
РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИОМЫ МАТКИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Т.В. Галина, Я.О. Стыкин, Н.П. Ермолова,
Т.П. Голикова

Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В статье представлены сравнительные данные исследования по улучшению репродуктивного здоровья у женщин с миомой матки препаратами антипрогестинов, селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП) и агонистов гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ) в зависимости от размеров, локализации миоматозных узлов и клинических проявлений. Для оценки эффективности терапии был проведен клинико-статистический анализ результатов анкетирования 103 пациенток с миомой матки, а также проанализированы результаты лабораторных и инструментальных методов обследования в динамике во время лечения и через 6 месяцев после его окончания.

Ключевые слова: миома матки, антипрогестины, СМРП, аГнРГ

По данным многочисленных рандомизированных клинических исследований, консервативная терапия миомы матки дает положительные результаты [1; 2; 4—7].

Миома матки относится к одному из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, которыми страдают 25—30% женщин старше 35 лет, а в последние годы заболевание все чаще обнаруживается у женщин более молодого репродуктивного возраста [9; 10].

Миома матки может проявляться кровотечениями, болями в малом тазу, учащенным мочеиспусканием, чувством тяжести в животе, проблемами, связанными с выполнением репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности) [12; 13].

Выбор метода лечения зависит от нескольких факторов: выраженность проявления клинических симптомов заболевания, возраст пациента, жалобы, желание сохранить репродуктивную функцию.

К настоящему времени этиопатогенез миомы матки изучен недостаточно [11]. Несмотря на это, из всех существующих на сегодняшний день неинвазивных методов лечения пациенток с миомой матки наибольшую популярность заслужили препараты антипрогестинов, агонистов гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ), а также селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП). Однако лечение лекарственными препаратами имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний, а эффект такого лечения, как правило, временный [8].

Несмотря на достаточно частую встречаемость миомы матки у женщин репродуктивного возраста основное предпочтение отдается радикальным методам лечения, приводящим к полной потере репродуктивной и менструальной функций. Развивается постгистерэктомический синдром, который влечет за собой развитие вегетоневротических расстройств, депрессии, урогенитальной атрофии, диспареунии и общего снижения качества жизни [12].

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день основным методом лечения миомы матки остается хирургический, проблемы органосохраняющих методов лечения — альтернативных методов лекарственной терапии чрезвычайно актуальны.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 103 пациентки репродуктивного возраста (18—45 лет). Все пациентки были разделены на три группы. Первую составили 40 женщин, которые в ходе лечения получали антипрогестины в дозировке 25 мг в сутки в течение 24 недель. Во вторую группу вошло 27 пациенток, получавших 5 мг СМРП в сутки в течение 12 недель, затем повторный курс приема препарата в первые дни 2-го менструального цикла после окончания 1-го курса лечения, также в течение 12 недель. Пациенткам третьей группы, всего 36 женщин, выполнялась 1 инъекция препарата аГнРГ в дозировке 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 4—6 месяцев.

В исследование включали пациенток с менструальной функцией от 21 до 35 дней, индексом массы тела от 18 до 30. Среди ультразвуковых критериев отбора пациенток в группы были наличие миоматозных узлов, одиночных или множественных, с размерами наибольшего узла не более 7 см, а также суммарный объем матки не более 12 недель беременности.

До начала лечения большинство пациенток жаловались на обильные менструации, умеренные боли в нижних отделах живота, диспареунию, бесплодие. Динамика изменения интенсивности жалоб оценивалась каждой пациенткой самостоятельно на основании субъективных критериев, таких как ухудшение или улучшение самочувствия.

В исследование не включали пациенток с онкологическими, острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза, тяжелыми формами соматических заболеваний, беременных, а также пациенток, принимающих гормональные лекарственные средства.

Верификация диагноза и оценка эффективности проведенного лечения проводились при помощи трансабдоминального (ТА) и трансвагинального (ТВ) ультразвукового сканирования органов малого таза. Во время исследования проводилась оценка состояния миометрия и эндометрия, расположение, структура, количество, размеры и характер кровотока в капсуле и внутри миоматозных узлов. Объем матки рассчитывали по стандартной формуле расчета объема $0,523 \times A \times B \times C$.

При наличии ультразвуковых признаков патологии эндометрия проводилась его биопсия с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Эффективность лечения оценивалась по степени купирования симптомов, динамике регресса размеров узловых образований, а также по количеству наступивших беременностей в группах пациентов после проведенного лечения. При отсутствии эффекта или отрицательной динамике (рост миоматозных узлов) пациенткам предлагались другие виды лечения, в основном хирургические.

