

Досвід використання Трибестану в комплексному лікуванні зовнішнього генітального ендометріозу

О.М. Макарчук, Л.Г. Бойчук, О.М. Островська, М.І. Римарчук
Івано-Франківський національний медичний університет

Ендометріоз є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Проведено обстеження 120 жінок з безплідністю та підозрою на зовнішній генітальний ендометріоз, які в комплексі гормональної терапії поряд з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормонів отримували додатково препарат Трибестан. Для оцінки клінічних наслідків аналізували динаміку симптоматики та ступінь відновлення репродуктивної функції. У процесі обстеження пацієнток застосовано комплекс діагностичних методик: анамнестичні, клініко-гінекологічне обстеження, інструментальні методи. У разі диференційованого підходу до вибору схеми гормональної терапії комплексне використання агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів та препарату Трибестан у 96,66% пацієнток призвело до регресу симптоматики, покращання показників якості життя, нормалізації психосоматичного стану. Комплексне застосування Трибестану дозволяє підвищити безпеку гормонотерапії, зменшити негативний вплив на кістковий метаболізм, знизити побічні ефекти гіпоестрогенії та ступінь депресивних розладів. Такий підхід сприяє значному підвищенню ефективності лікування.

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз, гормональне лікування, побічні ефекти, фітопрепарати.

Ендометріоз є однією з актуальних проблем сучасної медицини, залишаючись поряд з цим одним з найбільш загрозливих та важко зрозумілих захворювань. У загальному, за деякими даними, частота і поширеність даної патології надзвичайно велика: ендометріоз виявляють у 40–60% жінок із хронічним тазовим болем, у 20–30% жінок зі зниженою фертильністю і у 2–22% жінок при безсимптомному перебігу [1–3, 6]. Захворювання уражає від 7 до 59% жінок репродуктивного віку [3, 7]. Частота первинної та вторинної жіночої безплідності за наявності ендометріозу, за даними різних авторів, коливається від 40 до 80% [1, 3, 5]. Сучасними методами лікування безплідності, що пов'язана з ендометріозом, є гормональна терапія та оперативна ендоскопія [4, 5]. Гормональна терапія досить ефективна в ліквідації болювого симптому та гістологічних проявів ендометріозу, у 70–80% пацієнток зумовлює значний клінічний ефект [4, 5]. Але часто це тільки тимчасова ремісія, оскільки в більшості пацієнток симптоми захворювання виникають знову вже через кілька місяців після закінчення курсу лікування. Переконливих даних про ефективність якогось виду медикаментозного лікування при безплідності, пов'язаній з ендометріозом, немає [1–5]. Фактично гормональна терапія тимчасово знижує вірогідність настання вагітності під час лікування шляхом пригнічення овуляції [1–5].

Однією з самих дискусійних проблем у сучасній гінекології є персистенція ендометріозу після гормонального лікування. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених профілактиці та лікуванню ендометріозу, не менше ніж 77% пацієнток, що отримували медикаментозну терапію, відзначають рецидив та подальше прогресування захворювання [1–3, 5, 6]. Часто спостерігається толерантність до дії гормональних препаратів, зумовлена зниженням та зміною

чутливості гормональних рецепторів в ендометріодних вогнищах. Крім того, гормональна терапія нерідко супроводжується ускладненнями з боку багатьох органів і систем та вираженими побічними симптомами, що значимо знижують якість життя жінки, а також високим відсотком протипоказань, що обмежують її застосування.

Враховуючи вищевикладене, необхідно визнати, що лікування хворих на зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) є доволі важким. Особливістю його є необхідність не тільки пригнічення клінічно активного ендометріозу гормональними препаратами або видалення його хірургічним шляхом, але і позбавлення пацієнток від негативних наслідків у формі рубцево-спайкового процесу в малому тазі, альгодисменореї, психосоматичних реакцій, що має велике значення для реабілітації, відновлення працездатності, покращання якості життя та відновлення сексуальної активності жінок та репродуктивної функції [1–5].

У лікуванні ендометріозу застосовуються чисельні препарати, всі вони асоціюються з виникненням небажаних ефектів, що впливають на можливість застосування препарату або ретельність виконання пацієнткою рекомендацій з його застосування. Під час вибору методу медикаментозної терапії ЗГЕ необхідно враховувати, що ендометріоз є захворюванням не окремих органів, а цілого організму, тому лікування вимагає комплексу заходів, скерованих на корекцію зв'язків у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники, регуляцію імунного гомеостазу, периферичної гемодинаміки, секреції простагландинів, ліквідацію запалення у вогнищах ендометріозу та прилеглих тканинах [1–5].

