

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БУСЕРЕЛИНА

В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

(сборник статей №2)

ФАРМ-СИНТЕЗ

**МОСКВА
2003**

Оглавление:

1. Преимущество бусерелина в терапии миомы матки (А.Л.Тихомиров, Д.М.Лубнин).....	4
2. Алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки. (А.Л.Тихомиров и соавт.).....	8
3. Применение бусерелина в комплексной реабилитации больных эндометриозом. (В.И.Коновалов и соавт.).....	14
4. Терапия гирсутизма у больных синдромом поликистозных яичников: сравнение эффективности диане-35 и бусерелина в сочетании с мерсилоном. (Е.И.Манухина, И.Б.Манухин, М.А.Геворкян, Э.Г.Раджабова).....	18
5. Значение бусерелина в лечении кризовой формы предменструального синдрома (ПМС) (Л.В.Ткаченко и соавт.).....	23
6. Использование бусерелина в лечении сочетанных гиперпластических процессов репродуктивной системы женщин. (Т.И.Бутрова, Н.В.Акинфиева, Ж.В.Черевышник).....	24
7. Оценка эффективности новой схемы применения бусерелина для лечения больных миомой матки (А.Л. Тихомиров Д.М. Лубнин).....	29

Преимущество Бусерелина в терапии миомы матки.

А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин

Открытие в начале прошлого века системы взаимодействия гипоталамуса, гипофиза и яичников положило начало современным представлениям об этиологии и патогенезе подавляющего большинства гинекологических заболеваний. Вследствие дальнейшего изучения этой системы стало очевидным, что для коррекции целого ряда гинекологических патологий необходима возможность экзогенного введения различных гормонов, определяющих функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС).

Как известно, основным веществом, регулирующим ГГЯС, является ГнРГ, в связи с чем, когда в начале 80-х годов прошедшего столетия удалось синтезировать его химический аналог, многими врачами этот факт был расценен как одно из революционных свершений в медицине.

Во многом это было связано с тем, что в этиологии таких гинекологических заболеваний, как миома матки и эндометриоз ведущее место отводилось, так называемой, “дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы” и “относительной или абсолютной гиперэстрогемии с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла”. Таким образом, появление лекарственной возможности “корректировать” работу ГГЯС и устранять избыток эстрогенов позволяло рассматривать аналоги ГнРГ как истинно этиотропное и патогенетическое средство.

Как известно, механизм действия агонистов ГнРГ (ГнРГа) заключается в следующем: после связывания ГнРГ с рецепторами на поверхности гонадотропных клеток происходит интенсивное высвобождение ЛГ и ФСГ. Вместе с тем продолжительное воздействие ГнРГа на гипофиз в течение нескольких часов приводит к утрате чувствительности гонадотропных клеток и быстрому уменьшению интенсивности секреции и биосинтеза гонадотропинов, особенно ЛГ. В этом состоянии гонадотропные клетки могут оставаться до тех пор, пока продолжается непрерывное воздействие высоких доз агониста на гипофиз.

Все эти события приводят к прогрессивному падению концентрации эстрогенов до уровня, наблюдаемого в менопаузе. Уровни тестостерона, андростендиона и пролактина снижаются параллельно уменьшению концентрации ЛГ. После отмены препарата в крови постепенно начинается подъем концентрации ФСГ и эстрадиола, однако уровень ЛГ остается подавленным еще в течение 4 недель.

Аналоги гонадотропин-релизинг гормона способные вызвать обратимое гипогонадотропное/гипогонадное состояние давно используются с целью лечения лейомиомы матки. Множество исследований показали, что ГнРГа терапия может уменьшить размер и привести к сморщиванию миомы. Было выдвинуто предположение, что уменьшение размеров миомы связано с гипогонадным состоянием, вызванным ГнРГ агонистами. Однако, различные миоматозные узлы в одной матке имеют различную чувствительность к терапии ГнРГа. Таким образом, уменьшение размеров миомы вызвано не только гипоэстрогенным состоянием, но и другими дополнительными факторами.

Одним из альтернативных механизмов действия ГнРГа может быть прямой эффект ГнРГа на клетки лейомиомы.

Как было показано, что мРНК рецептора ГнРГ, как и самого ГнРГ транскрибируются как в нормальном миометрии так и ткани лейомиомы [1]. Выращивание в культуре эксплантов нормального миометрия и лейомиомы выявило, что экспланты нормального миометрия растут в виде “холмов и равнин” (hills and valleys), в то время как экспланты лейомиомы образуют шаровидные агрегаты (ball-like). Анализ *in vitro* показал, что ГнРГа могут вызывать значительные морфологические изменения в структуре шаровидных агрегатов лейомиомы, но в тоже время не оказывают никакого воздействия на экспланты нормального миометрия. При оценке характера воздействия ГнРГа на экспрессию продуктов генов, ассоциированных с G1 фазой клеточного цикла, таких как циклин D1, циклин E, p33cdk2 и p34cdk4, было выявлено, что ГнРГа оказывают дозозависимый двухфазный эффект на экспрессию циклина E и p33cdk2 в культуре ткани из лейомиомы.

С помощью ФИТЦ меченных ГнРГ было показано, что ГнРГ непосредственно связывается с цитоплазматической мембраной гладко-мышечных клеток миометрия и миомы, взаимодействуя

со своим специфичным рецептором.

ГнРГ гипоталамического происхождения довольно быстро разрушается в гипофизе и присутствует в довольно низкой концентрации в периферическом кровотоке. Поэтому, мало вероятно, что гипоталамус является основным источником ГнРГ, воздействующим на рост лейомиомы в матке. Таким образом, наличие в миометрии и в миоме как мРНК рецептора ГнРГ так и мРНК ГнРГ позволяет предполагать, что ГнРГ или ГнРГ-подобные пептиды вовлечены в аутокринную и/или паракринную регуляцию пролиферации миометрия и лейомиомы *in vivo*.

Как уже было отмечено выше, ГнРГ ингибирует дозозависимо пролиферацию клеток миомы *in vitro*, однако, они не оказывали ни какого эффекта на пролиферацию клеток миометрия. Подобное различие в чувствительности можно объяснить результатами исследования продуктов генов ассоциированных с фазой G1 цикла, которые показали, что эти продукты экспрессировались в наименьшем количестве в случае, когда ткань обрабатывалась максимальной концентрацией ГнРГа. Особенно ингибировался циклин E, который является ключевым компонентом сложной группы протеинов, экспрессирующихся в фазу G1 клеточного цикла, запуская клеточный цикл через действие ассоциированных с ним киназ, таких как p33cdk2.

Зависимый от дозы двухфазный эффект ГнРГа на циклин E и p33cdk2 предполагает, что ГнРГа может как стимулировать, так и ингибировать рост лейомиомы, в зависимости от концентрации ГнРГа. Другими словами, малое количество ГнРГа способно стимулировать экспрессию генов, ассоциированных с фазой G1, посредством взаимодействия с мембранными рецепторами. Однако, высокие содержания ГнРГа в культуре может привести к оккупации рецепторов, на клетках лейомиомы и привести к десенситизации рецептора, что в свою очередь приведет к уменьшению экспрессии циклина E и p33cdk2. С другой стороны, не понятно, почему ГнРГа не оказывает эффекта на экспрессию генов ассоциированных с фазой G1 в миометрии. Есть только предположение, что клетки нормального миометрия имеют небольшой или вообще не имеют аффинитета к ГнРГ.

Таким образом, гладкомышечные клетки, культивированные из миометрия лейомиомы экспрессируют мРНК ГнРГ рецептора и ГнРГ. Их обработка ГнРГа приводит к морфологическим изменениям в шаровидных агрегатах, полученных при выращивании *in vitro* экспланта лейомиомы, а также к изменениям в экспрессии генов, ассоциированных с фазой G1 клеточного цикла. В миометрии эти изменения отсутствуют. Эти результаты предполагают, что ГнРГа может воздействовать на клетки лейомиомы через свои мембранные рецепторы, что приводит к уменьшению экспрессии генов циклина E и p33cdk2.

ГнРГ-агонисты также оказывают существенный эффект на экстрацеллюлярный матрикс миомы, который играет важную роль в ее росте и регрессии. Ремоделирование ткани, включающее перестройку экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) регулируется совместным действием матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИММП). Так, в частности, было показано, что лейомиома экспрессирует мРНК как ММП так и ТИММП и их экспрессия обратно пропорционально изменяется во время роста миомы и во время регрессии, индуцированной ГнРГ агонистами [2].

С помощью количественной ПЦР методики было выявлено, что во время секреторной фазы менструального цикла лейомиома и миометрий содержат наибольшее количество мРНК ММП и ТИММП по сравнению с пролиферативной фазой, при этом в лейомиоме наблюдается наименьшее количество мРНК ММП-1, -2 и -3.

Обработка ГнРГ агонистами приводит к общему уменьшению экспрессии мРНК ММП и ТИММП как в миометрии так и в лейомиоме, но в лейомиоме в значительной степени уменьшается ТИММП-1 и увеличивается содержание ММП по сравнению с исходным уровнем.

Иммуногистохимически, ММП-1, -2, -3 и -9, а также ТИММП-1 и ТИММП-2 расположены в гладко-мышечных клетках как лейомиомы так и миометрия, стенках артериол и в фибробластах соединительной ткани, причем увеличение интенсивности окрашивания к ММП и уменьшение - к ТИММП отмечается в миомах, подвергшихся воздействию ГнРГа. Это предполагает, что экспрессия ММП и ТИММП в лейомиоме и миометрии регулируется гормонами. Обусловленная ГнРГа регрессия миомы сопровождается увеличением экспрессии ММП с сопутствующим уменьшением экспрессии ТИММП-1, что может обеспечивать благоприятную среду для деградации ЭЦМ.

В результате исследования эффекта ГнРГ терапии на миому матки не обнаруживаются значительных различий в гистологической картине миоматозных узлов леченных и не леченных больных, в то время как иммуногистохимические исследования выявляют значительное снижение клеточного пролиферативного индекса (на 85%) [3]. Так же отмечается значительное уменьшение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона.

Индекс метки ингибитора апоптоза bcl-2, не имеет значительных различий среди леченных и не леченных групп больных. Таким образом, терапия ГнРГ-агонистами приводит к значительному снижению количества клеток, в клеточном цикле.

Эффект консервативной терапии миомы может оказаться не достаточным при наличии у больной больших миоматозных узлов. В таких случаях избежать хирургического вмешательства невозможно, тем не менее применение ГнРГ-агонистов у оперированных больных также значительно улучшает конечные результаты лечения. Однако, длительность операции значительно возрастает у тех женщин, у которых миоматозный узел после терапии ГнРГ-агонистами приобретал выраженную гиповаскуляризованность, в следствие значительного размягчением ткани миомы, что усложняло выделение такого узла из матки.

