

Использование агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов в терапии эндометриоза

М.В. АНТОНЕНКО, к. м. н. О.А. САПРЫКИНА

В статье отражены современные представления о патогенезе эндометриоза. Приведено патогенетическое обоснование использования препарата Бусерелин-лонг ФС, обеспечивающего влияние на механизмы развития эндометриоза, с целью фармакологической коррекции данной патологии.

Эндометриоз – полиэтиологическое заболевание, которое следует рассматривать как патологический процесс с хроническим, рецидивирующим течением. Известно, что эндометриоз формируется и развивается на фоне нарушенных иммунных, молекулярно-генетических и гормональных взаимоотношений в женском организме [1], однако патогенез данного заболевания до сих пор не до конца изучен [2].

Эндометриоз чаще всего развивается при дефиците прогестерона, на фоне относительной и/или абсолютной гиперэстрогении [3]. В этой связи патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников, то есть уменьшение секреции эстрадиола, приводящее к регрессу очагов эндометриоза [4]. Кроме того, целью лечения эндометриоза является удаление патологических очагов, купирование клинической симптоматики, восстановление репродуктивной функции [5].

Первые сообщения о выключении функции яичников были опубликованы в 1928 г., когда Н. Alberht использовал для лечения эндометриоза рентгеновское облучение. Однако большое число осложнений

не позволило внедрить этот метод. Широкое внедрение агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ) в клиническую практику для лечения большого числа гормоночувствительных заболеваний послужило поводом для дальнейшего изучения механизмов действия препаратов этой группы. Для лечения эндометриоза аГнРГ используются с начала 80-х гг. XX века [4, 6]. В настоящее время аГнРГ признаны препаратами первой линии при лечении тазовых болей, обусловленных эндометриозом [7]. Препараты данной группы отличаются выраженной молекулярной специфичностью и взаимодействуют с соответствующими рецепторами передней доли гипофиза.

Механизм действия аГнРГ связан с восстановлением нарушенных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе, возникающих у больных с миомой и эндометриозом, и заключается в следующем: после связывания аГнРГ с рецепторами на поверхности гонадотропных клеток происходит интенсивное высвобождение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и, опосредованно, увеличение синтеза эстрадиола в яичниках. Продолжительное, в течение не-

скольких часов, воздействие аГнРГ на гипофиз приводит к десенситизации клеток гипофиза и быстрому уменьшению интенсивности секреции и биосинтеза гонадотропинов, особенно ЛГ. В таком десенситизированном состоянии гонадотропные клетки могут оставаться до тех пор, пока продолжается непрерывное воздействие высоких доз агонистов ГнРГ на гипофиз [8].

Этот феномен называют «медикаментозная кастрация». Угнетение стероидогенеза, вызываемое агонистами ГнРГ, индуцирует атрофию самого эндометрия, эктопических эндометриальных желез и стромы. Блокада является обратимой, после отмены аГнРГ полностью восстанавливается чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции [9, 10].

Помимо гипофиза рецепторы к аГнРГ обнаружены в яичниках, эндометрии, раковых клетках злокачественных опухолей яичников и молочных желез и других тканях, что послужило поводом для широкого использования данной группы препаратов в лечении гормонозависимых заболеваний.

В заключении Международного консенсуса по лечению эндометриоза (Зальцбург, 2005) эксперты, основываясь на данных рандомизированных исследований, квалифицировали аГнРГ как более эффективную группу препаратов для подавления эндометриодных очагов, чем прогестины и оральные контрацептивы [6].

Бусерелин-лонг ФС (компания ЗАО «Ф-Синтез», Россия) – агонист ГнРГ, рекомендованный при всех видах гормонозависимых пролифератив-



ных процессов матки. Препарат обеспечивает стойкий терапевтический эффект при внутримышечном введении один раз в 28 дней в дозировке 3,75 мг. Возможно эндоназальное использование препарата Бусерелин ФСинтез (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) по 300 мкг 3–4 раза в сутки. Рекомендованная длительность лечения – до 6 месяцев. Необходимо отметить, что пролонгированные формы являются наиболее удобными для обеспечения длительного поступления препарата [11].

