

Е. Г. ГУМЕНЮК,
Л. А. САМОРОДИНОВА

Кафедра акушерства и гинекологии
Петрозаводского государственного
университета, г. Петрозаводск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАНОВАЛА И ОМНАДРЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Изучены исходный уровень гонадотропных, стероидных гормонов в крови, рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пременопаузе, а также их динамика на фоне и после гормональной терапии. Дановал и оксипрогестерон-капронат в сочетании с омнадреном оказывали различное воздействие на параметры гормонального гомеостаза и рецепторного аппарата эндометрия. Антигонадотропный эффект дановала проявлялся в снижении уровня ФСГ, эстрадиола, прогестерона в крови и стероидных рецепторов в эндометрии, чего не было отмечено при назначении другого вида терапии. Эффективность лечения при назначении дановала была 88,24%, при терапии оксипрогестерон-капронатом с омнадреном – 62,50%. Сделан вывод, что назначение дановала при лечении больных с ДМК в пременопаузе более целесообразно с учетом широкого спектра антигонадотропного действия.

В основе терапии дисфункциональных маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе несомненно лежат гестагенные препараты. Тем не менее препараты, обладающие андрогенным действием, играют определенную роль при лечении больных с указанной патологией [2, 4, 6, 8, 10, 13, 18]. Среди доступных нам препаратов следует отметить даназол и омнадрен.

Фармакологический эффект даназола и его аналогов сопровождается прежде всего наступлением искусственной псевдоменопаузы, эффект которой используется при лечении гормонозависимых патологических состояний репродуктивной системы женщины [2]. Многочисленные исследования показали, что даназол предотвращает выброс ФСГ и ЛГ в середине цикла, не подавляя существенно базальные уровни ФСГ и ЛГ; может связываться практически со всеми видами стероидных рецепторов, причем может действовать как агонист, антагонист или вызывать смешанное воздействие; не взаимодействует с эстроген-рецепторами; подавляет множественные энзимы стероидогенеза; увеличивает метаболический уровень прогестерона. Получены данные о краткосрочности и обратимости антигормонального действия даназола [1, 2, 7, 12, 17].

Андрогенный эффект даназола является одним из главных фармакологических действий, вследствие которого это лекарство вызывает атрофию эндо-

метриальной ткани. При связывании с прогестерон-рецепторами препарат оказывает комплексное воздействие, при этом возникают секреторные изменения в эндометрии, что свидетельствует о том, что даназол является агонистом прогестерона [10, 14, 15, 16].

Получены положительные результаты при лечении даназолом больных пременопаузального возраста с ациклическими кровотечениями [4, 11, 13]. После отмены препарата содержание гонадотропных и половых стероидных гормонов практически не отличалось от их исходных значений до начала лечения. Тормозящее влияние указанных препаратов на стероидогенез в яичниках сохранялось в течение более продолжительного времени [4]. Некоторые авторы рекомендуют применять препарат с целью модулирования гормональной чувствительности рецепторов слизистой тела матки для подготовки к длительному лечению гестагенами [3, 9, 15].

Свойства андрогенов угнетать деятельность яичников и вызывать атрофические изменения в эндометрии давно использовались для подавления менструальной функции у женщин старше 48-50 лет с ДМК [5, 6, 8]. Отличительной особенностью андрогенов является анаболическое действие. В настоящее время андрогены в чистом виде при лечении женщин используются гораздо реже, однако в ряде случаев по-прежнему являются незаменимыми, особенно в сочетании с пролонгирован-

ными гестагенами для подавления менструальной функции в пременопаузе [5,6,8,9].

Учитывая противоречивые данные литературы, мы решили провести сравнительный анализ эффективности указанных препаратов, а также оценить их влияние на гормональный гомеостаз и стероидные рецепторы в эндометрии у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пременопаузе.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 46 больных с дисфункциональными маточными кровотечениями (ДМК) в пременопаузе и 24 практически здоровые женщины аналогичного возраста. У всех больных при морфологическом исследовании эндометрия, полученного в ходе лечебно-диагностического выскабливания на фоне ДМК, была выявлена гиперплазия эндометрия различной степени.