Помимо всех выше перечисленных достоинств, агонисты ГнРГ имеют ряд недостатков, одним из которых является высокая стоимость лечения. В настоящий момент на отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий спектр различных форм ГнРГа, выпускающихся зарубежными производителями, что обуславливает их высокую стоимость, недоступную подавляющему большинству пациенток. Это приводит к проведению неоправданно большого числа хирургических вмешательств, что никак не улучшает здоровье женщин.

Тем не менее, сравнительно недавно отечественным предприятием ЗАО "Фарм-Синтез" стал выпускаться препарат Бусерелин, являющийся агонистом ГнРГ не уступающий по своим качествам западным аналогам. Помимо приемлемой стоимости, Бусерелин представляет собой удобный для применения назальный спрей, позволяющий более точно контролировать дозу вводимого препарата и прерывать лечение в случае необходимости, что положительным образом отличает его от большинства форм агонистов ГнРГ, выпускающихся зарубежными фирмами.

Проведенные нами в течении последних 2-х лет клинические исследования Бусерелина у 32 пациенток в возрасте от 45 до 51 года показали высокую эффективность этого препарата в отношении регрессии миоматозных узлов.

Первоначальный размер матки женщин, включенных в исследование, не превышал 10 недель беременности. В среднем за 6 месяцев терапии Бусерелином размеры матки уменьшились до 5-6 недель, а миоматозные узлы уменьшились на 30-80%. Подобный разброс в результатах лечения объясняется гетерогенностью миоматозных узлов, что вероятно обуславливает их различную чувствительность к препарату.

После окончания терапии у 19 больных (59,4%) наступила менопауза; 13 больных после окончания терапии Бусерелином были переведены на поддерживающую терапию микродозированными оральными контрацептивами. Согласно нашему опыту, применение других агонистов ГнРГ у сходной группы больных дает аналогичные результаты при существенном различии в стоимости лечения.

Важно также отметить, что Бусерелин, в отличии от других аналогов ГнРГ в меньшей степени подавляет функцию яичников, что позволяет отдавать ему предпочтение при выборе терапии у женщин в пременопаузальном периоде. Это связано с тем, что в этом возрасте имеет место физиологическое снижение функции яичников, и Бусерелин, в свою очередь не усугубляет симптоматику, ассоциированную с гиповаскуляризованностью.

Таким образом, Бусерелин является эффективным препаратом для консервативного лечения миомы матки, олицетворяющий в себе оптимальное соотношение цена-качество. Появление Бусерелина сделало медикаментозную терапию миомы матки более доступной для пациенток в нашей стране и избавило их от необходимости неоправданного хирургического вмешательства.

Список литературы

1. Kobayashi Y, Zhai YL, Inuma M, Horiuchi A, Nikaïdo T, Fujii S. Effects of a GnRh analogue on human smooth muscle cells cultured from normal myometrial and from uterine leiomyoma tissues. *Mol Hum Reprod* 1997 Feb 3:2 91 - 9
2. Q Dou, RW Tarnuzzer, RS Williams, GS Schultz, N Chegini Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in leiomyomata: a mechanism for gonadotrophin releasing hormone agonist-induced tumour regression *Mol Hum Reprod* 3:11 1997 Nov
3. Vu K, Greenspan DL, Wu TC, Zacur HA, Kurman RJ Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas *Hum Pathol* 1998 Apr 29:4 359-63

Алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки.

А.Л.Тихомиров, Ч.Г.Олейник, Д.М. Лубнин, Е.В. Залеева
Кафедра акушерства и гинекологии ФПДО МГМСУ

Миома матки (ММ) — моноклональный, гормоночувствительный пролиферат (образование), состоящий из фенотипически изменённых гладкомышечных клеток миометрия. По данным многих клинико-патологических исследований, частота этого заболевания в популяции составляет 77%. В литературе есть данные, свидетельствующие о том, что у большинства женщин старше 35 лет ММ может быть обнаружена при условии их пристального обследования. В последние годы многие исследователи отмечают тенденцию к омолаживанию заболевания, выявляя ММ у 20-летних больных и даже у 15-летних девушек.

Увеличение заболеваемости ММ может быть обусловлено совершенствованием диагностики, широким распространением «агрессивных» акушерских и гинекологических вмешательств, а также эпидемией инфекций передаваемых половым путём (ИППП), приводящих к различным воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ).

К одной из проблем в гинекологии, где особо остро обнаруживается отсутствие единого общепризнанного мнения, относится вопрос о лечении ММ. К сожалению, несмотря на значительный прогресс в исследовании этого заболевания, многочисленные гипотезы, объясняющие её возникновение и течение, бесспорные достижения лекарственной, в основном гормональной терапии ММ, приходится констатировать, что хирургический метод лечения большей части этого контингента больных остаётся ведущим.

ММ продолжает оставаться наиболее частой причиной операций в гинекологии, составляя до 80% плановых хирургических вмешательств. Данная нозологическая форма - основа, побуждающая хирургов у 8-9 из 10 женщин делать радикальные операции на матке, даже если больные находятся в детородном возрасте.

90% гистерэктомий производят женщинам репродуктивного возраста, а средний возраст проведения гистерэктомии - 40-41 год. В ряде стран мира операции по поводу ММ - основа коммерциализации медицины, а от такого «лакомого куска» умелые хирурги вряд ли когда-либо откажутся.

Хирургия матки при миоме — один из наиболее широко и подробно освещённых в литературе разделов оперативной гинекологии, интерес, к которому не ослабевают до сих пор. Внедрение в последние 10-15 лет в гинекологическую практику эндовидеохирургии, стало одним из «стимуляторов» сверхрадикализма хирургов, широко удаляющих матку вместе с придатками при малосимптомных миомах небольших размеров. Приводимые авторами результаты экспериментальных работ и данные клинических наблюдений над пациентками, перенесшими операцию удаления матки, часто противоречивы. Радикальная операция устраняет симптомы, связанные с ММ, но не решает репродуктивные проблемы, делая женщину необратимо бесплодной.

В таких случаях, кроме хирургической, женщина подвергается и психологической травме. Прекращение менструаций, неспособность в дальнейшем к деторождению, угнетающе действуют на психику, наталкивая её на мысль о собственной неполноценности. Лишившись матки, женщина может потерять современные представления о качестве жизни, что тяжелее самой болезни. Как известно, в организме нет лишних органов, и матка - не исключение. Во-первых, она мишень для различных гормонов. Значит, её удаление приводит к сложным эндокринным перестройкам, что может повлечь за собой развитие нейровегетативных расстройств и новообразований. Во-вторых, помимо эндокринных нарушений, хирургической травмы и наркоза женщина подвергается психологической травме. В-третьих, существуют исследования, доказывающие важную роль матки, как источника медиаторов, участвующих в свёртывании крови. Происходит изменение функций отдельных органов или систем, и большинство исследователей склонны видеть в этом патогенез расстройств климактерического характера.

Пересмотр этиологии и патогенеза ММ, а также отказ от существовавшей ранее установки на

онкологическую настороженность, позволили заменить хирургическое лечение (или значительно уменьшить его объём) патогенетической терапией (при условии ранней диагностики) и привели к появлению тенденции к комплексному консервативному ведению этого контингента гинекологических больных. Это сочетание ранней оперативной (с принципами минимизации хирургической травмы) и химической (адъювантная терапия) миомэктомии (МЭ) при раннем выявлении заболевания (В.И.Кулаков,1997).

Принципы консервативной терапии ММ основаны на концепции о гормонозависимом характере этого заболевания и использовании средств, задерживающих её развитие и рост. Консервативное лечение предусматривает воздействие на различные звенья патогенеза ММ с целью торможения роста и усиления процессов атрофии в узлах миомы. Цель консервативной терапии - в уменьшение тяжести клинических симптомов и/или размера миомы. В результате такого лечения у многих больных наблюдаются стабилизация и уменьшение размеров опухоли, менструальной кровопотери и болевого синдрома.

Исторический опыт показывает, что с периодичностью раз в 10-15 лет появляется новая волна в обсуждении и переоценке проблем консервативного лечения больных ММ. Чаще всего это возникает либо в связи с появлением новых взглядов на этиологию и патогенез данного заболевания, либо в связи с разработкой новых, а также усовершенствованием уже имеющихся средств консервативной терапии ММ.

В настоящее время чётко определилась возможность использования различных методов консервативно-медикаментозной терапии этого заболевания. Тактика лечения зависит от размеров узлов, локализации, возраста женщины, симптомов, репродуктивных планов, благосостояния пациентки и предпочтения к выбору того или иного вида лечения.

Базовые препараты, применяемые в качестве консервативной терапии ММ - агонисты ГнРГ, в частности, препарат Бусерелин, наиболее широко применяемый в клинической практике. Этот препарат может наполовину уменьшить размер ММ и купировать такие симптомы, как меноррагия и боли в области малого таза. Кроме того, он угнетает маточный кровоток и повышает уровень гемоглобина и гематокрит.

Следует отметить, что после лечения Бусерелином количество эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в миоматозных узлах не изменяется. Препарат не влияет на апоптоз в ММ. Уменьшение размеров ММ при лечении Бусерелином обусловлено снижением циркуляции половых гормонов, а не изменениями в стероидных рецепторах.

Огромную роль играет терапия этим препаратом, предшествующая консервативной миомэктомии (МЭ). Введение Бусерелина накануне МЭ в течение 2-3 мес., обеспечивает коррекцию анемии в предоперационном периоде с одновременным контролем сопутствующей меноррагии, повышает показатель резистентности маточных артерий и уменьшает интенсивность артериального кровотока в матке.

Эти изменения способствуют снижению кровопотери во время консервативной МЭ по сравнению с нелечеными женщинами при сопоставимых размерах матки. Назначение Бусерелина в течение 3-4 мес. в послеоперационном периоде приводит к улучшению результатов операции и может дать дополнительные преимущества, сохраняя состояние гипоэстрогении, поскольку предотвращает венозные кровотечения и образование гематом и/или спаек, уничтожает сохранившиеся очаги и уменьшает частоту послеоперационных рецидивов.

Агонисты ГнРГ (в частности бусерелин) используются в качестве консервативной терапии ММ в течении 6 месяцев. Приём их далее нецелесообразен в связи с появлением побочных действий. Правда, если женщина в репродуктивном периоде, через 3-12 месяцев после окончания курса этой терапии размеры ММ увеличиваются. Возникает проблема - что делать, чтобы стабилизировать достигнутый эффект, как исключить рецидивы увеличения размеров ММ и как проводить их профилактику?

В связи с этим после окончания терапии агонистами ГнРГ (как монотерапия либо в сочетании с консервативной МЭ) должен последовать реабилитационный этап, включающий 2 направления.

Если больная заинтересована в беременности, ей предоставляется возможность забеременеть либо самопроизвольно, либо путём стимуляции суперовуляции в рамках программы ЭКО и ПЭ.

