

MEDICUS

International medical journal



УДК 618.14-006.36

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГЕСТАГЕНОВ
В ТЕРАПИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИМ.В. Кажина¹, Е.П. Ганчар², Е.Н. Главацкая³, А.Л. Гурин⁴, А.Е. Костяхин⁵, Н.В. Заиграева⁶¹ доктор медицинских наук, доцент, директор, ² ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ^{3, 6} врач ультразвуковой диагностики, ⁴ кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ⁵ заведующий отделением гинекологии^{1, 6} Частное медицинское унитарное предприятие «Клиника женского здоровья» (Гродно),^{2, 4} УО «Гродненский государственный медицинский университет»,³ УЗ «Гродненский областной перинатальный центр»⁵ УЗ «Городская клиническая больница №4 г. Гродно», Беларусь

Аннотация. Приведены результаты успешного клинического применения мифепристона. Показано, что адекватная оценка роли прогестерона в контроле роста миомы является патогенетическим обоснованием применения антигестагенов в медикаментозном лечении миомы матки. С другой стороны, представленные клинические данные о высокой эффективности и безопасности применения мифепристона подтверждают верность антигестагенной стратегии, основанной на ключевой роли прогестерона в генезе лейомиомы матки.

Ключевые слова: антигестагены, мифепристон, миома матки, лейомиома, половые стероиды.

Регистрируемая в настоящее время частота гистерэктомий по поводу лейомиомы матки (ЛММ) определяет острую потребность в проведении качественных исследований по разработке и внедрению в практику новых алгоритмов комплексного ведения пациентов с такой патологией. Как известно, миома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная гормонозависимая опухоль, основным методом лечения которой до сих пор, к сожалению, остается хирургический. Обнадешивающим является тот факт, что приоритетные позиции в лечении пациентов с лейомиомой матки уверенно занимает органосохраняющее направление. В гинекологии репродуктивного возраста сохранение матки становится важнейшей задачей. Благодаря достижениям современной фармакологии постоянно расширяются возможности медикаментозного лечения миомы матки.

Базой для построения алгоритма органосохраняющего лечения ЛММ служат современные представления об этиологии и патогенезе этого заболевания. Миома матки (лейомиома) – доброкачественная гормонозависимая опухоль, развивающаяся из мышечных и соединительнотканых элементов, которая относится к группе мезенхимальных опухолей [2]. До настоящего времени остается неизвестной причина формирования ЛММ. Доказанные этиопатогенетические факторы развития ЛММ:

- половые стероиды,
- тканевые гормоны роста,
- генетическая предрасположенность [2, 4].

Результатами многочисленных исследований подтвержден факт участия половых стероидов в контроле процессов гипертрофии и гиперплазии клеток миомы матки:

- лейомиома матки определяется преимущественно в репродуктивном возрасте и уменьшается в размерах в постменопаузальном периоде;
- частоту выявления ЛММ повышают факторы, увеличивающие концентрацию эстрогенов в организме женщины (ожирение, раннее менархе);
- рост узлов тормозится после введения агонистов гонадолиберина за счет тотального снижения уровня циркулирующих половых стероидов, после отмены препарата у пациенток репродуктивного возраста рост миоматозных узлов возобновляется в результате восстановления овариальной функции [2, 4].

Многие авторы связывают развитие гиперпластических процессов в миометрии с абсолютной или относительной гиперэстрогемией, длительным нарушением локального гормонального гомеостаза [2, 3, 6]. Эстрогены оказывают promotорное действие на рост преобладающей миомы. За последние годы накоплены многочисленные данные о стимулирующем влиянии прогестерона, совместно с эстрогенами, на рост миомы матки. Полагают, что для пролиферации клеток миомы необходима комбинация двух половых стероидов.

Выявлены существенные различия в концентрации половых стероидов и их рецепторов в самой ткани

ЛММ. А именно, в ткани миомы уровень эстрадиола выше, чем в гистологически неизменной ткани миометрия. Это различие может быть связано с местным синтезом гормона. Накопленный в клетках миомы активный эстроген приводит к усилению экспрессии рецепторов эстрадиола (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП), повышенной чувствительности к гормонам и росту миомы. Также представлены данные о более высокой пролиферативной способности клеток миомы, по сравнению с неизменным миометрием, в динамике менструального цикла [2, 4, 6].

