

Эндометриоз и боль: проблемы лечения

Эндометриоз – гинекологическое состояние, манифестирующее бесплодием или болевыми симптомами. Последние могут быть представлены дисменореей (болезненными менструациями), диспареунией (болью во время или после полового акта), хронической тазовой болью. Реже пациентки предъявляют жалобы на циклические боли в участках тела за пределами малого таза. Точная распространенность эндометриоза не установлена. Причина этого – в отсутствии специфических жалоб и длительности диагностического процесса, получившего название диагностической одиссеи. Эндометриоз значительно ухудшает качество жизни пациенток и приводит к серьезным экономическим потерям.

Актуальность проблемы

Точные данные о распространенности эндометриоза в общей популяции остаются неизвестными, и, вероятно, ситуация изменится не скоро. Это может быть обусловлено как сложностями диагностики, так и бессимптомным течением заболевания. Так, у женщин, не имеющих никаких симптомов, распространенность эндометриоза, по разным данным, составляет от 2 до 22% в зависимости от расовой и национальной принадлежности и используемых диагностических критериев. Пик заболеваемости приходится на репродуктивный период жизни женщины. В целом, по оценкам специалистов, эндометриоз наблюдается приблизительно у 7% женщин репродуктивного возраста (Hapey, 1991).

У женщин с болезненными менструациями распространенность эндометриоза колеблется от 40 до 60%, а у женщин с бесплодием она составляет от 20 до 30%. Тяжесть симптомов и вероятность диагноза увеличиваются с возрастом, достигая максимума к 40 годам (Begube, 1998; Vessy, 1992). Предположительная распространенность эндометриоза в мире более 300 млн женщин.

! Ежегодный экономический ущерб от заболеваемости эндометриозом в США оценивается в сумму, приближающуюся к 22 млрд долларов, что значительно превышает затраты на лечение такого распространенного синдрома, как мигрень (13-17 млрд долларов) (Simoons, 2007). Кроме того, симптомы, связанные с эндометриозом, оказывают негативное воздействие на физическое, психическое и социальное благополучие пациенток (Kennedy, 2005).

Эндометриоз оказывает негативное влияние на повседневную деятельность, сексуальные отношения и фертильность (Davies, 2003; Jones, 2002). Неопубликованные данные опроса, проведенного Организацией по поддержке пациенток, страдающих эндометриозом, в Великобритании (www.endometriosisuk.org), показали, что 65% женщин с этим заболеванием сообщают, что их состояние негативно влияет на трудоспособность, 10% пациенток были вынуждены сократить продолжительность рабочего дня, а 30% больных были не в состоянии поддерживать требующуюся интенсивность работы. Кроме того, эндометриоз часто является причиной смены места работы и даже специальности. Драматизма сложившейся ситуации придает тот факт, что 16% женщин не смогли найти себя в какой-либо сфере деятельности, а 6% были вынуждены обратиться за государственным пособием, что нередко формирует чувство неполноценности из-за осознания зависимости от других членов общества, способствуя, таким образом, снижению самооценки.

Истинные механизмы развития эндометриоза остаются невыясненными, тем не менее доказано, что заболевание возникает вследствие диссеминации эндометрия за пределы матки (имплантационная теория) с последующим образованием очагов эктопического эндометрия. Считается, что эти очаги и вызывают симптомы эндометриоза. В экспериментальных исследованиях подтверждена способность имплантов эндометрия к чрезвычайно быстрой инвазии в субперитонеальное пространство.

Помимо имплантационной теории, существует также метапластическая теория, предполагающая трансформацию мезотелия брюшины, плевры и других тканей в эндометриодную ткань под действием гормональных нарушений, воспаления, механической травмы. Метапластическую теорию подтверждает частое сочетание эндометриоза с врожденными аномалиями полового аппарата, мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта. Теория метастатического происхождения объясняет появление эндометриодных имплантов из клеток, переместившихся из эндометрия по кровеносным или лимфатическим сосудам. Генетическая теория рассматривает эндометриоз как результат аномального функционирования трех классов генов, включенных в ксенобиотический метаболизм, опосредующих воспалительные ответы и регулирующих действие стероидов.

Лечение эндометриоза традиционно направлено на удаление всей эктопической ткани. Хирургические методы позволяют достичь этой цели путем разрушения или

резекции эндометриодных имплантов, в то время как консервативная терапия индуцирует атрофию гормонально зависимого эктопического эндометрия, который уменьшается в размерах и количестве. Медикаментозное лечение позволяет влиять на имплантаты, которые также невозможно визуализировать с помощью обычных исследований.

