
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ

Я.О. Стыкин, Т.В. Галина

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

В представленном обзоре литературы рассматриваются варианты лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста, основанные на современных возможностях патогенетической терапии.

Ключевые слова: миома матки, аГнРГ, СМРП, антипрогестины.

Многообразие современных методов лечения миомы матки по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций среди всех невоспалительных заболеваний женской репродуктивной системы [21].

Согласно мировой статистике данное заболевание чаще обнаруживают у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста. У женщин моложе 30 лет частота выявления миомы матки может достигать 10% [17].

Миома матки может проявляться кровотечениями, болями в малом тазу, учащенным мочеиспусканием, чувством тяжести в животе, проблемами, связанными с выполнением репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности) [20].

Несмотря на столь высокую распространенность и вариабельность клинических проявлений среди женщин молодого возраста, на сегодняшний день основным методом лечения миомы матки остается хирургический [13].

На долю хирургических методов лечения приходится до 70% всех случаев. При этом, учитывая непрерывное совершенствование хирургической техники, органосохраняющие операции составляют лишь 8—18% [12]. Консервативная миомэктомия позволяет сохранить матку, однако частота рецидивов после миомэктомии, по некоторым данным, может достигать 44%. Нередко возникают показания к повторной операции на фоне спаечного процесса, что существенно снижает ценность методики. Также, с точки зрения репродуктивных исходов, большое значение имеет состоятельность шва на матке после миомэктомии. Некоторые авторы считают, что техническая сложность наложения качественного шва на матку после энуклеации миоматозных узлов при лапароскопическом доступе, а также использование электрокоагуляции для гемостаза во время операции являются факторами риска разрыва матки при последующих беременностях [21]. Таким образом, миомэктомия с применением видеозендоскопических методик напрямую зависит не только от оснащенности стационара, но и от квалификации хирурга.

У женщин репродуктивного возраста основное предпочтение отдается радикальным методам лечения, приводящим к полной потере репродуктивной и менструальной функций. Развивается постгистерэктомический синдром, который вле-

чет за собой развитие вегетоневротических расстройств, депрессии, урогенитальной атрофии, диспареунии и общего снижения качества жизни [19].

К настоящему времени этиопатогенез миомы матки изучен недостаточно [1]. Несмотря на это, из всех существующих на сегодняшний день неинвазивных методов лечения пациенток с миомой матки наибольшую популярность заслужили препараты агонистов гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ), селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП), а также антипрогестины. Однако лечение лекарственными препаратами имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний, а эффект такого лечения, как правило, временный [22].

Накопленные данные о роли прогестерона в развитии миомы матки свидетельствуют о так называемой прогестероновой гипотезе в иницировании каскада молекулярно-генетических процессов, сопутствующих развитию миомы матки [1]. Прогестерон оказывает не только прямое воздействие на клетки миометрия, связываясь со своими специфическими рецепторами, но и опосредованное за счет экспрессии различных факторов роста — эпидермального фактора роста (ЭФР), инсулиноподобного фактора роста (ИПФР), трансформирующего фактора роста (ТФР), фактора роста фибробластов (ФРФ) и др. Эффекты ростовых факторов оказывают местное воздействие, обеспечивают межклеточное взаимодействие, тем самым происходит гормональная стимуляция роста миоматозных узлов [1]. Также высказывается предположение о возможности формирования зон роста миомы матки в виде пучковых пролифераций гладкомышечных клеток вокруг воспалительных инфильтратов [21].

Проведенные исследования показали резкое увеличение митотической активности в клеточных элементах ткани опухоли у пациенток, получивших перед хирургическим вмешательством препараты прогестеронового ряда. Это дало основание использовать препараты антипрогестин и СМРП с целью подавления роста миомы матки.

Благодаря своим тканеселективным свойствам (избирательное действие на рецепторы к прогестерону в тканях-мишенях) антипрогестины применяются в качестве терапии больных миомой матки.

Механизм действия связывают как со снижением уровня прогестероновых рецепторов, так и с воздействием антипрогестина на содержание мРНК эпидермального фактора роста в ткани миомы, а также его рецепторов.

В результате проведенного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [2] было выявлено, что в группе, получавшей антипрогестины, в среднем отмечалось более выраженное уменьшение размеров миомы (–28%) по сравнению с контрольной группой (–6%). При этом на фоне проводимого лечения снижалось количество и объем менструальных кровопотерь, что способствовало лучшей коррекции уровня гемоглобина крови по сравнению с контрольной группой.

По данным еще одного исследования [3], после трехмесячного лечения объемом миомы сократился на 27,9% и 45,5% в группах, получавших антипрогестины в дозе 2,5 мг и 5 мг соответственно. Причем доза в 2,5 мг антипрогестин в мень-

шей степени способствовала сокращению размеров миомы по сравнению с пациентами, получавшими 5 мг, но качество жизни у таких пациентов, напротив, было выше.