Гипотезу об этиопатогенетической роли прогестерона в развитии миомы матки поддерживает тот факт, что наиболее высокий митотический индекс в клетках миомы отмечается в лютеиновую фазу менструального цикла. В литературе представлены клинические, гистологические и биохимические доказательства стимулирующей роли прогестерона на пролиферацию клеток миомы. У женщин, получавших гестагенную терапию, показано увеличение митотической активности в миомных узлах. Неопровержимо свидетельствует об участии половых стероидов в активации роста узлов миомы повышенная экспрессия рецепторов этих гормонов в ткани ЛММ. Наилучшим подтверждением того, что именно стероидные рецепторы являются важнейшим уровнем внутриклеточной регуляции пролиферации клеток, служат практические успехи антигормональной терапии ЛММ.

Одна из ключевых позиций в патобиозе миомы матки – нарушение баланса между процессами пролиферации и апоптоза. В отличие от нормальной ткани в лейомиоме нарушен контроль апоптоза половыми стероидами. Возникновение и рост лейомиомы обусловлены сложным взаимодействием стероидных гормонов и их рецепторов в миометрии и ткани опухоли. Гормональная регуляция роста ЛММ осуществляется посредством комплекса факторов роста и цитокинов, продуцируемых миоцитами и фибробластами, которые влияют на процессы пролиферации, апоптоза и ангиогенеза [11].

Наиболее важные детерминанты контроля роста ЛММ определены – это половые стероиды, тканевые факторы роста и стероидрегулируемые протоонкогены [12].

За последние годы накоплено значительное число клинических и лабораторных доказательств ключевой роли прогестерона в росте и развитии ЛММ [4]. Некоторые из них могут быть сформулированы следующим образом:

- более высокий уровень РП зарегистрирован в ткани ЛММ по сравнению с неизменным миометрием; выявлена тесная положительная корреляционная связь между концентрацией РП и интенсивностью роста узлов;
- прогестерон угнетает апоптоз и стимулирует пролиферацию клеток миомы *in vitro*, а антагонисты прогестерона тормозят пролиферацию и стимулируют апоптоз в ткани лейомиомы;
- именно в прогестерон-доминантной фазе менструального цикла зарегистрирована активация митозов в ткани ЛММ;
- терапия гестагенами увеличивает митотическую активность клеток миомы;
- прогестерон повышает уровень протеинов в культуре клеток, включенных в клеточную пролиферацию;
- дифференцировочный статус клеток миомы прогестероном регулируется отрицательно, эстрадиолом – положительно.
- синтетические гестагены блокируют уменьшение объема миоматозных узлов при использовании их в качестве поддерживающей терапии в комплексе с аГРГ.

Современная концепция патогенеза: лейомиома матки – это гормонозависимое заболевание с доминирующим влиянием прогестерона. В патогенетическом лечении ЛММ базовыми препаратами являются препараты с антигормональной активностью, с учетом ведущей роли половых стероидов в патогенезе данного заболевания это вполне закономерно. Доказательства участия прогестерона в патогенезе миомы появились исторически значительно позже, поэтому антигестагенное направление исследований является более молодым, но чрезвычайно активно развивающимся. Антигестагенная стратегия предполагает использование уже известных и разработку новых антигестагенов и селективных модуляторов РП. Основным механизмом действия антигестагенов: а) конкурентное ингибирование связывания прогестерона с РП и б) торможение прогестерон-индуцированной транскрипции генов-мишеней. Главным преимуществом антигестагенов является высокая эффективность при отсутствии серьезных побочных реакций. Однако необходимо учитывать один важный нюанс: антигестагенная терапия, как и другие гормональные методы лечения, откладывает на будущее реализацию репродуктивных планов пациенток.

Первое исследование мифепристона в лечении миомы матки завершено в 1993 году [4]. Мифепристон – синтетический стероидный препарат, конкурентный ингибитор прогестерона. Клинический эффект препарата обусловлен блокированием действия прогестерона на уровне рецепторов. Также мифепристон проявляет антагонизм с глюкокортикостероидами и андрогенами. Важное преимущество в том, что препарат активен при пероральном применении. Абсолютная биодоступность составляет 69 %. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1,5 часа. Мифепристон на 98 % связывается с белками плазмы: альбумином и кислым α 1-гликопротеином. Период полувыведения препарата составляет 18 часов. Мифепристон уменьшает число РП в ткани миомы и гистологически неизменной ткани миометрия. Гормональный фон при поступлении мифепристона соответствует ранней фолликулярной фазе. Мифепристон уменьшает кровоток в ткани миомы посредством прямого влияния на сосуды матки. Мифепристон также проявляет свойства антиоксиданта [4, 7, 10].

