

Эффективность и безопасность применения аГнРГ «Бусерелин-лонг ФС» у пациенток с эндометриозом в позднем репродуктивном возрасте (клиническое исследование)

Д.м.н., проф. С.Н. БУЯНОВА, к.м.н. Е.Л. БАБУНАШВИЛИ, Е.С. ЗУБОВА, к.м.н. Н.В. ЮДИНА, к.м.н. И.Д. РИЖИНАШВИЛИ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (дир. — акад. РАН, проф. В.И. Краснопольский) Минздрава Московской области, Москва, Россия

Клиническое исследование проводилось в 2012 г. на базе нескольких лечебных учреждений России, в том числе и в условиях гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». **Цель исследования** — изучение эффективности и безопасности препарата «Бусерелин-лонг ФС» в дозе 3,75 мг, лиофилизата для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, производства ЗАО «Ф-Синтез», Россия, у пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриозом матки. **Материал и методы.** Протокол клинического исследования включал 50 пациенток в возрасте от 35 до 45 лет с диагнозом: эндометриоз матки I, II, III стадии, подтвержденный эхографически и гистероскопически с миомой матки или без нее, которым было проведено лечение препаратом «Бусерелин-лонг ФС» с последующей оценкой эффективности терапии. **Результаты.** Установлено, что эффективность лечения препаратом «Бусерелин-лонг ФС» у 44 пациенток соответствовала всем установленным четырем критериям комбинированной конечной точки исследования: снижению показателей ЛГ менее $7,4 \pm 7,3$ мМЕ/мл, ФСГ — менее $7,0 \pm 5,6$ мМЕ/мл, эстрадиола — менее 110,0 пмоль/л, толщины срединного маточного эха — до 4—6 мм. У 6 пациенток наблюдалось несоответствие по 1 критерию: снижению уровня эстрадиола — у 5, величине снижения срединного маточного эха — у 1. Ухудшения состояния здоровья, досрочного прекращения исследования по причине возникновения нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений не отмечено. По отдаленным результатам исследования (в течение 3 лет после окончания исследования) у 86% пациенток улучшилось качество жизни после проведенной терапии. 4 пациентки родили здоровых детей. **Заключение.** Применение данного препарата является безопасным и эффективным методом лечения больных с эндометриозом матки, который обеспечивает максимальный клинический эффект с минимальными побочными реакциями, что делает его препаратом выбора в терапии данного заболевания.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: эндометриоз, бусерелин-лонг ФС, клиническое исследование, ЗАО «Ф-Синтез».

The efficiency and safety of using the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin-long FS in late reproductive-aged patients with endometriosis: A clinical trial

Prof. S.N. BUYANOVA, MD; E.L. BABUNASHVILI, Cand. Med. Sci.; E.S. ZUBOVA; N.V. YUDINA, Cand. Med. Sci.; I.D. RIZHINASHVILI, Cand. Med. Sci.

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

This clinical trial was conducted in 2012 in several healthcare facilities of Russia, including at the Department of Gynecology, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region. **Objective:** to investigate the efficacy and safety of Buserelin-long FS at a dose of 3.75 mg, a lyophilisate (JSC “F-Sintez”, Russia) to prepare a long-acting intramuscular suspension in late reproductive-aged patients with uterine endometriosis. **Subjects and methods.** The clinical trial protocol included 50 patients aged 35 to 45 years who were diagnosed with echographically and hysteroscopically verified and unverified Stages I, II, and III uterine endometriosis and treated with Buserelin-long FS; its therapeutic efficacy was further evaluated. **Results.** The therapeutic efficacy of Buserelin-long FS in 44 patients was ascertained to meet all the established four criteria for the combined endpoint of the trial: a reduction in the values of luteinizing hormone less than 7.4 ± 7.3 mIU/ml, follicle-stimulating hormone less than 7.0 ± 5.6 mIU/ML, estradiol less than 110.0 pmol/l, and median uterine echo thickness $<4-6$ mm. Six patients showed an inconsistency in 1 criterion: a decrease in estradiol levels in 5 patients and a magnitude of the reduction in the median uterine echo in 1. There were no health problems or early termination of the trial because of adverse or serious undesirable events. The long-term results of the trial (within 3 years after its completion) indicated that 86% of the patients had better quality of life after the therapy. Four patients gave birth to healthy babies. **Conclusion.** The use of this agent is a safe and effective treatment for uterine endometriosis, which ensures the highest clinical effect with minimal adverse reactions, making it the drug of choice in treating this disease.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: endometriosis, buserelin-long FS, clinical trial, JSC “F-Sintez”.

Определение эндометриоза как процесса, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, сохраняется неизменным на протяжении последнего столетия. Вопросы лечения эндометриоза остаются нерешенной научной проблемой и являются предметом клинических исследований во многих странах мира [1, 2].

Наиболее важными клиническими симптомами эндометриоза, определяющими показания к лечению, являются тазовые боли, нарушение нормальных менструальных кровопотерь, бесплодие, расстройства функции тазовых органов. Степень выраженности и набор проявлений болезни индивидуально варьируют. Характерные для аденомиоза (эндометриоза тела матки) симптомы — менометроррагия и перименструальные кровянистые выделения обусловлены как циклическими превращениями эктопического эндометрия, так и нарушением сократительной функции матки. Тазовые боли, как правило, усиливающиеся накануне и во время менструации, типичны как для наружного эндометриоза, так и для аденомиоза. Другим симптомом, свойственным эндометриозу (при отсутствии иных видимых причин), является бесплодие, сопутствующее этой патологии в 46—50% случаев [3, 4]. Сравнение эффективности методов диагностики позволило определить, что ультразвуковое исследование (УЗИ) является оптимальным и общедоступным диагностическим методом в алгоритме обследования больных с различными формами эндометриоза [5, 6].