Для терапии больных с ДМК в пременопаузе использовался дановал (Danoval), который назначался по 400 мг в сутки в непрерывном режиме в течение 6 месяцев.

Для подавления менструальной функции у женщин более старшего возраста использовалось сочетание оксипрогестерона-капроната (ОПК) и омнадрена. ОПК назначался по 250-500 мг 2-3 раза в неделю в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. На протяжении 4,5,6-го месяца подключался омнадрен-250 (Omnapren 250) по 1 мл однократно ежемесячно.

Повторный забор образцов эндометрия производился через 6 месяцев гормонотерапии в режиме отмены препаратов на 21-25-й день нормального или условного менструального цикла. Сроки получения материала для исследования уровня рецепторов совпадали с временем проведения морфологического исследования эндометрия.

Уровень цитоплазматических рецепторов эстрадиола (РЭ) и

прогестерона (РП) определяли уголь-декстрановым методом с использованием меченных по тритию соответствующих гормонов. Количество белка в гомогенатах эндометрия исследовали методом Лоури. Рецепторположительными считали образцы эндометрия, в цитозоле которых содержалось не менее 8 фмоль на 1 мг белка для рецепторов эстрадиола и не менее 10 фмоль/мг на 1 мг белка для рецепторов прогестерона.

Кровь для изучения гормонального статуса забиралась из локтевой вены утром с 8 до 9 часов. Первое исследование проводилось на фоне ДМК, в дальнейшем при динамическом исследовании - через 3 и 6 месяцев на фоне гормонального лечения, а также через 3 и 6 месяцев после завершения курса терапии, преимущественно на 7-9-й день условного цикла.

Уровень фоллитропина, (ФСГ), лютропина (ЛГ), пролактина (ПрЛ) исследовался с помощью наборов ИФА «Cobas Core» ЗАО «Рош-Москва» одностадийным твердофазным иммуноферментным методом. Исследование эстрадиола (Э2), прогестерона (П), тестостерона (Т) проводилось радиоиммунологическим методом с помощью наборов РИА-ПР СП «Белорис».

В контрольной группе исследование морфологической картины эндометрия, стероидных рецепторов в нем и гормонов в крови проводилось однократно в соответствующие сроки.

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере Pentium-133 с использованием программы «Statistica» (версия 6.0) для «Windows-95». Вычисляли средние величины (M) и среднюю ошибку (m). Достоверность различий оценивали по t критерию Стьюдента. Статистический показатель считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и исследования

Средний возраст больных, по-

лучавших дановал (23 человека), составил $44,53 \pm 0,39$ лет; оксипрогестерон-капронат в сочетании с андрогенами (23 пациентки) - $51,81 \pm 0,61$ лет; в контрольной группе - $45,75 \pm 0,68$ лет.

Из общего числа женщин, получавших дановал, у 3 (13,04%) была выявлена железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ); у 18 (78,26%) - железисто-кистозная гиперплазия (ЖКГЭ); у 2 (8,70%) - ЖКГЭ с очаговым аденоматозом. В группе больных, получавших ОПК, у 6 (26,08%) имелась морфологическая картина ЖГЭ; у 10 (43,48%) - ЖКГЭ; у 1 (4,35%) - ЖГЭ в сочетании с очаговым аденоматозом; у 5 (21,74%) - ЖКГЭ в сочетании с очаговым аденоматозом; у 1 (4,35%) - пролиферация эндометрия.

В табл. 1 показана динамика гонадотропных гормонов и пролактина у пациенток, получавших вышеописанные препараты.

Исходный уровень ФСГ у пациенток, получавших дановал, не отличался существенно от контроля. Назначение препарата приводило к снижению уровня гормона через 3 месяца, однако через 6 месяцев показатель возвращался к исходной цифре. После отмены лечения следует отметить постепенное повышение уровня гонадотропина, который через год наблюдения достиг среднего показателя $46,04$ ($6,98$ мМЕ/мл).