Если заинтересованности в беременности нет, реабилитационный этап должен включать препараты, направленные на стабилизацию достигнутого эффекта и профилактику рецидива роста размеров ММ. С этой целью, основываясь на последних данных этиологии и патогенеза ММ, данных литературы о возможном протективном эффекте комбинированных оральных контрацептивов (КОК) относительно риска развития миомы матки (приём ОК снижает риск развития этого заболевания в течение 5 лет на 17%, в течение 10 лет на 31%), наличие на рынке микродозированных КОК, содержащих высокоселективные гестагены, обладающие способностью блокировать рецепторы прогестерона и этиологические «пусковые» факторы развития ММ, целесообразно включить микродозированные КОК в алгоритм комплексной консервативной терапии женщин с ММ в качестве реабилитационного этапа.

Кроме того, при использовании КОК у подавляющего большинства больных удаётся нормализовать клинические проявления осложнённого течения ММ (нормализация менструального цикла, снижение объёма кровопотери, проведение профилактики гиперпластических процессов эндометрия, снятие синдрома предменструального напряжения, освобождение от неприятных и болевых ощущений во время менструации). При приёме КОК женщинами климактерического и пременопаузального возраста часть из них удаётся довести до менопаузы, а у более молодых женщин снизить или полностью снять тягостные симптомы заболевания на сравнительно длительное время.

Таким образом, учитывая размеры узлов ММ и их расположение, алгоритм комплексного консервативного лечения этого заболевания можно представить так. Если изначально максимальные размеры узлов больше 3,0 см, имеется нарушение функции смежных органов, привычное невынашивание беременности, этим пациенткам после полного клинического обследования (с учётом противопоказаний), рекомендуется преимущественно органосохраняющее оперативное лечение с возможной минимизацией хирургической травмы, поддержанное современной антибактериальной терапией, с предоперационным (2-3 мес.) и послеоперационным (3-4 мес.) базовым лечением агонистами ГнРГ. Основная задача такой операции - восстановление нормальной анатомии матки с целью сохранения и/или восстановления менструальной и детородной функции. Затем в обязательном порядке должен последовать реабилитационный период лечения (в зависимости от репродуктивных планов), включающий либо планирование беременности, либо приём микродозированных КОК (по схеме), под регулярным контролем каждые 3 месяца данных липидо- и коагулограммы, общего состояния пациентов, и результатов УЗИ органов малого таза. Учитывая общее протективное действие микродозированных КОК, их минимальное системное влияние, для длительной профилактики рецидива роста узлов ММ их можно применять (в зависимости от репродуктивных планов) либо до планируемой беременности, либо до менопаузы.

Если максимальные размеры узлов ММ колеблются от 2,0 до 3,0 см, на I этапе больные принимают бусерелин (по схеме), в течение 6 месяцев. Построенные регрессионные зависимости показывают, что при таких исходных размерах (при отсутствии других триггерных факторов) в результате 6 месяцев лечения максимальные размеры узлов становятся меньше 2 см. При достижении максимальных размеров узлов меньше 2 см следует переходить ко II реабилитационному этапу лечения.

Если изначально максимальные размеры узлов ММ меньше 2 см, а также отсутствуют клинические симптомы этого заболевания, можно сразу приступить ко II этапу лечения по тому же принципу.

Представленный алгоритм комплексного консервативного лечения больных ММ позволит снизить количество радикальных операций по поводу этого заболевания, а также повысить уровень эффективности консервативного лечения больных ММ.

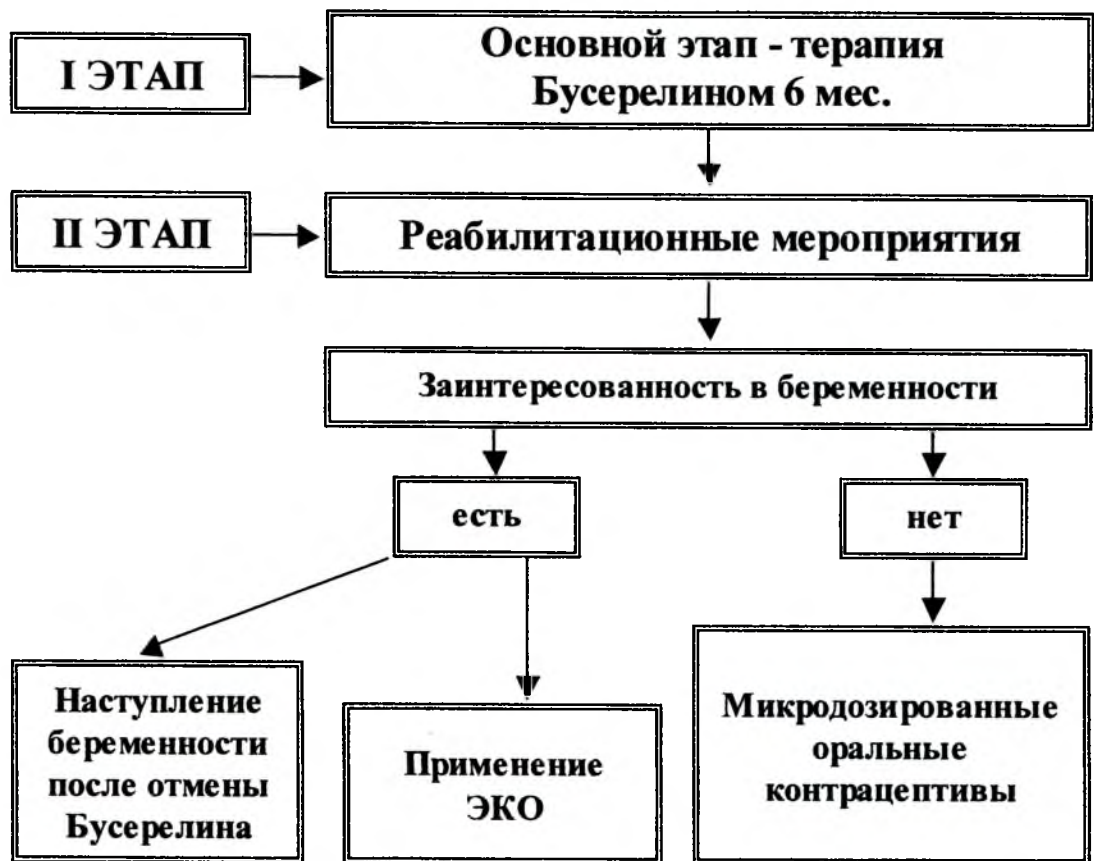
КОМПЛЕКС ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

(размер узлов свыше 3,0 см у пациенток репродуктивного периода)



КОМПЛЕКС ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

(размер узлов от 2,0 до 3,0 см)



Список литературы:

- 1) Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и лечения миомы матки. Дисс.докт. мед. наук. М. 1998, с.203.
- 2) Шилова М.Н. Агонисты гонадотропин — рилизинг гормона в комплексном лечении больных при сочетании бесплодия и миомы матки. Дисс.канд. мед. наук. М, 1997, 126.
- 3) Эдвардс Р.Г., Биард Г., Фермейден Я.П.В. Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. М. 1997, с.165.
- 4) Augensen Kare. Uterine myoma in 15-year-old girl. Acta Obstet. Gynec. Scand. 1981, 60(6), 591.
- 5) Barbieri R.L. Reduction in the size of a uterine leiomyoma following discontinuation of an estrogen-progestin contraceptive. Gynecol-Obstet-Invest. 1997, 43(4), 276-7.
- 6) Benagiano G., Morini A., Primero F. Fibroids: overview of current and future treatment options. Brit. J. Obstet. Gynecol. 1992, 99(7), 18-22.
- 7) Broekmans F.J. GnRH agonists and uterine leiomyomas. Hum. Reprod. 1996, 11(3), 3-25.
- 8) Chiaffarino F., Parazzini F., Carlo La Vecchia, Ricci E., and Crosignani P.G. Oral Contraceptive Use and Benign Gynecologic Conditions. Contraception 1998, 57, 11-8.
- 9) Friedman A.J. Treatment of uterine myomas with GnRH agonists. Sem. Reprod. Endocrinol. 1993, 11, 154-61.

- 10) Healy D.L., Vollenhoven B.J. The role of GnRH agonists in the treatment of uterine fibroids. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 1992, 99(7), 23-6.
- 11) Maheux R. Gonadotrophin releasing hormones agonists (GnRH-as): an alternative to surgery? *Obstet. Gynecol. Survey.* 1989, 44, 319-25.
- 12) Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm-Res.* 1989, 32, 1125-33.
- 13) Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil-Steril.* 1998, 70(3), 432-9.
- 14) Murphy N.J., Wallace D.L. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist therapy for reduction of leiomyoma volume. *Gynecol. Oncol.* 1993, 49(2), 266-7.
- 15) Nowak R.A. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. *Bailliere's-Best-Pract-Res-Clin-Obstet-Gynecol.* 1999, 13(2), 223-38.
- 16) Parrazzini F., Negri E., La-Vecchia C., Fedele L., Rabaiotti M. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet-Gynecol.* 1992, 79(3), 430-3.
- 17) Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P., Bull D, Yeates D., Casagrande J.T. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br-Med-J-(Clin-Res-Ed).* 1986, 9, 293, 359-62.
- 18) Shaw R.W. Mechanism of action of GnRH agonists in the treatment of uterine fibroids. *Advances in Reproductive Endocrinology.* 1992, 4, 113-22.

Применение БУСЕРЕЛИНА в комплексной реабилитации больных эндометриозом

В.И. Коновалов, Е.Ю. Орлов А.А. Шакмаков, Т.В. Янчук
Уральская государственная медицинская академия
(ректор - академик РАЕН А.П. Ястребов), г. Екатеринбург
Кафедра акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета

В связи с неблагоприятными социально-экономическими и экологическими условиями, в последние годы отмечается рост частоты и тяжести эндометриоза.

Синтетические аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) являются одним из эффективных средств комплексного лечения эндометриоза и успешно применяются в современной клинической практике. Преимущество этой группы препаратов перед другими видами медикаментозной терапии этого заболевания - их более высокая эффективность и безопасность. Этим качествам соответствует отечественный препарат бусерелин, находящий широкое применение в практическом здравоохранении с 1998 года.

Цель исследования - изучение эффективности бусерелина при проведении комплексной терапии эндометриоза до, во время, в послеоперационном периоде и для подготовки к ЭКО.

Под наблюдением находились 371 больная в возрасте 20-40 лет с впервые установленным генитальным эндометриозом. В процессе диагностики и лечения этого заболевания определяли количество половых стероидов, а также получали показания УЗИ органов малого таза, данные исследования онкомаркера СА-125, маммографии, гистеро- и лапароскопии и др. Для оценки опорно-двигательного аппарата назначены рентгенография и денситометрия. Исследования проводились до, во время лечения и через 2 года после его окончания.

Был разработан 4-х этапный комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий.

- I этап (предоперационная подготовка) - интраназально 0,2% р-р бусерелина ацетата (ЗАО «Фарм-Синтез») по 0,9-1,2 мг/день в течение 2 месяцев.
- II этап - хирургическое удаление эндометриоидных очагов лапароскопическим доступом.
- III этап - противорецидивное лечение бусерелином 3-4 месяца с последующей терапией дюфастоном на протяжении 6 месяцев.
- IV этап - мероприятия по профилактике преждевременной инволюции репродуктивной системы:
 - а) женщинам, желающим иметь детей - прекоцепционная подготовка;
 - б) при склерозированных маточных трубах - ЭКО и в качестве подготовки — бусерелин по 1,2 мг/ в день (по длинному протоколу);
 - с) при незаинтересованности в беременности - ЗГТ.