Менструальная кровопотеря оценивалась каждой пациенткой самостоятельно на основании данных календаря менструального цикла. Каждая пациентка также отмечала динамику интенсивности болевого синдрома, появление побочных эффектов от приема препарата, а также изменение общего состояния.

Полученные в исследовании данные обработаны с использованием пакета статистических программ «Statistica 8.0».

Результаты и их обсуждение. Пациентки первой группы находились в возрасте от 29 до 45 лет, средний возраст составил $36,3 \pm 3,7$ лет. Женщины из второй группы были в возрасте от 25 до 39 лет, в среднем $37,2 \pm 3,1$ лет. Возрастной интервал пациенток третьей группы колебался в пределах от 35 до 40 лет, средний возраст $39,3 \pm 3,4$. Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту.

Результаты проведенных ультразвуковых исследований свидетельствуют о том, что из 103 женщин множественная миома матки была выявлена у 52 (49,5%) пациенток, причем в первой группе у 27 (67,5%), во II группе у 14 (51,8%), количество женщин с множественным расположением узлов миомы в третьей группе составило 11 человек (30,6%). Одиночные миоматозные узлы выявлены у 13 (32,5%), 13 (51,8%) и 25 (69,4%) женщин I, II, III групп соответственно.

Размеры миоматозных узлов в течение первых 12 недель проводимой терапии более чем на 30% от исходных размеров уменьшились у 18 (45%) пациенток I группы, 11 (40,7%) пациенток II группы и у 24 (66,6%) женщин III группы.

В дальнейшем значительный клинический эффект от проводимой терапии (уменьшение объема узлов миомы более чем на 50% от исходного) наблюдался у 31 (77,5%) пациентки из I группы, у 24 (88,8%) пациенток II группы и у 29 (80,5%) женщин III группы.

Однако за время наблюдения в течение 6 месяцев после окончания лечения, стойкий клинический эффект был достигнут у 30 (75%) пациенток I группы и у 24 (88,8) пациенток II группы. Отсутствие рецидива заболевания у пациенток III группы наблюдалось лишь у 6 (16,6%) женщин, причем все они были в возрасте от 43 до 45 лет.

В дальнейшем у 3 (8,3%) женщин I группы и у 23 (57,5%) женщин III группы была выполнена консервативная миомэктомия. Ни одна из пациенток II группы хирургическому лечению не подвергалась.

Результаты ультразвуковых исследований в динамике в течение 6 месяцев у всех пациенток, имевших положительный эффект от проводимой терапии, продемонстрировали не только уменьшение размеров миоматозных узлов, но изменения их структуры и васкуляризации.

Основываясь на полученных данных, увеличение толщины эндометрия свыше 16 мм было отмечено у 4 (14,8%) пациенток II группы, при этом по результатам гистологического исследования биоптата эндометрия признаков гиперплазии выявлено не было. Среди женщин, получавших препараты агонистов гонадотропин-релизинг гормона, было отмечено значительное уменьшение толщины эндометрия ($1,2 \pm 0,8$ мм) по сравнению с I группой ($5,8 \pm 2,0$).

Беременность после 6 месяцев терапии наступила у 5 (12,5%) женщин I группы и у 7 (19,4%) женщин из группы, получавшей улипристала ацетат. Среди женщин III группы в течение 6 месяцев наблюдения после окончания терапии ни одна беременность не наступила.

Наибольшее количество побочных эффектов, таких как климактерические расстройства (приливы, бессонница, головокружение), тошнота, головная боль,

наблюдалось в III группе — у 26 (72,2%) пациенток. В I и II группах побочные эффекты отмечали 15 (37,5%) и 7 (25,9%) женщин соответственно.

Выводы. Несмотря на достаточно обширный арсенал вариантов неинвазивной терапии миомы матки, «золотым стандартом» лечения на сегодняшний день до сих пор остаются препараты из группы агонистов гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ). Их действие обусловлено резким увеличением синтеза ФСГ и ЛГ, в результате чего возникает состояние лекарственной менопаузы, продолжающейся при непрерывном введении препарата. Это приводит к сокращению размеров миомы, но при отмене препарата часто наблюдается возобновление роста узлов и за 6—12 месяцев они, как правило, достигают своего первоначального объема. Это подтверждается тем, что лишь у 16,6% женщин из III группы исследования не было отмечено рецидива заболевания.

Таким образом, положительный эффект от терапии аГнРГ непродолжительный — пациентка ощущает улучшения лишь во время лечения и некоторое время после его окончания. Кроме того, препараты этой группы, в отличие от СМРП, не запускают процесс апоптоза в узлах миомы, а также имеют ряд побочных эффектов и нежелательных менопаузальных проявлений, а пациентка в большинстве случаев вынуждена обращаться за другими методиками лечения.