Несмотря на некоторые колебания уровня ЛГ и пролактина во время лечения, существенных различий с контролем и исходными данными у пациенток, получавших дановал, мы не получили.

В табл. 2 показана динамика уровня стероидных гормонов на фоне лечения вышеописанными препаратами. Если на фоне ДМК средний уровень эстрадиола не отличался от показателя в контроле, то через 3 месяца происходило снижение содержания гормона более чем в два раза. Достоверное снижение уровня эс-

Динамика уровня гонадотропных гормонов у больных с ДМК в пременопаузе на фоне и после проведения терапии

Таблица 1

Препарат	Контроль	1	2	3	4	5
	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$
ФСГ, мМЕ/мл						
Дановал	29,01±4,45 n=20	17,29±3,98 n=20	8,39±1,78 n=17	17,08±3,59 n=16	38,36±5,28 n=17	46,04±6,98 n=16
ОПК+А		35,11±8,42 n=17	38,09±9,46 n=16	51,47±12,56 n=16	48,19±8,18 n=16	61,85±9,26 n=15
ЛГ, мМЕ/мл						
Дановал	10,34±2,52 n=20	5,66±1,19 n=20	6,48±2,08 n=17	7,51±2,09 n=16	8,56±1,95 n=17	10,11±2,00 n=16
ОПК+А		9,34±1,67 n=17	14,04±3,22 n=16	14,39±4,07 n=16	13,05±2,38 n=16	17,57±2,56 n=15
ПрЛ, мМЕ/мл						
Дановал	338,49±39,24 n=20	319,00±50,99 n=20	295,18±44,70 n=17	312,84±40,03 n=16	395,22±62,10 n=17	451,59±55,07 n=16
ОПК+А		287,34±50,96 n=17	317,67±58,97 n=16	331,23±41,16 n=16	306,73±47,49 n=16	273,46±44,16 n=15

n - число больных; M - средняя величина; t - средняя ошибка; ОПК+А - оксипрогестерон-капронат в сочетании с андрогенами; исследование выполнено: 1 - на фоне дисфункционального маточного кровотечения; 2 - через 3 месяца лечения; 3 - через 6 месяцев лечения; 4 - через 3 месяца после отмены препаратов; 5 - через 6 месяцев после отмены препаратов.

Динамика уровня стероидных гормонов у больных с ДМК в пременопаузе на фоне и после проведения терапии

Таблица 2

Препарат	Контроль	1	2	3	4	5
	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$
Эстрадиол, нмоль/л						
Дановал	0,36±0,07 n=20	0,26±0,05 n=20	0,12±0,04 n=17	0,19±0,09 n=16	0,31±0,07 n=17	46,04±6,98 n=16
ОПК+А		0,11±0,03 n=17	0,10±0,05 n=16	0,17±0,04 n=16	0,11±0,05 n=16	0,10±0,05 n=15
Прогестерон, нмоль/л						
Дановал	2,52±0,67 n=20	5,88±0,86 n=20	4,88±0,66 n=17	2,59±0,43 n=16	5,12±1,46 n=17	7,33±1,50 n=16
ОПК+А		0,94±0,16 n=17	1,69±0,45 n=16	3,31±1,05 n=16	2,72±1,32 n=16	0,63±0,21 n=15
Тестостерон, нмоль/л						
Дановал	4,98±0,63 n=20	5,01±0,74 n=20	13,44±1,921 n=17	11,59±1,68 n=16	7,64±1,32 n=17	7,58±1,80 n=16
ОПК+А		5,54±0,66 n=17	7,01±0,92 n=16	9,81±1,06 n=16	6,40±1,03 n=16	4,15±0,37 n=15

n - число больных; M - средняя величина; t - средняя ошибка; ОПК+А - оксипрогестерон-капронат в сочетании с андрогенами; исследование выполнено: 1 - на фоне дисфункционального маточного кровотечения; 2 - через 3 месяца лечения; 3 - через 6 месяцев лечения; 4 - через 3 месяца после отмены препаратов; 5 - через 6 месяцев после отмены препаратов.