Проведение таких комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий позволило устранить болевой синдром у 92,2 % больных. Менструальный цикл восстановился у 75% пациенток, у 32,5% беременность наступила самопроизвольно, у 9,8% - с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Выраженность расстройств функции смежных органов уменьшилась: кишечника — на 25,4%, мочевыводящих путей на - 56,3%. Психоэмоциональные расстройства купировались у 62,6%, а обменно-эндокринные нарушения - у 50 % больных. Это позволило улучшить общее состояние и качество жизни у 94,3% женщин.

При объективном и инструментальных методах исследования у всех пациенток с эндометриозом отмечена положительная динамика в состоянии внутренних половых органов, что проявлялось отсутствием у большинства (у 93,8%) обследованных за счет полной ликвидации эндометриоза яичников и уменьшения частоты ретенционных кист — на 94%, мелкокистозной

Результаты реабилитации больных эндометриозом

Клинические проявления	До лечения	Через 2 года после лечения
	(%)	
Болевой синдром:		
- альгоменорея	59,6	5,7
- диспареуния	35,6	7,8
- боль в области таза, не связанная с менструацией и половым актом	9,4	4,0
Состояние менструальной функции:		
- полименорея	18	1
- гиперменорея	40	4
- метрорагия	1	0,3
- меноррагия	27	7
- гипоменорея	6	12
- нормальный менструальный цикл	8	75
Нарушения генеративной функции	100	В 32,3% наступила беременность
Расстройства функции соседних органов:		
- со стороны ЖКТ (всего)	16,9	12,7
- со стороны мочевыводящей системы (всего)	8,6	3,8
Степень тяжести общего состояния (частота нейро-вегетативного, психоземotionalного и обменно-эндокринного симптомокомплексов):		
- удовлетворительное состояние	55	94
- легкая степень тяжести	43	6
- средняя степень тяжести	2	0
Характер менструального цикла:		
- отсутствие менструации	-	16
- ановуляторный цикл	43	14
- овуляторный цикл	57	70
Величина онкомаркеров СА-125 в ЕД/мл	50,3	13,6

дегенерации - на 79,2% и склерокистоza яичников -на 78,65, снижением выраженности патологических изменений матки и эндометрия - на 39,3% в результате исчезновения признаков миомы матки (у 60,9%), аденомиоза (у 17,4%), железисто-кистозной гиперплазии эндометрия и полипов эндометрия (у всех больных), эндометриоза шейки матки (100%), ретроцервикального эндометриоза (100%).

Через 2 года после лечения бусерелином в реабилитационном периоде, отмечена достаточная эстрогенная насыщенность у 72,8% женщин

Уровень СА-125 у женщин, получавших лечение, резко снизился и через 2 года оказался в 3.7 раза меньше, чем до лечения, то есть был в пределах нормы.

Наряду с этим, отмечалась положительная динамика в состоянии молочных желез, и к окончанию лечения у 60,4% женщин отсутствовали патологические изменения. Признаки фиброзно-кистозной мастопатии - у 62.2%, диффузной и очаговой - у 36,9% и у 70,7% больных соответственно. Кроме того, у половины пациенток произошло полное излечение фиброаденом и кист молочных желез (МЖ). По результатам цитологического исследования пунктата из очаговых образований МЖ, было отмечено существенное (в 6,1 раза) снижение пролиферативной активности эпителия.

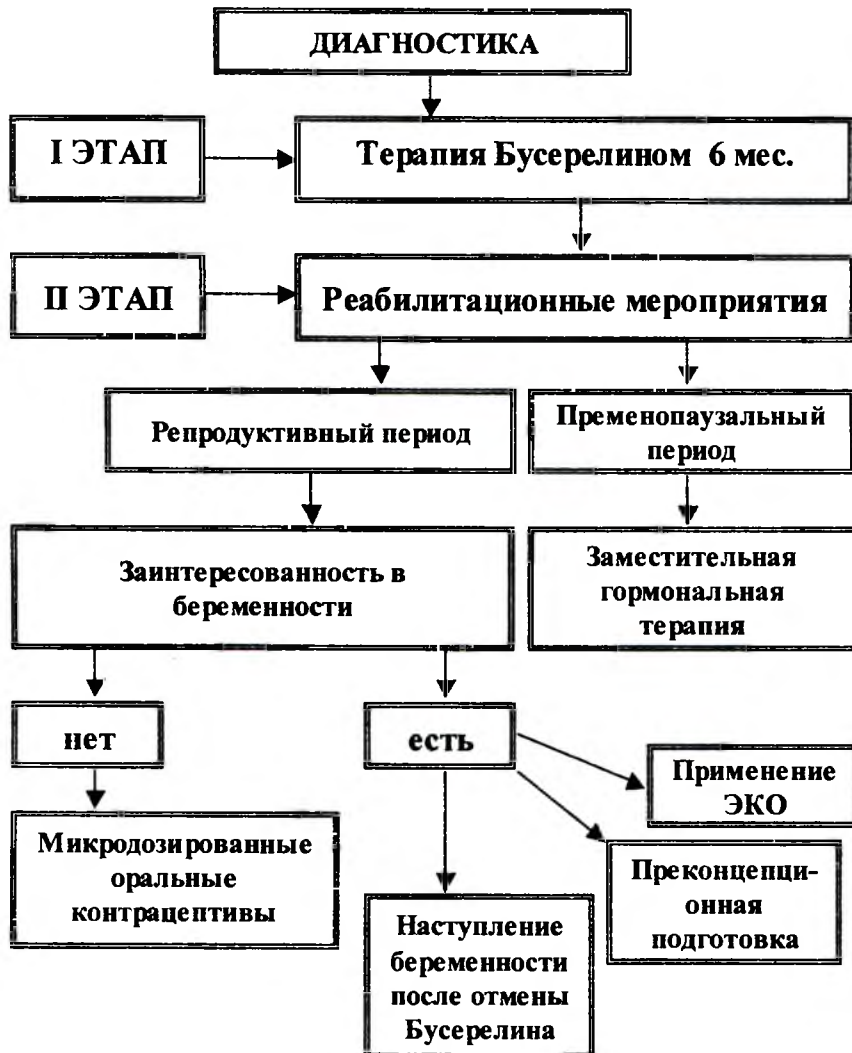
В связи с коротким курсом или интервальным режимом лечения бусерелином не обнаружено рентгенологических признаков остеопороза по Krausey, а при проведении денситометрии не выявлено остеопении.

Положительные свойства бусерелина:

- * возможность быстрого прекращения приема препарата и восстановления менструальной функции;
- * отсутствие андрогенного эффекта;
- * отсутствие анаболического эффекта;
- * быстрая нормализация функции яичников и эндометрия после отмены препарата, что позволяет использовать бусерелин в лечении бесплодия и во вспомогательных репродуктивных технологиях (ЭКО).

Таким образом, применение бусерелина в рамках 4-х этапного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий у больных эндометриозом репродуктивного возраста позволяет достичь оптимальных результатов: исчезновение всех клинических проявлений эндометриоза, улучшение общего состояния и качества жизни пациенток, поддержание гормонального гомеостаза на возрастном уровне, профилактика преждевременной инволюции репродуктивной системы и преждевременного старения женщины.

КОМПЛЕКС ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ I-II СТАДИИ



КОМПЛЕКС ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ III-IV СТАДИИ



Терапия гирсутизма у больных синдромом поликистозных яичников: сравнение эффективности Диане-35 и Бусерелина в сочетании с Мерсилоном.

Е.И. Манухина, И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Э.Г. Раджабова.
Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета с курсом ФПДО
МГМСУ, Москва

Представлены результаты сравнительного изучения эффективности лечения гирсутизма у 30 больных синдромом поликистозных яичников препаратом диане-35 и бусерелином в сочетании с препаратом мерсилон. Определяли клинические и эндокринно-метаболические изменения через 6 и 12 мес. лечения. Результаты исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности использованных методов лечения гирсутизма в отношении, как в клинических, так и биохимических проявлениях гиперандрогении. У пациенток с инсулинорезистентностью длительное применение диане-35 оказывает отрицательное действие на метаболизм глюкозы в отличие от терапии бусерелином в сочетании с мерсилоном.

Ключевые слова: гирсутизм, СПКЯ, антиандрогены, гиперандрогения, инсулинорезистентность.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) одна из наиболее частых причин яичниковой гиперандрогении, клинически манифестирующей избыточным ростом волос, угревой сыпью, себореей и реже алопецией. Помимо избыточной продукции тестостерона (Т) в яичниках при СПКЯ имеются и другие источники гиперандрогении. Известно, что большинство больных СПКЯ независимо от массы тела развивается инсулинорезистентность [4]. Следствием инсулинорезистентности является гиперинсулинемия. Показано, что инсулин усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках, подавляет синтез половых стероидов, связывающих глобулины (ПССГ) в печени, повышая в крови концентрацию биологически активного свободного Т [2, 4]. У больных с избыточной массой тела жировая ткань становится еще одним источником синтеза Т, количество которого положительно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ). Кроме того, гирсутизм является следствием не только повышенной продукции андрогенов в яичниках, но и гиперреакцией тканей-мишеней [1]. Биологический эффект андрогенов на уровне периферических тканей зависит от метаболизма Т в дигидротестостерон (ДГТ), диффузии свободных фракций через клеточную мембрану и от конечного взаимодействия внутриклеточных рецепторов с андрогенами. Фермент 5 α -редуктаза ответственен за метаболизм Т в ДГТ на уровне периферических тканей-мишеней [1,5]. Гиперактивность 5 α -редуктазы обуславливает клинические проявления гиперандрогении, а не абсолютные концентрации Т в крови, поэтому степень выраженности гирсутизма не коррелирует с уровнем андрогенов в крови. Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что при лечении гирсутизма у больных СПКЯ желательнее воздействовать на все механизмы гиперандрогении, что не всегда возможно на фоне монотерапии. Наиболее популярные препараты для лечения андрогено-зависимых проявлений воздействуют на отдельные механизмы, способствующие росту волос: уменьшение концентрации андрогенов за счет их синтеза в яичниках и/или надпочечниках или блокада рецепторов андрогенов на уровне тканей-мишеней. Ципротеронацетат является производным 17 α -гидроксипрогестерона, оказывает антигонадотропное и антиандрогенное действие на уровне периферических тканей. Ципротеронацетат снижает конверсию Т в ДГТ путем подавления активности фермента 5- α редуктазы [5]. Широкое клиническое применение получила комбинированная терапия ципротеронацетатом и этинил эстрадиолом (диане-35). Эстрогенный компонент препарата оказывает потенцирующий антиандрогенный и антигонадотропный эффекты. Положительные результаты лечения гирсутизма диане-35 представлены многими исследователями [3,5,7]. Однако, некоторые пациентки с СПКЯ из-за прибавки массы тела отказываются от лечения диане-35. Кроме того, имеются данные об отрицательном действии препарата на метаболизм глюкозы, что усугубляет гиперинсулинемию у инсулинорезистентных больных, а, следовательно, и гиперандрогению [9]. Исследования по изучению эффективности

а-ГнРГ и их сочетания с низкодозированными контрацептивами в лечении гирсутизма у больных СПКЯ немногочисленны [6].

