

11. Пармон Э.М., Гуревич Г.Л., Лавор З.В. и др. Опыт использования низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями органов дыхания // *Материалы международной конф. «Лазеры в биомедицине»*, Минск, 2003. – С.94-101.
12. . Слюсарь Н.Н. Изменение содержания фосфоинозитидов и продуктов их метаболизма в тромбоцитах и опухолевой ткани у мышей с карциномой Льюис и больных раком легкого при лазерном облучении крови и введении липостабила. *Эксперим. онкология*. – 1991. – Т.13, № 5. – С.31-35.
13. Улащик В.С., Жуковец А.Г. Состояние и перспективы использования лечебных физических факторов в онкологии // *Вопр. курортологии и физиотерапии*. - 2004. - № 4. – С.50-54.
14. Филипович В.Н. Многоцветная магнитолазеротерапия в комплексном лечении больных ИБС // *Материалы международной конф. «Лазеры в биомедицине»*, Минск, 2003. – С.168-172.

**М.И Дедуль, Ю.В. Занько,
Л.Е. Радецкая**
Витебский государственный
медицинский университет
г. Витебск

Опыт применения золадекса у больных эндометриозом и рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия

Агонист гонадотропин-рилизинг гормона золадекс применен у 30 больных эндометриозом различной локализации и 17 - рецидивирующей гиперплазией эндометрия (РГЭ). Менометроррагии исчезли в течение первых двух месяцев лечения у всех больных. Аменорея наступила после двух инъекций препарата у 76,7 % больных эндометриозом и у всех – РГЭ. Боли внизу живота сохранились только у 6 пациенток из 16, диспареуния – у 3 из 10. При этом эффективность терапии эндометриоза не зависела от локализации процесса.

Однако у больных эндометриозом быстро развились выраженные побочные реакции, тяжело переносимые больными и значительно снижавшие качество их жизни. У пациенток с РГЭ побочные эффекты были выражены в значительно меньшей степени, только у 25% потребовалось добавление add-back терапии. Мы объясняем это разницей в возрасте больных (средний возраст больных эндометриозом составил 33,5 лет, больных РГЭ).

Введение

Среди гинекологических заболеваний выделяется группа наиболее сложных в лечении гиперэстрогеновых состояний, к которым относятся эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия. Сопровождаясь длительными кровотечениями и болями, гиперэстрогенные состояния снижают качество жизни и трудоспособности больных. Ситуация осложняется тем, что страдают, как правило, женщины молодого (трудоспособного) возраста, которые нередко теряют свою репродуктивную функцию.

Известно, что эндометриоз поражает от 2 до 3 % женщин репродуктивного возраста и от 15 до 30% женщин с первичным или вторичным бесплодием. Считается, что в гипоэстрогенных или гиперандрогенных условиях эндометриоидные очаги подвергаются обратному развитию. Поэтому в настоящее время активно развиваются методики антигонадотропного и антиэстрогенного лечения. С этой целью применяются агонисты гонадотропин рилизинг-гормонов (а-Гн-РГ). Механизм действия препаратов этой группы заключается в резком уменьшении продукции гонадотропных и стероидных гормонов, включая базальный синтез последних. Развивается состояние

глубокой гипозестрогении [1-4,6-12]. В 2004 году в Белоруссию благодаря государственному фонду «Надежда» было безвозмездно поставлено значительное количество препарата золадекс. Золадекс является депо-формой агониста ГнРГ гозерелина, с 1982 года применяется в гинекологической практике для лечения миомы матки, бесплодия, рака молочной железы у молодых женщин, при дисфункциональных маточных кровотечениях. В России, в основном в клиниках Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии, накоплен опыт использования золадекса при миоме матки, эндометриозе, стойких гиперпластических процессах эндометрия (в том числе аденоматозе), при тяжелых формах предменструального синдрома, в подготовке эндометрия к процедуре аблации, срединных циклических тазовых овуляторных болях. Золадекс считается «золотым стандартом» для блокады гонадотропной функции гипофиза в контролируемой яичниковой суперовуляции в программе ЭКО.

