У всіх хворих з постгеморагічною анемією через 3 міс терапії (без застосування залізовмісних препаратів) нормалізувалися показники крові.

Результати гормонального обстеження, проведеного через 3 міс від початку прийому препарату, засвідчили різке зниження рівнів ЛГ, ФСГ (до 3,1 ± 0,6 і 2,9 ± 0,7 МОд/л відповідно) та естрадіолу (до 121 ± 24 пмоль/мл). Біохімічні показники крові, коагулограма залишалися в межах норми протягом усього періоду лікування у всіх пацієнток.

Пригнічення функції яєчників супроводжувалося низкою побічних симптомів, які найбільш виражено починали проявлятися після 3-го місяця лікування, однак жоден випадок не вимагав відміни препарату. Для зниження інтенсивності приливів жару, пітливості, депресивних станів та інших проявів естрогенної недостатності призначали седативні препарати (фенібут по 1 таблетці тричі на день) і селективні модулятори естрогенних рецепторів (клімактоплан уно в офіцинальному дозуванні). Подразнення і набряк слизової носових ходів на початку застосування спрею Бусерин виникли у п'яти (11,1%) жінок, проте це не потребувало відміни препарату і не вимагало медикаментозного втручання [10].

Тривалість лікування визначалася як клінічним ефектом, так і переносимістю препарату та вираженістю побічних ефектів. Досить виражений терапевтичний ефект і мінімальна побічна дія, що спостерігалися при застосуванні спрею Бусерин протягом 3 міс, дали нам змогу у 28 (62,2%) випадках обмежити курс лікування саме цим періодом. Чотиримісячний курс лікування отримували 11 (24,4%) пацієнток, шестимісячний – шість (13,3%).

Вплив проведеної терапії на стан МЗ оцінювали за суб'єктивними, клінічними і ультразвуковими ознаками. На фоні застосування спрею Бусерин у 13 (86,7%) пацієнток з мастопатією вже з початку 2-го місяця лікування спостерігався виражений клінічний ефект (зменшення мастодинії та масталгії).

Після закінчення лікування і протягом 2 міс після його завершення гіперплазія ендометрія не діагностувалася клінічно і при УЗД, що було підтверджено при проведенні пайпель-діагностики.

Менструальна функція відновлювалася після завершення лікування в середньому через 2,8 ± 0,8 міс. При спостереженні протягом 6 міс після закінчення лікування мали місце тільки три (6,7%) випадки рецидиву порушення МЦ.

ВИСНОВКИ

Бусерин спрей є ефективним препаратом для лікування ГПРС. Відсутність патологічних змін у системі гемостазу, ліпідному і вуглеводному обміні, можливість використання препарату у жінок з патологією МЗ, добра переносимість дають змогу застосовувати його у жінок з варикозною хворобою нижніх кінцівок, обмінними порушеннями, патологією гепатобіліарної системи тощо.

Отримання позитивного ефекту при проведенні коротких курсів лікування спреєм Бусерин знижує ризик розвитку остеопорозу, що може спостерігатись при більш тривалих курсах лікування.

Немаловажною є можливість швидкого припинення прийому препарату і відновлення менструальної функції, що створює додаткові переваги для пацієнток і підвищує прихильність до лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бугрова Т.И., Черевишник И.В.
Использование бусерелина в лечении гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2004. – № 1. – С. 15-16.

2. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А.
Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.

3. Кулаков В.И., Сметник В.П. и др.
Применение бусерелина – агониста гонадотропин-рилизинг гормона в гинекологии. Пособие для врачей. – М., 2004. – 46 с.

4. Резниченко Г.И., Резниченко Н.Ю., Белай И.М. и др.
Применение бусерелина при пролиферативных процессах эндометрия – безопасный путь сохранения репродуктивного здоровья // Здоровье женщины. – 2006. – № 4 (28). – С. 158-161.

5. Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Закаблукова С.В.
Патология эндометрия при наличии миомы матки // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 31-35.
6. Татарчук Т.Ф., Бурлака Е.В.
Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия // Здоровье женщины. – 2003. – № 4. – С. 107-113.
7. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П.
Эндокринная гинекология (клинические очерки). Ч. 1. – К.: Заповіт, 2003. – 303 с.
8. Эффективность применения бусерелина в лечении доброкачественных и гиперпластических процессов женской репродуктивной системы / Пирогова В.И., Гроховская М.В., Кишакевич И.Т. и др. // Здоровье женщины. – 2006. – № 1. – С. 134-136.
9. Kaminski P., Gizechocinka B., Gadomska H. et all.
The results of GnRH analog treatment of endometriosis // Gynecol. Pol. – 2001. – V. 72, № 5. – P. 278-283.
10. Larsen C., Jorgensen M.N., Tommerup B. et all.
Influence of experimental rhinitis on the gonadotropin response to intranasal administration of buserelin // Europ. J. Clinical Pharmacology. – 1987. – P. 155-159.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ПІЗНЬОМУ РЕПРОДУКТИВНОМУ ПЕРІОДІ

В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, М.В. Томич, І.В. Верніковський, С.О. Шурпяк

У статті представлені результати лікування гіперпластичних процесів репродуктивних органів у жінок пізнього репродуктивного періоду.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, міома матки, мастопатія, Бусерин спрей назальний.

EVALUATION OF THERAPY HYPERPLASTIC PROCESS OF REPRODUCTIVE SYSTEM IN THE LATE REPRODUCTIVE PERIOD

V.I. Pyrohova, N.S. Veresnyuk, M.V. Tomych, I.V. Vernikovskyy, S.O. Shurpyak

The article presents the results of treatment of hyperplastic processes of the reproductive system in women of late reproductive period.

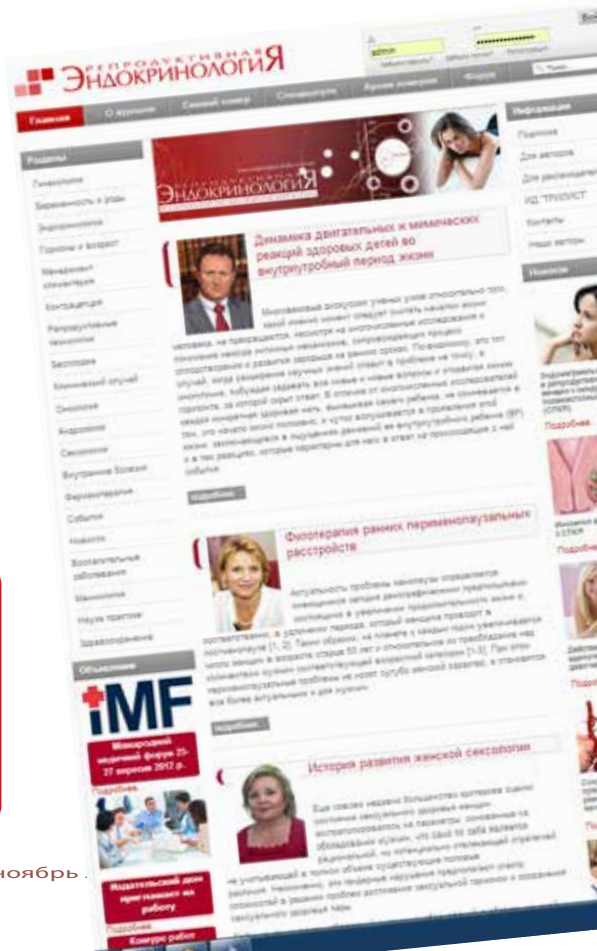
Keywords: endometrial hyperplasia, uterine cancer, breast, nasal spray Buserin.

www.reproduct-endo.com.ua

На сайте вы найдете все, что публикуется на страницах журнала «Репродуктивная эндокринология».

Кроме того, вы сможете получить ответы на интересующие вас вопросы по репродуктивному здоровью, эндокринной гинекологии, касательно современных мировых рекомендаций.

Статьи можно прочесть в электронном виде и загрузить в формате PDF.



На сайте работает форум, на котором вы сможете обсудить с коллегами статьи, новости, а также задать вопросы авторам. Предлагаются насущные темы и мнения ведущих отечественных и зарубежных специалистов по целевым вопросам издания.

Заполнив удобную форму, вы сможете оформить подписку Online.