

Ведение пациенток с сочетанной патологией матки

Доброкачественные пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы – миома матки, генитальный эндометриоз, гиперплазия эндометрия – занимают ведущее место в структуре гинекологических заболеваний. В рамках симпозиума компании «Ипсен Фарма», состоявшегося 25 сентября 2014 г., были рассмотрены наиболее оптимальные подходы к лечению сочетанной патологии матки. На примере препарата Диферелин® обсуждались эффективность и безопасность агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в сравнении с гормональной терапией в лечении пациенток с миомой и эндометриозом.



Профессор
В.Е. Балан

По мнению руководителя консультативно-диагностического отделения Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, профессора Веры Ефимовны БАЛАН, сочетанные гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз и различные формы гиперплазии эндометрия) – это одновременно простая и сложная гинекологическая проблема. С одной стороны, достаточно легко принять решение об оперативном лечении. С другой стороны, необходимо определиться с возможной органосохраняющей тактикой хирургического вмешательства, учитывая репродуктивное здоровье пациентки в условиях отсутствия не только четких кли-

Клиническая практика лечения сочетанной патологии матки. Взгляд эндокринолога

нических рекомендаций, но и единой терминологии.

Миома матки и эндометриоз – наиболее распространенные гинекологические заболевания. Так, 80% женщин в возрасте 30–40 лет подвержены риску развития миомы матки, у 20–25% эта доброкачественная опухоль уже диагностирована. Эндометриозом страдает 5–10% женщин в общей популяции. У значительной части женщин (35–85%) обнаруживаются одновременно и миома матки, и эндометриоз. Следует отметить, что у 25% больных помимо миомы матки и эндометриоза наблюдаются также гиперпластические процессы эндометрия, обусловленные едиными патогенетическими механизмами, сходными факторами риска и широким распространением оперативных вмешательств. Среди общих патогенетических механизмов миомы матки и эндометриоза выделяют пролиферацию, антиапоптоз, проангиогенез, резистентность к прогестерону, резкую активацию провоспалительных факторов, продукцию факторов роста и рецепторов эпидермального и инсулиноподобного факторов роста. Профессор В.Е. Балан проанализировала группы препаратов, ко-

торые назначаются для лечения миомы матки и эндометриоза в клинической практике. Так, гестагены, показанные в лечении эндометриоза, демонстрируют меньшую эффективность в терапии миомы матки. Антипрогестагены (селективные модуляторы прогестероновых рецепторов) рекомендованы только при миоме матки, а антигонадотропные препараты (производные тестостерона), напротив, применяются только при эндометриозе. Что же касается комбинированных оральных контрацептивов, то они в настоящее время не относятся к препаратам первой линии для лечения данных патологий. Только агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) эффективны и при миоме, и при эндометриозе одновременно, что объясняется их механизмом действия (таблица).

Аналоги агонистов ГнРГ воздействуют на экстрацеллюлярный матрикс миомы, который играет важную роль в ее росте и регрессии. Кроме того, агонисты ГнРГ способствуют снижению экспрессии эпидермального и инсулиноподобного факторов роста, оказывая тем самым антипролиферативный эффект (в отношении и миомы, и эндометриоза).



Сателлитный симпозиум компании «Ипсен Фарма»

Патогенетические механизмы воздействия агонистов ГнРГ заключаются также в проапоптотическом действии в отношении очагов внутреннего и наружного эндометриоза, в подавлении микроскопических регенерационных зачатков миомы в миометрии, что в итоге приводит к снижению уровня рецидивов заболевания.

Очень важным является участие агонистов ГнРГ в реализации противовоспалительных механизмов¹. Этому способствует возникающее на фоне лечения агонистами ГнРГ состояние гипоэстрогении, снижение выработки ГнРГ, уменьшение локального ангиогенеза путем воздействия на фактор роста эндотелия сосудов и на основной фактор роста фибробластов, влияние агонистов ГнРГ на кровоток в сосудах малого таза, уменьшение воспалительного ответа.