Препараты антипрогестинов лучше переносятся женщинами и обладают более выраженным и стойким положительным эффектом от проводимой терапии в отличие от препаратов аГнРГ. Молекулы действующего вещества этой группы лекарственных средств способны конкурентно связываться с прогестероновыми рецепторами, исключая влияние эндогенного прогестерона. Таким образом, терапия миомы матки препаратами этой группы является патогенетически обусловленной, но из-за дополнительного эффекта связывания действующего вещества с глюкокортикостероидными рецепторами, имеет ряд противопоказаний.

Механизм действия препаратов СМРП несколько отличается от такового у других лекарственных средств. Они обладают избирательным действием на рецепторный аппарат в миоматозных узлах, причем молекулы этих веществ могут выступать как агонисты, так и антагонисты, позволяя достичь желаемого результата от терапии при минимальном количестве побочных эффектов. К тому же концентрация эстрадиола у женщин, принимающих СМРП, находится на уровне средних показателей фолликулиновой фазы, что позволяет избежать побочных эффектов гипоэстрогении.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что на сегодняшний день терапия миомы матки у женщин репродуктивного возраста препаратами аГнРГ наиболее целесообразна лишь в качестве подготовки к предстоящему хирургическому лечению. Наличие в арсенале лекарственных средств таких групп препаратов, как антипрогестины и СМРП, открывает широкие возможности альтернативным хирургическим методам лечения, но требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- [1] Engman M., Granberg S. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma: a prospective randomized placebo controlled trial. *Hum. Reprod.* 2009. No. 8. P. 32—36.

- [2] Carbonell J., Acosta R. et al. Treatment of uterine myoma with 2.5 or 5mg mifepristone daily during 3 months with 9 months posttreatment followup: randomized clinical trial. *Obstet. Gynecol.* 2013. No. 8. P. 17—21.
- [3] Donnez J., Tatarchuk T., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *New English Journal of Medicine.* 2012. No. 5. P. 17—20.
- [4] Donnez J., Tomaszewski J. et al. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *New English Journal of Medicine.* 2012. No. 36. P. 421—432.
- [5] Esteve J.L., Acosta R. et al. Treatment of uterine myoma with 5 or 10mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomised clinical trial. *Eur. Journal Obstetrics Gynecology Reprod. Biol.* 2012. No. 16. P. 22—28.
- [6] Levens E.D., Potlog-Nahari C. et al. CDB-2914 for uterine leiomyoma treatment: a randomized controlled trial. *Obstetrics Gynecology.* 2008. No. 9. P. 29—36.
- [7] Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F. et al. PEARL III Study Group. Long term treatment. *Gynecology and Menopause.* 2014. P. 9—18.
- [8] Lethaby A., Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Clin. Evid. Online.* 2011. No. 1. P. 8—14.
- [9] Linde V.A., Dobrovolsky M.S. et al. Leiomyoma and myomectomy. *SweetGroup.* 2010. P. 94.
- [10] Smirnova L.A., Pavshuk L.I. Current approaches to the treatment of uterine fibroids among young women in order to preserve the reproductive function. *Bulletin of the Siberian medicine.* 2014. V. 1. No. 13. P. 145—152.
- [11] Shtoch E.A., Tschai V.B. Uterine leiomyoma. Modern understanding of the pathogenesis and risk factors. *Siberian medical review.* 2015. No. 1. P. 45—48.
- [12] Radzinsky V.E., Fuks A.M. *Gynecology.* M.: Geotar media, 2014.
- [13] Tichomirov A.L. New features of pathogenetic treatment of uterine fibroids. *Gynecology.* 2013. V. 6. No. 15. P. 36—38.

RATIONAL PHARMACOTHERAPY OF UTERINE FIBROIDS IN THEIR REPRODUCTIVE YEARS

**T.V. Galina, Y.O. Stykin, N.P. Ermolova,
T.P. Golikova**

Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklay str., 6, Moscow, Russia, 117198

The article presents comparative research data to improve the reproductive health of women with uterine fibroids with antiprogestins, selective progesterone receptor modulators (SPRM) and gonadotropin-releasing hormone (GnRH), depending on the size, location and clinical manifestations of leiomyoma. To evaluate the effectiveness of therapy was carried out clinical and statistical analysis of the survey results in patients with uterine myoma patients and analyzed the results of laboratory and instrumental methods of examination in dynamics during treatment and for 6 months after graduation.

Key words: uterine fibroids, antiprogestins, SPRM, GnRH