Метою дослідження стало на основі комплексного клініко-інструментального аналізу спостережень у пацієнток із зовнішнім ендометріозом виявити нові дані щодо особливостей патогенезу даної нозології для розробки патогенетично обґрунтованого напрямку терапії та провести оцінку клінічної ефективності різних схем гормональної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 120 жінок з безплідністю та підозрою на ЗГЕ, які були розподілені на дві групи залежно від особливостей перебігу захворювання. Першу групу становили жінки з мінімальними проявами ЗГЕ (I–II стадія за шкалою R-AFS), другу – пацієнтки з поширеним патологічним процесом (III–IV стадія ЗГЕ). Усі хворі були обстежені відповідно до діючих клінічних протоколів (накази МОЗ України № 582 та № 678).

Кожна з груп була розподілена на підгрупи залежно від запропонованої схеми гормональної корекції. Після проведеного оперативного втручання пацієнткам підгрупи I В та II В (група порівняння) було призначено терапію агоністом гонадотропін-рилізінг-гормонів (а-ГРГ) – гозереліном – дозою 3,6 мг підшкірно кожні 28 днів протягом 6 міс.

Тривала терапія а-ГРГ призводить до від'ємної регуляції та десентизації гіпофізарних рецепторів до дії рилізінг-фактора, результатом чого є зворотна медикаментозна каст-

рація. Аналіз результатів клінічного застосування а-ГРГ свідчить, що ці лікарські засоби ефективні за наявності болю та задля лікування безпліддя, асоційованого з ендометріозом. Проте їх застосування не може тривати більше 6 міс через розвиток серйозних побічних ефектів, зумовлених виникненням гіпогонадотропної гіпоестрогенії, насамперед, втрати кісткової маси, появи приливів жару, психічних розладів, вираженої депресії. Побічні ефекти а-ГРГ виникають внаслідок гіпоестрогенії та проявляється приливами, сухістю піхви, транзиторними кровотечами із статевих шляхів, безсонням, дратівливістю, депресією, набряком молочних залоз, втомою, болем у голові та скованістю у суглобах. Основним недоліком а-ГРГ є те, що вони зумовлюють остеопороз [3–5].

Для усунення та зменшення клінічних проявів зазначених побічних ефектів пацієнтки I А та II А підгруп (основна група) у комплексі гормональної терапії ЗГЕ отримували додатково препарат Трибестан – сухий екстракт трави якорців сланких, активним компонентом якого є стероїдні глікозиди (сапоніни) фураностанолового типу, добути з рослини *Tribulus terrestris* L. (якорця стелючого), що володіє м'яким стимулюючим ефектом на синтез гонадотропних та яєчникових гормонів, зокрема ФСГ та естрадіолу, без вагомого впливу на рівень андрогенів [6–8].

Механізм дії Трибестану багатокомпонентний та багаторівневий – впливаючи на гормональний баланс організму, забезпечуючи непряму естрогенну дію, він не порушує механізмів його регуляції. Результати багаточисленних досліджень свідчать про вплив препарату на гормони гіпофізарно-гонадної зони за відсутності порушення гормонального балансу організму, що створює можливість його застосування в якості середника, що стимулює репродуктивну функцію. Слід відмітити вплив препарату на психоемоційний статус, стан вегетативної нервової системи, покращення загального самопочуття, зменшення втомлюваності, подразливості, збільшення фізичної та розумової працездатності, покращення пам'яті [6–8].

Для оцінки клінічних наслідків аналізували динаміку симптоматики та ступінь відновлення репродуктивної функції. Тривалість катамнестичного спостереження становила 12 міс. Моніторинг стану пацієнток проводили під час контрольних повторних візитів на основі їх скарг. У процесі обстеження пацієнток застосовано комплекс діагностичних методик: анамнестичні, клініко-гінекологічне обстеження, інструментальні методи з врахуванням біохімічних, гемостазіологічних та інших лабораторних показників.

Основними критеріями діагностики ЗГЕ слугували дані, безпосередньо отримані під час лапароскопії. Лапароскопічне втручання проводили за стандартним клінічним протоколом із використанням відеоендоскопічного обладнання KARL STORZ (Німеччина).

Якість життя пацієнток оцінювали на початку лікування і через півроку після завершення терапії за допомогою адаптованого опитувальника. Статистичну обробку проводили з використанням непараметричного критерію χ^2 за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені жінки були віком від 20 до 45 років (28,6±3,6). Найбільш характерною скаргою були біль у нижніх відділах живота та в попереку (68 пацієнток – 56,66%), дисменорею виявлено в 51 пацієнтки (42,5%), у 97 (80,83%) жінок було безпліддя (первинне – у 69, вторинне – у 28). У 41 (34,16%) жінки безпліддя було єдиною скаргою, причому його тривалість була від 2 до 10 років. Диспареунія турбувала 42 пацієнтки (35%), у 31 жінки (25,83%) були міжменструальні

кров'янисті виділення. Ендометріоз підтверджено за клінічними даними, бімануальним дослідженням, УЗД, гістероскопією та лапароскопією. Тривалість симптомів становила від 3 міс до 10 років. Раніше 47 пацієнток (39,16%) отримували гормональну терапію прогестинами, комбінованими оральними контрацептивами, даназолом, інші не отримували гормонального лікування з приводу ендометріозу.