Профессор В.Е. Балан акцентировала внимание участников симпозиума на эффектах препарата Диферелин® (трипторелин) – единственного аналога природного ГнРГ с наиболее близкой к натуральному ГнРГ структурой, полученного путем замещения глицина в положении 6 на D-триптофан².

Клинические испытания Диферелина показали, что этот препарат может с успехом применяться для лечения эндометриоза и миомы матки. Диферелин® (трипторелин) снижает концентрацию провоспалительного трансформирующего ростового фактора бета-1 у пациенток с эндометриозом, оказывая противо-

Таблица. Препараты для лечения миомы матки и эндометриоза*

Группы препаратов	Миома	Эндометриоз
Агонисты ГнРГ	+	+
Гестагены	+/-	+
Антипрогестагены (селективные модуляторы прогестероновых рецепторов)	+	-
Антигонадотропные (производные тестостерона)	-	+
Комбинированные оральные контрацептивы	-	-

* В соответствии с утвержденными инструкциями по медицинскому применению // www.grls.rosminzdrav.ru.

воспалительный эффект³. Кроме того, Диферелин® (трипторелин) демонстрирует антиангиогенный эффект, уменьшая концентрацию способствующего ангиогенезу фактора роста эндотелия сосудов у пациенток с миомой матки и эндометриозом³. Диферелин® (трипторелин) также значительно увеличивает долю апоптотических клеток миометрия у пациенток с симптомами миомы матки, проявляя проапоптотический эффект⁴.

Доказано, что на фоне применения Диферелина размеры миомы матки уменьшаются на 35% в течение трех месяцев, а размер эндометриодных очагов – на 50%^{5,6}. Диферелин® демонстрирует уменьшение интенсивности тазовой боли у пациенток с эндометриозом: через шесть месяцев терапии у порядка 85% пациенток с эндометриозом полностью отсутствовала тазовая боль⁷.

Как отметила профессор В.Е. Балан, опасения по поводу того, что после длительного приема агонистов ГнРГ у пациентки может истощиться овариальный резерв,

не обоснованы. Неблагоприятное влияние на овариальный резерв оказывают возраст больной, генетические и неблагоприятные экзогенные факторы, операции на яичниках, аутоиммунные заболевания. Длительное применение Диферелина подавляет гонадотропные функции аденогипофиза, что сопровождается снижением уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и стероидогенной активности яичников, вызывая стойкий, но полностью обратимый после прекращения действия препарата медикаментозно-кастрационный эффект. К тому же, по мнению докладчика, не стоит бояться применять терапию прикрытия (add-back therapy) для лечения больных сочетанной патологией матки, которая оказывает защитное действие и нивелирует симптомы псевдоменопаузы.

В настоящее время терапия Диферелином широко применяется в качестве предоперационной подготовки у больных с миомой матки и эндометриозом⁸. Между тем частота рецидивов после хи-

Гинекология

¹ Баркалина Н.В., Корнеева И.Е. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении эндометриоза // Проблемы репродукции. 2011. № 6. С. 82–86.

² Heys C.F. Triptorelin in the treatment of prostate cancer // Am. J. Cancer. 2005. Vol. 4. № 3. P. 169–183.

³ Kipker W., Schultze-Mosgau A., Diedrich K. et al. Paracrine changes in the peritoneal environment with endometriosis // Hum. Reprod. Update. 1998. Vol. 4. № 5. P. 719–723.

⁴ Kang J.L., Wang D.Y., Wang X.X. et al. Up-regulation of apoptosis by gonadotrophin-releasing hormone agonist in cultures of endometrial cells from women with symptomatic myomas // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 9. P. 2270–2275.

⁵ Волков Н.И., Камилова Д.П., Корнеева И.Е. Эффективность Диферелина при комбинированном лечении больных с бесплодием и миомой матки // Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 49–50.

⁶ Bergqvist A., Bergh T., Hogström L. et al. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis // Fertil. Steril. 1998. Vol. 69. № 4. P. 702–708.

⁷ Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л., Адамян Л.В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного рилизинг-гормона. Результаты российского открытого многоцентрового исследования // Проблемы репродукции. 2011. № 2. С. 50–62.

