

© Ю. А. Бараш, С. Я. Максимов,
Л. М. Берштейн, М. А. Данилова,
Э. Д. Гершфельд

ФГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова»
Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН РЕЛИЗИНГ- ГОРМОНА ПРИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ

УДК: 618.145-008:615.357:577.175.326

■ В статье представлен обзор научных публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных проблеме использования агонистов гонадотропин релизинг-гормона (Золадекса) при различной патологии эндометрия, влиянию данной группы препаратов на гормональный статус женщин; проведен анализ имеющихся на сегодняшний день в научной литературе результатов применения гозерелина в лечении эндометриоза, меноррагии, гиперплазии и рака эндометрия; определены возможные перспективы дальнейших исследований этих препаратов в онкогинекологии.

■ **Ключевые слова:** агонисты гонадотропин релизинг-гормона; Золадекс; эндометриоз; атипическая гиперплазия эндометрия; рак эндометрия; даназол; меноррагия; абляция эндометрия.

Агонисты гонадотропин релизинг-гормона примерно в 100 раз мощнее природного ГнРГ, который не может использоваться в клинической практике из-за высокой скорости разрушения (2–8 мин).

Сравнительная структура природного ГнРГ и синтетического, примером которого является золадекс, отличающийся от природного ГнРГ двумя позициями аминокислот в полипептидной цепочке, в положении 6 и 10, представлена ниже:
Glp-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ — ГнРГ;
Glp-His-Trp-Ser-Tyr-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-AzgyI-NH₂ — Золадекс.

С 1971 г., после уточнения структуры гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ), интенсивно ведется изучение механизма его действия на структуры рецепторов аденогипофиза. Знание аминокислотной структуры ГнРГ и замена аминокислот в положениях 6 и 10 позволили создать синтетические агонисты, которые являются более устойчивыми, активными и длительно действующими, чем натуральный ГнРГ. Десенсибилизация рецепторов аденогипофиза с помощью агонистов ГнРГ изучена на молекулярном уровне, а развитие молекулярной биологии позволило клонировать эти рецепторы. Блокада аденогипофиза и гонадотропинов на фоне терапии агонистами ГнРГ явились обоснованием их применения в клинической практике первоначально (с 1982 года) для лечения рака предстательной железы, а с 1990 года — для лечения эндометриоза.

В настоящее время агонисты ГнРГ широко используются в гинекологии при лечении миомы матки, бесплодия, дисфункциональных маточных кровотечений, а также в терапии рака молочной железы у молодых женщин. Применение депо-форм агонистов ГнРГ совместно с хирургическим вмешательством является стандартом при таких доброкачественных гинекологических заболеваниях, как эндометриоз и миома матки. Позднее они стали использоваться с целью подготовки эндометрия перед аблацией.

В последние годы с началом широкого применения метода экстракорпорального оплодотворения при различных формах бесплодия эти препараты используются также в «длинном протоколе» ЭКО.

Механизм действия

При назначении агониста ГнРГ в депо-форме ежемесячно (каждые 4 недели) в течение длительного времени подавляет гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, что приводит к снижению уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ соответственно). В результате снижения концентрации ЛГ снижается концентрация эстрадиола у женщин репродуктивного возраста. После подкожного введения в дозе 3,6 мг, депо-форма вступает в контакт с ор-

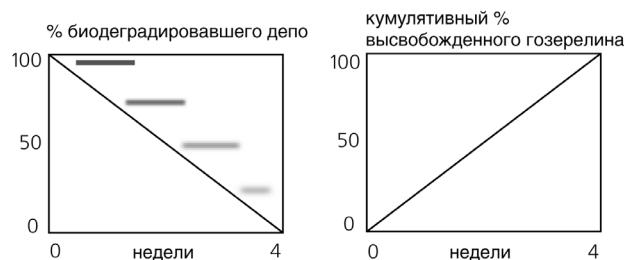


Рис. 1. Механизм высвобождения лекарственного вещества из депо формы 3,6 мг.

ганизмом, а лактогликолевый полимер медленно растворяется, образуя натуральные гликолевую и молочную кислоты, которые затем метаболизируются в ходе естественных обменных процессов (рис. 1).

Биодеградация лекарственной формы депо обеспечивает равномерное высвобождение гозерелина на протяжении 4 недель с минимальным начальным пиком.

После инъекции агониста ГнРГ в дозе 3,6 мг препарат выделяется постепенно, в течение 1 месяца (4 недели). Последующее введение депо-формы 3,6 мг после того, как прошли 4 недели, позволяет поддерживать эффективные концентрации вещества (рис. 2).

В исследованиях на животных продемонстрировано, что депо, форма преимущественно разлагается на пептидные фрагменты, которые элиминируются через почки и желудочно-кишечный тракт.