Целью наших исследований явилась оценка эффективности золадекса, а также частоты и выраженности его побочных эффектов у больных эндометриозом и рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия.

Материалы и методы

Использовалась лекарственная депо-форма, содержащая 3,6 мг гозерелина ацетата – золадекс (фирма Astra Zeneca, Великобритания). Препарат вводился подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней в течение 6 месяцев для лечения эндометриоза и четырех – для лечения РГЭ. Мы применили золадекс у 30 больных эндометриозом (первая группа) и у 17- рецидивирующей гиперплазией эндометрия (вторая группа). Тридцать девять больных закончили курс лечения, продолжали лечение в момент обследования 5 пациенток эндометриозом и 3 – рецидивирующей гиперплазией эндометрия (РГЭ). Возраст больных эндометриозом находился в пределах от 25 до 45 лет ($33,4 \pm 4,2$ года), РГЭ – от 45 до 52 лет (в среднем $47,3 \pm 2,7$ года).

Всем пациентам проводилось общеклиническое лабораторное обследование, которое включало в себя общий анализ крови, кровь на сахар, общий анализ мочи, реакцию Вассермана, бактериоскопическое и онкоцитологическое исследования. Из дополнительных клинико-лабораторных исследований определяли: липидный профиль, иммунограмму и биохимический анализ крови, который включал в себя следующие параметры: общий белок, альбумины, глобулины, глюкозу, мочевины, креатинин, билирубин, аланинами-

нотрансферазу, аспарагинаминотрансферазу, гамма-глутамилтранспептидазу, щелочную фосфатазу, кальций, неорганический фосфор, сывороточное железо, общую железосвязывающую способность крови, магний. Определяли содержание гормонов яичников, гипофиза, надпочечников, щитовидной железы и инсулин.

У 6 больных имел место внутренний эндометриоз, у 2 - наружный генитальный (эндометриозидные кисты яичников, подтвержденные лапароскопически), у 1 – экстрагенитальный. Множественная локализация очагов была у 12 пациенток. У 9 женщин эндометриоз различной локализации сочетался с миомой матки, 3 человека ранее подверглись консервативной миомэктомии. У 9 больных диагноз был подтвержден лапароскопически, в остальных случаях - методом трансвагинальной ультрасонографии.

Во второй группе (больные РГЭ) средняя масса тела больных достигала $98,34 \pm 8,23$ кг, индекс массы тела (ИМТ) – $31,6 \pm 3,2$. До начала лечения проводилась гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание. Перед гистероскопией выполнялось ультразвуковое сканирование органов малого таза. Восемь больных подверглись раздельному диагностическому выскабливанию слизистой матки и цервикального канала в плановом порядке, девять – в экстренном. Все больные на протяжении предшествовавших 3 - 6 лет неоднократно лечились гестагенами по поводу рецидивирующей гиперплазии эндометрия. У каждой пациентки было применено, как правило, 2 или 3 схемы лечения гестагенами или антиэстрогенными препаратами. Во всех случаях эффект от проведенной терапии был неполным либо кратковременным. Поэтому проводились повторные курсы гормонотерапии, суть которых заключалась либо в смене препарата, либо в увеличении дозы или кратности введения того же препарата. Уровень гемоглобина перед началом лечения составил $102,75 \pm 19,31$ г/л, количество эритроцитов $(3,66 \pm 0,71) \times 10^9$ /л, СОЭ – $15,75 \pm 3,09$ мм/ч, остальные показатели были в пределах нормы. При обследовании 4 пациенток нами был впервые выявлен инсулиннезависимый сахарный диабет. Данным женщинам лечение проводилось на фоне антидиабетической диеты и приема препарата сиофор. Биохимические параметры были в пределах физиологической нормы. При исследовании иммунного статуса была выявлена тенденция к снижению Т-лимфоцитов «общих» $50,00 \pm 11,02\%$ (у здоровых – 58-67%), Т-лимфоцитов «активных» $23,60 \pm 3,98\%$ (у здоровых – 24,-30%), Т-хелперов $31,40 \pm 5,94\%$ (у здоровых – 35-48%).