Целью исследования явилось сравнение эффективности диане-35 и а-ГнРГ — бусерелина в сочетании с низкодозированным оральным контрацептивом мерсилоном в лечении гирсутизма у больных СПКЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ Обследованы 30 пациенток в возрасте 18 — 32 лет (средний возраст $25,3 \pm 1,2$ лет) с СПКЯ. Диагноз СПКЯ установлен на основании данных клинического, гормонального и эхографического исследований. Степень выраженности избыточного роста волос рассчитывали по шкале Ферримана-Галлея. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза производилось при помощи аппарата Combison с использованием трансвагинального и трансабдоминального датчиков с частотой 5 и 7 МГц. Радиоиммунологические исследования гормонов крови проводились РИА наборами Immunotech (Чехия) в биохимической лаборатории Онкологического научного центра РАМН. Определяли уровень ЛГ, ФСГ, Т, инсулина. Нарушение метаболизма глюкозы тестировалось с помощью глюкозотолерантного теста (ГТТ), при котором определяли концентрацию инсулина и глюкозы натощак и после приема 75-100 гр. глюкозы перорально каждые 30 минут в течение 2 часов. Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом экспресс-анализа на портативном глюкометре «One Touch» тест — полосками Lifescan (фирма «Johnson and Johnson», США).

Терапию диане-35 по общепринятой схеме проводили 11 пациенткам с нормальной и 5 — с избыточной массой тела в течение 18 месяцев. На фоне приема диане-35 у 8 женщин в первые 1-2 месяца отмечалась головная боль, тошнота, масталгия, однако отмены препарата не потребовалось. Из-за прибавки массы тела 2 пациентки отказались от лечения. 14 больным ожирением на фоне комплексной метаболической терапии, направленной на нормализацию массы тела, назначали а-ГнРГ — бусерелин 0,2% эндоназально по 0,9 мг в сутки в течение 6 месяцев в сочетании с мерсилоном, прием которого продолжали после прекращения введения бусерелина до 12 месяцев и более. В течение первых 2 месяцев у 3 женщин наблюдались ациклические мажущие кровянистые выделения, что не потребовало отмены препаратов. Других побочных эффектов на фоне проводимого лечения не отмечали.

Контрольное исследование гормонов крови, УЗИ, расчет гирсутного числа выполняли через 6 и 12 мес. лечения. При анализе результатов исследования использовали коэффициент Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациенток нарушение менструального цикла отмечалось с пубертатного периода — по типу олигоменореи — у 21 и вторичной аменореи — у 9 больных. Избыточный рост волос также отмечался с пубертатного периода, гирсутное число в среднем составило $23,8 \pm 3,5$. Ожирение также в периоде менархе наблюдали у 19 пациенток при среднем ИМТ $31,2 \pm 1,1$, из них у 15 — по мужскому типу при соотношении объем талии/объем бедер $> 0,85$; у остальных 11 пациенток масса тела была нормальной при ИМТ $22,1 \pm 0,9$.

При трансвагинальной эхографии у всех обследованных больных СПКЯ выявили увеличение объема яичников в среднем до $21,3 \pm 0,8$ см³ за счет гиперэхогенной стромы; множество анэхогенных фолликулов диаметром от 4 до 8 мм, расположенных диффузно ($n=11$) или периферически ($n=19$) по отношению к строме. Эти признаки соответствуют общепринятым эхографическим критериям диагностики поликистозных яичников.

Исходные и контрольные данные гормонального исследования представлены в таблице. При проведении ГТТ, гиперинсулинемия выявлена у 4 (36,4%) из 11 пациенток с нормальной массой тела и у 15 (71,4%) из 21 больной ожирением. Полученные результаты эндокринологических и метаболических исследований согласуются с данными других авторов [2,4].

Контрольные исследования выявили достоверное уменьшение концентраций ЛГ и общего Т, гирсутного числа на фоне терапии диане-35 через 6 и 12 мес. (см.таблицу). Достоверных изменений в концентрации базального и стимулированного глюкозой инсулина не выявлено. Но, прослеживается тенденция к повышению уровня стимулированного глюкозой инсулина через 12

мес. лечения. Эстроген-гестагенные препараты издавна используются в лечении больных СПКЯ. По результатам многочисленных исследований показан их антигонадотропный эффект, в результате которого снижается ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках [3,9]. Кроме того, антиандрогенный эффект диане-35 потенцируется за счет ципротеронацетата, блокирующего рецепторы к Т на уровне волосяного фолликула. В результате действия препарата снижается не только концентрация Т, но и его периферическое действие. Поскольку большинство больных СПКЯ инсулинорезистентны, а наиболее распространенной терапией у них является применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), многочисленные исследования были посвящены влиянию эстроген-гестагенных препаратов на метаболизм глюкозы, при этом отрицательных эффектов не выявлено [2,7]. Однако, в последние годы показано, что ципротеронацетат способствует нарушению толерантности к глюкозе, причем в дозозависимой корреляции [9]. В связи с этими данными комбинированная терапия гирсутизма диане-35 и андрокуром (ципротеронацетата) нецелесообразна, поскольку может усугублять инсулинорезистентность, механизмы которой при СПКЯ до конца не известны. Результаты контрольного ГГТ выявили достоверное увеличение концентраций стимулированного глюкозой инсулина через 12 мес. терапии диане-35 только у инсулинорезистентных больных ожирением: $24,3 \pm 1,9$ и $29,7 \pm 0,5$ мМЕ/л соответственно до и через 12 мес. лечения. Степень инсулинорезистентности у больных СПКЯ с избыточной массой тела более выраженная, поскольку при любом ожирении имеется нарушение толерантности к глюкозе. У инсулинорезистентных пациенток с нормальной массой тела отрицательного действия диане-35 на метаболизм глюкозы не выявлено.

Применение а-ГнРГ у больных СПКЯ изучено многими авторами и основано на торможении синтеза ЛГ и, косвенно, андрогенов в яичниках. После отмены препарата восстанавливается функция гипоталамо-гипофизано-яичниковой системы и овуляция. Подобная терапия особенно показана пациенткам с ожирением, у которых эстроген-гестагенные препараты способствуют прибавке массы тела и усугубляют инсулинорезистентность, что показано результатами настоящего и других исследований [9]. Длительно назначать а-ГнРГ нежелательно из-за побочных антиэстрогенных эффектов, в частности снижения минеральной плотности костной ткани после 6 мес. лечения. Поэтому в качестве препаратов, как для потенцирования антиандрогенного эффекта, так и для профилактики антиэстрогенного действия а-ГнРГ, применяются низкодозированные оральные контрацептивы, к которым относится использованный нами мерсилон. Контрольные исследования выявили достоверное снижение концентраций ЛГ и общего Т через 6 и 12 мес. лечения при сравнении с исходными данными, причем более значительное через 6 мес., что является результатом выраженного антигонадотропного действия бусерелина. Кроме того, на фоне комплексной метаболической терапии у пациенток с ожирением отмечено снижение ИМТ в среднем до $27,1 \pm 1,3$. В результате уменьшается не только внегонадный синтез Т, но и повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, что тестировано достоверным снижением концентраций базального и стимулированного глюкозой инсулина (см. таблицу). Через 6 мес. комбинированной терапии отмечено достоверное уменьшение гирсутного числа, поэтому бусерелин был отменен. На фоне продолжения приема мерсилона через 12 мес. гирсутное число уменьшилось еще на $4,2 \pm 0,3$ (см. таблицу). Мерсилон не воздействует непосредственно на периферические рецепторы, но за счет эстрогенного компонента дает антиандрогенный и слабый антигонадотропный эффекты и незначительно, но повышает синтез ПССГ [9]. Поэтому начинать лечение гирсутизма низкодозированными КОК нежелательно. Наиболее оптимально сочетание их с а-ГнРГ — бусерелином первые 6 мес. лечения, после достижения эффекта пациенткам рекомендовали прием только мерсилона.

Полученные нами данные соответствуют результатам многочисленных исследований, свидетельствующих о положительном эффекте лечения гирсутизма (от 15 до 75 %) ципротеронацетатом [2,3,5]. Однако, у больных СПКЯ и ожирением эстроген-гестагенные препараты, в частности диане-35, усугубляют имеющиеся метаболические нарушения. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной терапии бусерелином и мерсилоном у таких пациенток.

Антиандрогенный эффект исследованных методов лечения гирсутизма клинически проявлялся не раньше, чем через 6 месяцев, что обусловлено физиологией роста волос на андрогензависимых

областях тела, и усиливался соответственно длительности лечения. Эндокринологические изменения, тестированные через 6 мес. терапии в дальнейшем практически не прогрессировали. Тогда как нарушение толерантности к глюкозе имело тенденцию к ухудшению у инсулинрезистентных больных СПКЯ, принимавших диане-35.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности лечения гирсутизма у больных СПКЯ препаратом диане-35 и сочетанием бусерелина с мерсилоном. Оба метода лечения способствовали достоверному уменьшению гирсутного числа в результате снижения ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках и периферической блокаде рецепторов. У пациенток с СПКЯ и нормальной массой тела препаратом выбора является диане-35. Установленный факт влияния данного препарата на метаболизм глюкозы у инсулинрезистентных больных СПКЯ нуждается в дальнейшем исследовании. У пациенток с ожирением эстроген-гестагенные препараты способствуют прибавке массы тела, поэтому альтернативным эффективным лечением гирсутизма является сочетание бусерелина с мерсилоном на фоне коррекции метаболических нарушений.

Таблица

Клинические и гормональные изменения на фоне лечения гирсутизма у больных СПКЯ.