Бесспорно в настоящее время положение — невозможность ликвидации анатомического субстрата эндометриоза ни одним из воздействий, кроме хирургического, после чего целесообразно проведение адъювантной гормональной терапии с целью предупреждения рецидива заболевания [3, 7, 8]. Однако, несмотря на бурное развитие и широкое внедрение в практику современных гормональных препаратов, добиться полного излечения этого заболевания не удается, но уменьшить выраженность таких тягостных симптомов, как кровотечение, боль, диспареуния, возможно, что, несомненно, повышает качество жизни и снижает риск гистерэктомии в репродуктивном возрасте [7, 8].

Обычно эндометриоз развивается на фоне относительной и абсолютной гиперэстрогении при дефиците прогестерона. Именно поэтому патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников, т.е. уменьшение секреции эстрадиола — создание псевдоменопаузы за счет блокады гипофизарно-яичниковой системы с инициацией гипозэстрогении, приводящей к регрессу очагов эндометриоза [6, 9, 10]. Для гормональной терапии эндометриоза чаще всего применяют комбинированные синтетические эстроген-гестагенные препараты, прогестины, антигестагены, антигонотропины, антиэстрогены, андрогены. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРг) в настоящее время являются наиболее эффективными препаратами для лечения больных с эндометриозом позднего репродуктивного возраста в послеоперационном периоде [7—11].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности и безопасности препарата «Бусерелин-лонг ФС» в дозе 3,75 мг, лиофилизата для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, производства ЗАО «Ф-Синтез», Россия, у пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриозом

матки. Этот препарат является синтетическим аналогом эндогенного ГнРГ, он конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови, в дальнейшем приводит к полной обратимой блокаде гонадотропной функции гипофиза, ингибируя, таким образом, выделение ЛГ и ФСГ. В результате наблюдается подавление синтеза половых гормонов в гонадах, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений. После первого введения бусерелина к 21-му дню у женщин концентрация эстрадиола снижается до уровня, соответствующего овариэктомии или постменопаузе. Концентрация тестостерона и эстрадиола сохраняется сниженной в течение всего периода лечения, проводимого каждые 28 дней, что приводит к торможению роста и обратному развитию очагов эндометриоза. После прекращения лечения восстанавливается физиологическая секреция гормонов.

Перед исследователями были поставлены следующие задачи:

- оценить уровень гормонов ЛГ, ФСГ, эстрадиола до лечения препаратом «Бусерелин-лонг ФС» и на фоне лечения;
- оценить эхографические данные при трансвагинальном ультразвуковом исследовании матки и придатков до лечения препаратом «Бусерелин-лонг ФС» и на фоне лечения;
- оценить состояние и патологические изменения эндометрия до и после лечения препаратом «Бусерелин-лонг ФС» с помощью аспирационной биопсии эндометрия;
- оценить безопасность применения препарата «Бусерелин-лонг ФС» в дозе 3,75 мг, лиофилизата пролонгированного действия производства компании ЗАО «Ф-Синтез», Россия.

Материал и методы

Клиническое исследование проводилось в 2012 г. на базе нескольких лечебных учреждений России, в том числе и в условиях гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Протокол клинического исследования включал 50 пациенток в возрасте от 35 до 45 лет (средний возраст составлял $39,28 \pm 3,37$ года) с уровнем фолликулостимулирующего гормона ≤ 15 мМЕ/мл в сыворотке крови в ранней фолликулярной фазе с диагнозом: эндометриоз матки I, II, III стадии, подтвержденный эхографически и гистероскопически, с миомой матки или без нее (включая 4 пациенток с субмукозной миомой матки размером более 3 см в периоде подготовки к резекции миоматозного узла), соответствовавших всем критериям включения и не имевших критериев исключения, высказавших согласие на включение в исследование и подписавших «Информированное согласие пациента». Обязательным условием было использование барьерных методов контрацепции в течение всего исследования.

Клиническое исследование включало период скрининга (отбора пациенток) и период исследования.

- Период скрининга (от начального визита до первого введения пациентке исследуемого препарата) включал 1—30 дней.

• Период исследования (с 1-го дня введения препарата, который соответствовал 2—5-му дню менструального цикла, следующего за периодом скрининга, до финального визита) включал 112—116 дней.

Пациентки, прошедшие скрининг и удовлетворявшие критериям включения и исключения, были включены в исследование. Лечение препаратом «Бусерелин-лонг ФС» начинали на 2—5-й день менструального цикла, следующего за периодом скрининга, и продолжали на протяжении 112—116 дней (всего 4 внутримышечных инъекции препарата с интервалом 28 дней).

Период скрининга (визит 0)

Информированное согласие на участие в клиническом исследовании у всех пациенток было получено до начала процедур скрининга. Каждая пациентка, согласившаяся принять участие в исследовании, лично подписывала и датировала в двух экземплярах «Информационный листок пациента» с формой информированного согласия. После подписания один экземпляр «Информационного листка пациента» с формой информированного согласия оставался в исследовательском центре, а один экземпляр выдавался на руки пациентке.

Оценка соответствия представляла собой совокупность оценок, выполняемых в течение 1—30 дней перед первым введением препарата, для определения возможности включения конкретной пациентки в исследование.