Після проведеного комплексного обстеження та оперативного лікування було виявлено, що у 31 пацієнтки (25,83%) ЗГЕ проявлявся тільки ендометріюідними кистами. У решті пацієнток були зафіксовані інші його прояви: у 64 (53,33%) спостерігався перитонеальний ендометріоз різної локалізації, у 25 (20,83%) – ретроцервікальний ендометріоз ізольований або поєднаний з ендометріюідними кистами яєчників.

У процесі запропонованої терапії в обох групах больовий синдром, який був у 68 пацієнток до початку лікування, після першої ін'єкції не констатовано у 36 жінок, а після другої ін'єкції біль значно зменшився у всіх досліджуваних. Міжменструальні кров'янисті виявлені припинилися у всіх жінок, вторинна аменорея відмічена у 39 пацієнток після першої ін'єкції, у 16 жінок аменорея настала на фоні третьої ін'єкції. Не відповіли на терапію а-ГРГ 6 жінок, у подальшому в них було виявлено ендометріюідами обох яєчників.

Характеризуючи побічні ефекти гормональної терапії а-ГРГ у групі порівняння слід відмітити, що на приливи скаргилися 93,53% пацієнток, на сухість піхви – 56,66% (34 пацієнтки), на зниження лібідо – 18 жінок (30%). Транзиторна цефалгія та емоційна лабільність виявлені у 50 пацієнток (83,33%), збільшення маси тіла на 1–5 кг – у 21 (35%).

Усі побічні ефекти були вторинними, зумовлені зниженням естрогенної функції яєчників, проте ні в одному випадку не вимагали дострокового припинення терапії.

У основній групі приливи спостерігались у 41 жінки (68,33%), транзиторна цефалгія, безсоння, емоційна лабільність – у 27 пацієнток (45%). Збільшення маси тіла на 1–3 кг виявлено в 11 випадках (18,53%), причому призначення дієтотерапії та раціонального фізичного навантаження привело до нормалізації маси тіла. Сухість піхви та диспареунія встановлено у 24 пацієнток (40%), на зниження лібідо скаргилися 11 жінок (18,33%).

Уже через 2 міс проведення призначеної терапії в основній групі відзначено редукцію та зменшення ступеня вираженості вегетосудинних розладів на 65% порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$).

У результаті проведеної комплексної терапії суттєвий клінічний ефект щодо вираженості провідних симптомів, які погіршують якість життя жінки, був отриманий уже через 3 міс від початку лікувальної програми. Застосування запропонованої терапії дозволило значно покращити самопочуття пацієнток – уже до 2-го місяця застосування 44,46% пацієнток відзначили зникнення головного болю, пітливість – 45%, ліквідацію депресивних проявів – 43,33%.

Усі жінки відзначили зниження частоти і виразності приливів жару (28,33% проти 63,33% вихідних даних), знизилась частота проявів гіпергідрозу (20% проти 46,66% вихідних даних), причому такі симптоми, як порушення терморегуляції (мерзлякуватість), сухість шкіри, сонливість, цефалгія, біль у м'язах і суглобах, ламкість нігтів, значно знизилася власне в жінок основної групи. Близько 10,52% пацієнток відмітили збереження симптомів приливів жару, 10,20% – серцебиття та 10,52% – порушення сну, проте на фоні загального покращення самопочуття це не застало їх перервати лікування; ці пацієнтки були додатково консультовані терапевтом, що дозволило індивідуально підібрати їм лікування.

Співставлення результатів лікування в різних клінічних підгрупах показало, що при диференційованому підборі схеми гормональної терапії у 96,66% пацієнток відбувається регрес симптоматики, покращуються показники якості життя, нормалізується психосоматичний стан та рольове функціонування. При цьому значення показників за шкалою рольового, фізичного та емоційного функціонування у підгрупах I A і II A були дещо вищими, ніж у підгрупах I B та II B. Загальною тенденцією були більш низькі показники за всіма шкалами у пацієнток із поширеним ендометріозом (III–IV стадія за шкалою R-AFS). Випадків рецидивування захворювання не виявлено.