Анализ липидного профиля показал увеличенный уровень общего холестерина $5,91 \pm 0,61$ ммоль/л (у здоровых – 3,4-5,2 ммоль/л), ЛПНП $3,62 \pm 0,56$ ммоль// (у здоровых – 2,92-3,5 ммоль//), тенденцию к увеличению коэффициента атерогенности – $2,80 \pm 0,54$ ед. (у здоровых – до 3 ед.). Болевой синдром оценивался с помощью визуальной аналоговой шкалы. Вводили золадекс в виде подкожного имплантата один раз в 28 дней на протяжении 16 недель. Проводился мониторинг состояния женщины по вышеуказанным клиническим и клинико-лабораторным параметрам.

Данные обработаны статистически с помощью пакета программ STATISTIKA 6.0 и представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты исследования

В первой группе больных (эндометриоз) уже через 8 недель после начала лечения, то есть после двух инъекций золадекса, было отмечено эффективное уменьшение основных клинических проявлений заболевания. Так,

боли в низу живота сохранились только у 6 пациенток из 16, диспареуния – у 3 из 10. Интенсивность болей была существенно меньшей. Более длительно (до 4 месяцев лечения) сохранялись боли в области крестца. Болезненность при пальпации заднего свода влагалища и яичников, которая имела место у 2 больных, сохранилась только одной и была выражена в значительно меньшей степени. Менометроррагии исчезли у всех больных. У 23 (76,7 %) больных после двух инъекций золадекса наступила аменорея. При этом эффективность терапии не зависела от локализации процесса.

Однако в связи с возникшей стойкой антагонистической фазой действия препарата быстро появились побочные эффекты, характерные для постменопаузы. Побочные эффекты, развившиеся у больных эндометриозом через два месяца применения золадекса, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Побочные эффекты, развившиеся у больных эндометриозом через два месяца применения золадекса

Характер жалоб	Частота встречаемости, % (n=26)	Характер жалоб	Частота встречаемости, % (n=26)
Приливы	73,0 %	Раздражительность	46,0 %
Потливость	65,0 %	Депрессия	19,2 %
Снижение либидо	42,3 %	Акне	11,5 %
Сухость слизистой влагалища	3,8 %	Себорея	7,6 %
Прибавка в весе (в среднем на 2 кг)	34,6 %	Боли в сердце	19,2 %
Головные боли	53,8 %	Периферические отеки	26,9 %
Атрофия молочных желез	23,0 %	Тошнота	19,2 %
Увеличение молочных желез	7,6 %	Головокружение	30,7 %
Бессонница	34,6 %	Миалгия	23,0 %
Астения	7,6 %	Судороги нижних конечностей	15,3 %
Инфекция верхних дыхательных путей (ОРВИ, фарингит, грипп)	26,8 %	Повышение АД	19,2 %
Аллергические реакции	не было		

Как видно из представленных данных, уже через 8 недель лечения золадексом приливы возникли у 73,0% больных, потливость - у 65,0 %, раздражительность - у 46,0 %, депрессия - у 19,2 % пациенток. Либидо снизилось у 42,3 % женщин, сухость слизистой влагалища возникла у 3,8 %, акне - у 11,5 %, себорея у 7,6 %, прибавка в весе (в среднем на 2 кг) у 34,6 % больных. Если до лечения головные боли беспокоили 2 больных, а боли в сердце – одну, то уже после двух введений золадекса количество женщин, у которых отмечались

головные боли и боли в сердце, возросло до 53,8 % и 19,2 % соответственно. Среди побочных эффектов отмечались также: периферические отеки (26,9 %), атрофия молочных желез (у 23,0 %), увеличение молочных желез (у 7,6 %), тошнота (у 19,2 %), головокружение (30,7 %), бессонница (34,6 %), астения (7,6 %), миалгия (23,0%), судороги нижних конечностей (15,3 %), инфекция верхних дыхательных путей, такие как ОРВИ, фарингит, грипп (26,8 %), гипертоническое состояние (19,2 % больных). Систолическое АД повышалось до

130-150 мм.рт.ст., диастолическое - до 90-100 мм.рт.ст. при исходной склонности этих больных к гипотонии. За время лечения аллергических реакций после введения препарата отмечено не было. В целом выраженность побочных эффектов значительно ухудшила качество жизни больных и послужила обоснованием для назначения в последующем поддерживающей (add-back) терапии эстроген-гестагенными препаратами [2]. Многие пациентки, особенно с ассоциированным с эндометриозом бесплодием, отмечали, что их са-

мочувствие на фоне лечения золадексом было значительно хуже, чем до лечения (состояние было более тяжелым, чем до лечения).