Показатель	диане-35			бусерелин + мерсилон – 6 мес далее только мерсилон		
	исходно	Срок лечения		Исходно	Срок лечения	
		6 мес.	12 мес.		6 мес.	12 мес.
ЛГ, мМЕ/л	17,4±1,2	9,1±0,8*	8,4±1,2*	16,2±1,1	5,9±0,3*	8,7±0,9*
ФСГ, мМЕ/л	5,1±1,1	4,8±1,4	4,7±0,9	5,3±0,8	4,1±0,6	5,1±1,4
Т, Нмоль/л	3,4±0,7	2,2±0,3*	1,9±0,1*	3,5±1,1	1,9±0,3*	2,1±0,6*
Гирсутное число	25,3±3,6	19,8±2,9*	12,6±1,8**	26,5±2,1	20,1±1,7*	13,1±1,5**
Инсулин [#] , мМЕ/л (натощак)	9,4±0,3	9,1±1,9	11,3±2,4	11,9±2,1	9,1±0,7	8,9±0,6
Инсулин [#] , мМЕ/л (стимулированный)	22,6±2,1	24,1±2,5	26,3±1,7	24,9±2,1	19,4±1,1*	18,1±0,3*

Примечание:

- * - достоверное отличие по сравнению с исходными значениями;
- ** - достоверное отличие по сравнению как с исходными значениями, так и через 6 мес. лечения;
- # - значения даны для инсулинрезистентных пациенток независимо от массы тела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовиченко О.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза (обзор литературы). // Проблемы репродукции.- 1999. - № 3. - С. 6-16.
2. Bachmann G.A. Polycystic ovary syndrome: Metabolic challenges and new treatment opinions. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1998. - Vol. 179. - № 6. - P. S87-89.
3. Barnes R.B. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. // Baillieres Clin. Obstet. Gynecol. - 1997. - № 2. - P. 369-396.
4. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. // Endocrinol. Rev. - 1997. - Vol. 6. - P. 774-800.
5. Fruzzetti F., Bersi C., Parrini D., Ricci C., Genazzini A.R. Treatment of hirsutism: comparisons between antiandrogens with central and peripheral effects. // Fert. and Steril.- 1999. - V.71. - N.3.- P. 445-451.
6. Heiner J.S., Greendale G.A., Kawakami A.K., Misher L.M., Young D., Judd H.L. Comparison of gonadotrophin-releasing hormone agonist and a low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. // J Clin Endocrinol Metab.- 1995. - Vol. 80. - P. -3412-18.
7. Legro S. Polycystic ovary syndrome: Current and future treatment paradigms. // Suppl. Am. J. Obstet. Gynecol. - 1998. - Vol. 179. - № 6. - P. S101-108.
8. Nader S., Riad-Gabriel M.G., Saad M.F. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentration in hyperandrogenic women. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1997. - Vol. 82. - P. 3074-3077.
9. Prelevic G.M. Symptomatic treatment of acne and hirsutism. // In Polycystic ovary syndrom Ed. By Homberg R. London. - 2001. - P. 110-11

Значение БУСЕРЕЛИНА в лечении кризовой формы предменструального синдрома (ПМС).

Ткаченко Л.В., Рыбак В.А., Иванова Л.Б., Курушина О. В.
Волгоградская медицинская академия, Волгоград, Россия

Цель: изучение эффективности Бусерелина при кризовой форме ПМС.

Методы: обследованы 7 пациенток с кризовой формой ПМС, средний возраст которых составил $33 \pm 2,5$ года.

Продолжительность заболевания — $4,5 \pm 0,3$ года. Нейрофизиологическое исследование выявило дисфункцию верхнестволовых и дизэнцефальных образований, резко усугубляющуюся на 20-24 дни менструального цикла. На фоне криза отмечалось снижение влияний восходящих систем мозга, усиление процессов внутренней синхронизации в полосе \pm — ритма, увеличение количества эпилептиформной активности.

По данным кардиоинтервалографии выявлен гиперсимпатический исходный вегетативный тонус, причем у одной женщины вегетативная реактивность была нормальной, а у 6-гиперсимпатикотонической, что свидетельствует о перенапряжении регулирующих центров вегетативной нервной системы. Выявленные нарушения в антиоксидантной системе проявлялись усилением ПОЛ во вторую половину менструального цикла — в 1,5 раза; а во время криза — в 3 раза. Полученные данные свидетельствуют о выраженных нейровегетативных и метаболических нарушениях при данных формах ПМС. С целью лечения был применен Бусерелин, выпускаемый фирмой ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия) в виде эндоназального спрея, в дозе 900 мкг/сутки в течение 4-5 месяцев.

Результаты: через 1-2 месяца от начала лечения у пациенток полностью исчезли симпатоадреналовые кризы. Позитивные изменения выявлялись и в восстановлении центральной и вегетативной регуляции.

Вывод: Бусерелин явился высокоэффективным препаратом для лечения тяжелых форм ПМС.

Использование БУСЕРЕЛИНА в лечении сочетанных гиперпластических процессов репродуктивной системы женщин

Т. И. Бугрова, Н.В. Акинфиева, Ж.В. Черевик

Государственный институт повышения квалификации Федерального управления Медико-биологических и экстремальных проблем МЗ РФ. Кафедра акушерства и гинекологии.

Терапия гиперпластических процессов репродуктивной системы женщин остается одной из актуальных проблем в гинекологической практике.

Гиперпластические процессы репродуктивной системы женщин детородного возраста на начальном этапе их развития могут протекать без выраженной симптоматики, а нарушение менструального цикла нередко является первым симптомом развития этого состояния. Известно, что частота аномальных кровотечений при сочетанных гиперпластических процессах матки составляет 62%. Гиперпластические процессы в эндометрии сочетаются с миомой и эндометриозом матки в 25,4% случаев, с пролиферативными изменениями в молочной железе — в 60-80%, с морфофункциональными изменениями в яичниках - в 30 — 37% [4, 7,11,12].

Развитие гиперпластического процесса следует рассматривать, как системный патологический процесс у женщин репродуктивного возраста, проявляющийся последовательным и множественным поражением органов-мишеней под воздействием различных факторов.

В проведенном исследовании сочетанная патология гиперпластического характера в эндометрии, миометрии, яичниках и молочной железе выявлена почти у каждой второй женщины (69,9%).

Известно, что среди факторов развития пролиферативных процессов в репродуктивной системе ведущая роль принадлежит гиперэстрогении. В последние десятилетия наиболее эффективным и безопасным средством терапии гиперпластических процессов являются агонисты ГнРГ, которые блокируя гипоталамо-гипофизарно-овариальную ось, снижают экскрецию эстрогенов.

Цель исследования - изучить эффективность применения нового отечественного агнРГ - бусерелина для лечения сочетанных гиперпластических процессов репродуктивной системы у женщин, а также изучение проявлений побочных эффектов при лечении этим препаратом.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 292 женщины, 192 из которых были в репродуктивном возрасте, 100 — в пременопаузальном. Патология репродуктивных органов была представлена следующими нозологическими формами:

- эндометриоз,
- миома матки,
- гиперплазия эндометрия,
- дисплазия молочной железы — фиброзно-кистозная мастопатия,
- нарушение функции яичников (ретенционные кисты, СПКЯ) с нарушением менструального цикла.

Кроме того, выделена группа женщин с сочетанной патологией репродуктивных органов невоспалительного генеза.

Результаты исследования. Всем женщинам проводилось комплексное обследование и лечение с учетом соматической патологии. Обследование больных проводилось до лечения, в период его проведения и по его окончании. Оно включало не только определение клинического анализа крови и мочи, но и биохимические параметры крови, гемостазиограмму, глюкозу крови, а по показаниям - определялась толерантность к глюкозе, липиды крови, а также серологическое исследование урогенитальной инфекции (ВПГ, ЦМГВ, хламидии). Скрининговым методом оценки состояния репродуктивной системы являлось УЗ-исследование.

В комплекс обследования были включены ЭКГ, ЭЭЦ, рентгенограмма черепа и турецкого седла.

Обязательным элементом обследования больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями матки являлось изучение состояния молочных желез. В проведенном исследовании установлена высокая частота мастопатии у женщин с гиперпластическими процессами (79,8%).

Таблица 1

Структура патологии репродуктивной системы у наблюдаемых женщин и эффект применения бусерелина

Класс болезней	Всего обследовано n = 292	Эффект лечения				Побочные эффекты			
		полный		частичный		множественные		единичные	
		Абс. число	n	%	n	%	n	%	n
Лейомиома матки (до 10 нед. берем.)	52	32	61,5	20	38,5	2	3,8	4	8,0
Эндометриоз I-III степени распротр.	82	70	85,0	12	15,0	2	2,4	7	8,5
Невоспалительные болезни яичника (ретенционные кисты яичника) с нарушением менстр.цикла	75	75	100,0	-	-	1	1,3	5	6,7
Невоспалительные болезни матки (ЖГЭ)	83	83	100,0	-	-	2	2,4	4	4,8
Сочетанная патология матки (гиперплазия эндометрия, миома матки, эндометриоз)	204	127	62,3	77	37,8	18	8,8	19	9,3
XIV. Дисплазия молочных желез	233	170	73,2	63	26,8	23	9,8	21	9

Наиболее распространенной формой заболевания молочных желез была фиброзно-кистозная мастопатия. Для подтверждения диагноза 233 больным с данной патологией проводилась маммография.

С целью диагностики патологических состояний матки использовался широкий спектр инструментальных методов исследования: кольпоскопия, раздельное диагностическое выскабливание, гистероскопия.

Расширенная кольпоскопия проводилась всем обследуемым женщинам. Выявлялись доклинические симптомы воспаления, изменение покровного эпителия шейки матки (эктопия, йоднегативная зона, лейкоплакия и др.) В данном исследовании у 47,3% женщин репродуктивного возраста была диагностирована патология шейки матки (йоднегативная зона, лейкоплакия, эктопия). При этом лазерная коагуляция шейки матки после прицельной биопсии проведена в 45% случаев. В качестве скрининг-теста проводилось цитологическое исследование мазков-отпечатков шейки матки и эпителия цервикального канала, кроме того, 275 больным проведено раздельное диагностическое выскабливание и гистероскопия. Полученный соскоб эндометрия направлялся на морфологическое исследование. По результатам гистологического исследования эндометрия, у 68,4% женщин репродуктивного возраста отмечалось несоответствие в описании морфологического исследования и фазой менструального цикла, свидетельствующее о дисфункции яичников и преобладании пролиферативных процессов, что является следствием относительной гиперэстрогении.

Практически у каждой второй больной (150 женщин) гистологически верифицирован диагноз хронического эндометрита, что было отмечено лейкоцитарной инфильтрацией в эндометрии. Дополнительным исследованием в этих случаях являлось бактериоскопическое исследование эндометрия. Во всех случаях бактериоскопически был подтвержден диагноз хронического эндометрита.

Определение гормонов в плазме крови было проведено всем обследуемым женщинам: 192 - репродуктивного возраста и 75 - пременопаузального. Исследовались эстрогены, прогестерон, гонадотропные гормоны, андрогены яичникового и надпочечникового происхождения, а также, тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин, тироксин.

Несмотря на выраженные изменения овариально-менструального цикла (ановуляция, гиперменструальный и гипоменструальный синдромы), подтвержденные тестами функциональной диагностики, в гормонограмме выраженных изменений не было обнаружено. Соотношения стероидных гормонов было в пределах нормы, в частности, соотношение эстрадиола и прогестерона соответствует нормальным показателям (нижней границе нормы). В 59 случаях выявлена относительная гиперэстрогения. Лишь у одной больной с тяжелой формой сахарного диабета была обнаружена абсолютная гипоэстрогения.

Практически у каждой пятой больной (в 20,5%) отмечалось повышение уровня тестостерона и ДЭГА, в основном, яичникового происхождения.