Динамика уровня РЭ и РП в эндометрии у больных с ДМК в пременопаузе в зависимости от вида препарата

Таблица 3

№	Препарат	РЭ, фмоль/мг		РП, фмоль/мг		РП/РЭ	
		I	II	I	II	I	II
		$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$	$M \pm t$
1.	Дановал n=14	54,31±21,50	22,71±6,44	76,40±20,08	27,93±8,88#	3,13±0,57	1,74±0,30
		P>0,1		P<0,05		P<0,05	
2.	ОПК+А nI=12 nII=9	43,08±9,71	32,33±12,73	32,33±10,79*	56,44±20,67	1,25±0,40	3,55±1,57
		P>0,2		P>0,2		P>0,1	
3.	Контроль n=11	33,73±5,95		71,24±7,36		3,06±0,78	

I - исследование на фоне ДМК; II - исследование после лечения; n - число больных; РЭ - рецепторы эстрадиола; РП - рецепторы прогестерона; различия достоверны: * - p<0,05; # - p<0,005 по сравнению с контролем; P - различия между I и II исследованиями.

традиола сохранялось и через 6 месяцев. После отмены антигонадотропного препарата концентрация гормона возвращалась к исходному показателю.

Содержание прогестерона при первом исследовании было выше, чем в контроле. В дальнейшем заметное снижение его по сравнению с исходным уровнем отмечено через 6 месяцев. После отмены лечения уровень гормона несколько повышался.

Уровень тестостерона на фоне ДМК не отличался от показателя в контрольной группе. На фоне приема препарата концентрация гормона повышалась с высокой степенью достоверности. Через год наблюдения уровень тестостерона по-прежнему превышал нормальные показатели.

Назначение сочетания ОПК с андрогенами приводило к постепенному повышению концентрации ФСГ в крови, которая через год достигла $61,85 \pm 9,26$ мМЕ/мл, достоверно превысив контрольный уровень. Подобная закономерность отмечена и при изучении уровня ЛГ в динамике. Концентрация пролактина в крови не претерпевала существенной динамики за весь период наблюдения.

При обследовании данной группы пациенток было установлено, что показатели уровня эстрадиола на фоне ДМК в ходе гормональной терапии и при дальнейшем наблюдении оставались на низких цифрах и были достоверно ниже по сравнению с контролем.

Исходный уровень прогестерона был существенно ниже, чем в контрольной группе. Через 6 месяцев терапии концентрация прогестерона в крови по сравнению с исходным показателем повышалась, но через год становилась ниже исходного показателя.

Средний уровень тестостерона при первом исследовании достоверно не отличался от контроля, но слегка превышал нормальные показатели для женщин. На фоне терапии ОПК и омнадреном заметное увеличение содер-

жания тестостерона в крови отмечено через 6 месяцев. Через год этот показатель соответствовал нормальным цифрам.

Исследование уровня стероидных рецепторов (табл. 3) показало, что при назначении дановала содержание РП существенно снижалось по сравнению как с исходным, так и с контрольным показателем. Отмечена тенденция к снижению уровня РЭ после терапии. Применение ОПК с андрогенами не приводило к существенной динамике стероидных рецепторов. Следует отметить, что на фоне терапии содержание РП имело тенденцию даже к некоторому увеличению

У всех больных, получавших дановал, через 1-2 месяца терапии наступала псевдоменопауза, продолжавшаяся различное время. Морфологическое излечение, т.е. отсутствие гиперплазии эндометрия через 6 месяцев гормонотерапии, наступило у 88,24% больных, принимавших дановал, и у 62,50% женщин, получавших ОПК в сочетании с омнадреном. Отдаленные результаты за трехлетний период проанализированы у 21 и 20 женщин соответственно. После отмены дановала стойкая менопауза наступила у 4 (19,05%), после завершения курса ОПК в сочетании с андрогенами - у 12 (60%) больных. Частота рецидива ДМК была одинаковой - 9,52 и 10%. Оперативное лечение по поводу сочетанной доброкачественной патологии эндо- и миометрия было выполнено у 3 женщин, ранее принимавших дановал (14,29%), и у 5 пациенток, получавших ОПК с омнадреном (25%). Следует отметить, что гистологическое исследование макропрепаратов после операции у женщин более старшего возраста, получавших ОПК с омнадреном, выявило высокую частоту патологии яичников. Опухоли яичников были представлены серозной кистой (1), цилиоэпителиальной кистой (1), андробластомой (1). У двух пациенток обнаружен эндометри-