Во время беременности и в период менопаузы симптомы эндометриоза значительно уменьшаются или исчезают. Это клиническое наблюдение дало начало концепции лечения пациенток по схемам псевдобеременности и псевдоменопаузы.

В настоящее время для лечения эндометриоза используют следующие группы препаратов:

- гестагены;
- антипрогестагены;
- аналоги гонадотропин релизинг гормона;
- ингибиторы ароматазы;
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие средства.

Основными критериями для выбора метода терапии являются:

- возраст женщины;
- характер и тяжесть симптомов;
- влияние заболевания на качество жизни;
- репродуктивный статус и планы;
- стадия болезни;
- предшествующая терапия;
- стоимость лечения;

Немаловажное значение при выборе терапии имеет ее обоснованность с точки зрения доказательной медицины.

Предлагаем читателям ознакомиться с краткими результатами систематических обзоров, в которых эксперты Кокрановского сотрудничества оценили эффективность и безопасность основных фармакологических методов лечения эндометриоза.

Прогестагены и антипрогестагены

Целью обзора было определить субъективную и объективную эффективность различных гестагенов в отношении болевого синдрома, вызванного эндометриозом, определить эффективную дозировку, переносимость и частоту побочных явлений.

Болевой синдром, связанный с эндометриозом, определяется как: циклическая боль, связанная с менструацией (дисменоррея) или не связанная; глубокая диспареуния (боль во время половых сношений); боль внизу живота или хроническая тазовая боль; боль во время дефекации и другие болевые синдромы. Диагноз эндометриоз был подтвержден лапароскопически.

В обзор включены исследования с использованием:

- дидрогестерона 40 и 60 мг vs плацебо;
- медроксипрогестерона ацетата vs плацебо и даназола;
- гестринона vs даназола и агонистов ГнРГ.

Результаты и обсуждение. В обзор были включены 7 рандомизированных клинических исследований. Анализ вышеуказанных исследований свидетельствует о том, что лечение прогестагенами (в непрерывном режиме) или антипрогестагенами является сопоставимым по эффективности с другими лекарственными препаратами, применяющимися в лечении эндометриоза. Так как эффективность этих препаратов, в частности даназола, является доказанной, путем экстраполяции можно заключить, что лечение прогестагенами (в непрерывном режиме) или антипрогестагенами является сопоставимым по эффективности с высокой вероятностью тоже будет эффективным.

Особенно следует отметить недостаточный объем данных относительно применения прогестагенов: непрерывное лечение с использованием медроксипрогестерона ацетата в/м изучалось только в одном рандомизированном контролируемом исследовании, и еще в одном исследовании использовался дидрогестерон только в лютеиновую фазу. В первом из двух вышеуказанных исследований приняли участие небольшое количество пациенток, и в ряде случаев дополнительно проводилось хирургическое вмешательство, однако его результаты все же указывают на более высокую

эффективность медроксипрогестерона ацетата по сравнению с плацебо.

В другом исследовании сравнивали применение дидрогестерона в различных дозировках (40 и 60 мг) с плацебо. Оценивались субъективные показатели оценки боли по визуальной аналоговой шкале через 6 месяцев лечения и в долгосрочном периоде через 18 месяцев, и объективное изменение значений по классификации r-AFS, проведенное с помощью лапароскопии. Полученные данные свидетельствуют, что применение дидрогестерона в дозе 40 мг не эффективнее плацебо по влиянию на объективные и субъективные показатели, а 60 мг уменьшая болевой синдром, не оказывает влияния на лапароскопические показатели. Однако на основании полученных в нем результатов нельзя достоверно установить, что дидрогестерон, назначаемый в лютеиновую фазу, является эффективным средством лечения.

Выводы. Имеющиеся данные указывают на то, что прогестагены (в непрерывном режиме), антипрогестагены и гестринон эффективны в уменьшении болевых симптомов, ассоциированных с эндометриозом.

Непрерывная терапия высокими дозами прогестагенов (медроксипрогестерона ацетата) является эффективной, однако дидрогестерон, назначаемый в лютеиновую фазу, не эффективнее плацебо.

Prentice A., Deary A.J., Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD002122

Аналоги гонадотропин-релизинг-гормона

Целью обзора было определить эффективность и безопасность аналогов ГнРГ в лечении болевых симптомов, ассоциированных с эндометриозом.