Ряд других авторов считает, что применение антипрогестинов не влияет на размеры миомы, но при этом достоверно снижает уровень маточных кровотечений на их фоне [4].

В последние годы появились работы, указывающие на определенную эффективность применения СМРП для консервативной терапии миомы матки.

Эти препараты оказывают антипролиферативный, проапоптотический и антифиброзный эффект в культуре клеток лейомиомы в отсутствие подобных эффектов в клетках нормального миометрия.

Как показали проведенные исследования, СМРП корректирует отношение изоформ рецептора прогестерона (PR-A и PR-B) в культивируемых клетках лейомиомы, что приводит к уменьшению жизнеспособности клеток, подавлению экспрессии факторов роста, ангиогенных факторов и их рецепторов в этих клетках. Кроме того, эти препараты подавляют синтез коллагена, модулируя ферменты экстрацеллюлярного матрикса в культивируемых клетках лейомиомы, не оказывая влияние на подобные процессы в культивируемых клетках нормального миометрия. Полученные данные являются обоснованием возможности клинического применения данной группы препаратов для консервативного лечения лейомиомы [6; 7; 15].

В дополнение к вышеуказанным исследованиям данные, полученные при рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у больных с лейомиомами, показали, что пероральный прием препарата СМРП в течение 3-х месяцев приводил к значительному уменьшению объема лейомиомы и купированию связанных с ней симптомов [10; 11]. Так, при назначении СМРП в течение 3-х месяцев отмечено уменьшение миомы матки на 21—36% [9].

Рандомизированное с параллельными группами двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PEARL I [9] показало, что маточное кровотечение прекращалось у 91% женщин, принимавших по 5 мг улипристала ацетата, у 92% женщин, принимавших по 10 мг улипристала ацетата, и у 19% женщин, принимавших плацебо. Аменорея наступила у 73%, 82% и 6% пациенток соответственно, причем у большинства женщин, принимавших препараты СМРП, аменорея наступала в течение 10 дней. Среднее изменение общего объема миомы составило -21%, -12% и +3% (в группах приема 5 мг и 10 мг препарата по сравнению с плацебо). Обе дозировки препарата уменьшали боль (особенно умеренную и сильную боль) при оценке с помощью краткого опросника боли Мак-Гилла. Значимых изменений в частоте развития каких-либо нежелательных явлений в трех группах, получавших лечение, выявлено не было. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с приемом СМРП, были головная боль и болезненность молочных желез, однако значимого повышения частоты этих явлений в сравнении с женщинами из группы плацебо не отмечено.

В результате проведенного двойного слепого контролируемого с помощью двух плацебо исследования PEARL II установлено, что маточное кровотечение

прекращалось у 90% и 98% пациенток, принимавших по 5 мг и 10 мг СМРП соответственно [8]. В группе, получавшей препараты аГнРГ, прекращение выделений наблюдалось у 89% женщин. Среднее время до наступления аменореи составляло 7 дней у пациенток, принимавших по 5 мг СМРП. В группе, получавшей по 10 мг лекарственного препарата, этот показатель был равен в среднем 5 дням. Среди женщин в группе аГнРГ аменорея, как правило, наступала лишь на 21 день лечения. У пациенток, не подвергавшихся хирургическому лечению, СМРП более устойчиво, чем аГнРГ, уменьшали объем миомы в течение 6 месяцев наблюдений после окончания курса лечения. При этом вегетоневротические расстройства наблюдались у 11% и 10% пациенток, принимавших по 5 и 10 мг СМРП соответственно, и у 40% женщин, получавших препараты аГнРГ. Значимых отличий в отношении количества пациенток, сообщавших о других нежелательных явлениях или прекративших терапию из-за нежелательных явлений, в исследуемых группах не было.

В одной из обзорных статей автор подчеркивает, что эффект уменьшения размеров миомы матки у пациенток, получавших для лечения препараты СМРП, сохраняется более длительное время по сравнению с пациентами, получавшими для лечения миомы другие группы препаратов [5].

По данным Szamatowicz M., Kotarski J. (2013), СМРП останавливает маточные кровотечения, ассоциированные с миомой матки быстрее, чем препараты аГнРГ (7 дней и 30 дней соответственно) [18]. В терапии миомы матки препаратами СМРП в дозировках 2,5 и 5 мг а также препаратами аГнРГ у пациентов исследуемых групп отмечалось уменьшение размеров миомы матки на 44,8%, 54,8% и 16,5% соответственно. При этом уровень эстрадиола у пациентов, получавших препараты СМРП, оставался на неизменном уровне, но в 10—15% случаев отмечались временные морфологические изменения в эндометрии, которые исчезали в среднем через 6 месяцев после прекращения лечения препаратом.