Исследователь проводил с пациенткой беседу, в ходе которой собирался медицинский анамнез и проводилась оценка соответствия критериям включения в исследование.

Осмотр перед последующим наблюдением эффективности и безопасности препарата (визит 5)

Осмотр перед последующим наблюдением эффективности и безопасности препарата выполнялся через 28—32 дня после последнего его введения (визит 4).

Цель этого осмотра — обеспечение благоприятного эффекта лечения пациенток и подтверждение того, что все параметры, определенные при оценке соответствия, сохранились в клинически допустимых пределах. При значениях, выходящих за пределы данного диапазона и имеющих клиническую значимость, наблюдение должно было осуществляться до достижения их нормализации или адекватного объяснения их изменений.

В периоде скрининга было установлено, что жизненно важные показатели, включая электрокардиограмму (ЭКГ), у всех участниц находились в пределах нормы. Рост колебался от 152 до 178 см и в среднем составлял $164,82 \pm 5,94$ см, а масса тела — от 48 до 109 кг и в среднем составляла $66,93 \pm 13,16$ кг. Также оценивались гемодинамические показатели. Средний показатель систолического артериального давления (САД) соответствовал $113,3 \pm 8,06$ мм рт.ст., а сам показатель колебался от 90 до 125 мм рт.ст. Показатель диастолического артериального давления (ДАД) колебался от 60 до 85 мм рт.ст. (в среднем $70,34 \pm 7,56$ мм рт.ст.). Частота сердечных сокращений (ЧСС) варьировала от 54 до 82 уд/мин (в среднем $70,38 \pm 6,17$ уд/мин). Температура тела колебалась от 36 до $36,8$ °C (в среднем $36,51 \pm 0,18$ °C).

Также в период скрининга протоколом исследования было предусмотрено проведение гистероскопии с биопсией. Для некоторых пациенток по решению исследователя и согласованию со спонсором, гистероскопия с биопсией не проводилась, так как диагноз «эндометриоз матки» был однозначно поставлен по результатам УЗИ и

клинической картине и не вызывал сомнений, что позволило пациенткам избежать болезненной инвазивной процедуры.

Все пациентки, включенные в исследование, имели верифицированный диагноз: эндометриоз матки I, II, III стадии.

Среднее значение ФСГ варьировало от $6,28 \pm 3,39$ мМЕ/мл, а сам показатель колебался от 1,9 до 15,44 мМЕ/мл. Одна пациентка, по согласованию со спонсором, была принята в исследование, несмотря на значение ФСГ 15,44 мМЕ/мл, так как незначительное отклонение исходного уровня ФСГ (менее 0,5 мМЕ/л) не повлияло на результаты исследования. Таким образом, 49 из 50 скринированных пациенток удовлетворяли критерию включения «Уровень ФСГ ≤ 15 мМЕ/мл в сыворотке крови в ранней фолликулярной фазе».

Среднее значение ЛГ составляло $6,18 \pm 6,55$ мМЕ/мл, а сам показатель колебался от 0,5 до 40 мМЕ/мл, эстрадиола — $461,6 \pm 352,9$ пмоль/л, а сам показатель колебался от 69,75 до 1755 пмоль/л.

При УЗИ оценивалось значение срединного маточного эха (М-эхо), которое в среднем составляло $6,0 \pm 3,22$ мм, сам показатель варьировал от 1,1 до 13 мм. У 100% пациенток бактериоскопические показатели влагалищного мазка находились в пределах нормы.

В большинстве случаев эндометриоз сочетался с другой гинекологической патологией, что было отмечено у 41 (82%) участницы, среди них: с миомой матки — 39 (78%); с доброкачественными заболеваниями яичников — 2 (4%). Среди всех обследованных бесплодием страдали 5 (10%), первичным — 3 (60%), вторичным — 2 (40%). У 7 (14%) из 50 пациенток в анамнезе отмечались самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности, причем у 2 (4%) имело место привычное невынашивание.

Перед началом клинических исследований 35 пациенткам была произведена миомэктомия. Показаниями к выполнению оперативного лечения явились: быстрый рост опухоли — у 32 (64%) пациенток; атипичное расположение миоматозных узлов — у 25 (50%); большие и гигантские размеры узлов в сочетании с симптомом сдавления смежных органов и нарушением их функции — у 6 (12%) и болевым симптомом — у 29 (58%); с симптомом кровотечения, приводящим к анемизации, — у 34 (68%) больных.

Досрочно прекратила участие в исследовании 1 пациентка, которая отозвала согласие по личным причинам, не связанным с применением препарата. В ходе проведения клинического исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с применением препарата.

Результаты и обсуждение

Перечень параметров эффективности *Протоколом были предусмотрены следующие критерии эффективности:*

1. Исследования уровня гормонов в крови:
 - снижение уровня ЛГ до $7,4 \pm 7,3$ мМЕ/мл;
 - снижение уровня ФСГ до $7,0 \pm 5,6$ мМЕ/мл;
 - снижение уровня эстрадиола < 110 пмоль/л.
2. Инструментальные исследования:
 - трансвагинальное ультразвуковое исследование матки и придатков — уменьшение толщины срединного