оз яичника, еще у двух - текама-тоз стромы.

Заключение

Как показало проведенное исследование, дановал и ОПК в сочетании с омнадреном по-разному влияли на изучаемые параметры гормонального гомеостаза и рецепторного аппарата эндометрия. Уровень ФСГ и ЛГ в крови на фоне ДМК у больных, получавших ОПК с омнадреном, почти в два раза превышал аналогичный показатель у женщин, лечившихся дановалом. Подобный факт можно объяснить возрастными различиями между группами. Назначение дановала приводило к снижению содержания ФСГ в крови на 51,47%, тогда как применение ОПК с омнадреном практически не влияло на его уровень в процессе терапии. К концу лечения содержание ФСГ в крови у женщин, получавших дановал, вновь повышалось и соответствовало базальному уровню, а в другой группе постоянно увеличивалось на протяжении наблюдения. Таким образом, уровень ФСГ у больных, получавших дановал, несмотря на более молодой возраст, к концу наблюдения свидетельствовал о возможном наступлении менопаузы в ближайшее время. Согласно исследованиям других авторов [3,4], назначение даназола приводило к снижению ФСГ и ЛГ в плазме периферической крови на 70 и 68% соответственно. В нашем исследовании мы не получили данных, свидетельствующих о значительном воздействии препарата на уровень ЛГ. Кроме того, не было выявлено существенного влияния возраста и использованных препаратов на динамику пролактина в процессе лечения и наблюдения.

Уровень эстрадиола и прогестерона в крови у больных, получавших ОПК с андрогенами, был существенно ниже, что также можно объяснить более высоким биологическим возрастом и, соответственно, подавлением стеро-

идогенеза в яичниках. Назначение дановала приводило к значительному снижению содержания эстрадиола в крови через 3 месяца терапии, тогда как в другой группе сохранялся монотонно низкий уровень стероидного гормона на протяжении года наблюдения. Снижение уровня прогестерона у женщин на фоне дановала наблюдалось через 6 месяцев лечения, в то время как лечение ОПК с андрогенами приводило к повышению содержания гормона в крови. Однако следует отметить, что через 6 месяцев после отмены гормонотерапии уровень прогестерона в крови у женщин старшего возраста был ниже базального, что свидетельствовало о дальнейшем снижении функции гонад. Таким образом, тормозящее влияние антигонадопротропного препарата на стероидогенез в яичниках сохранялось в течение более длительного периода, что подтверждено и в других исследованиях [1,3,4,10]. По нашим данным, дановал оказывал существенное воздействие на повышение уровня тестостерона в крови [14] по сравнению с омнадреном.

На фоне приема дановала уровень стероидных рецепторов в эндометрии снижался, что можно считать одним из прогностических признаков успеха гормонотерапии [12,15,18]. Подобной закономерности не было прослежено у больных, получавших ОПК с андрогенами. Возможно, особенности влияния этих препаратов на рецепторный аппарат эндометрия у женщин с низким уровнем эстрогенов и прогестерона являются одной из причин недостаточной эффективности лечения в этой группе пациенток. Кроме того, высокая частота патологии яичников, в том числе наличие гормонопродуцирующих опухолей, могли способствовать рецидиву ДМК и гиперпластического процесса в эндометрии.

