

СПРЕЙ БУСЕРИН У ЛІКУВАННІ ГОРМОНОЗАЛЕЖНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Г.І. РЕЗНИЧЕНКО

д.мед.н., професор кафедри акушерства і гінекології Запорізької медичної академії післядипломної освіти

Н.Ю. РЕЗНИЧЕНКО

к.мед.н., Запорізький державний медичний університет

С.М. ПАЩЕНКО

д.мед.н., завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти

В.М. ПЛОТНИКОВА

к.мед.н., доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізької медичної академії післядипломної освіти

В.Ю. ПОТЕБНЯ

к.мед.н., доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізької медичної академії післядипломної освіти

І.М. БЕЛАЙ

д.мед.н., професор кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і управління економікою фармації факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету

Сьогодні значною медико-біологічною проблемою є стани, тісно пов'язані з ендокринною системою організму жінки, особливо в аспекті онкогінекологічних захворювань: гіперпластичні процеси ендометрію, лейоміома матки, ендометріоз, дисгормональні захворювання молочних залоз та інші, оскільки останніми роками спостерігається суттєве підвищення їх частоти [1, 4, 5, 14, 17].

Актуальність цих процесів зумовлена значною поширеністю, тривалим рецидивуючим перебігом, відсутністю специфічних патогномічних ознак, складністю диференційної діагностики, низькою ефективністю лікування [7, 15, 21]. Майже у 70% хворих на дисфункціональні маткові кровотечі спостерігаються гіперпластичні процеси ендометрію, у 25,4% – поєднання лейоміоми матки та ендометріозу, у 80% – проліферативні зміни в молочних залозах, у 30-37% – морфофункціональні зміни в яєчниках [1, 16]. Рак ендометрію посідає третє місце у структурі злоякісних захворювань жіночих статевих органів і в 60-70% випадків є результатом малігнізації гормонозалежної гіперплазії [5, 21].

Низькою авторів доведено, що гормонозалежні патологічні стани у жінок є наслідком єдиних патогенетичних чинників таких станів ендокринної системи, як порушення в гіпоталамо-гіпофізарній системі; гормональний дисбаланс; гіперестрогенія на фоні відносної або абсолютної прогестеронової недостатності, що провокує розвиток проліферативних процесів, сприяє порушенню водно-електролітного балансу [1, 7, 21, 24].

На теперішній час доведена гормонозалежність дисгормональних захворювань молочних залоз [7, 12], лейоміоми матки [4, 21, 23]. При цьому самі вузли лейоміоми можуть бути стимуляторами відносної локальної гіперестрогенемії [26].

Єдині патогенетичні ланки розвитку внутрішнього ендометріозу та гіперпластичних процесів ендометрію показали у своїх дослідженнях ряд авторів [1, 2, 17, 24], які розглядають зв'язок ендометріозу з процесами малігнізації (близько 70%) та ендометріюїдним раком яєчника (19%). Генітальний ендометріоз супроводжується ураженнями різноманітних органів і систем, серед яких превалюють порушення гепатобіліарної системи, сечовивідних шляхів, дисгормональні захворювання молочних і щитоподібної залоз.

Сьогодні вибір оптимальних методів лікування гормонозалежної патології у жінок є дуже складним. Існують радикальні хірургічні методи лікування [3, 6]. Протягом тривалого часу гормональна терапія була основою лікування гіперпластичних процесів ендометрію незалежно від їх типу та етіології, спрямована на усунення естрогенної стимуляції ендометрію. Гормональна терапія не втратила своєї значимості як самостійний метод або як супроводжуюча терапія і до, і після оперативного лікування, але головна мета консервативної терапії гормонозалежних станів – зменшення тяжкості клінічних проявів перебігу, а в деяких випадках – відновлення фертильної функції. Разом із тим вона має багато протипоказань, ускладнень та рецидивів – до 2,5-39,2% [19, 22]. У 25-40% випадків гіперплазія ендометрію є резистентною до гормональної терапії, що здебільшого закінчується видаленням матки [18]. З метою консервативного лікування застосовуються також антиестрогени, антипрогестини та інгібітори гонадотропних гормонів.