Обычно ГнРГ выделяется из гипоталамуса в пульсовом режиме с интервалом 90 минут (с разбросом от 60 до 120 минут на протяжении менструального цикла). ГнРГ связывается с рецепторами на поверхности гипофиза, формируя комплекс рецептор-лиганд, который транспортируется с поверхности клетки внутрь. Это вызывает ряд реакций, ведущих к секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в гипофизе. У женщин в пременопаузе эти гонадотропные гормоны стимулируют функцию яичников, что проявляется в циклической секреции эстрогенов и прогестерона.

Обычно имеется избыток рецепторов на поверхности гипофиза, а их постоянный ресинтез обеспечивает достаточное количество этих рецепторов для ответной реакции на следующий пульсовый выброс ГнРГ. В присутствии агониста ГнРГ, который примерно в 100 раз активнее природного ГнРГ, большинство рецепторов ГнРГ заняты и «интернализуются», то есть находятся не на поверхности, а внутри клетки. При этом происходит связывание значительной части рецепторов ЛГ в гипофизе и истощение их ресинтеза вследствие постоянного действия препарата, обладающего большим сродством к рецепторам, чем природный гормон. Это приво-

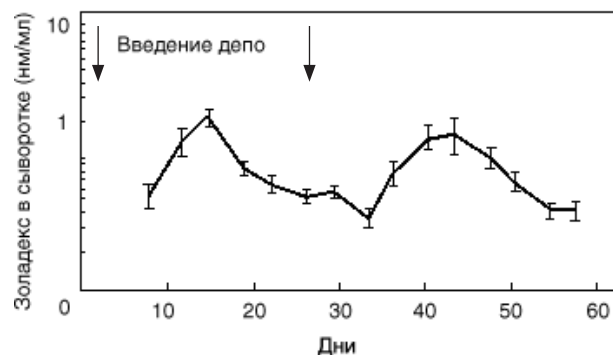


Рис. 2. Сывороточные концентрации агониста ГнРГ во время последовательного введения 2-го депо 3,6 мг с интервалом в 28 дней

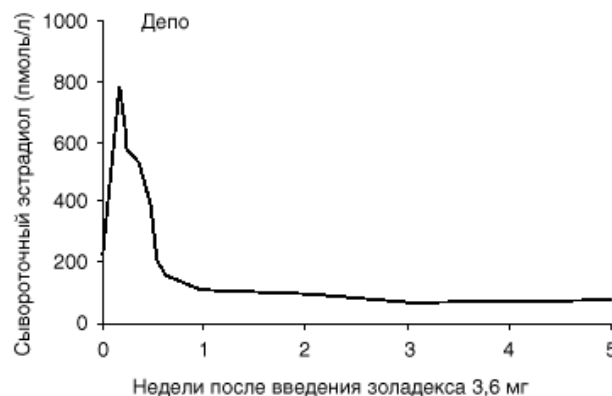


Рис. 3. Влияние депо-формы 3,6 мг на сывороточный эстрадиол

дит к тому, что, гипофиз становится невосприимчивым к последующей стимуляции, вызванной как гозерелином, так и собственно ГнРГ. Этот феномен известен как down-регуляция, или торможение рецепторов. Кроме того, постоянный, а не пульсирующий режим стимуляции гипофиза в значительной мере снижает восприимчивость рецепторов. В результате происходит снижение секреции ЛГ, что, в свою очередь, приводит к уменьшению продукции стероидных гормонов яичниками. Агонисты ГнРГ снижают средние концентрации эстрадиола в сыновотке крови до постменопаузального уровня уже на 21-й день после первой инъекции депо (рис. 3) [22]. Эта супрессия поддерживается на протяжении всего периода лечения. Уровень эстрадиола восстанавливается примерно через 8 недель после последней инъекции депо.

Говоря о дополнительных механизмах действия депо-формы, нужно отметить, что этот препарат оказывал ингибирующее влияние на уровни инсулиноподобного фактора роста I в сыновотке крови и блокирующее влияние на рецепторы эпидермального фактора роста в эндометрии [8]. Таким образом, антипролиферативный эффект агонистов ГнРГ осуществляется посредством множества эффектов (как системных,

так и локальных): в частности, снижения синтеза эстрогенов, андрогенов, инсулина, факторов роста. Появились сообщения о стимулирующем влиянии этой группы препаратов на скорость запрограммированной гибели/апоптоза клеток эндометрия и молочных желез [10].

На фоне использования агонистов ГнРГ у женщин с доброкачественными гинекологическими заболеваниями в течение 6 месяцев происходит потеря минеральной плотности костной ткани (МПК). Это обусловлено ожидаемым фармакологическим влиянием препарата, в результате которого возникает дефицит эстрогенов, и связано не только с использованием данных лекарственных средств, но также и с развитием обратимой преждевременной менопаузы. Результаты исследований [22] указывают на то, что после 6 месяцев лечения в поясничных позвонках происходит потеря МПК в среднем на 4,6% ($p=0,0001$) с частичным восстановлением этого показателя после окончания лечения [36].