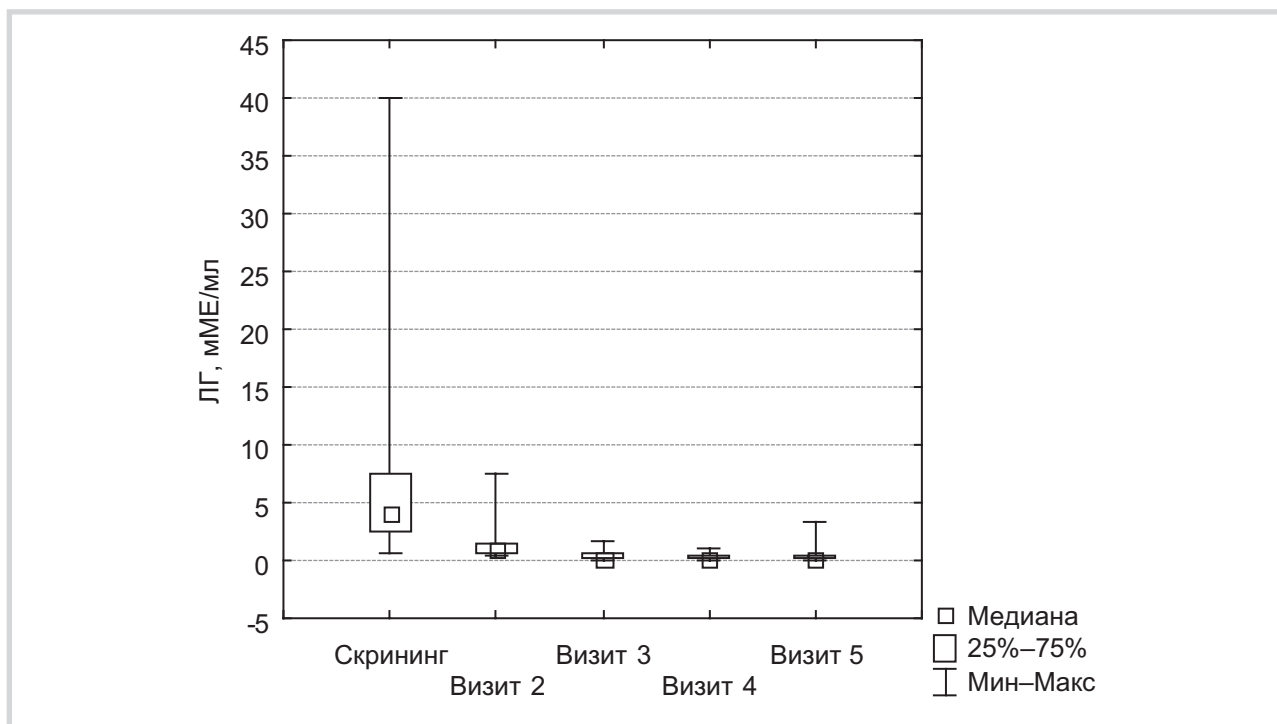


Рис. 1. Динамика уровня ЛГ на фоне применения препарата «Бусерелин-лонг ФС».

маточного эха до 4–6 мм. Изменения патологических структур миометрия при различных степенях аденомиоза на фоне лечения;

— аспирационная биопсия эндометрия — изменение патологических структур в эндометрии или атрофия эндометрия.

3. Оценка состояния здоровья при помощи «Вопросника пациента» — оценка жалоб, общего состояния, эмоционального состояния, физического состояния, симптомов менопаузы.

Динамика уровня ЛГ. При визите в период скрининга, а также при визитах 2–5 проводился анализ крови пациенток для определения уровня ЛГ (рис. 1).

Достижение целевого уровня ЛГ $<7,4 \pm 7,3$ мМЕ/мл было у 100% пациенток уже к визиту 2 после начала терапии препаратом «Бусерелин-лонг ФС».

К визиту 5 наблюдалось снижение уровня ЛГ у всех пациенток в среднем более чем в 6 раз по отношению к визиту в период скрининга.

Таким образом, 50 (100%) из 50 пациенток удовлетворяли критерию эффективности «Снижение уровня ЛГ до $7,4 \pm 7,3$ мМЕ/мл».

Динамика уровня ФСГ. При визите в период скрининга, а также при визитах 2–5 проводился анализ крови пациенток для определения уровня ФСГ.

При анализе уровня ФСГ на фоне терапии препаратом «Бусерелин-лонг ФС» (рис. 2) выявлено статистически значимое снижение уровня данного гормона к визитам 2, 3, 4 и 5.

Таким образом, популяция пациенток ($n=50$) в целом удовлетворяла критерию «Снижение уровня ФСГ до $7,0 \pm 5,6$ мМЕ/мл»: среднее значение уровня ФСГ у пациенток к визиту 5 составляло $4,54 \pm 2,5$ мМЕ/мл. Понижение уровня ФСГ к визиту 5 наблюдалось у 33 (66%) из 50

пациенток. Поскольку, исходя из литературных данных, терапия аналогами ГнРГ не всегда приводит к понижению уровня ФСГ у пациенток с эндометриозом, при представлении заключения об эффективности препарата следует учитывать и другие параметры эффективности.

Динамика уровня эстрадиола. При визите в период скрининга, а также при визитах 2–5 проводился анализ крови пациенток для определения уровня эстрадиола.

Уже к визиту 2 было зарегистрировано статистически значимое снижение уровня эстрадиола, стойко сохранявшееся в течение всего курса терапии (рис. 3).

Из 50 пациенток 32 (64%) достигли целевого уровня эстрадиола ≤ 110 пмоль/л. В исследовании U. Cirkel и соавт. [12] уровень эстрадиола у пациенток с эндометриозом, получавших терапию бусерелином, уменьшался в среднем до 164 ± 32 пмоль/л после 3 мес лечения, а в исследовании W. Dmowski и соавт. [13] — до 132 ± 18 пмоль/л, что несколько выше показателя в 110 пмоль/л, выбранного в качестве конечной точки в настоящем исследовании.