Результаты и обсуждение. В обзор было включено 41 исследование (n=4935).

По эффективности в уменьшении боли, ассоциированной с эндометриозом, аналоги ГнРГ превосходят плацебо (5 исследований) и отсутствие терапии (1 исследование). По этому же показателю аналоги ГнРГ не отличались от даназола (27 исследований), однако чаще вызывали побочные реакции. Кроме того, по эффективности аналоги ГнРГ не отличались от левоноргестрела, внутриматочного (3 исследования). Исследования по сравнению аналогов ГнРГ и анальгетиков не проводились.

Следует отметить, что стоимость даназола ниже стандартной ГнРГ; тем не менее в последние годы препарат применяется все реже из-за необратимого побочного эффекта – изменения голоса.

Имеющиеся данные не позволяют определить оптимальные дозы и продолжительность лечения аналогами ГнРГ, а также доказать преимущества одного пути введения над другим.

Выводы. Обширный обзор литературы показал, что, несмотря на небольшое преимущество аналогов ГнРГ над даназолом в отношении общего разрешения эндометриоза по данным лапароскопии, эффективность аналогов ГнРГ и даназола в уменьшении болевых симптомов по оценкам пациенток практически не различалась. В то же время профиль побочных эффектов этих препаратов отличался: при лечении ГнРГ чаще отмечались вагинальная сухость и приливы, а даназол чаще вызывал увеличение массы тела и акне. Ограниченные данные указывают на то, что аналоги ГнРГ более эффективны в уменьшении болевых симптомов, чем плацебо или отсутствие терапии, однако отсутствуют доказательства, которые бы свидетельствовали об их преимуществе над внутриматочными устройствами с левоноргестрелом. Оптимальные дозы и длительность терапии ГнРГ не установлены, однако в целом рекомендуется, чтобы лечение продолжалось не более 6 мес из-за рисков, связанных с деминерализацией костей.

Prentice A., Deary A.J., Goldbeck-Wood S., Farquhar C., Smith S.K. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD000346

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП – группа лекарственных средств, обладающих обезболивающими, жаропонижающими и противовоспалительными эффектами. Эти препараты угнетают фермент цикло-оксигеназу, отвечающую за синтез простагландинов, что приводит к уменьшению спазмов и общенальгезирующему действию.

Интерес к изучению эффективности и безопасности использования НПВП для лечения болевого синдрома при эндометриозе вызван рядом факторов:

– традиционно НПВП являются наиболее используемыми препаратами, чему способствует безрецептурный отпуск этой группы;

– наличие побочных эффектов, связанных с применением этого класса препаратов (статистически доказанный риск увеличения побочных эффектов со стороны гастро-интестинальной (тошнота, рвота) и нервной систем (головная боль, сонливость, головокружение, сухость во рту). 31 исследование, включенное в Кокрановский обзор, который изучал эффективность НПВП по сравнению с плацебо при лечении первичной дисменореи, выявило статистически значительное повышение риска развития побочных эффектов;

– эффективность применения НПВП для лечения первичной дисменореи без убедительной доказательной базы;

Обзор включал исследования по применению индометацина 25 мг, аспирина 500 мг, толфенамовой кислоты 200 мг 3 раза в сутки и плацебо.

Цель обзора – изучить эффективность НПВП (независимо от типа, дозы и длительности приема) в лечении болевого синдрома, вызванного эндометриозом, по сравнению с плацебо, другими НПВП, другими препаратами для лечения боли и отсутствием терапии.

Результаты и обсуждение. Несмотря на всесторонний поиск, было идентифицировано всего 2 рандомизированных контролируемых исследования, в которых НПВП сравнивались с плацебо в лечении женщин с эндометриозом. Это стало неожиданным результатом с учетом того, насколько широко НПВП назначаются и приобретаются без рецепта для уменьшения боли, вызванной эндометриозом. В то же время проведено достаточно много неконтролируемых исследований, продемонстрировавших эффективность НПВП в лечении первичной дисменореи. Существует вероятность, что простагландины вовлечены в патогенез боли при обоих этих состояниях. Проведенный Кокрановский обзор (Marjotigbanks, 2003) показал, что НПВП эффективны в лечении боли, вызванной первичной дисменореей, однако женщины, использующие эти препараты, должны учитывать возможность развития побочных эффектов.