Показания к применению агонистов ГнРГ

Следует отметить, что стойкое ингибирующее воздействие длительно применяемых агонистов на гипофизарно-яичниковую систему позволило использовать «обратимую псевдоменопаузу» для лечения заболеваний, зависящих от гонадных стероидов. Это послужило основой для создания 4 моделей лечения такими препаратами в зависимости от цели [19].

1-й тип — торможение синтеза половых стероидов, которое играет роль в развитии или прогрессировании гормонально-зависимых заболеваний (гормонально-зависимый рак молочной железы и эндометрия, миома матки, эндометриоз и метастатический рак предстательной железы);

2-й тип — ингибирование преждевременного появления импульсов ГнРГ «зрелого» типа (центральная форма преждевременного полового созревания); задержка начала пубертатных ГнРГ-импульсов с целью профилактики закрытия эпифизов костей и продолжения роста у медленно растущих детей;

3-й тип — контроль секреции гонадотропных гормонов в программе стимуляции овуляции или суперовуляции (лечение ановуляции при поликистозных яичниках и в программе экстракорпорального оплодотворения);

4-й тип — возможность местного воздействия агонистов ГнРГ на ткани, имеющие ГнРГ-рецепторы (некоторые типы злокачественных опухолей, миома матки и пр.).

В настоящее время продолжают исследоваться терапевтические преимущества применения агонистов при гормонально-зависимом раке мо-

лочной железы и яичников [24, 35]. Некоторые типы опухолей, такие как карцинома поджелудочной железы и остеосаркома, нуждаются в определении их гормональной зависимости. Комбинированное применение аналогов ГнРГ и аналогов соматостатинов также может быть эффективным для лечения некоторых опухолей. Установлено, что агонисты не оказывают отрицательного влияния на стандартные гематологические и биохимические параметры.

Широкое внедрение аналогов ГнРГ в клиническую практику для лечения большого числа гормоночувствительных заболеваний послужило поводом для дальнейшего изучения их механизмов действия. G. Emons и соавт. продемонстрировали на линиях раковых трансформированных клеток эндометрия человека, что влияние агонистов ГнРГ ингибирует пролиферацию и значительно уменьшает число опухолевых клеток [18]. Этот эффект, по мнению авторов, реализуется путем связывания препарата со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Аналогичные связывающие рецепторы для ГнРГ выявлены и в ткани миомы матки. Хотя их функциональная способность пока точно не изучена, становится более ясным, что положительный эффект лечения аналогами ГнРГ может достигаться как посредством блокады гипофизарно-яичниковой системы, так и путем их прямого влияния на клетки-мишени.

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ ГнРГ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Основным методом лечения эндометриоза до недавнего времени было хирургическое вмешательство. Однако применение агонистов ГнРГ представляет собой вариант терапии, которая подавляет продукцию эстрогенов, что приводит к облегчению симптомов эндометриоза и благодаря чему достигается демонстрируемое лапароскопически уменьшение распространенности и исчезновение эндометриоидных гетеротопий. При назначении препаратов этой группы перед операцией уменьшается число функционирующих эндометриоидных гетеротопий и облегчается симптоматика эндометриоза. Такое объективное и субъективное улучшение поддерживается и после окончания лечения.

Многие исследования показали клиническую эффективность применения агонистов ГнРГ в дозе 3,6 мг у пациенток с эндометриозом, выявленным лапароскопически [7, 9, 13, 14, 20, 26, 30, 31, 36]. Сообщалось об объективных изменениях у пациенток с любой стадией распространения заболевания; при этом уменьшался как размер очагов эндометриоза, так и степень распространения и выраженности спаек. Существуют дан-

Таблица 1

Уменьшение баллов по шкале R-AFS через 6 месяцев от начала лечения

Стадия заболевания	I	II	III	IV
Среднее уменьшение баллов по шкале R-AFS	92,7%	68,8%	56,4%	34%

ные об уменьшении активных красных и черных эндометриоидных гетеротопий. При этом клинический ответ поддерживался на протяжении как минимум 6 месяцев после окончания лечения. Кроме того, эти объективные изменения сопровождались уменьшением субъективных симптомов, включая тазовую боль [36].

Reichel [14], Venturini [34], Schweppe [31] и Donnez [23] приводят результаты исследований, в которых агонисты ГнРГ применялись для лечения пациенток с различными стадиями эндометриоза, включая эндометриоидные кисты яичников.