В препарате Бусерелин-лонг ФС активное вещество заключено в микросферы размерами от 30 до 150 и различным временем рассасывания, основу которых представляет биорастворимый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. Микросферы в виде водной суспензии вводятся глубоко внутримышечно. После инъекции пролонгированной формы препарата начинается постепенное высвобождение аГнРГ с поверхности микросфер, что в течение нескольких первых суток приводит к стимуляции синтеза гонадотропинов, а затем к десенситизации гипофиза и блокаде гипофизарно-гонадной оси. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биодеградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аГнРГ, длительно (до 28 дней) поддерживая необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови. Сам сополимер метаболизируется в организме до мономеров молочной и гликолевой кислот.

Бусерелин-лонг ФС рекомендован для терапии распространенных форм эндометриоза, при эндометриозе и бесплодии, при наличии клинической симптоматики и др. Терапия проводится в течение 6 месяцев (Бусерелин ФСинтез 900 мкг/сутки интраназально, возможно увеличение дозы до 1200 мкг/сутки или Бусерелин-лонг ФС 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней). В репродуктивном возрасте после отмены Бусерелина нормальный менструальный цикл восстанавливается через 2–3 месяца [12]. При комбинированной терапии эндометриоза на первом этапе проводится курс лечения

препаратом аГнРГ в течение 3 месяцев (по одной инсуффляции препаратом Бусерелин ФСинтез 150 мкг в каждый носовой ход 3–4 раза в день или одна суспензия Бусерелин-лонг 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней), затем выполняется хирургическое лечение, дальнейшая терапия аГнРГ продолжается в течение 3 менструальных циклов (в прежнем режиме) [13]. Альтернативный вариант – выполнение хирургического лечения на первом этапе, в дальнейшем – послеоперационная терапия препаратом аГнРГ в течение 6 месяцев (Бусерелин ФСинтез интраназально – в носовые ходы после их предварительного очищения – 2 полных нажатия помпы (0,3 мг) 3–4 раза в сутки через 6–8 часов или Бусерелин-лонг ФС внутримышечно 1 раз в 28 дней).

Предоперационная подготовка Бусерелином снижает интенсивность симптомов заболевания, уменьшает эндометриоидные очаги, облегчает проведение оперативного вмешательства.

Состояние медикаментозной псевдоменопаузы в сочетании с активацией апоптоза и блокированием ряда ростовых факторов в гетеротропных имплантатах при эндометриозе способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриоидных поражений примерно у 75–92% больных [10].

Необходимость гормонального лечения при эндометриозе яичников в пред- и послеоперационном периодах обусловлена высоким процентом рецидива заболевания даже после радикальной операции [4]. По мнению В.П. Баскакова и соавт., поскольку на данный момент нет метода, который бы обеспечил точную оценку радикальности хирургического удаления эндометриоидного образования во время операции, отсутствие рецидива не может быть гарантировано. Есть вероятность рецидива и при применении только медикаментозной терапии, что обусловлено ролью системных нарушений (изменение иммунитета, генетическая предрасположенность) в патогенезе эндометриоза яичников. При рассмотрении эндометриоза как

доброкачественной опухоли все случаи рецидивирования следует расценивать либо как не диагностированный ранее эндометриоз яичников, либо как неполное удаление эндометриоидной ткани из яичника.

Появление в клинической практике аГнРГ позволило сохранить репродуктивную функцию у больных эндометриозом, отказаться от выполнения радикальных операций, улучшить результаты консервативной терапии.

Несмотря на описанные выше преимущества аГнРГ, широкое применение этой группы препаратов ограничено развитием эстрогендефицитных симптомов. Выраженность побочных эффектов, в частности снижение минеральной плотности костной ткани, накладывает определенные ограничения на продолжительность лечения. С целью уменьшения тяжести сопутствующих явлений при приеме аГнРГ рекомендуют назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Обоснованием данного подхода служит гипотеза пороговой концентрации эстрогенов, согласно которой концентрация эстрогенов в пределах определенного диапазона может частично предотвращать снижение минеральной плотности костной ткани при длительном лечении аГнРГ и в то же время не оказывать стимулирующего действия на рост эндометриоидных имплантатов. ЗГТ рекомендуется проводить с началом курса лечения аГнРГ не менее 6 месяцев [14].

Гормональная терапия эндометриоза многообразна и сложна, требует индивидуального подхода с учетом возраста, соматического статуса и характера выявленных нарушений. Наряду с хирургическим вмешательством медикаментозная терапия имеет важное значение в лечении этой социально значимой патологии. Уточнение патогенетических аспектов развития заболевания позволяет внедрять новые методы терапии. Дальнейшее изучение этиологических и патогенетических особенностей эндометриоза позволит разработать новые консервативные методы его лечения [15].