Установлений більш швидкий темп редукції патологічної побічної симптоматики лікування а-ГРГ на фоні запропонованої програми надзвичайно важливим є для жінок з проявами психопатологічної дизадаптації, що підтверджувалося позитивною динамікою показників тривожності. Так, значення критеріїв особистісної та реактивної тривожності в основній групі відповідали низькому рівню вже до 2-го місяця лікування.

ВИСНОВКИ

У разі диференційованого підходу до вибору схеми гормональної терапії комплексне використання а-ГРГ та препарату Трибестан у 96,66% пацієнток призвело до регресу симптоматики, покращання показників якості життя, нормалізації психосоматичного стану. Комплексне застосування Трибестану дозволяє підвищити безпеку гормонотерапії, зменшити негативний вплив на кістковий метаболізм, знизити побічні ефекти гіпоестрогенії та ступінь депресивних розладів. Такий підхід сприяє значному підвищенню ефективності лікування.

Опыт использования Трибестана в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза О.М. Макачук, Л.Г. Бойчук, О.М. Островская, М.И. Римарчук

Эндометриоз является одной из актуальных проблем современной медицины. Проведено обследование 120 женщин с бесплодием и подозрением на наружный генитальный эндометриоз, которые в комплексе гормональной терапии наряду с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов получали дополнительно препарат Трибестан. Для оценки клинических последствий анализировали динамику симптоматики и степень восстановления репродуктивной функции. В процессе обследования пациенток применен комплекс диагностических методик: анамнестические, клинико-гинекологическое обследование, инструментальные методы. При дифференцированном подходе к выбору схемы терапии комплексное использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов и препарата Трибестан у 96,66% пациенток происходит регресс симптоматики, улучшаются показатели качества жизни, нормализуется психосоматическое состояние. Комплексное применение Трибестана позволяет повысить безопасность гормонотерапии,

уменьшить негативное влияние на костный метаболитизм, снизить побочные эффекты гипоестрогении и степень депрессивных расстройств. Такой подход способствует значительному повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: *наружный генитальный эндометриоз, гормональное лечение, побочные эффекты, фитопрепараты.*

Experience used Tribestan in complex treatment of external genital endometriosis

O. Makarchuk, L. Boychuk, O. Ostrovskaya, M. Rymarchuk

Endometriosis is one of the urgent problems of modern medicine. An examination of 120 women with infertility and suspected external genital endometriosis, which in combination hormonal therapy of external genital endometriosis along with agonist gonadotropin-releasing hormone additionally applied trib. To evaluate the clinical effects analyzed the dynamics of symptoms and degree of recovery of reproductive function. During the examination of patients used complex diagnostic procedures: anamnestic, clinical and gynecological examination, instrumental methods. In differentiated approach to the selection scheme of hormone therapy, integrated use of agonist gonadotropin-releasing hormone and drug trib in 96.66% patients is regression of symptoms, improved quality of life indicators, normalized psychosomatic condition. Integrated application trib can improve safety hormone therapy, reduce adverse effects on bone metabolism, reduce side effects hypoestrogeniyy and degree of depressive disorders. This approach has greatly increased the effectiveness of treatment.

Key words: *foreign genius endometriosis, hormonal treatment, side effects, fitopreparaty.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдуллаева У.А. Актуальные вопросы лечения наружного генитального эндометриоза с хроническими тазовыми болями / У.А. Абдуллаева, А.И. Ищенко, Д. Озген // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 41–45.
2. Бойчук А.В. Рациональні підходи до лікування хворих з генітальним ендометріозом після лапароскопічних операцій / А.В. Бойчук, А.Ю. Франчук, О.Л. Ковальчук // Зб. наук. пр. – К.: Інтермед, 2004. – С. 35–38.
3. Гладчук И.З. Комбинация терапии агонистами ГнРГ и эндохирургии в гинекологии – путь к лучшим результатам // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 4. – С. 32–33.
4. Рожковська Н.М. Клінічна ефективність диференційованої гормональної терапії зовнішнього генітального ендометріозу / Н.М. Рожковська, К.П. Кротенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 41–43.
5. Серов В.Н. Опыт применения золадекса при трубно-перитонеальном бесплодии, обусловленном эндометриозом // Актуальные вопросы эндометриоза: Сборник. – М: Astra Zeneca, 2004. – № 1. – С. 5–6.
6. Татарчук Т.Ф. Оптимизация методов лечения недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста на фоне гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, О.В. Булавено, Т.Н. Тутченко // Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 84–89.
7. Чермак І.І. Сучасні проблеми генітального ендометріозу / І.І. Чермак, Ю.М. Броварська // Зб. наук. пр. – К.: Інтермед, 2004. – С. 713–718.
8. Vancov S.A. A propos of tribestan pharmacology // J. Immunol. – 1996. – № 15. – P. 4027–4034.