Использование свойства мифепристона блокировать прогестероновые рецепторы позволяет добиться не только торможения роста опухоли, но и уменьшения исходных размеров миоматозных узлов и матки. По данным литературных источников, в консервативной монотерапии ЛММ препарат мифепристон эффективен в суточной дозе 50 мг в течение трех месяцев. После проведенного курса размеры матки и миоматозных узлов уменьшаются в среднем на 49-51 % [7, 8, 10].

Представленные в настоящем сообщении исследования проводились на базе частного медицинского гинекологического центра «Клиника женского здоровья» (Гродно, РБ).

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и переносимость мифепристона при использовании его для лечения лейомиомы матки размерами до 12 недель беременности у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы.

Отбор пациентов проведен по основному диагнозу: множественная лейомиома матки размерами до 12 недель беременности.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 25 до 45 лет;
- интерстициальное и субсерозное расположение миоматозных узлов;
- отсутствие гиперпластических процессов эндометрия.

Критерии исключения из исследования:

- возраст более 45 лет;
- субмукозное расположение миоматозных узлов;
- сочетание лейомиомы матки с опухолями яичников и / или гиперплазией эндометрия;
- быстрый рост лейомиомы матки;
- аллергические реакции на мифепристон;
- беременность;
- лактация.

До назначения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациента в исследовании.

Схема назначения препарата. Препарат мифепристон назначался с целью уменьшения размеров матки и миоматозных узлов в дозе 50 мг ежедневно перорально в течение трех месяцев. У всех пациентов лечение началось со второго дня менструального цикла.

Из 22 участниц исследования 18 были с реализованной репродуктивной функцией. При сборе анамнеза 16 пациенток предъявляли жалобы на обильные менструации, у 8 из них менструации были болезненными и у 11 из них длительными (от 8 до 10 дней), у 2 пациенток отмечалось учащённое мочеиспускание, у 4 жалоб – не было. Длительность заболевания с момента выявления составляла от 14 дней до 15 лет (в среднем 5,2 лет).

Всем пациентам до начала терапии проведено следующее обследование:

1. Анализ крови общий, биохимический анализ крови. Показатели в пределах нормы.
2. Анализы крови на RW, ВИЧ-инфекцию, HbsAg, установлены группа и резус-принадлежность крови.
3. У всех пациентов в общем анализе мочи отклонений от нормативных показателей выявлено не было.
4. У всех женщин было проведено исследование биоценоза влагалища.
5. Всем пациенткам проводилось рентгенологическое исследование органов грудной полости и ЭКГ-исследование. Результаты исследований соответствовали физиологической норме.
6. Исследование гормонов крови. Все показатели соответствовали норме.
7. Исследование молочных желёз (рентгенологическое – маммография или ультразвуковое). У пациенток изменений выявлено не было.

8. Биопсия эндометрия (раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки под контролем гистероскопии или аспирационная биопсия) – патологии не выявлено.

5. Ультразвуковое исследование. Размеры миоматозных узлов до лечения были в пределах от 1,2 до 6,8 см, размеры наибольшего узла от 5,6 до 6,8 см. Состояние эндометрия и яичников соответствовало возрастной норме.

УЗ-исследования органов малого таза с доплерометрией до, во время и после окончания применения мифепристона проводились на аппарате Aloka Alpha 5 с использованием вагинального многочастотного датчика. Определяли три размера матки, а также три размера и объем миоматозных узлов. Для определения объема матки и узлов опухоли использовалась формула $V \text{ (см}^3\text{)} = \pi / 6 \times A \times B \times C$ [2, 9].

У всех пациентов получено письменное информированное согласие на проведение исследования, после чего каждая из них в соответствии с протоколом исследования получила мифепристон (30 таблеток по 50 мг). Мифепристон назначался с учётом имеющихся противопоказаний к его применению:

- наличие в анамнезе повышенной чувствительности к мифепристону;
- надпочечниковая недостаточность и длительная глюкокортикостероидная терапия;
- острая или хроническая почечная и / или печёночная недостаточность;
- порфирия;

- анемия;
- нарушения гемостаза (в том числе предшествующее лечение антикоагулянтами);
- воспалительные заболевания женских половых органов;
- наличие тяжелой экстрагенитальной патологии.