Из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований эффективности НПВП в лечении эндометриоза невозможно достоверно оценить влияние лекарственных средств этой группы на многие параметры, имеющие значение для женщин с эндометриозом, такие как качество жизни, влияние на повседневную активность, временную нетрудоспособность и др. В лечении эндометриоза изучались только 4 НПВП (напроксен натрия, индометацин, ацетилсалициловая кислота и толфенамовая кислота). В исследовании Kaupila (1979) сравнивались три из этих НПВП (индометацин, ацетилсалициловая кислота и толфенамовая кислота), однако оно не было включено в анализ из-за серьезных методологических недостатков.

В исследовании (Kaupila, 1985), включенном и проанализированном в настоящем обзоре, не было получено доказательств, которые бы свидетельствовали о преимуществе напроксена натрия над плацебо в лечении боли, вызванной эндометриозом. По мнению авторов обзора, это могло быть связано с очень малой выборкой (участие приняли 24 женщины); этот факт также не позволил сделать какие-либо выводы относительно безопасности напроксена натрия по сравнению с плацебо у женщин с эндометриозом.

Помимо перечисленных препаратов, есть много других безрецептурных доступных НПВП. Однако для них также нет доказательств, подтверждающих целесообразность их использования для контроля боли, вызванной эндометриозом.

Выводы. Имеющиеся доказательства не позволяют ответить на вопрос, являются ли НПВП эффективными в лечении боли, обусловленной эндометриозом. Невозможно установить, что тот или иной НПВП превосходит по эффективности другие НПВП. В предыдущих Кокрановских обзорах было продемонстрировано, что женщины, принимающие НПВП, должны быть осведомлены о риске побочных эффектов, которые могут вызывать эти препараты. В результате анализа исследований не было найдено статистически значимых доказательств утверждающих, что использование НПВП для лечения болевого синдрома, вызванного эндометриозом, является эффективным и безопасным.

Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D.
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain
in women with endometriosis. Cochrane Database
Syst Rev. 2009 Apr 15; (2): CD004753

Подготовил **Алексей Терещенко**

Наиболее важные и проблемные позиции, касающиеся диагностики и консервативного лечения эндометриоза, комментирует заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.



Сегодня эндометриоз – не только медицинская, но и социальная проблема. Медико-социальная значимость заболевания обуславливается преимущественным поражением женщин репродуктивного возраста. Это заболевание приводит к нарушению репродуктивной функции и к стойкой утрате трудоспособности, снижению качества жизни и социальной адаптации женщин репродуктивного возраста. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки. Выражение M.R. Cohen о том, что «эндометриоз является эпидемией XX века, поражает женщин от менархе до менопаузы», на сегодняшний день не является намеренным преувеличением.

Основными проблемными вопросами эндометриоза являются аспекты диагностики и лечения данного заболевания.

Трудности диагностики эндометриоза определяются особенностями клинической симптоматики и отсутствием неинвазивного стандарта верификации, а сложности лечения – неясностью причин появления и развития эндометриозных гетеротопий.

Главной особенностью клинической симптоматики эндометриоза является отсутствие специфического клинического симптома, что затрудняет дифференциальную диагностику данного заболевания от других патологических состояний. Так, хроническую тазовую боль, один из главных симптомов при эндометриозе, достаточно трудно дифференцировать от боли при воспалительных заболеваниях органов малого таза или при урологической, неврологической, гастроинтестинальной патологии. Только в дебюте боль имеет специфические признаки и позволяет заподозрить эндометриоз, поэтому в этом периоде важным является внимательное обследование пациентки и раннее назначение эмпирической терапии.

! Существуют данные, что окончательный диагноз пациенткам, страдающим эндометриозом, ставят в среднем через 8,3 года после первого обращения с соответствующими жалобами, в связи с этим появился термин «диагностическая одиссея».

Довольно часто до постановки правильного диагноза женщина проходит длительное лечение от мнимых сальпингоофоритов, эндометритов, нарушений менструального цикла, лейомиоматоза и, возможно, других, в том числе негинекологических, заболеваний.

Таким образом, при отсутствии неинвазивного стандарта главным остается хирургический метод диагностики, что, естественно, отдаляет верификацию диагноза. Альтернативой хирургическому стандарту диагностики эндометриоза может быть трансвагинальное УЗИ, МРТ, определение онкомаркера СА125, эмпирическая терапия и повышенное внимание к пациенткам с хронической тазовой болью.