Таким образом, назначение дановала больным с ДМК в пременопаузе позволило проследить

антигонадопротропный эффект препарата, проявляющийся в снижении уровня ФСГ, эстрадиола, прогестерона в периферической крови и стероидных рецепторов в эндометрии. Применение ОПК с омнадреном не оказывало антигонадопротропного действия у пациенток с ДМК в пременопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Фанченко Н.Д., Анашкина Г.А., Стрижаков А.Н. Лечение даназолом распространенных форм эндометриоза // Акуш. и гин. - 1988. - № 3. ??С. 63 - 64.
2. Вихляева Е.М. Фармакология репродуктивной системы женщины: клиническое применение агонистов и антагонистов половых гормонов в гинекологической практике // *Materia medica* - 1994. - № 4. - С.5-19.
3. Вихляева Е.М., Уварова Е.В., Ищенко И.Г. Опыт применения даназола у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия // Акуш. и гин. - 1995. ??№ 1. - С. 41-44.
4. Вихляева Е.М., Ищенко И.Г., Ходжаева З.С., Фанченко Н.Д. Клинический эффект неместрана и данатрола при перименопаузальных кровотечениях у больных лейомиомой матки // Акуш. и гин. - 1996. - № 6. - С. 30-34.
5. Вихляева Е.М., Железнов Б.Ю., Запорожан В.Н. Гиперпластические процессы эндометрия // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. -М.: Медицинское информационное агентство. - 1997. - С. 684-710.
6. Прилепская В.Н. Дисфункциональные маточные кровотечения климактерического периода // Акуш. и гин. - 1993. - № 6. - С. 9-14.
7. Сидорова И.С., Гуриев Т.Д. Даназол в лечении эндометриоза // Тер. архив. - 1994. - Т. 66, № 10. - С. 55-57.
8. Тумилович Л.Г. Маточные кровотечения в пременопаузальном возрасте // Акуш. и гин. - 1987. - № 5 - С. 72-76.
9. Baldom A., Sarti D.C., Affronti G. et

al. *Metrorragia post-menopausale. L'uso del danazolo nella iperplasia endometriale* // *Minerva ginecol.* - 1989. - Vol. 41, № 12. - P. 603-607.

10. Barbieri R.L. Comparison of the pharmacology of nafarelin and danazol // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1990. - Vol. 162, № 2. - P. 581-585.

11. Garry R., Khair A., Mooney P., Stuart M. A comparison of goserelin and danazol as endometrial thinning agents prior to endometrial laser ablation // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 1996. - Vol. 103, № 4. - P. 339-344.

12. Ikegami H., Terakawa N., Shimizu I. et al. Danazol binds to progesterone receptors and inhibits the growth of human endometrial cancer cells in vitro // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1986. - Vol. 155, № 4. - P. 857-861.

13. Mosse B., Lo Preaito A., Isidori C. et al. Esperienze preliminari sull'uso del Danazolo, a dosaggi minimi, nel trattamento delle menometrorragie disfunzionali // *Minerva ginecol.* 1987. - Vol. 39, № 11. - P. 801-803.

14. Murakami K., Nakagawa T., Yamashiro G. et al. Levels of androgens and danazol metabolites in serum during danazol therapy // *Fertil. Steril.* - 1993. - Vol. 60, № 1. - P. 179-182.

15. Negami A.I., Sasaki H., Tominaga T. Therapeutic effects of danazol on endometrial cells may be activated by the presence of extracellular matrix // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1993. - Vol. 169, № 3. - P. 739-744.

16. Rose G.L., Dowsett M., Mudge J.R. et al. The inhibitory effects of danazol, danazol metabolites, gestrinon, and testosterone on the growth of human endometrial cells in vitro // *Fertil. Steril.* - 1988. - Vol. 49. - P. 224-228.

17. Surrey E.S., Halme J. Direct effects of medroxyprogesterone acetate, danazol and endometrial stromal cells proliferation in vitro // *Fertil. Steril.* - 1992. - Vol. 58, № 2. - P. 273-279.

18. Yamashita S., Ohno Y., Watanaba Y. et al. Antiestrogenic effects of danazol on rabbit uterus // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 1994. - Vol. 38, № 4. - P. 245-248.