⁸ Леонов Б.В., Кулаков В.И., Корнеева И.Е. и др. Применение агониста гонадотропин-рилизинг-гормона Диферелина при бесплодии // Акушерство и гинекология. 2002. № 4. С. 65–68.

ругического лечения варьирует от 15–21% в первые два года до 50–55% спустя пять – семь лет, чаще всего заболевание рецидивирует при глубоком эндометриозе или в случае невозможности удалить все очаги. После удаления миоматозного узла тактика лечения зависит от репродуктивных планов женщины и периода ее жизни, но при этом следует помнить, что эндометриоз требует пожизненной терапии.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2014), для лечения женщин с эндометриозом в качестве эмпирической терапии предлагаются средства, способные обеспечить адекватный анальгетический эффект: комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены и агонисты ГнРГ⁹. Однако, по данным С. Шарпон и соавт., 95,1% женщин с гистологически подтвержденным глубоким инфильтративным эндометриозом

ранее принимали комбинированные оральные контрацептивы по поводу тяжелой дисменореи¹⁰. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод о том, что риск развития глубокого инфильтративного эндометриоза ассоциирован с использованием комбинированных оральных контрацептивов.

К препаратам, одобренным для лечения эндометриоза, помимо агонистов ГнРГ относится также диеногест. Согласно исследованиям, агонисты ГнРГ и диеногест обладают схожим профилем безопасности. Большинство пациенток выразили высокую удовлетворенность лечением как диеногестом, так и препаратом Диферелин® (трипторелин)¹¹.

Эндометриоз занимает одно из ведущих мест в структуре женских факторов бесплодия. Так, например, частота выявления эндометриоза при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20–50%. Более 30% пациенток, обращающихся в центры вспомо-

гательных репродуктивных технологий, имеют наружный генитальный эндометриоз. Метаанализ трех рандомизированных контролируемых исследований (n = 165) показал, что назначение агонистов ГнРГ с целью супрессии у женщин с эндометриозом (длинный протокол) перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий в течение трех – шести месяцев повышает шансы наступления клинической беременности более чем в четыре раза¹².

Результаты отечественного исследования продемонстрировали, что применение Диферелина 3,75 мг способствует наступлению беременности практически у каждой второй пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием⁸. Причем наиболее часто беременность наступала в первые шесть – восемь месяцев периода наблюдения.

Данными многочисленных исследований доказано, что использование Диферелина для предоперационной подготовки позволяет значительно оптимизировать лапароскопическую миомэктомию у пациенток с нарушением репродуктивной функции и добиться наступления беременности почти в каждом втором случае⁸.

В заключение профессор В.Е. Балан предложила схему лечения пациенток с эндометриозом и миомой матки в зависимости от репродуктивных планов женщины (рис. 1). Согласно предложенной схеме, все пациентки с сочетанной патологией матки, независимо от того, находятся ли они в репродуктивном возрасте, планируют ли беременность, переживают ли период перименопаузы, должны начинать лечение с приема агонистов ГнРГ.



Рис. 1. Выбор лечения в зависимости от репродуктивных планов

⁹ Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. № 3. P. 400–412.

¹⁰ Chapron C., Souza C., Borghese B. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. № 8. P. 2028–2035.

¹¹ Cosson M., Querleu D., Donnez J. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: result of a prospective multicenter randomized study // Fertil. Steril. 2002. Vol. 77. № 4. P. 684–692.

¹² Salam H.N., Garcia-Velasco J.A., Dias S. et al. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 25. № 1. CD004635.

Сателлитный симпозиум компании «Ипсен Фарма»

Применение агонистов ГнРГ. Мифы и реальность

Главный научный сотрудник НИЦ НИО женского здоровья Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова профессор Ирина Всеволодовна КУЗНЕЦОВА сфокусировала свое выступление на оценке эффективности и безопасности агонистов ГнРГ в лечении эндометриоза, а также на возможностях терапии прикрытия, нивелирующей неизбежные симптомы гипоэстрогении.