Як зазначає Т.Ф. Татарчук [21], найбільш ефективним і безпечним засобом лікування при цьому є створення тимчасової медикаментозної менопаузи шляхом застосування аналогів гонадотропін-релізинг гормона (ГнРГ). Перевагами їх застосування є блокування специфічних ГнРГ-рецепторів, які безпосередньо впливають на розвиток гормонозалежної патології. ГнРГ синтезується і виділяється гіпоталамусом у пульсовому режимі, надходячи в гіпофіз, стимулює синтез гонадотропінів (лютеїнізуючого [ЛГ] і фолікулоstimулюючого [ФСГ] гормонів), які в свою чергу забезпечують синтез і екскрецію стероїдних статевих гормонів. Синтетичні аналоги ГнРГ мають більш високу (в 200 разів) активність та більш тривалість дії (період напіввиведення становить 90-120 хв) у порівнянні з ендogenous ГнРГ. Агоністи ГнРГ тривалої дії конкурентно зв'язуються з рецепторами ГнРГ і транзиторно збільшують секрецію ЛГ і ФСГ, надалі викликаючи десенсибілізацію і зменшення кількості рецепторів ГнРГ на гонадних клітинах, що призводить до зниження синтезу і секреції гонадотропінів [8].

При застосуванні агоністів ГнРГ гонадотропні клітини гіпофіза відповідають на їх дію двофазно: короткочасною стимуляцією з вивільненням гонадотропінів і яєчникомовою стимуляцією, яка змінюється фазою пригнічення

та розвитком гіпогонадізму. При лікуванні хворих головною метою терапії саме і є розвиток псевдоменопаузи [21].

У даний час існує значна кількість різноманітних препаратів-аналогів ГнРГ: ін'єкційних для підшкірного щоденного введення, для внутрішньом'язового введення 1 раз на 4 тиж, для внутрішньовенного введення в пульсуючому режимі; інтраназальний спрей; тривалої дії – імпланти (депо) для підшкірного введення. При застосуванні аналогів ГнРГ використовують найрізноманітніші схеми та протоколи лікування [8, 9, 16, 22]. Зазвичай, тривалість лікування агоністами ГнРГ в середньому становить 3-6 міс.

Агоністи ГнРГ знайшли своє застосування при лікуванні чисельних гінекологічних захворювань і в першу чергу – гормонозалежної патології: ендометріозу, гіперплазії ендометрію, лейоміоми матки, дисгормональних захворювань молочної залози, передменструального синдрому, хронічного тазового болю, передопераційної підготовки (в середньому після 6 міс лікування розміри лейоміоми зменшуються на 51-61%) [8, 25].

Необхідно зазначити, що при застосуванні агоністів ГнРГ тривалої дії часто спостерігаються побічні ефекти, аналогічні постменопаузальним симптомам (головний біль, порушення сну, емоційна лабільність, зниження лібідо, депресивні прояви, припливи, сухість або атрофія слизової оболонки піхви, менструальноподібні кровотечі, остеопороз). З урахуванням вищесказаного, для зниження відсотку ускладнень у пацієнок при використанні агоністів ГнРГ нами широко застосовується інтраназальний препарат Бусерин виробництва ЗАТ «Фарм-Синтез» (Росія) [7, 9-15], оскільки це єдиний в Україні аналог ГнРГ, що має назальну форму застосування у вигляді спрею.

Бусерин блокує гіпоталамо-гіпофізарну вісь та синтез стероїдних гормонів яєчниками, знижує чутливість ендометрію до естрогенів і пригнічує клітинну проліферацію (рис.). Бусерин має низку терапевтичних переваг у лікуванні гормонозалежної патології у жінок, оскільки усуває менорагію з поліпшенням самопочуття пацієнок, знижує ризик рецидивів і розвитку раку ендометрію, має низький рівень побічної дії та відсутність протипоказань у хворих на цукровий діабет, артеріальну гіпертензію та в осіб старшого репродуктивного віку.

Кафедра акушерства і гінекології Запорізької медичної академії післядипломної освіти має широкий досвід застосування інтраназального спрею Бусерин з точно визначеною дозою (0,15 мг), який швидко всмоктується слизовою оболонкою носа і діє менш агресивно у порівнянні з депо-формами [7, 9-15].