Учитывая, что золадекс оказывает неблагоприятное воздействие на состояние сердечно-сосудистой системы, мы оценили основные показатели липидного профиля у 15 больных до начала курса лечения, у 14 - через 4 недели после первой инъекции и у 12 больных - через 8 недель от начала лечения (после двух инъекций). Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика липидного профиля в процессе лечения золадексом

Наименование показателя	До лечения	Период лечения	
		Через 4 недели	Через 8 недель
Количество больных	15	14	12
Общий холестерин, ммоль/л	5,09±0,96	5,12±0,95	4,61±1,01
ЛПВП, ммоль/л	1,63±0,29	1,60±0,38	1,52±0,96
ЛПНП, ммоль/л	2,77±0,86	3,15±0,91	2,46±0,71
Триглицериды, ммоль/л	1,27±0,49	0,96±0,35	1,07±0,46
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	2,22±0,64	2,47±1,04	2,10±0,70

Как следует из таблицы, уровень общего холестерина (ОХС) до лечения составил 5,09±0,96 ммоль/л, через 4 недели от начала лечения - 5,12±0,95 ммоль/л. Через 8 недель от начала лечения отмечена тенденция к снижению ОХС до 4,61±1,01 ммоль/л. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до лечения составил 1,63±0,29 ммоль/л, через 4 недели остался прежним (1,60±0,38 ммоль/л), а через 8 недель составил 1,52±0,96 ммоль/л. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) составили до лечения 2,77±0,86 ммоль/л, через 4 недели от начала лечения - 3,15±0,91 ммоль/л, через 8 недель (2 инъекции) - 2,46±0,71 ммоль/л. Уровень триглицеридов (ТГ) в процессе лечения имел тенденцию к снижению. Так, до лечения он составил 1,27±0,49 ммоль/л, через 4 недели от начала лечения - 0,96±0,35 ммоль/л, через 8 недель - 1,07±0,46 ммоль/л. Для оценки риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы важным диагностическим критерием является коэффициент атерогенности (КА), который, как следует из приведенных в таблице данных, несколько изменялся во время лечения. Так, если до лечения уровень КА составил 2,22±0,64 ммоль/л, то после 1-й инъекции золадекса (через 4 недели от начала лечения)

отмечен его незначительный подъем до 2,47±1,04 ммоль/л. Однако после 2-х инъекций (через 8 недель от начала лечения) показатели КА имели тенденцию к снижению до 2,10±0,70 ммоль/л. Таким образом, нами не зафиксировано достоверных изменений показателей липидного статуса после двух месяцев применения золадекса.

У трех больных наружным и внутренним эндометриозом после 2-4 инъекций золадекса возникли клинические признаки варикозного расширения вен, чувство тяжести и боли в ногах. В анамнезе у 2 из них имела место хроническая тромбофлебитическая болезнь глубоких вен нижних конечностей.

Во второй группе (рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия) аменорея наступила после первой инъекции у 14 женщин, после второй - у всех. В оставшихся трёх случаях после первой инъекции имели место незначительные ациклические кровянистые выделения, начавшиеся с 14-го дня и продолжавшиеся до следующего укола. Все размеры матки имели тенденцию к уменьшению. Длина матки уменьшилась на 3,2±0,80 мм, толщина - на 2,45±0,34 мм, поперечный размер матки уменьшился на 3,48± 2,36 мм. Толщина эндометрия перед второй инъекцией составила 2,32± 6,74 мм.