Агонисты ГнРГ отличаются разнонаправленным действием – центральным и периферическим. Эффект десенситизации гипофиза с последующей блокадой секреции гонадотропинов при использовании агонистов ГнРГ приводит к прекращению стероидогенеза в яичниках в течение всего времени применения препарата. В результате выключения функции яичников на фоне снижения фракций стероидных гормонов в короткие сроки наступает псевдоменопауза.

Агонисты ГнРГ, в том числе трипторелин, на тканевом уровне обладают антиэстрогенным потенциалом, что очень важно при эндометриозе, когда существует секреция эстрогенов в экстрагипофизарных очагах. Агонисты ГнРГ повышают апоптоз, активируют фибринолиз, подавляя воспаление и спайкообразование, препятствуя процессу ангиогенеза. Вероятно, все тканевые эффекты опосредуются через секрецию эстрогенов. Такое разнонаправленное, не толь-

ко центральное, но и местное тканевое действие агонистов ГнРГ позволяет говорить об их высокой эффективности¹³.

Известно, что пролиферация в нормальной эндометрии начинается при уровне эстрадиола порядка 40–50 пг/мл, для других органов данный показатель ниже. Так, для обеспечения гомеостаза достаточным уровнем эстрадиола является 20–30 пг/мл. Согласно гипотезе профессора R.L. Barbieri, существует терапевтическое окно по уровню эстрадиола в сыворотке крови (20–40 пг/мл), при котором рост эндометриоидных очагов не стимулируется^{14, 15}. Согласно данным исследований, уровень эстрадиола в плазме крови на фоне лечения Диферелином, в отличие от комбинированных оральных контрацептивов, приближен к терапевтическому окну с максимальным профилем безопасности^{16–19}. Патология эндометриоза неразрывно связана с формированием его главного симптома – тазовой боли. Клиническая эффективность Диферелина в лечении хронической тазовой боли была доказана в российском исследовании с участием 1000 пациенток. Согласно полученным данным, через шесть месяцев лечения Диферелином у более 84% пациенток как с верифицированным, так и с эмпирическим диагнозом полностью отсутствовала тазовая боль⁷.

В Кохрейновом обзоре 2007 г. были проанализированы результаты 41 клинического исследования



Профессор
И.В. Кузнецова

(n = 4935)²⁰. Метаанализ показал: агонисты ГнРГ высокоэффективны по сравнению с плацебо в купировании всех видов тазовой боли и в лечении хронической тазовой боли и могут применяться в качестве терапии в послеоперационном ведении больных. При планировании длительного (более шести месяцев) курса агонистов ГнРГ рекомендуется использование терапии прикрытия¹⁹.

Между тем обзор семи исследований, изучавших эффективность прогестинов в лечении эндометриоза, продемонстрировал неэффективность дидрогестерона в лечении эндометриоз-ассоциированной боли по сравнению с плацебо и наличие большого количества побочных эффектов андрогенного профиля на фоне применения гестринона.

Согласно исследованиям, эффективность аналогов ГнРГ (Диферелина) и диеногеста в купировании болевого синдрома сопоставима²¹. Однако агонисты ГнРГ демонстрируют более бы-

¹³ Кузнецова И.В. Роль ангиогенеза в патогенезе эндометриоза // Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 16–22.

¹⁴ Barbieri R.L. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis // Am. Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 166. № 2. P. 740–745.

¹⁵ Barbieri R.L. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment // J. Reprod. Med. 1998. Vol. 43. № 3. P. 287–292.

¹⁶ Laufer M.R., Sanfilippo J., Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2003. Vol. 16. № 3. P. 3–11.

¹⁷ Lüdicke F., Sullivan H., Spona J. et al. Dose finding in a low-dose 21-day combined oral contraceptive containing gestodene // Contraception. 2001. Vol. 64. № 1. P. 243–248.

¹⁸ Golan A. GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids // Hum. Reprod. 1996. Vol. 11. Suppl. 3. P. 33–41.

¹⁹ Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация, Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013 // www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/16.pdf.

²⁰ Brown J., Pan A., Hart R.J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 8. № 12. CD008475.

²¹ Australian public assessment report for dienogest. Submission No: PM-2009-00539-3-5. Australia: Australian government, 2010.