Надавати перевагу в застосуванні Бусерину у вигляді назального спрею необхідно не лише

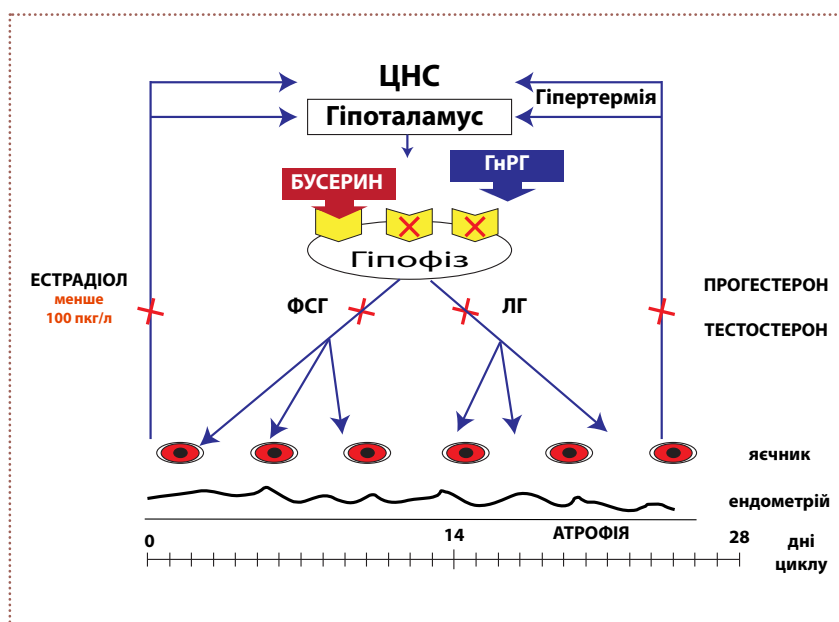


РИСУНОК.
МЕХАНІЗМ ДІЇ БУСЕРИНУ

при гіперпластичних процесах ендометрію, а й при таких захворюваннях, як непліддя, ендометріоз, лейоміома матки, дисгормональні захворювання молочних залоз та ін., оскільки важливим для жінок репродуктивного віку є швидке відновлення репродуктивної функції. Іншою перевагою в застосуванні спрею Бусерин є більш щадний, ніж у ін'єкційних форм агоністів ГнРГ, вплив на гормональний профіль пацієнок у процесі лікування. При його використанні відсутні різкі перепади вмісту гормонів, існує можливість корегування дози, а за необхідності – і швидкої відміни препарату. Окрім того, він є доступним препаратом навіть для малозабезпечених пацієнок, оскільки майже удвічі доступніший за ціною у порівнянні з іншими агоністами.

При лікуванні осіб з гормонозалежною патологією жіночих статевих органів необхідно суворо дотримуватися протоколів обстеження та лікування, затверджених наказами МОЗ України. При гіперпластичних процесах ендометрію, лейоміоми матки, аденоміозі лікування необхідно розпочинати з фракційного лікувально-діагностичного вишкрібання порожнини матки, морфологічного та гістологічного дослідження видаленого ендометрію з одночасним проведенням супресії ендометрію Бусерином дозою 0,15 мг інтраназально 3 рази на добу в кожен ніздрю (добова доза 0,9 мг) протягом 3-6 міс і обов'язковим гістологічним контролем через 3 міс [9-11].

Бусерин-спрей добре резорбується через слизову оболонку носа, створюючи в плазмі крові високі терапевтичні концентрації. У разі наявності у пацієнтки риніту необхідно промити носові ходи, перш ніж робити впорскування препарату. За нашими спостереженнями, Бусерин слід вводити не раніше ніж через 40 хв після застосування судинозвужувальних засобів для лікування пацієнок з ринітом (нафазолін та ін.).



Клінічний досвід застосування назального спрею Бусерин свідчить про його високу ефективність у лікуванні гормонозалежної патології жіночих статевих органів. Ця терапевтична форма препарату забезпечує високий клінічний ефект, аналогічний ін'єкційним депо-формам агоністів ГнРГ, і має значно меншу кількість побічних впливів

Існує декілька варіантів тривалої терапії агоністами ГнРГ, у т.ч. і Бусерином, які дозволяють уникнути суттєвих побічних проявів при високій клінічній ефективності:

- add-back – поєднання агоністів ГнРГ з гормонозамісною терапією невеликими дозами естрогенів;
- on-off – терапія переривистими курсами (протягом 3 міс з 3-місячною перервою) до 2 років;
- drow-back – лікування високими дозами агоністів ГнРГ протягом 8 тиж і подальшою терапією пониженими дозами протягом 18 тиж [16].

Для зниження частоти ускладнень нами були використані рекомендації О.В. Уварової [20], згідно з якими Бусерин-спрей інтраназально в першому циклі призначали не з 1-2-ї доби менструального циклу, як зазначено в інструкції до препарату, а з 19-20-ї. Відомо, що при застосуванні агоністів ГнРГ з 1-2-ї доби менструального циклу гіперстимуляція гіпофізарної і яєчникової секреції через 1-2 тиж застосування змінюється десенситизацією гіпофізу і експоненціальним зниженням рівня статевих гормонів, що зумовлює появу менструально-подібної кровотечі різної інтенсивності, яка має затяжний характер.