У 4 пациенток выявлено значимое увеличение уровня эстрадиола к визиту 5, при значимом уменьшении его уровней к визитам 3–4. У 1 пациентки не выявлено значимого повышения/понижения уровня эстрадиола к визиту 5, при значимом уменьшении его уровня к визитам 3–4. Причиной могло быть отклонение в дате проведения визита 5 или так называемый «ребаунд-эффект», когда вскоре после отмены применения аГнРГ наблюдается кратковременное значительное повышение концентрации половых гормонов.

Таким образом, 32 (64%) из 50 пациенток удовлетворяли критерию эффективности «Снижение уровня эстрадиола ≤ 110 пмоль/л». В целом для 45 (90%) пациенток из 50 лечение препаратом «Бусерелин-лонг ФС» явилось эффективным по показателю снижения уровня эстрадиола,

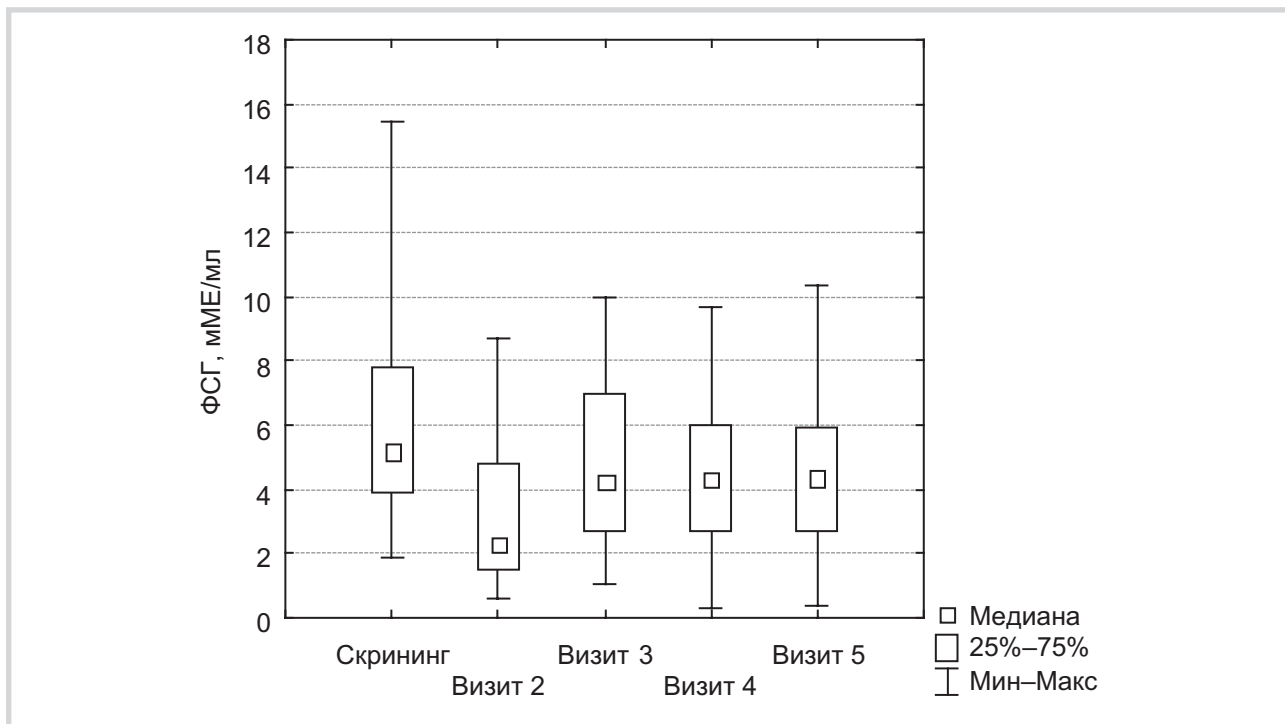


Рис. 2. Динамика уровня ФСГ на фоне применения препарата «Бусерелин-лонг ФС».