У пациенток с физиологической концентрацией циркулирующих гормонов имелись различные типы нарушения менструального цикла (ациклические кровотечения на фоне олигоменореи, гиперполименорея, ановуляция).

Содержание гонадотропинов (ФСГ, ЛГ, пролактин) в плазме крови у обследованных женщин, также было в пределах нормы с небольшими колебаниями. Специфических изменений концентрации гонадотропных и стероидных гормонов установить не удалось, что, по всей вероятности, свидетельствует о еще не выраженном дисбалансе в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Аналогичные данные представлены и другими исследователями [1, 3, 6, 8, 9].

После проведения комплексного обследования и постановки клинического диагноза, были намечены основные направления в лечении. Главной задачей в лечении женщин репродуктивного возраста являлась коррекция функции яичников, лечение патологического процесса, а также профилактика гиперпластических процессов в репродуктивных органах.

На сегодняшний день основными средствами медикаментозного лечения миомы матки, эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия являются аГнРГ [10, 11, 14].

Мы использовали наиболее доступный по цене отечественный препарат бусерелин, производства ЗАО «Фарм-Синтез».

Бусерелин является дозированным назальным спреем. Механизм действия которого основан на блокаде гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы, что приводит к снижению эстрадиола в крови до постменопаузального уровня спустя две недели от начала лечения.

Бусерелин использовался для лечения 292 больных в возрасте 30-52 лет, которые имели гиперпластические процессы в репродуктивных органах. Длительность лечения составила 6 месяцев - у 40% женщин, 8 месяцев - у 50%. У 10% больных использовался прерывистый курс лечения: по два месяца, через два месяца в течение года.

У больных с сочетанными гиперпластическими процессами в эндометрии и миометрии (гиперплазия эндометрия и миома матки, гиперплазия эндометрия и внутренний эндометриоз, а также при сочетании гиперплазии эндометрия, внутреннего эндометриоза и миомы матки) использовался бусерелин в суточной дозе 900 мкг (по одному впрыскиванию в каждый носовой ход три раза в сутки) в течение шести месяцев. При появлении кровянистых выделений из половых путей, доза бусерелина увеличивается до 1200 мкг/сутки (до 4 раз в день).

В проведенном исследовании отмечался полный положительный эффект и частичный, когда при уменьшении клинических симптомов и улучшении объективных данных не наблюдалось полного регресса гиперпластических процессов.

Наиболее выраженный положительный эффект был отмечен при лечении бусерелином больных с гиперплазией эндометрия и нарушением менструального цикла в сочетании с невоспалительными заболеваниями яичника (100%). Положительный эффект лечения получен у 83% больных с сочетанными формами гиперпластических процессов репродуктивной системы: гиперплазией эндометрия, внутренним эндометриозом, невоспалительными заболеваниями яичника (ретендионные кисты яичника). Уже через три-четыре недели от начала лечения отмечался позитивный эффект терапии. Атрофия эндометрия наступала со второго месяца лечения. По данным УЗИ толщина М-эхо уменьшалась с 12-15 мм (до лечения) до 4-6мм (после лечения). Значительно уменьшалась матка в

размерах при наличии эндометриоза и миомы матки (у 51,3 % больных). Исчезали клинические симптомы: болезненность при бимануальном гинекологическом исследовании (на 35,2%), диспареуния (на 40,5 %). У всех больных с постгеморрагической анемией через 2-3 месяца терапии нормализовались показатели крови (гемоглобин, гематокрит, сывороточное железо), без применения железосодержащих препаратов.

Через один-два месяца после окончания лечения восстанавливалась менструальная функция. Применение бусерелина прерывистыми курсами легче переносилось больными, так как во время интервалов между курсами терапии (2 мес.) восстанавливалась эндогенная продукция эстрогенов. Кроме того, в период интервалов не наблюдалось существенного увеличения размеров матки.

Почти у всех больных спустя месяц после начала лечения наступала стойкая аменорея и лишь у 5 (1,7%) больных сохранялись скудные кровянистые выделения.

После окончания лечения у 60 больных перименопаузального периода наступила менопауза.

После окончания лечения менструальная функция у больных репродуктивного возраста восстанавливалась в течение одного-двух месяцев. Гемостазиограмма оставалась без изменений в течение всего периода лечения у 100% пациентов. Не было отмечено увеличение массы тела, в пределах нормы оставались биохимические показатели крови и глюкоза крови. У 73,2% женщин с фиброзно-кистозной мастопатией отмечался положительный эффект (уменьшение кистозного компонента в молочной железе, а также исчезновение симптомов мастодении).

После окончания лечения и в процессе диспансерного наблюдения за ними в течение 2 месяцев гиперпластические процессы репродуктивной системы не диагностировались клинически, что было подтверждено пайпель - диагностикой. Проведение трансвагинального УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез, показало уменьшение пролиферативных процессов в репродуктивных органах или стабилизацию процесса.

Вместе с тем, у 35 женщин с гиперпластическими процессами в яичниках проведены эндоскопические операции. Лапароскопия использовалась для диагностики и лечения СПКЯ - резекция яичников с последующим гистологическим исследованием; в диагностике бесплодия и в лечении бесплодия и малых форм эндометриоза. Проводилась коагуляция эндометриоидных гетеротопий, лечение перитонеального бесплодия, а также - удаление кист яичников, которые по гистологическому исследованию были верифицированы в 5 случаях — фолликулярная киста, в 10 случаях — серозная киста. Кроме определения гормонограммы перед проведением эндоскопических операций исследовались онкомаркеры: СА-125 и СА-19-9.

Спустя 6 мес. после окончания лечения 19 больным с рецидивирующим полипозом эндометрия была проведена гистерорезектоскопия с последующей электроэксцизией эндометрия. Причем 10 больных этой группы находились в перименопаузальном периоде.

При неэффективности консервативной терапии проведено оперативное лечение. При этом надвлагалищная ампутация матки и экстирпация матки без придатков были проведены 35 (17%) больным с сочетанной гиперпластической патологией матки и придатков, 7 из которых были в репродуктивном возрасте.

Побочные эффекты терапии, были связаны с наступившей гипоэстрогенией и, сопровождалась рядом вегето-невротических симптомов, характерных для проявления климактерического синдрома: приливы, потливость, нарушение сна и др., которые в исследовании оценивались как множественные и единичные. Эти проявления не требовали отмены препарата и успешно купировались фитоэстрогенами. Для профилактики деминерализации костей со второго месяца лечения бусерелином применялись препараты Са и вит. D. У трех пациенток отмечалась реакция со стороны слизистой носа в виде ринита. Этим больным было проведено симптоматическое лечение, что позволило избежать отмены препарата.

После окончания лечения бусерелином, с целью профилактики рецидивов гиперпластических процессов эндометрия и миометрия, больным репродуктивного возраста проводилось длительное лечение низкодозированными эстроген-гестагенными препаратами (новинет, силест, логест, мерсилон), а больные в перименопаузе получали малые дозы прогестагенов.

Выводы. По результатам наблюдений установлено, что бусерелин является :

1. Высокоэффективным препаратом в лечении гиперпластических процессов матки и молочных желез;
2. Безопасным средством терапии, о чем свидетельствует:
 - отсутствие изменений в системе гемостаза, что дает возможность применять препарат у женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей;
 - отсутствие изменений в обменных процессах (липидный и углеводный);
 - отсутствие негативного воздействия на гепато-билиарную систему;
 - использование препарата у женщин с патологией молочных желез (ФКМ);
3. Бусерелин хорошо переносится больными.

Преимущества агониста ГнРГ-бусерелина перед другими видами консервативной терапии позволяет использовать его для лечения больных с сочетанными гиперпластическими процессами репродуктивных органов в поликлинических условиях.

Литература.

1. Анашкина Г. А. Гормональные параметры овуляторного менструального цикла женщин в норме и при некоторых формах нарушений репродуктивной функции: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 1984. 24 с.
2. Ашрафян Л. А., Легков В. А., Антонова И. Б. Крейнин Ю. И. Принцип дооперационной диагностики инфильтративного рака эндометрия. //Актуальн. вопросы мед. радиобиологии: материалы межрегион. конференции. М., 1997. С. 250-251.
3. Баянова Л. Р. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе оптимальных методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1997.
4. Бурдина Л. М., Волабуев А. И., Баграмян Э. Р., Крымская М. Л. Состояние молочных желез при гиперпластических процессах органов репродуктивной системы. //Современный аспект изучения гиперпластических процессов репродуктивных процессов женщины. М., 1987. С. 123-132.
5. Демидов В. Н., Зыкин Б. И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М., 1990. С. 76-83.
6. Земченкова И. Г. Импульсная секреция гонадотропинов, пролактина, эстрадиола и прогестерона у больных с различными формами аменореи: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1992. 28 с.
7. Руководство по эндокринной гинекологии. //Под ред. Вихляевой Е.М. М.: Медицинское информационное агентство. 1997. 762 с.
8. Серов В. Н. Гормональные соотношения при миоме матки, внутреннем эндометриозе и диффузной мастопатии у больных с сохраненным двухфазным менструальным циклом. // Акуш. и гин. 1982. № 6. С. 10-15.
9. Стрижова Н. В., Сергеев П. В., Лысенко О. Н., Баянова Л. Р. и др. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки. //Акуш. и гин. 1998. № 3. С. 30-33.
10. Уварова Е. В. Практические аспекты применения бусерелина. //Материалы рос. Форума «Мать и дитя». М., 2000. С. 314.
11. Цвелев Ю. В., Ильин А. Б. Диагностика и лечение дисгормональных гиперплазий молочных желез у больных миомой матки. //Ж. Акуш. и жен. болезней. 1999. 48. № 2. С. 30-34.
12. Черненко В. Ф. Анатомия рака, предрака и фоновых процессов эндометрия в условиях поликлиники: Автореф дис. ...канд. мед. наук. М., 1982. С. 26.
13. Чернуха Г. Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте: Автореф. дис. док. мед наук. М., 1999.- 38 с.
14. Чернуха Г. Е., Сметник В. П. Применение агонистов ГнРГ (золадекс-депо) при аденоматозе эндометрия у женщин репродуктивного возраста. //Проблемы эндокринологии. 1997. 3. №2. С. 40-44.

Оценка эффективности новой схемы применения бусерелина для лечения больных миомой матки

А.Л.Тихомиров Д.М.Лубнин

Согласно современным представлениям миома матки представляет собой моноклональный гормон-чувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия. В результате многочисленных исследований стало правомочным отказаться от бытовавшего до настоящего времени радикализма в отношении лечения этого заболевания и сконцентрировать усилия на создании органосохраняющих методик. Благодаря проведенным нами исследованиям удалось определить зависимость эффективности медикаментозной терапии от размеров миоматозных узлов, что позволило четко сформулировать рамки применения данного вида терапии. Агонисты ГнРГ являются самой эффективной группой препаратов, использующихся для медикаментозной терапии миомы матки. В нашей стране наиболее широкое применение имеет отечественный препарат Бусерелин, выпускающийся в форме интраназального спрея, который не уступает по эффективности западным аналогам, однако значительно более доступен по цене. Единственным недостатком интраназального пути введения препарата является недостаточная первоначальная супрессия гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Решением этой проблемы стало создание новой депо-формы препарата Бусерелин.