Рис. 2. Схема назначения терапии прикрытия

трое уменьшение интенсивности боли, особенно в первые три месяца терапии – именно в тот период, на который обычно и назначается эмпирическое лечение. Вот почему агонисты ГнРГ рекомендуются для эмпирического применения при умеренно тяжелой хронической тазовой боли у женщин с подозрением на эндометриоз. Далее обычно рекомендуется продление лечебного курса еще в течение трех месяцев с последующим переходом на долговременную терапию прогестинами или комбинированными оральными контрацептивами.

Преимущества агонистов ГнРГ как средства для первичного назначения пациенткам с тазовой болью несомненны, причем эффективность лечения зависит от его длительности (шесть месяцев). Однако врачи порой ограничивают продолжительность курсового лечения из страха возникновения побочных реакций, которые могут быть обусловлены значительным снижением уровня эстрогенов. Среди побочных гипоэстрогенных эффектов терапии агонистами ГнРГ отмечают приливы, потерю костного вещества и либидо, нарушение липидного профиля.

Согласно современному представлению о механизме приливов, наилучшим предиктором вазомоторных симптомов в периоде менопаузального перехода являются

не гормональные маркеры, а предшествующая история приливов и ночной потливости в репродуктивном периоде. Данные российского исследования продемонстрировали, что у 89% пациенток на фоне терапии Диферелином приливы отсутствовали⁷.

Применение агонистов ГнРГ ведет к обратной потере костной массы. Проводя лечение в группах риска развития остеопороза, следует учитывать эффект потери минеральной плотности костной ткани, который может наблюдаться и при применении прогестинов. По мнению профессора И.В. Кузнецовой, побочные эффекты, обусловленные гипоэстрогией, купируются терапией прикрытия, собственный алгоритм назначения которой она представила аудитории (рис. 2). В Северной Америке рекомендуется использование терапии прикрытия с первой инъекции агониста ГнРГ. Однако большинство женщин хорошо переносят лечение и не нуждаются в дополнительном назначении лекарственных средств. В этой связи препараты для купирования симптомов гипоэстрогении и предотвращения потери минеральной плотности костной ткани необходимо назначать в группах риска женщинам с исходной вегетативной дисфункцией или остеопенией или с отклонениями в липидном профиле. Терапия прикрытия назначается через одну-две недели после инъекции Диферелина с осмотром и опросом после каждой инъекции (собственные данные, патент 2012 г.).

Завершая выступление, профессор И.В. Кузнецова остановилась на протективных возможностях агонистов ГнРГ, приведя результаты исследований, подтверждающие, что агонисты гонадолиберина достоверно оказывают протективное действие на овариальный резерв, снижая риск преждевременной недостаточности яичников. «Мы можем не бояться того, что, назначая агонисты гонадолиберина, вводим женщину

в менопаузу. Напротив, если овариальный резерв есть, то агонисты гонадолиберина его сохраняют и не нарушат», – подчеркнула она в заключение.

Заключение

Агонисты ГнРГ, к которым относится Диферелин®, в настоящее время представляют собой одну из наиболее эффективных и хорошо изученных групп препаратов для лечения гиперпластических процессов репродуктивной системы, в том числе миомы матки и эндометриоза. Доказанные многочисленными исследованиями противовоспалительный, антиангиогенный, проапоптотический эффект Диферелина позволяет использовать препарат как на дооперационном этапе у пациенток с миомой матки и эндометриозом, так и для послеоперационного ведения больных, а также для лечения среднетяжелой и тяжелой тазовой боли. Представленные докладчиками данные свидетельствуют о том, что при применении Диферелина уменьшаются размеры миомы матки и эндометриоидных очагов, снижается выраженность тазовой боли при эндометриозе, наступление беременности отмечается у каждой второй пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Длительное применение Диферелина способствует подавлению гонадотропной функции аденогипофиза со снижением уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и стероидогенной активности яичников, вызывая стойкий, но полностью обратимый после прекращения действия препарата кастрационный эффект. Диферелин® обладает достоверным протективным воздействием на овариальный резерв. Все вышеперечисленное позволяет считать Диферелин® препаратом первой линии для лечения больных сочетанной патологией матки. ☺