Для исключения вышеперечисленных противопоказаний все пациенты до начала применения мифепристона были проконсультированы терапевтом.

После проведенного курса консервативной терапии оценивали менструальный цикл, общее состояние и самочувствие пациента, динамику клинических симптомов миомы матки, ее объем.

Результаты исследования и обсуждение.

При оценке результатов исследования в качестве основных параметров эффективности проведенной терапии учитывали:

- а) уменьшение размеров матки и миоматозных узлов, подтвержденные данными УЗИ, проводимого через 1, 2 и 3 месяца исследования и доплерометрии, проводимой до начала лечения и через 3 месяца.
- б) уменьшение степени тяжести или исчезновение клинической симптоматики.

Заслуживают обсуждения данные об уменьшении объема опухоли под влиянием проводимой терапии. До начала лечения средний объем матки составлял $187,9 \pm 34,5 \text{ см}^3$, а объем суммы миоматозных узлов $93,3 \pm 15,2 \text{ см}^3$, максимальный диаметр доминантного узла 6,8 см. У подавляющего большинства пациентов (90 %) достигнуто уменьшение объема матки в среднем на 46 %. Объем миоматозных узлов уменьшился на 48 %. Объем доминантного узла снизился на 43 %. Среднее уменьшение объема матки составило 21 % через 1 месяц, 32 % – через 2 месяца и 46 % – через 3 месяца лечения. Однако, у 10 % участниц исследования уменьшения объемов матки и миоматозных узлов не отмечено. Полученные данные совпадают с результатами исследований других авторов, изучавших эффективность антигестагенов [1, 5, 7, 8]. В целом, объем матки может служить интегральным показателем изменения ее размеров, а суммарный объем миоматозных узлов и, особенно, их доля в общем объеме органа – критерием пораженности матки. Динамика этих показателей под влиянием терапии может служить надежным критерием оценки эффективности выбранной тактики лечения [9].

Убедительным подтверждением эффективности применения препарата мифепристон явилось также уменьшение интенсивности кровообращения в миоматозных узлах, по данным доплерометрии, через 3 месяца после начала лечения в среднем на 10,6 %, по сравнению с показателями до начала лечения.

По данным ультразвукового исследования толщина эндометрия после лечения мифепристоном в течение 6 месяцев колебалась в пределах 0,3-0,9 см. Следует отметить положительное влияние мифепристона на эндометрий, который у обследованных женщин соответствовал ранней стадии фазы пролиферации [4, 9].

После первого месяца лечения у всех пациентов наступала псевдоменопауза, после окончания лечения менструальная функция восстанавливалась через 3-6 недель. В период лечения и после его окончания у 19 пациентов жалобы отсутствовали, у двух пациентов к концу третьего месяца лечения появились кратковременные «приливы» до 2-4 раз в день. Других возможных осложнений таких как, прибавка массы тела, отеки, тошнота, головная боль, кровотечения «прорыва» нами не зафиксировано. Следует отметить хорошую переносимость препарата.

Состояние молочных желез на фоне лечения оставалось без изменений. Контрольные лабораторные показатели были в пределах нормы, статистически достоверных колебаний показателей в процессе и по окончании курса терапии по сравнению с таковыми до начала лечения не выявлено.

Аллергических реакций на мифепристон или его индивидуальной непереносимости ни у одного из пациентов выявлено не было. Какие-либо другие побочные эффекты во время лечения также не зафиксированы.

Среди положительных эффектов, зафиксированных в период наблюдения после завершения курса терапии, отмечено уменьшение объема менструальной кровопотери, снижение проявлений дисменореи и болей в тазовой области у 75 % пациентов. В целом, было констатировано значительное повышение качества жизни пациентов за счет уменьшения негативной симптоматики.

Выводы.

1. Применение 50 мг мифепристона перорально ежедневно в течение трех месяцев приводит к торможению роста узлов и существенному регрессу лейомиомы размерами до 12 недель беременности у женщин репродуктивного возраста.

2. Курсовая монотерапия мифепристоном обеспечивает значительное снижение частоты и степени тяжести клинической симптоматики ЛММ.

3. Уменьшение объема миомы и снижение степени тяжести негативной симптоматики ЛММ доказывают клиническую эффективность применения мифепристона в монотерапии лейомиомы матки размерами до 12 недель беременности.

4. Отсутствие осложнений и побочных реакций в период исследования и дальнейшего наблюдения (в течение 6 месяцев) подтверждают безопасность и хорошую переносимость мифепристона.