При призначенні Бусерину добовою дозою 900 мкг інтраназально з 19-20-го дня менструального циклу закономірна менструально-подібна кровотеча у хворих співпадає з днями очікуваної менструації, не перевищуючи звичної тривалості та її інтенсивності. У наших спостереженнях при такому режимі застосування даного препарату його переносимість була кращою, знижувалася частота побічних проявів. Наприклад, вегетативні реакції, що можуть зустрічатися внаслідок гіпоестрогенії, з'являлися лише наприкінці 2-го місяця лікування і не приносили вираженого дискомфорту хворим.

Результати проведених нами досліджень свідчать про високу клінічну ефективність назальної форми препарату Бусерин у лікуванні пацієнток з гормонозалежною патологією, яка при порівнянні з ін'єкційними депо-формами агоністів ГнРГ є аналогічною за клінічними результатами, але має значно меншу кількість побічних ефектів.

При застосуванні назального спрею Бусерин у пацієнток з ендометріозом нами встановлено достовірне поліпшення показників якості життя: зменшення порушень сну, почуття тривоги, депресії, підвищеної дратівливості, конфліктів у родині, що вказує на кращі соціальні взаємовідносини жінок, які отримували даний препарат [13]. Диспансерне спостереження за пацієнтками протягом 6 міс після закінчення лікування Бусерином показало відсутність клінічних проявів захворювання у 83,3% випадків. Це свідчить про те, що його застосування у жінок з ендометріозом дозво-

ляє не лише зменшити клінічні прояви захворювання, але й покращити якість їх життя.

Ю.П. Вдовиченко, П.Р. Волосовський [2] рекомендують застосування Бусерину для реабілітації хворих на ендометріоз після оперативного лікування.

Нами також широко використовується інтраназальний спрей Бусерин при дисгормональних захворюваннях молочних залоз [7, 12]. Проведення 3-місячного курсу лікування Бусерином інтраназально у жінок з поєднаною патологією (гіперпластичними процесами ендометрію та дисгормональними захворюваннями молочних залоз) зумовлює повноцінний клінічний ефект і нормалізацію гормонального профілю. Віддалені результати показали, що через 6 міс від початку лікування пацієнтки не пред'являли скарг, при ультразвуковому дослідженні ознак гіперпластичних процесів ендометрію не виявлено, а клінічні ознаки дисгормональної патології молочних залоз відмічались лише у 9% осіб [12].

Для зменшення побічної дії при тривалому застосуванні Бусерину, як і інших агоністів ГнРГ, необхідно проводити профілактику остеопорозу.

У пацієнток фертильного віку проводиться відновлення менструального циклу або меностаз – у пременопаузі. Рекомендується диспансерний нагляд за жінками протягом 3 років.

Таким чином, вищезазначене свідчить про високу ефективність застосування в лікуванні гормонозалежної патології жіночих статевих органів назального спрею Бусерин, який забезпечує високий клінічний ефект, аналогічний ін'єкційним депо-формам агоністів ГнРГ, покращує якість життя пацієнток і має значно меншу кількість побічних ефектів, знижує вірогідність рецидивів захворювань.

Назальна форма Бусерину є оптимальною альтернативою призначення комбінованих оральних контрацептивів, гестагенів, антигонадотропінів при лікуванні пацієнток з гормонозалежною патологією статевих органів, оскільки цей препарат має ті ж самі показання до застосування, що і вищеперераховані групи препаратів, а також виражений клінічний ефект і кращу переносимість. Це єдиний в Україні аналог ГнРГ, що випускається у вигляді спрею.

Отже, Бусерин-спрей має певні переваги в застосуванні: діє більш щадно, ніж депо-форми агоністів ГнРГ, на гормональний профіль пацієнток у процесі лікування; не викликає різких перепадів вмісту гормонів; можливе коригування дози, а за необхідності – швидка відміна препарату; удвічі доступніший за ціною у порівнянні з іншими агоністами.