Reichel RP et al. [14] провели исследования с участием 146 пациенток в возрасте от 19 до 39 лет с эндометриозом (I–IV стадий), подтвержденным лапароскопически. Все пациентки получали депо-форму препарата в дозе 3,6 мг 1 раз в 4 недели в течение 6 месяцев. Результаты уменьшения среднего числа баллов по пересмотренной шкале Американской ассоциации фертильности (R-AFS) через 24 недели от начала лечения приведены в табл. 1. Средний балл по шкале имплантов уменьшился на 50% при всех стадиях болезни, при этом средний общий диаметр эндометриоидных гетеротопий уменьшился на 78%. Видимые депозиты полностью исчезли у 46 (31,5%) из 107 пациенток, прошедших повторную лапароскопию. Общее количество баллов по шкале субъективной оценки снизилось на 38% после 1 месяца лечения, а к концу лечения общие тазовые симптомы улучшились на 93%, а общая шкала субъективной оценки на 86%. Эти баллы оставались ниже уровней, отмечавшихся до лечения и на протяжении 24 недель после окончания терапии. Общая шкала субъективной оценки была рассчитана путем добавления баллов дисменореи, диспареунии, тазовых болей, напряжения и уплотнений.

Из 119 пациенток с эпизодами кровотечений у 91% аменорея наступила к 8-й неделе лечения. Менструация возобновилась в среднем через 46 дней после окончания активности последней инъекции агониста ГнРГ.

Улучшение субъективных симптомов после 6-месячного лечения:

1. Улучшение по общей шкале субъективной оценки — 86%.
2. Среднее улучшение по шкале тазовых симптомов — 93%.

Rock J. A. et al. приводят результаты исследования [36], в которое были включены 315 па-

циенток в возрасте 20–42 лет с эндометриозом (стадии I–IV), подтвержденным лапароскопически. Эти пациентки были случайным образом поделены на группу из 208 женщин, получавших лечение агонистами ГнРГ по 3,6 мг каждые 4 недели, и контрольную группу пролеченных даназолом по 400–800 мг/день ($n=107$) в течение 24 недель.

Тазовые симптомы (дисменорея, диспареуния и тазовые боли), а также уплотнения, напряжение в малом тазу оценивались в баллах: 0 баллов — отсутствие симптомов; 1 балл — слабые симптомы; 2 балла — умеренные симптомы и 3 балла — тяжелые симптомы. Пациентки были разделены на 2 группы: с симптомами и без симптомов на основании общего количества баллов, полученных суммированием баллов по каждому из трех симптомов.

В обеих группах произошло достоверное уменьшение общего количества баллов по шкале тазовых симптомов ($p<0,0001$). Это продолжалось и на протяжении периода наблюдения после прекращения лечения.

Среднее уменьшение общей суммы баллов по шкале R-AFS после 24-недельного лечения составило 53% в группе получавших агонисты ГнРГ и 33% в группе принимавших даназол. Соответствующие снижения по шкалам эндометриоидных гетеротопий и спаек составили 56 и 46% в основной группе и 19 и 18% в контрольной группе соответственно. К 8-й неделе исследования у 185 (88,9%) пациенток, основной группы, и у 63 (58,8%) женщин из группы контроля наступила аменорея. В основной группе женщин менструации возобновились в течение 48 дней после последнего дня активного действия последней инъекции депо.

В многоцентровом Европейском исследовании, проведенном Shaw et al. 307 женщин с лапароскопически подтвержденным эндометриозом были рандомизированы либо в группу, где назначались агонисты ГнРГ 3,6 мг каждые 4 недели ($n=204$) или в группу принимавших даназол по 200 мг 3–4 раза в день ($n=103$) в течение 24 недель.

В группе пациенток, получавших агонисты ГнРГ, отмечено уменьшение средних баллов по шкале R-AFS на 59,1%, а у принимавших даназол на 51,7%. Средний общий диаметр гетеротопий (ADI) уменьшился на 81,4% в исследуемой группе и на 73,5% в группе принимавших даназол. Эти различия также оказались статистически достоверными, $p<0,0001$.

В начале исследования 223 пациентки имели симптомы эндометриоза. Оба лечебных режима привели к значительному уменьшению общего числа баллов по шкале субъективной оценки без

каких-либо различий между группами. К 8 неделе лечения отмечено значительное снижение баллов по шкале субъективной оценки, которое продолжалось до 16–20 недели исследования. Улучшение симптоматики мониторировалось в течение 24 недель после окончания лечения.

В группе получавших агонисты ГнРГ у 189 пациенток (80,4%) наступила аменорея, а менструации возобновились в среднем через 47,7 дней после последнего дня активного лечения.

В открытом исследовании, проведенном Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва) и НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта (Санкт-Петербург) на 30 больных с лапароскопически подтвержденным эндометриозом, пролеченных агонистами ГнРГ в течение 6 месяцев, отмечено значительное объективное улучшение по шкале R-AFS при лапароскопическом контроле, проведенном по окончании курса лечения, а также значительное уменьшение субъективных симптомов, таких как тазовые боли, диспареуния и дисменорея. Аменорея наступила у всех больных после второй инъекции препарата. В процессе лечения была отмечена хорошая переносимость препарата пациентками.