Болевой синдром после первой инъекции золадекса был полностью ликвидирован у 12 пациенток, т.е. интенсивность болей по визуальной аналоговой шкале у них составила 0 баллов. У 3 пациенток значительно, на 4-5 баллов, снизилась интенсивность болей. У одной пациентки изменения болевых ощущений (на 2 балла) были незначительные, у одной - отмечено отсутствие эффекта. Побочных эффектов после первой инъекции отмечено не было. После второй инъекции приливы и потливость были выявлены у одной пациентки, после третьей у двух. Симптомы, характерные для менопаузы, после первой инъекции не наблюдались ни у одной больной, что можно объяснить тем, что возраст всех женщин был близок к возрасту естественной менопаузы. Согласно результатам контрольного гистологического исследования через три месяца лечения наблюдалась атрофия эндометрия.

У трех больных после 2-4 инъекций золадекса возникли клинические признаки варикозного расширения вен, чувство тяжести и боли в ногах.

Выводы

Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности а-Гн-РГ золадекса в лечении больных эндометриозом. Эффективность терапии не зависела от локализации процесса. Однако побочное действие препарата, обусловленное гипоестрогенным влиянием на организм больных, было настолько выраженным, что, в свою очередь, потребовало в последующем медикаментозной коррекции. Отрицательного воздействия на липидный профиль больных эндометриозом в течение 8 недель лечения отмечено не было.

У больных рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия уже однократное введение золадекса приводило к развитию медикаментозной аменореи, эффективному подавлению гиперпластических процессов эндометрия при отсутствии выраженных побочных эффектов.

Таким образом, наши данные согласуются с результатами, полученными предыдущими исследователями о том, что а-Гн-РГ дают эффективное снижение болей в лечении больных эндометриозом [O.Gregoriou]. Но применение их ограничено 6 месяцами из-за возникновения серьезных побочных эффектов, зачастую

необратимых. К наиболее серьезным осложнениям применения а-Гн-РГ относятся: потеря костной массы (на 6,3% за 2 месяца) [Agarwal S.K., Bergqvist A.], изматывающие «приливы» [Agarwal S.K.], психические расстройства, выраженная депрессия [Warnock J.K.,] и другие. Назначение эстрогенов на фоне приема а-Гн-РГ [Donnez J., C.H.Gnoth, O.Gregoriou, Schlaff W.D., Surrey E.S.] позволяет добиться уменьшения, но не ликвидации побочных эффектов [Surrey E.S.].

Литература

1. Пересада О.А. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза: Учебное пособие.- Мн.: Бел. наука, 2001.- 274с.
2. Радецкая Л.Е., Супрун Л.Я. Эндометриозидная болезнь (патогенез, диагностика и лечение).- Витебск, - 2000.- 112с.
3. Agarwal S.K. Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications // J. Reprod. Med. - 1998.- V. 43 (3 Suppl). - P.293-298.
4. Bergqvist A., Jacobson J., Harris S. A double-blind randomized study of the treatment of endometriosis with nafarelin or nafarelin plus norethisterone // Gynecol. Endocrinol. - 1997.- V.11(3). - P. 187-194.
5. Donnez J. Today's treatments: medical, surgical and in partnership// Int. J. Gynaecol. Obstet. - 1999.- V. 64 Suppl 1.-P.5 - 13.
6. Effects of add-back therapy on bone mineral density and pyridinium crosslinks in patients with endometriosis treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. / C.H.Gnoth, K.Godtke, G.Freundl et al. // Gynecol. Obstet. Invest. - 1999.- Vol. 47(1).- P. 37-41.
7. Gonadotropin-releasing hormone analogue plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial./ O.Gregoriou, S. Konidaris, N.Vitoratos et al. // Int. J. Fertil. Womens Med. - 1997.- Vol.42 (6).- P. 406-411.
8. Schlaff W.D. Extending the treatment boundaries: Zoladex and add-back // Int. J. Gynaecol.Obstet.- 1999.- Vol. 64 Suppl 1.- P.25-31.
9. Surrey E.S. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-Back Consensus Working Group // Fertil. Steril. - 1999.- Vol.71 (3). - P. 420-424.
10. Warnock J.K., Bundren J.C. Anxiety and disorders associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy // Psychopharmacol. Bull. - 1997.- Vol. 33 (2).- P. 311-316