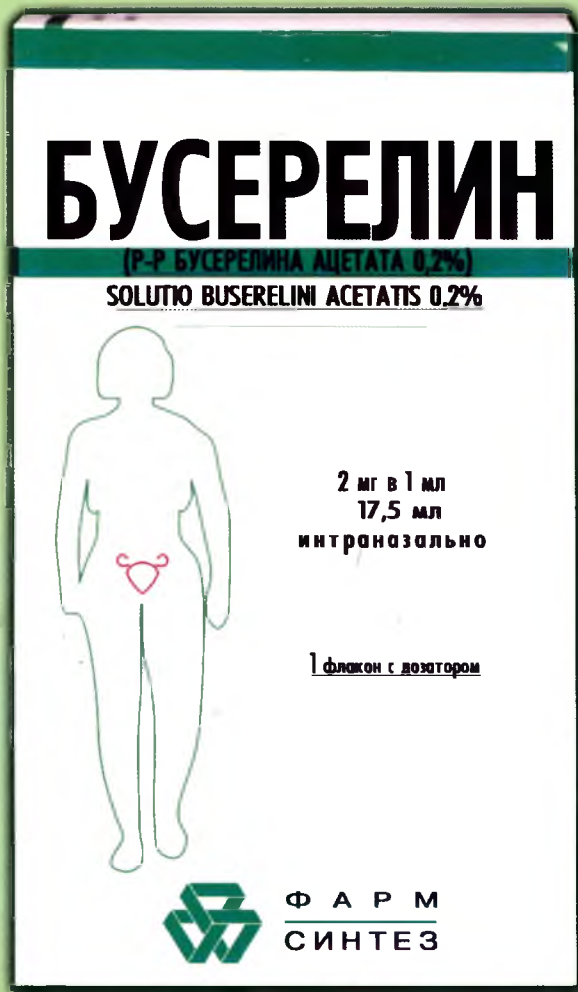
Цель исследования: Оценить эффективность препарата Бусерелин в лечении больных миомой матки при первоначальном введении депо-формы с последующим интраназальным применением препарата.

Материалы и методы: В исследование было включено 30 женщин, средний возраст которых составил 38,5 лет, с наличием миоматозных узлов диаметром до 3,5 см. У всех женщин отмечалась менометроррагия. Первоначально всем женщинам назначалась одна инъекция депо-формы Бусерелина, затем, через 28 дней, Бусерелин назначался интраназально в течение 2 месяцев. Всем женщинам проводилось УЗИ-исследование до начала лечения и через 3 месяца.

Результаты: Через 3 месяца от начала терапии размеры миоматозных узлов уменьшились в среднем на 34,6%, что на 7% больше, чем при использовании только интраназального бусерелина (наши предыдущие исследования). Менструации к третьему месяцу терапии прекратились у 27 из 30 женщин.

Обсуждение результатов: Использование описанной выше схемы применения бусерелина показало более быстрое наступление эффекта от терапии, по сравнению со схемой, когда применяется только интраназальный путь введения препарата. Депо-форма бусерелина позволяет нивелировать известный недостаток интраназальной формы, заключающийся в отсутствии возможности с самого начала терапии обеспечить выраженную супрессию гипоталамо-гипофизарной оси.

БУСЕРЕЛИН

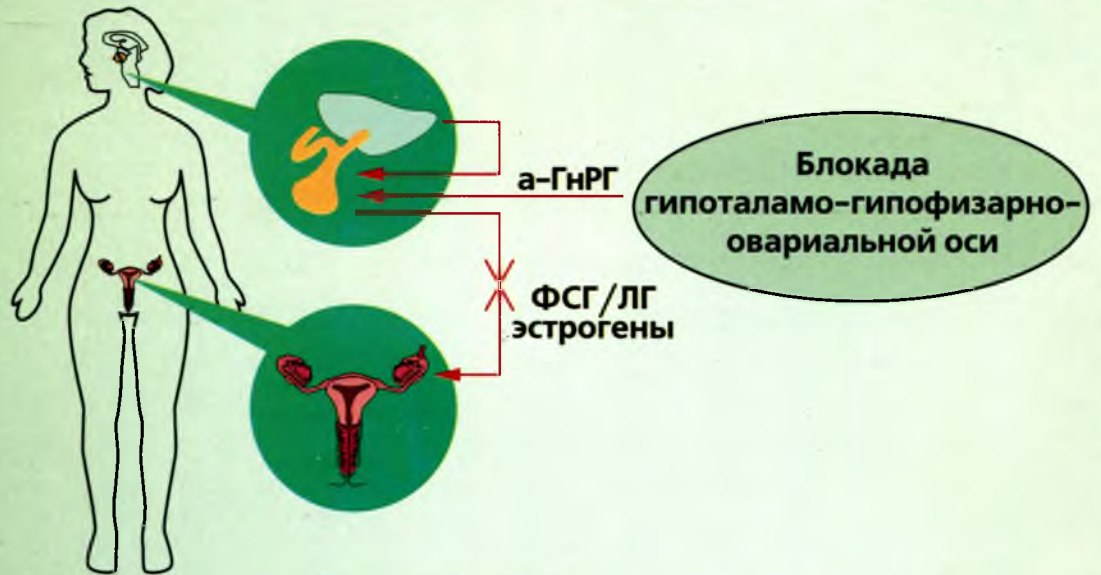


ФАРМ
СИНТЕЗ

БУСЕРЕЛИН

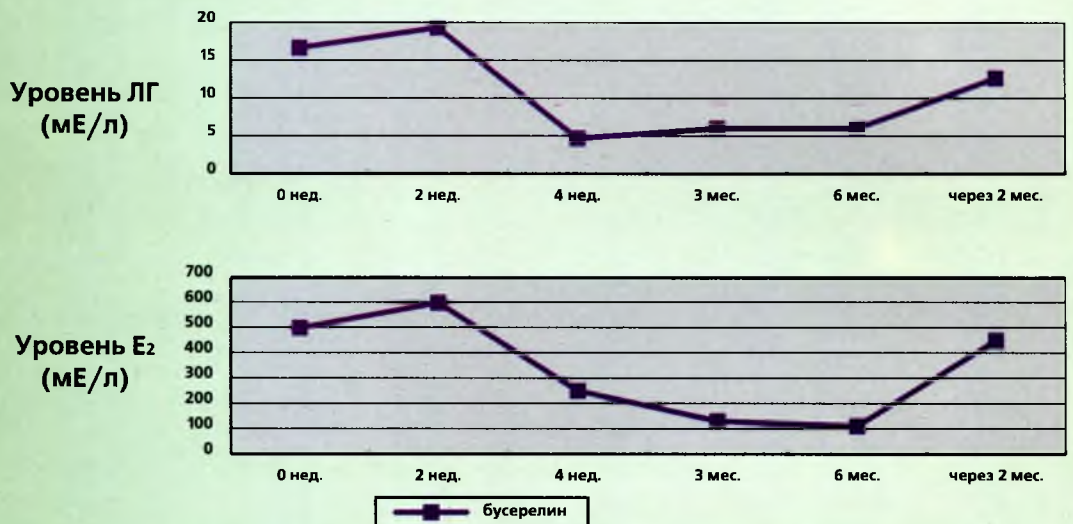
Агонист гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БУСЕРЕЛИНА



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Бусерелин блокирует синтез ФСГ, ЛГ гипофизом, что вызывает снижение концентрации эстрадиола (E_2) до постменопаузальных значений



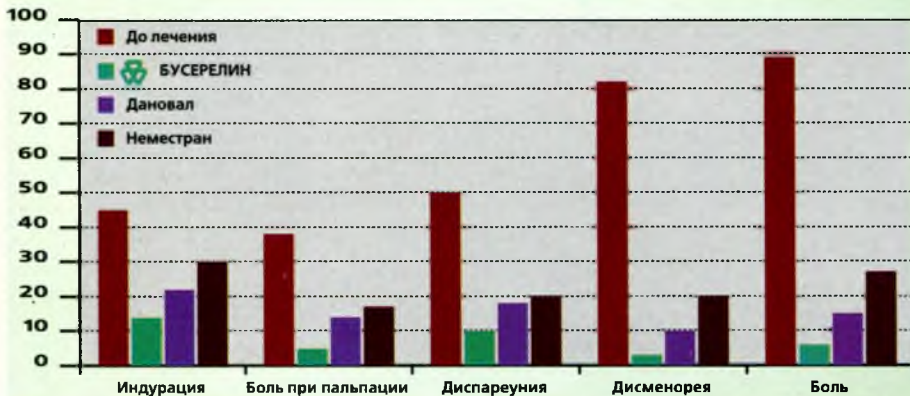
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Эндометриоз I-II стадии
- Миома матки (преимущественно пременопаузального периода)
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Предоперационная подготовка больных с миомой матки и эндометриозом III-IV стадии (2-3 мес.)
- Послеоперационный противорецидивный курс терапии больных с эндометриозом; после консервативной миомэктомии (3-4 мес.)
- В программе ЭКО



Ф А Р М
С И Н Т Е З

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ



ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ

ПОВЫШАЮТСЯ

- Гематокрит
- Гемоглобин
- Сывороточное железо



на 35%

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

СНИЖАЕТСЯ ОБЪЕМ

- Матки - на 52,6 %
- Миоматозных узлов - на 50-68 %
- Оперативного вмешательства - в 2 раза
- Кровопотери - на 35-40%

ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА БУСЕРЕЛИНА

- **Высокая эффективность**
 - Препарат надежно снижает экскрецию эстрогенов до постменопаузальных значений
- **Безопасность**
 - Не вызывает изменений обменных процессов (липидного, углеводного)
 - Не вызывает изменений в свертывающей системе крови
 - Не оказывает влияния на гепато-билиарную систему, функцию почек и желудочно-кишечного тракта
 - Не повышает массу тела
 - Отсутствует андрогенный эффект: акне, себорея, гирсутизм
- **Хорошая управляемость**
 - Возможность корректировки дозы
 - Быстрое и полное восстановление менструальной функции после отмены препарата у больных репродуктивного периода
- **Доступность препарата**
 - Не отличаясь по эффективности от зарубежных аналогов, Бусерелин значительно доступнее по цене

АГОНИСТ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА (ГНРГ)
БУСЕРЕЛИН

БУСЕРЕЛИН

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ:

Суточная доза составляет
900–1200 мкг.

По одному впрыскиванию
в каждый носовой ход
3–4 раза в сутки
(через 6–8 часов)

Одно нажатие помпы
до ограничителя составляет
150±0,1 мкг.



Ф А Р М
С И Н Т Е З

РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Производитель: ЗАО «ФАРМ-СИНТЕЗ»
117312, Москва, ул. Вавилова, 15
тел./факс: 124-26-90, 125-70-68, 129-72-40

Email: pharmsynteze@mtu-net.ru <http://www.pharm-sintez.ru>