Позитивні результати проведених власних досліджень дають підставу рекомендувати інтраназальний спрей Бусерин для широкого використання у жінок з гормонозалежною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.
Эндометриозы. М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Вдовиченко Ю.П., Волосовський П.Р.
Реабілітація пацієнток після лапароскопічного лікування
ендометріозу яєчників з використанням бусереліну // Репродуктивное
здоровье. – 2005. – № 1. – С. 107-111.
3. Венцківський Б.М., Жегулович В.Г., Яроцький М.Є.
Оперативні ендоскопічні втручання на органах малого таза у
жінок // Одеський мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 39-40.
4. Вихляева Е.М.
Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.:
МЕДпресс-информ, – 2004. – 399 с.
5. Воробьева Л.И.
Диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных опу-
холей матки // Матер. III наук.-практ. конф. «Злоякісні пухлини матки та
трофобласту. Патогенез, діагностика та лікування». – К., 1999. – С. 5-9.
6. Запорожан В.М.
Ендоскопічна хірургія в гінекології // Журн. АМН України. – 1999. –
Т. 5, № 1. – С. 44-52.
7. Пащенко С.М., Резніченко Г.І., Волошин М.А.
Діагностика та лікування хворих на дисгормональні гіперплазії
молочної залози. – Запоріжжя: Просвіта, 2011. – 152 с.
8. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинеко-
логии: Рук. для практикующих врачей
Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литтерра, 2005. –
1150 с.
9. Резниченко Г.И., Резниченко Н.Ю., Белай И.М. и др.
Применение бусерелина при пролиферативных процессах эндо-
метрия – безопасный путь сохранения репродуктивного здоровья //
Здоровье женщины. – 2006. – № 4. – С. 158-161.
10. Резниченко Г.И., Резниченко Н.Ю., Шишкина О.И.
Новые аспекты лечения гиперпластических процессов эндометрия //
Вісник Харківського національного університету ім.В.Н.Каразіна. –
2006. – № 720, вип.12. – С. 127-130.
11. Резниченко Г.И., Резниченко Н.Ю., Шишкина О.И.,
Спирина М.А., Белай И.М.
Перспективы применения бусерелина в лечении гиперпластических
процессов эндометрия // Збірник наукових праць Асоц. акушерів-
гінекологів України. – К., 2006. – С. 566-568.
12. Резніченко Г.І., Пащенко С.М., Потебня В.Ю.,
Резніченко Ю.Г., Кулікова О.В.
Особливості комбінованої терапії поєднання гіперпластичних процесів
ендометрію і дисгормональних захворювань молочної залози //
Здоровье женщины. – 2008. – № 2. – С. 28-30.
13. Резніченко Г.І., Резніченко Н.Ю., Пащенко С.М.
Клінічні та терапевтичні аспекти застосування бусереліну при
ендометріозі у жінок великого промислового міста // Здоровье жен-
щины. – 2007. – № 2. – С. 148-150.
14. Резніченко Н.Ю., Резніченко Ю.Г., Резніченко Г.І.
Охрана здоров'я дітей і жінок в Україні. Законодавство. Стан
здоров'я. Шляхи вдосконалення. – Запоріжжя: Просвіта, 2007. – 188 с.
15. Резніченко Г.І., Щербіна А.М., Шаповал О.С., Плотнікова В.М.,
Белай І.М.
Гормонозалежна патологія ендометрію: диференційовані підходи
лікування // Жіночий лікар. – 2011. – № 6. – С. 40-43.
16. Серова О.Ф.
Современные возможности медикаментозной терапии миомы
матки и эндометриоза // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 7. – С.11-15.
17. Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайрятыянец О.В., Унанян А.Л.,
Леваков С.А.
Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) // Акушер-
ство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 32-39.
18. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Могилевский Д.М.
Современные аспекты лечения лейомиомы матки в репродуктив-
ном возрасте // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 94-98.
19. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П.
Эндокринная гинекология (клинические очерки). – К., 2003. – 304 с.
20. Уварова Е.В.
Практические аспекты применения бусерелина // Вестник Россий-
ской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2000. – № 4. – С. 60-61.
21. Bell J.S.
Endometriosis. Will identifying risk factors enable an early diagnosis? //
Aust. Fam. Physician. – 2001. – Vol. 10-11. – № 79. – P. 649-653.
22. Lethaby A., Vollenhoven B., Sowter M.
Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or
myomectomy for uterine fibroids. The Cochrane Database of Systematic
Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD000547.
23. Wu J., Cheng Y.
Research on the relationship between estrogen receptor, progesterone
receptor, cell proliferation associated antigen in uterine leiomyoma and
nuclear body density of myoma, serum reproductive hormone concentrations //
Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chin. – 1995. – Vol. 30. – № 10. – P. 603-607. □