Переходя к вопросу консервативного лечения эндометриоза, весьма условно его можно разделить на патогенетическое и симптоматическое. К первому типу лечения относится терапия гормональными препаратами, ко второму – нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Эпоха гормонального лечения эндометриоза берет свое начало в середине прошлого века и в настоящее время включает прогестагены, агонисты ГнРГ и КОК. Каждая группа препаратов, применяемых для терапии эндометриоза, имеет свои преимущества и недостатки. Поиск эффективной и безопасной терапии эндометриоза продолжается. Но, несмотря на растущую доказательную базу, а этому посвящено двенадцать Кокрановских обзоров, не все проблемы еще решены.

Что касается прогестагенов, то для данной группы препаратов наиболее актуальны следующие вопросы.

- Эффективно ли применение прогестагенов для лечения эндометриоза?
- Какие прогестагены более эффективны для лечения эндометриоза?

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА

- Какой режим в применении этого класса препаратов следует предпочесть?
- Какие рекомендуемые дозировки прогестагенов для лечения пациенток с эндометриозом?

С позиций доказательной медицины большинство исследований позволяют сделать общий вывод о том, что терапия прогестагенами уменьшает ассоциированную с эндометриозом боль в сравнении с плацебо или отсутствием лечения. Все прогестагены угнетают функциональную активность по оси гипофиз-яичники и подавляют пролиферативные процессы в эндометрии.

При постоянном приеме прогестагены дозозависимо вызывают ановуляцию и во многих случаях аменорею. В отличие от аналогов ГнРГ их можно принимать в течение продолжительного периода.

Далеко не все из прогестагенов показали эффективность в устранении симптомов эндометриоза. Это объясняется разным химическим строением стероидов, различной аффинностью к рецепторам и разным их влиянием на эндометриозные клетки. Эффективность прогестагена в отношении эндометриозных гетеротопий определяется оптимальным сочетанием антиэстрогенного, антипролиферативного, противовоспалительного и антиангиогенного влияний.

Существенное значение имеет режим назначения прогестагенов. Данные доказательной медицины позволяют утверждать о неэффективности их назначения с 16-го по 25-й день с целью уменьшения болевого синдрома, вызванного эндометриозом. Также купирование клинических симптомов зависит от соблюдения дозы прогестагенов, которые на практике часто не выдерживаются.

! Необходимо учитывать, что различные дозировки одного прогестагена могут иметь совершенно разные показания для применения.

Агонисты ГнРГ считаются золотым стандартом лечения эндометриоза в связи с их высокой эффективностью в облегчении боли, однако их использование сопровождается симптомами дефицита эстрогенов: приливами жара, сухостью во влагалище, снижением либидо. Длительное использование агонистов ГнРГ может привести к снижению минеральной плотности костной ткани в связи с дефицитом эстрогенов, что повышает риск остеопороза, ограничивает срок применения агонистов ГнРГ до 6 мес, требует add back терапии эстрогенами. Терапия агонистами ГнРГ является не лучшим решением для молодых женщин, находящихся в возрасте накопления минеральной плотности костной ткани, и требует тщательного мониторинга процессов костного метаболизма.

В детском и подростковом возрасте накапливается 86% генетически детерминированной костной массы (пиковой), в том числе 30-40% – во время полового созревания, что гарантирует прочность скелета в последующие годы жизни. Пик костной массы у большинства женщин достигается к 30 годам. Упомянутый же дефицит эстрогенов приводит к повышению уровня факторов, способствующих образованию остеокластов и резорбции костной ткани.

Несмотря на существующие патогенетические подходы к терапии эндометриоза, наиболее часто применяемой группой препаратов у пациенток с хронической тазовой болью остаются НПВП. Основной причиной этого является уже упомянутая диагностическая «одиссея» и доступность препаратов без рецепта, а также ошибочная трактовка болевого синдрома как проявление альгодисменореи, воспалительных заболеваний малого таза. НПВП являются хорошо изученной группой средств, однако данные доказательной медицины в отношении эффективности этих препаратов в терапии эндометриоза отсутствуют. Следует помнить, что препараты данной группы необходимо использовать в составе комплексной терапии.

Необходимо подчеркнуть, что пока нет серьезных оснований считать НПВП эффективным средством при такой патологии, как эндометриоз, тем более нет убедительных доказательств того, что одни НПВП эффективнее других, при этом стоит учитывать риск возникновения побочных эффектов.

Учитывая высокий интерес к такому заболеванию, как эндометриоз, усиливающееся влияние доказательной медицины на оказание медицинской помощи, помимо выше указанных обзоров, имеет смысл также рассмотреть и другие Кокрановские обзоры, анализирующие различные аспекты диагностики и лечения данной нозологии.