В заключение, терапия ЛММ антигестагенами имеет большие перспективы. По клинической эффективности мифепристон не уступает аналогам аГРГ. Важным конкурентным преимуществом антигестагенов является отсутствие отрицательного воздействия на эстрогензависимые нерепродуктивные ткани-мишени вследствие поддержания концентрации эстрадиола в сыворотке крови на уровне, соответствующем ранней фолликулярной фазе.

Преимуществами мифепристона также являются хорошая переносимость, удобство применения и быстрота восстановления менструальной функции.

Доказанные клиническая эффективность и безопасность мифепристона определяют направление дальнейших исследований по разработке персонализированного применения данного препарата в лечении ЛММ в зависимости от степени пораженности матки, состояния рецепторного аппарата миометрия и миоматозных узлов. Весьма актуально направление по исследованию особенностей применения мифепристона в объеме предоперационной подготовки до и для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вихляева, Е. М. Возможности клинического применения антипрогестинов в акушерстве и гинекологии / Е. М. Вихляева, И. С. Савельева, Ж. А. Городничева // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* – 2007. – № 2. – С. 58–63.
2. Вихляева, Е. М. Миома матки / Е. М. Вихляева // *Руководство по эндокринной гинекологии.* – М., 2000. – С. 424–487.
3. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
4. Карева, Е. Н. Мифепристон и миома матки / Е. Н. Карева // *Фарматека.* – 2010. – № 14. – С. 18–30.
5. Ланчинский, В. И. Современные представления об этиологии и патологии миомы матки / В. И. Ланчинский // *Вестн. гинекол. и перинатол.* – 2003. – № 5-6. – С. 64–69.
6. Савицкий, Г. А. Миома матки / Г. А. Савицкий. – СПб., 2000. – 214 с.
7. Самойлова, Т. Е. Перспективы применения аналогов рилизинг-гормона, гонадотропинов и антигестагенов в комбинированном лечении больных с лейомиомой матки / Т. Е. Самойлова // *Акуш. и гин.* – 2006. – № 1, прилож. – С. 34–40.
8. Самойлова, Т. Е. Перспективы применения мифепристона в лечении гормональнозависимых заболеваний у женщин / Т. Е. Самойлова, Т. С. Аль-Сейкал // *Пробл. репродукции.* – 2004. – № 6. – С. 35–42.
9. Тихомиров, А. Л. Оптимизация лечения больных миомой матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* – 2005. – № 2. – С. 2–8.
10. Bagaria, M. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial / M. Bagaria, A. Suneja, N. B. Vaid // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2009. – Vol. 49, No. 1. – P. 77–83.
11. Fleischer, R., Weston G. C., Wood C. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation / R. Fleischer, G. C. Weston, C. Wood // *Best Pract Res Clin Obst Gynaecol.* – 2008. – Vol. 22, No. 4. – P. 603–614.
12. Gustavsson, I. Tissue differences but limited sex steroid responsiveness of c-fos and c-jun in human fibroids and myometrium / I. Gustavsson, K. Englund // *Mol Hum Reprod.* – 2000. – Vol. 6. – P. 55–59.

Материал поступил в редакцию 31.08.16.

CLINICAL EFFICACY OF ANTIPROGESTINES IN TREATMENT OF UTERINE LEIOMYOMA

M.V. Kazhyna¹, Ye.P. Ganchar², Ye.N. Glavatskaya³, A.L. Gurin⁴, A.Ye. Kostyakhin⁵, N.V. Zaigrayeva⁶

¹ Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head,

² Assistant of Department of Obstetrics and Gynecology, ^{3,6} Doctor of Ultrasonic Diagnostics,

⁴ MD., PhD., Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, ⁵ Head of Gynecological Department

^{1,6} Clinic of Woman's Health (Grodno),

^{2,4} Grodno State Medical University,

³ Grodno Regional Perinatal Center,

⁵ City Clinical Hospital No. 4 of Grodno, Belarus

Abstract. The results of successful clinic application of mifepristone are presented. It is stated that adequate assessment of progesterone value for myoma growth is pathogenically reasonable for application of antiprogestines in treatment of uterine leiomyoma. At the same time, the presented clinic data on high efficacy and safety of mifepristone prove the trueness of antiprogestine strategy in treatment of uterine leiomyoma, based on the idea of key role of progesterone in uterine leiomyoma ground.

Keywords: antiprogestines, mifepristone, uterine myoma, leiomyoma, sex steroids.