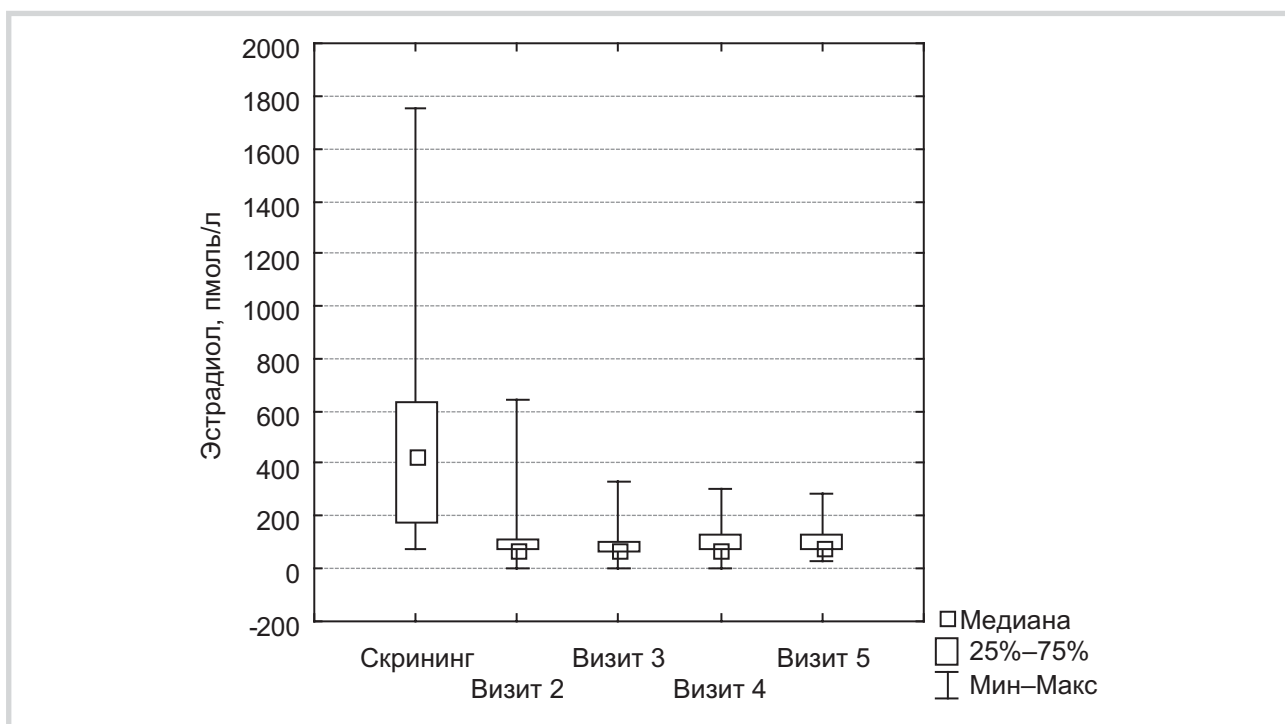


Рис. 3. Динамика уровня эстрадиола на фоне применения препарата «Бусерелин-лонг ФС».

исходя из значимого снижения уровня эстрадиола по отношению к исходному уровню.

Параметры М-эха. При визите в период скрининга, а также при визитах 2–5 проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование матки и придатков для вы-

явления изменений патологических структур миометрия при различных степенях эндометриоза на фоне лечения.

На фоне лечения препаратом «Бусерелин-лонг ФС» уже к визиту 2 наблюдалось статистически значимое уменьшение толщины эндометрия (рис. 4).

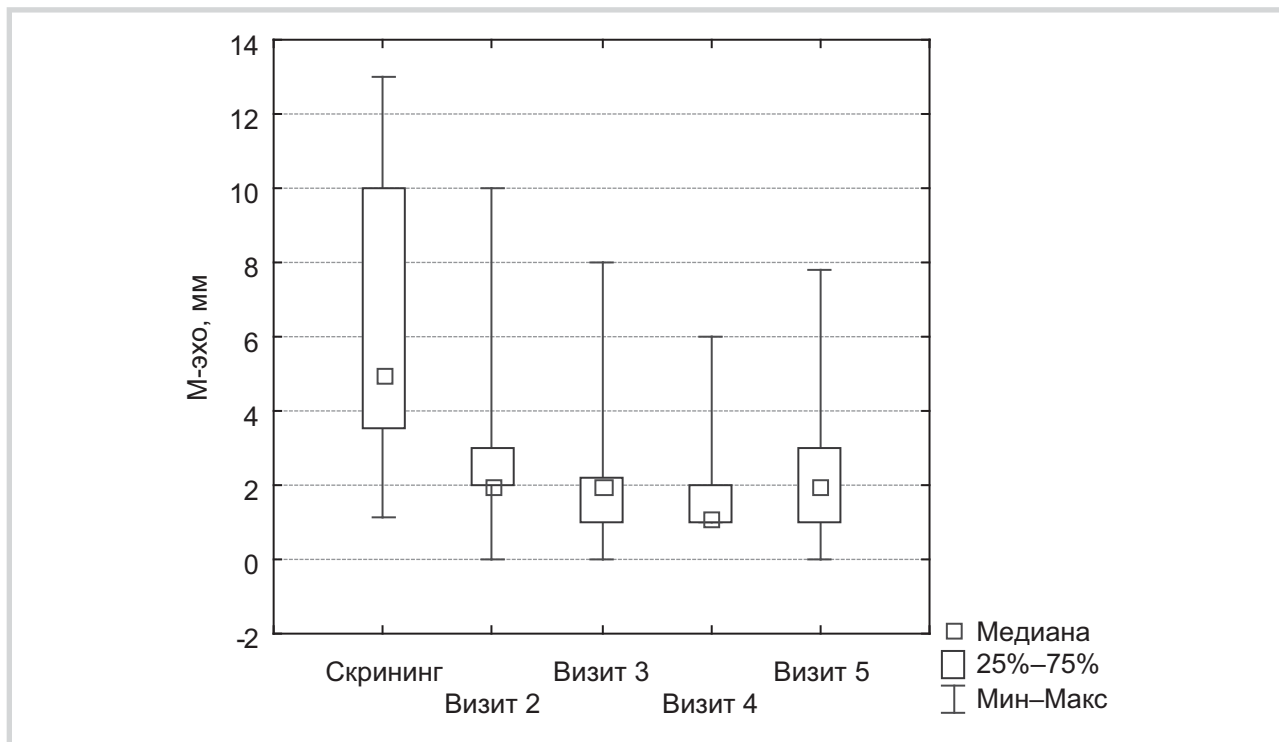


Рис. 4. Изменение толщины эндометрия на фоне терапии препаратом «Бусерелин-лонг ФС».

Таким образом, 49 (98%) из 50 пациенток удовлетворяли критерию эффективности «Уменьшение толщины срединного маточного эха до 4—6 мм».