Нередко данный препарат использовали в качестве предоперационной подготовки. У пациенток, которым не производилась операция, сокращение объема миомы матки было отмечено в течение по крайней мере 6 месяцев после лечения. Также существенно уменьшились симптомы миомы матки, что приводило к значительному улучшению качества жизни. Данные препараты хорошо переносились пациентками, побочные эффекты встречались реже, чем при лечении агонистами гонадолиберина [7; 10; 12; 14].

В результате завершающего этапа рандомизированных многоцентровых исследований PEARL III установлено, что СМРП могут применяться не только в качестве предоперационной подготовки женщин с миомой матки, но и в качестве самостоятельного неинвазивного лечения этого заболевания [16]. В течение четырех курсов терапии объем миоматозных узлов уменьшился от исходного размера миомы у всех пациенток, достигнув пика к концу лечения: на 50; 63; 67 и 72% после каждого цикла соответственно. Повторные назначения 3-месячных курсов терапии СМРП позволяют эффективно контролировать кровотечение и уменьшить размеры миомы у пациенток. Применение препаратов группы СМРП в течение

12 месяцев терапии не выявило значимых побочных эффектов и, следовательно, может быть рекомендовано к практическому использованию [21].

Таким образом, накопленные данные о возможностях медикаментозного лечения миомы матки, особенно у женщин репродуктивного возраста, позволяют врачу сразу же приступить к лечению, поскольку распространенная выжидательная тактика в реалиях современности — далеко не оптимальное решение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- [1] Carbonell J.L., 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*. 2013. No. 2. P. 2—6.
- [2] Chwalisz K., DeManno D., Garg R. Therapeutic potential for the selective progesterone receptor modulator asoprisnil in the treatment of leiomyomata. *Semin. Reprod. Med.* 2004. Vol. 22. Iss. 2. P. 113—119.
- [3] Croxtall J.D. Ulipristal acetate: in uterine fibroids. *Drugs*. 2012. Vol. 72. Iss. 8. P. 1075—1085.
- [4] Cobellis L., Pecori E., Cobellis G. Comparison of intramural myomectomy scar after laparotomy or laparoscopy. *Int. J. Gynaecology Obstetrics*. 2004. Vol. 84. Iss. 1. P. 87—93.
- [5] Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. Iss. 5. P. 409—420.
- [6] Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F. et al. For the PEARL III Study Group. Long term treatment. *Gynecology and Menopause*. 2014. P. 9—18.
- [7] Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 421—432.
- [8] Engman M., Granberg S. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum. Reprod.* 2009. No. 8. P. 18—21.
- [9] Hoellen F., Griesinger G., Bohlmann M.K. Therapeutic drugs in the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Expert Opin Pharmacother.* 2013.
- [10] Levens E.D., Potlog-Nahari C. et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. Iss. 5. P. 1129—1136.
- [11] Lethaby A., Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Clin. Evid. (Online)*. 2011.
- [12] Maruo T., Ohara N. et al. Lessons learned from the preclinical drug discovery of asoprisnil and ulipristal for non-surgical treatment of uterine leiomyomas. *Expert Opin. Drug Discov.* 2011. Vol. 6. Iss. 9. P. 897—911.
- [13] Melis G.B., Piras B. et al. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012. Vol. 10. P. 34—38.
- [14] Radzinsky V.E., Fuks A.M. Gynecology. Geotar-media, 2014. P. 1000.
- [15] Roeder H., Jayes F. et al. CDB-4124 does not cause apoptosis in cultured fibroid cells. *Reprod. Sci.* 2011. Vol. 18. Iss. 9. P. 850—857.
- [16] Su Y., Lian Q.Q., Ge R.S. Contraceptives with novel benefits. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2012. Vol. 21. Iss. 1. P. 83—90.
- [17] 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.
- [18] Szamatowicz M., Kotarski J. Selective progesterone receptor modulator (ulipristal acetate—a new option in the pharmacological treatment of uterine fibroids in women. *Ginekol. Pol.* 2013. Vol. 84. Iss. 3. P. 219—222.
- [19] Tristan M., Orozco L.J. et al. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. No. 2.

- [20] Tichomirov A.L. New features of pathogenetic treatment of uterine fibroids. *Gynecology*. 2013. Vol. 6. Iss. 15. P. 36—38.
- [21] Radzinsky V.E., Totchiev G.F. Uterine fibroids: a course on organ preservation. News bulletin. *Media bureau Status Presens*. 2014. P. 24.
- [22] Yoshida S., Ohara N. et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med*. 2010. Vol. 28. Iss. 3. P. 260—273.

PROSPECTS FOR THE USE OF MODERN METHODS OF DRUG TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS

Y.O. Stykin, T.V. Galina

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

In the present review of the literature discusses treatment options for uterine fibroids in women of reproductive age based on current possibilities of pathogenetic therapy.

Key words: uterine fibroids, antiprogestins, SPRM, GnRH