Эффективность агонистов ГнРГ также была продемонстрирована китайскими исследователями у женщин, страдающих аденомиозом, которым в течение 6 месяцев вводился исследуемый препарат в дозировке 3,6 мг подкожно. В результате чего было отмечено исчезновение всех симптомов со значимым уменьшением общих размеров матки к 6-му месяцу терапии. Среднее уменьшение размеров матки $30,8\% \pm 12,0\%$ ($25,6\% - 48,6\%$) [20].

В. Н. Серов сообщает об успешном лечении агонистами ГнРГ трубно-перитонеального бесплодия, обусловленного эндометриозом при незначительно выраженном спаечном процессе. В результате проведенного лечения беременность наступила у 4 из 9 пациенток.

Сочетание с хирургическим лечением

Donnez J. et al. приводят результаты рандомизированного исследования 80 бесплодных женщин в возрасте до 35 лет с лапароскопически подтвержденными эндометриоидными кистами яичников (по шкале AFS среднетяжелые $n=41$, тяжелые $n=39$) [23]. Пациенткам произвели лапароскопию с целью определения стадии эндометриоза и диаметра кист яичников. Во время операции каждая киста вскрывалась, опорожнялась и вымывалась. Пациентки были рандомизированы в группу либо не получавших лечения до повторной лапароскопии ($n=40$), или в группу, получавших агонисты ГнРГ 3,6 мг депо на 0, 4, 8 и 12 неделях ($n=40$). На 12-й неделе проводили повторную лапароско-

пию, во время которой оценивали степень тяжести эндометриоза и размеры кист яичников.

Общее число баллов по эндометриоидным очагам осталось на уровне 27,5 в группе женщин, не получавших лечение, а в группе пролеченных агонистами ГнРГ снизилось с $26,8 \pm 5,3$ до $18,8 \pm 4,7$. Общее число баллов по шкале оценки спаек не изменилось в обеих группах. В группе получавших препарат у женщин с тяжелым и умеренно выраженным эндометриозом после проведенного лечения был более низкий балл по шкале гетеротопий и только в этой группе диаметр кист уменьшился на 52%.

Авторы приходят к заключению, что при терапии агонистами ГнРГ активность эндометриоидных очагов на брюшине и яичниках уменьшается. В похожем исследовании [7] через 6 месяцев после окончания лечения рецидив или увеличение размеров кист наблюдались у 5/13 пациенток, которые не получали препарат, и только у 1 из 11 женщин (9%), которые лечились депо-формой. Таким образом, лечение агонистами ГнРГ обеспечивает:

- объективный ответ при всех стадиях эндометриоза;
- положительная динамика по шкалам оценки спаек и гетеротопий;
- субъективный ответ, включая уменьшение тазовых болей;
- сохранение как объективного, так и субъективного улучшения и после окончания лечения.

Вдобавок, эффективность в уменьшении объективных симптомов эндометриоза по крайней мере эквивалентна даназолу.

Применение агонистов ГнРГ при меноррагии и аблации эндометрия

Меноррагия — одна из наиболее частых проблем у женщин в пременопаузе, с которой они обращаются к гинекологу. Несмотря на то, что первоначально многие пациентки предпочитают консервативную терапию данного процесса, в итоге большая часть из них прибегают к хирургическому лечению. Гистерэктомия у большинства женщин ассоциирована с повышенной травматичностью и длительным периодом реконвалесценции. В связи с этим гистероскопическая резекция или абляция эндометрия для этих пациенток являются методом выбора. Процедура аблации эндометрия с помощью электрической или лазерной энергии была разработана как альтернатива гистерэктомии, которая является стандартным хирургическим лечением при меноррагии.

Появление агонистов ГнРГ, в частности зولاдекса, эффективность которого подтверждена многими зарубежными исследованиями

[7, 32, 33], в сочетании с гистерорезектоскопией или аблацией эндометрия, еще больше снизило необходимость в гистерэктомии во многих случаях. Использование препаратов этой группы в кратчайшие сроки приводит к исчезновению меноррагии, физиологическому истончению эндометрия и наступлению аменореи. Лечение агонистами ГнРГ в дозе 3,6 мг перед аблацией облегчает операцию за счет уменьшения васкуляризации и роста эндометрия, дает более высокий процент аменореи по сравнению с использованием только одной аблации [12]. Доказано, что проведение этой процедуры будет значительно эффективнее при толщине эндометрия не более 4 мм [32]. Продолжение лечения агонистами ГнРГ после операции обеспечивает формирование рубцов за счет уменьшения послеоперационного кровотечения и подавления роста эндометрия в последующем [14]. Pinion S. B. et al. [28] показали, что гистероскопическая абляция эндометрия в сочетании с использованием препаратов этой группы превосходит гистерэктомию по таким параметрам, как развитие осложнений во время операции и послеоперационное выздоровление. При аблации эндометрия и часть миометрия удаляются для того, чтобы предотвратить регенерацию ткани. На успешное выполнение этой процедуры могут влиять не только опыт и квалификация хирурга, но также и толщина эндометрия, размеры матки и длина ее полости, на которые и воздействуют агонисты ГнРГ.