Результаты проведения аспирационной биопсии эндометрия. Для выявления изменений в эндометрии или атрофии эндометрия на фоне лечения препаратом «Бусерелин-лонг ФС» при визите в период скрининга и при визите 5 у пациенток проводилась биопсия эндометрия. По результатам проведенной аспирационной биопсии, у 33 пациенток из 50 при визите 5 можно заключить, что у большинства пациенток — 29 (88%) из 33 — наблюдалась атрофия эндометрия либо снижение степени гиперплазии эндометрия при визите 5 по отношению к визиту в период скрининга.

Данные опроса пациенток. При каждом визите, в том числе визите в период скрининга, пациентки заполняли вопросник. Вопросник состоял из нескольких вопросов, часть которых позволяла оценить изменения в субъективном восприятии болевых симптомов, в физическом и эмоциональном состоянии собственного здоровья пациентками («1. Как бы Вы оценили состояние Вашего здоровья?», «2. Как бы Вы оценили состояние своего здоровья сейчас по сравнению с тем, что было 4 нед назад?», «3.1. В какой степени состояние Вашего здоровья ограничивает Вас в выполнении тяжелых физических нагрузок (поднятие и перенос тяжестей, бег, подъем по лестнице на несколько пролетов, ходьба на несколько километров)?», «3.2. В какой степени состояние Вашего здоровья ограничивает Вас в выполнении умеренных физических нагрузок (подъем по лестнице на один пролет, ходьба на несколько сотен метров, самостоятельно пропылесосить или вымыть пол)?», «3.3. В какой степени состояние Вашего здоровья ограничивает Вас в выполнении легких

физических нагрузок (пройти 100 м, вытереть пыль, одеться)?», «4. Как бы Вы оценили свое физическое состояние сейчас по сравнению с тем, что было 4 нед назад?», «5. Как бы Вы оценили свое эмоциональное состояние по сравнению с тем, что было 4 нед назад?», «6. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали в течение последних 4 нед?»). Пациентки могли выбрать только один вариант ответа на каждый вопрос.

Заключение

По результатам ответов пациенток на вопросы было выявлено, что состояние физического здоровья по субъективному восприятию пациентками к визиту 5 улучшилось (анализ ответов на вопрос 1), ограниченность в выполнении тяжелых и умеренных физических нагрузок уменьшилась (анализ ответов на вопросы 3.1, 3.2), а также более чем в 3 раза сократилось число пациенток, испытывавших болевые ощущения (анализ ответов на вопрос 6 показал, что 73,5% пациенток не испытывали болевых ощущений при визите 5 (в то время как в период скрининга не испытывали болевых ощущений лишь 22% пациенток), либо их болевые ощущения перешли в более легкую степень).

Комбинированная первичная конечная точка. В качестве комбинированной первичной конечной точки исследования на фоне проводимой терапии препаратом «Бусерелин-лонг ФС» установлено снижение показателей:

- ЛГ менее $7,4 \pm 7,3$ мМЕ/мл;
- ФСГ менее $7,0 \pm 5,6$ мМЕ/мл;
- эстрадиола менее 110,0 пмоль/л;
- толщины срединного маточного эха до 4—6 мм.

При лечении препаратом «Бусерелин-лонг ФС» его эффективность наблюдалась у всех 50 (100%) из 50 пациенток. 43 (87,8%) пациентки из 50 соответствовали всем четырем критериям комбинированной конечной точки. Одна пациентка по личным причинам выбыла из исследования при визите 4, однако показатели всех 4 критериев (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, М-эхо) при визите 4 у нее соответствовали критериям комбинированной конечной точки.

Шесть (12,2%) из 49 пациенток не соответствовали критериям комбинированной конечной точки по 1 критерию:

1) 5 пациенток — по снижению уровня эстрадиола. Это, вероятно, может быть связано с индивидуальными особенностями уровней гормонов у конкретных пациенток или с так называемым «ребаунд-эффектом», так как на фоне лечения у них наблюдалось достоверное снижение уровней ФСГ и ЛГ, а также снижение величины М-эха.

2) 1 пациентка — по величине снижения М-эха. Однако, исходя из того, что величина данного показателя при визите 0 у нее составляла 13 мм, снижение величины этого показателя составило 40%, и показатель величины М-эха при визите 5 составил 60% от исходного уровня. Таким образом, можно сделать вывод об эффективности препарата «Бусерелин-лонг ФС» по данному критерию и для этой пациентки.

Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась на протяжении всего периода исследования

Нежелательные явления. Безопасность оценивалась путем мониторинга основных показателей состояния организма (физикальный осмотр, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ). В задачи исследования не входила оценка динамики показателей АД, ЧСС, ЧД и лабораторных данных. Ухудшения состояния здоровья, отказа пациенток от участия в исследовании, досрочного прекращения исследования по причине возникновения нежелательных явлений (НЯ) или серьезных нежелательных явлений (СНЯ) не было. Нежелательные явления заключались в проявлениях раздражительности, плаксивости, потливости, некоторые пациентки страдали бессонницей, болями в суставах и снижением либидо. 13 (92,9%) из 14 наблюдаемых нежелательных явлений имели легкую интенсивность, 1 (7,1%) из 14 — среднюю интенсивность, при этом 12 (85,7%) из 14 НЯ полностью разрешились, исход 2 (14,3%) НЯ неизвестен (пациентки отказались наблюдаться после завершения исследования). 3 (21,4%) НЯ имели вероятную причинную взаимосвязь с применением препарата, 4 (28,6%) — возможную, 5 (35,7%) — сомнительную и 2 (14,3%) — условную (по мнению спонсора).