Подводя итог, можно сказать, что терапия агонистами ГнРГ способствует уменьшению времени операции, меньшей абсорбции жидкости из полости матки и приводит к более высокой частоте аменореи по сравнению с аблацией эндометрия (будь то лазерная резектоскопия или абляция шариковым или роликовым электродом) без предварительного введения препаратов данной группы. В свою очередь, персистирующая гипопострогенемия после оперативного лечения способствует торможению роста небольших остаточных островков ткани эндометрия, которые затем облитерируются за счет образования рубцов.

Эффективность агонистов ГнРГ при атипической гиперплазии эндометрия

Использование аналогов ГнРГ можно рассматривать как новую эру в лечении многих гормоночувствительных заболеваний репродуктивной системы, таких как эндометриоз, миома матки, яичниковая гиперандрогения, тяжелые формы предменструального синдрома. В середине 90-х годов XX века в зарубежной литературе появились сообщения об использовании аналогов ГнРГ для лечения маточных кровотечений и гиперпла-

зии эндометрия. На терапии этими препаратами отмечалось прекращение менометроррагий, и у большинства больных наступала атрофия эндометрия. Эффективность терапии при этом оказалась достаточно высокой (83–93,3%) и сохранялась длительное время [1].

Агонисты ГнРГ использовались для лечения аденоматозной гиперплазии у 36 больных в течение 3–6 месяцев. Полный морфологический эффект в виде исчезновения любой формы гиперплазии эндометрия отмечен у 88,9% больных. Отмечено достоверно блокирующее влияние этих препаратов на гипоталамо-яичниковую систему, выраженное снижением уровней эстрадиола, тестостерона и повышение ФСГ в сыворотке крови. Показатели глобулина, связывающего половые стероиды (ПССГ), существенно не менялись. Агонисты ГнРГ не оказывали существенного влияния на липидный спектр крови и не усугубляли уже имеющиеся изменения в организме у больных с синдромом поликистозных яичников (СПЯ). У больных с гиперинсулинемией наблюдалось снижение секреции инсулина, о чем свидетельствовала динамика реактивной инсулинемии в глюкозо-толерантном тесте. Видимо, это объясняется снижением секреции андрогенов яичниками у больных с СПЯ [3].

В исследовании на 19 пациентках с аденоматозной гиперплазией, получавших подкожные инъекции агонистов ГнРГ в дозе 3,6 мг в течение 4 месяцев, показано полное исчезновение симптомов, таких как метроррагия, уже к концу первого месяца лечения. Нормализация гистологической картины и отсутствие симптомов гиперплазии прослежено до 12 месяцев наблюдения этих женщин после окончания лечения [25].

Эффективность агонистов ГнРГ при раке эндометрия

Сведения об эффективности применения агонистов ГнРГ в лечении атипической гиперплазии [1] и ряд других приводившихся выше данных позволяют задуматься об использовании этой группы препаратов в качестве гормонотерапии при раке эндометрия.

В Болгарии было проведено исследование, в котором 6 женщин с первичным раком эндометрия получали гормонотерапию. 4 из них получали агонисты ГнРГ и 2 прогестагены в больших дозах. У 5 был отмечен полный регресс опухоли, причем две женщины в последующем забеременели и успешно родили. Эти женщины по-прежнему живы и прослежены в течение 36 месяцев от момента окончания лечения [27].

Похожее исследование проведено в университете Буэнос-Айреса (Аргентина). Четирем жен-

щинам с первичным раком эндометрия была проведена гормонотерапия агонистами ГнРГ. У 3 из них был отмечен полный регресс, а у 2 даже развилась в последующем беременность. Больные прослежены в последующем более 36 месяцев и ни у одной из них не было повторного развития заболевания [26].

Reich O. et al. сообщают, что агонисты ГнРГ и ингибиторы ароматазы могут стать новой более эффективной альтернативой в лечении эндометриальной стромальной саркомы по сравнению с химио- и лучевой терапией, что требует дальнейшего исследования [29].

Описано вовлечение агонистов ГнРГ не только в блокаду выработки эндогенных гормонов гипофиза, но и в воздействие на обнаруженные в 80 % случаев рака эндометрия и яичников рецепторы к ГнРГ. В результате происходило ингибирование пролиферации клеток опухоли *in vivo* и *in vitro*. Рецепторы ГнРГ могут быть также использованы в таргетной терапии за счет присоединения антиопухолевого агента к аналогу ГнРГ. Такой подход может послужить эффективным противоопухолевым средством воздействия с меньшим количеством побочных эффектов, обычно присущих системной химиотерапии.

В НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова в настоящее время проводится исследование влияния агонистов ГнРГ (золадекса) в неоадьювантном режиме у первичных больных раком эндометрия. Пролечено 10 первичных больных с гистологически подтвержденной карциномой эндометрия IA–IB стадий в возрасте от 30 до 67 лет препаратом золадекс. На 28-й день после п/к введения 3,6 мг золадекса все больные были прооперированы: в 50 % случаев была выполнена пангистерэктомия, в остальных 50 % — расширенная пангистерэктомия. В пред- и послеоперационном периоде производилась оценка морфологического статуса опухоли, определение содержания РП и РЭ в ткани опухоли, определение содержания ФСГ и ЛГ в крови больных. В результате работы было показано, что неоадьювантное применение золадекса в течение 28 дней значительно увеличивает содержание РП при одновременном снижении содержания РЭ в ткани опухоли; помимо этого препарат влияет на повышение степени дифференцировки опухоли: в 5 из 10 случаев отмечался переход от G2 к G1 с появлением секреции и акантоза, а в 2 случаях опухоль в послеоперационном материале не была обнаружена [2].

Таким образом, применение агонистов ГнРГ (включая золадекс-депо) представляется оправданным при различных формах патологии эндометрия, включая карциномы тела матки. Дальнейшие исследования, проведенные при ис-

пользовании этих препаратов на большем числе больных, в течение более продолжительного времени и при различных клинических ситуациях позволят предложить алгоритм для применения агонистов ГнРГ при раке эндометрия, пригодный к более широкому клиническому применению.

Литература

1. Новикова, Е. Г. Лечение атипической гиперплазии эндометрия / Новикова Е. Г., Чулкова О. В., Пронин С. М. // Практическая онкология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 52–58.
2. Применение золадекса в комбинированном лечении рака эндометрия / Бараш Ю. А., Максимов С. Я., Гершфельд Э. Д. [и др.] // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. — Ташкент, 2008. — С. 376.
3. Чернуха, Г. Е. Применение агонистов ГнРГ (Золадекс-депо) при аденоматозе эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Чернуха Г. Е., Сметник В. П. // Проблемы репродукции. — 1997. — № 2. — С. 40–44.
4. A comparison of goserelin and danazol as endometrial thinning agents prior to endometrial laser ablation / Gany R. [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1996. — Vol. 103. — P. 339–344.
5. A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study. Minimally Invasive Surgical Techniques — Laser, EndoThermal or Endoresection / Overton C. [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1997. — Vol. 104. — P. 1351–1359.
6. Advanced indications for gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues in gynecological oncology / Sugiyama M., Imai A., Takahashi S. [et al.] // Int. J. Oncol. — 2003. — Vol. 23, N2. — P. 445–452.
7. Advances in Reproductive Endocrinology. Vol. 1. Endometriosis / ed. Shaw R. W. — Lancaster: Parthenon, 1990.
8. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. Zoladex Endometriosis Study Team / Shaw R. W. [et al.] // Fertil. Steril. — 1992. — Vol. 58. — P. 265–272.
9. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis / Kiilholma P. [et al.] // Fertil. Steril. — 1995. — Vol. 64. — P. 903–908.
10. Direct growth inhibition of human endometrial cancer cells by the gonadotropin-releasing hormone antagonist SB-75: role of apoptosis / Kleinman D., Douvdevani A., Schally A. V. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 170, N1, Pt. 1. — P. 96–102.
11. Effectiveness and Long-Term Safety of Prolonged Gosereline and Tibolone in Women with Endometriosis / Taskin O. [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparoscopists. — 1996. — Vol. 3, N4, Suppl. — P. S51–52.
12. Endometrial resection and preoperative LH-RH agonists: a prospective 5-year trial / Zapico A., Grassa A., Martinez E. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2005. — Vol. 119, N1. — P. 114–118.

13. Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial / Howell R. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1995. — Vol. 64, N3. — P. 474–481.
14. Goserelin (Zoladex) depot in the treatment of endometriosis. Zoladex Endometriosis Study Group / Reichel R. P. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1992. — Vol. 57. — P. 1197–1202.
15. Goserelin acetate (Zoladex) plus endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a 3-year follow-up evaluation / Donnez J., Vilos G., Gannon M. J. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2001. — Vol. 75, N3. — P. 620–622.
16. Goserelin acetate (Zoladex) plus endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a large randomized, double-blind study / Donnez J. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 68. — P. 29–36.
17. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis / Moghissi K. S. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 69. — P. 1056–1062.
18. *Gründker, C.* Gonadotropin-releasing hormone receptor-targeted gene therapy of gynecologic cancers / Gründker C., Huschmand Nia A., Emons G. // *Mol. Cancer Ther.* — 2005. — Vol. 4, N2. — P. 225–231.
19. *Insler, V.* Use of GnRh analogues in the treatment of female sterility / Insler V., Lunenfeld B. // *Contracept. Fertil. Sex.* — 1993. — Vol. 21, N7–8. — P. 538–42.
20. *Lin Jinfang* Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility / Lin Jinfang, Sun Cuixiang, Zheng Huaimei // *Chinese Medical Journal.* — 2000. — Vol. 113, N5. — P. 442–445.
21. *Mäkäraäinen, L.* Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis / Mäkäraäinen L., Rönneberg L., Kauppila A. // *Fertil. Steril.* — 1996. — Vol. 65, N1. — P. 29–34.
22. *Matta, W. H.* Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin / Matta W. H., Shaw R. W., Burford O. D. // *Fertil. Steril.* — 1988. — Vol. 49. — P. 1083–1085.
23. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage / Donnez J. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1994. — Vol. 62. — P. 63–66.
24. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC) / Urruticoechea A., Arnedos M., Walsh G. [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* — 2008. — Vol. 110, N3. — P. 411–416.
25. *Pozzi, M.* Treatment of endometrial hyperplasia with Goserelin depot, an LH-RH analog / Pozzi M., Castagnola D., Cherubini F. // *Minerva Ginecol.* — 1993. — Vol. 45, N 5. — P. 251–254.
26. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma / Sardi J., Anchezar Henry J. P., Panicer G. [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 19, N 6. — P. 565–568.
27. Primary hormone treatment of early endometrial cancer / Ivanov S., Ivanov S., Kürlov T. [et al.] // *Akush. Ginekol. (Sofia).* — 1999. — Vol. 38, N 1. — P. 20–23.
28. Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding / Pinion S. B. [et al.] // *Br. Med. J.* — 1994. — Vol. 309. — P. 979–983.
29. *Reich, O.* Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma / Reich O., Regauer S. // *Curr. Opin. Oncol.* — 2007. — Vol. 19, N 4. — P. 347–352.
30. *Sagsveen, M.* Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density / Sagsveen M., Farmer J. E., Prentice A., Breeze A. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — N 4. — CD001297.
31. *Sculpher, M.* A cost effectiveness analysis of goserelin compared with danazol as endometrial thinning agents / Sculpher M., Thompson E., Brown J., Garry R. // *BJOG.* — 2000. — Vol. 107, N 3. — P. 340–346.
32. *Sowter, M. C.* Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding / Sowter M. C., Lethaby A., Singla A. A. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — N 3. — CD001124.
33. *Tiufekchieva, E.* Hysteroscopic ablation of the endometrium in cases of dysfunctional uterine bleeding- advantage of preparations including zoladex / Tiufekchieva E., Nikolov A. // *Akush. Ginekol. (Sofia).* — 2002. — Vol. 41, N 2. — P. 30–34.
34. Treatment of endometriosis with goserelin depot, a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist analog: endocrine and clinical results / Venturini P. L. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1990. — Vol. 54. — P. 1021–1027.
35. *Wagstaff A. J.* Goserelin: a review of its use in the treatment of early breast cancer in premenopausal and perimenopausal women / Wagstaff A. J., Cheer S. M., Plosker G. L., Simpson D. // *Drugs.* — 2005. — Vol. 65, N 18. — P. 2639–2655.
36. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. The Zoladex Endometriosis Study Group / Rock J. A. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 82. — P. 198–205.

Статья представлена В. В. Рулевым
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS IN ENDOMETRIAL PATHOLOGY.

Barash Y., Maximov S., Bershtein L., Gershfeld E.,
Danilova M.

■ **Summary:** In article the review of scientific publications of the domestic and foreign authors devoted to a problem of use of Gonadotrophin-releasing hormone agonists (Zoladex) at a various pathology of endometrium is presented, to influence of the given group of preparations on the hormonal status of women; the analysis available for nowadays in the scientific literature of

results of application goserelin in the treatment of endometriosis, menorrhagia, endometrial hyperplasia and endometrial cancer is carried out; possible prospects of the further researches of these preparations in oncogynecological practice are defined.

■ **Key words:** Gonadotrophin-releasing hormone agonists; Zoladex; endometriosis; atypical hyperplasia of the endometrium; endometrial cancer; danazol; menorrhagia; endometrial ablation.

■ **Адреса авторов для переписки**

Бараиш Юрий Александрович, Максимов Сергей Янович, Берштейн Лев Михайлович, Данилова Мария Анатольевна, Гершфельд Эдуард Дмитриевич

ФГУ «НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова» Росмедтехнологий, 197342 Санкт-Петербург, ул. Новосибирская д. 12, кв. 77.