Оценка клинико-лабораторных показателей. При визите в период скрининга, а также при визитах 2–5 у пациенток забирались пробы крови и мочи для проведения следующих лабораторных исследований:

— полного клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, тромбоцитами и гематокритом: уровни

исследуемых показателей находились в пределах нормы на протяжении всего исследования, клинически значимых отклонений не наблюдалось;

— биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий, глюкоза, триглицериды, холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, индекс атерогенности): за время исследования у одной пациентки наблюдалось клинически значимое повышение уровня АЛТ и у одной — уровня АЛТ и АСТ; связи с исследуемым препаратом не предполагалось (изменения показателей были обусловлены погрешностями в диете); по всем остальным параметрам клинически значимых патологических изменений не наблюдалось;

— исследования системы гемостаза: протромбиновое время, протромбиновый индекс;

— общего анализа мочи; клинически значимых патологических изменений в гемостазиограмме, общем анализе мочи не было обнаружено ни у одной пациентки.

Показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела у всех пациенток при всех визитах находились в пределах нормы. Незначительное повышение массы тела к визитам 4 и 5 (не более 5% у некоторых пациенток), вероятно, было связано с фармакологическим действием препарата, как аналога ГнРГ.

Отдаленные результаты исследования

Оценка отдаленных результатов (3 года после окончания исследования) показала, что из 50 пациенток позднего репродуктивного возраста — 35 (70%) не планировали беременность, среди них в связи с рецидивом заболевания (миома матки, эндометриоз) в 6 (12%) случаях была произведена пангистерэктомия. 15 (30%) пациенток планировали беременность, однако у 7 (14%) беременность не наступила, в том числе в связи с мужским фактором бесплодия у 1 (2%), в 3 (6%) наблюдениях произошли самопроизвольные выкидыши в ранние сроки, у 4 (8%) пациенток наступила беременность, закончившаяся у 1 (2%) преждевременными самопроизвольными родами на 36-й неделе гестации, у 1 (2%) — экстренным кесаревым сечением при доношенном сроке беременности в связи со вторичной слабостью родовой деятельности и у 2 (4%) — срочными самопроизвольными родами без осложнений. Все дети растут и развиваются нормально. Связаться с 1 (2%) пациенткой не удалось, так как она отозвала информированное согласие после визита 4.

У 43 (86%) пациенток, по результатам анализа объективных и субъективных параметров, достоверно улучшилось качество жизни после проведенной терапии.

Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что применение препарата «Бусерелин-лонг ФС» производства ЗАО «Ф-Синтез» (Россия) является безопасным и эффективным методом лечения больных с эндометриозом матки, обеспечивающим максимальный клинический эффект с минимальными побочными реакциями, что делает его препаратом выбора в терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010;3:6-11. [Unanyan AL. Endometriosis and the reproductive women health. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya*. 2010;3:6-11. (In Russ.)].
2. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.Г., Ибрагимова Д.М., Нуруллин Р.Ф. Опыт применения Визанны у пациенток с диагностированным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2014;3:33-35. [Dobrokhotova YuE, Grishin IG, Ibragimova DM, Nurullin RF. Experience of using Visanna in patients with endometriosis. *Problemy reproduktcii*. 2014;3:33-35. (In Russ.)].
3. Пересада О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты. *Медицинские новости*. 2009;14:15-26. [Peresada OA. Endometriosis: diagnostic, clinical, onkological and therapeutic aspects. *Meditsinskie novosti*. 2009;14:15-26. (In Russ.)].
4. Российская Ассоциация по эндометриозу: Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных*. М. 2013;30. [Russian association of endometriosis. [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation]. *Federal guidelines for the management of patients*. М. 2013;30. (In Russ.)].
5. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. *Эндометриоз: Диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2002;104. [Ishchenko AI, Kudrina EA. *Endometriosis: diagnostic and treatment*. М.: GEOTAR-Media Publ. 2002;104. (In Russ.)].
6. *Гинекология. Национальное руководство*. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013;494-504. [*Ginekologiya: Natsionalnoe rukovodstvo*. [Gynecology: National guide]. Eds. Kulakov VI, Manukhin IB, Savel'eva GM. М.: GEOTAR-Media Publ. 2013;494-504. (In Russ.)].
7. Brown J, Farquhar C. An overview of treatments for endometriosis. *JAMA*. 2015;313:3:296-297.
8. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с миомой матки, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;5:1:30-37. [Buyanova SN, Yudina NV, Gukasyan SA. Rehabilitation of reproductive function in women with uterine myoma, suffering from infertility and miscarriage. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2012;5:1:30-37. (In Russ.)].
9. Щукина Н.А., Буянова С.Н. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза. *Российский медицинский журнал*. 2014;14:102. [Shchukina NA., Buyanova SN. The modern view of the diagnosis and treatment of endometriosis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2014;14:102. (In Russ.)].
10. Taniguchi F, Higaki H, Azuma Y, Deura I, Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Gonadotropin-releasing hormone analogues reduce the proliferation of endometrial stromal cells but not endometriotic cells. *Gynecology Obstetrics Investigation*. 2013;75:1:9-15.
11. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reproduction*. 2014;29:400-412.
12. Cirkel U. Medical treatment of symptomatic endometriosis. *Hum Reprod*. 1996 Nov;11:3:89-101.
13. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, Garner E, Chwalisz K. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci*. 2014;21:11:1341-1351.