

УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТ В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ: ТЕНДЕНЦИИ 2019**М. В. Медведев, Д. А. Покровенко**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Реферат

Наряду с хирургическим лечением миомы матки на современном этапе все больше внимания уделяют возможностям медикаментозной терапии данной патологии, особенно у пациенток репродуктивного возраста, у которых частота этой доброкачественной опухоли доходит до 20-40%, а ассоциация с бесплодием среди этой группы - 5-10% по различным данным. Среди препаратов, применяемых как для монотерапии миомы, так и в комплексном режиме перед миомэктомией, особое место занимают селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (далее СМПР) и, в частности, улипристала ацетат 5 мг (Эсмия), которые показали высокую эффективность, действуя непосредственно на рецепторы прогестерона не только миоматозных узлов, но и эндометрия, гипофиза, подавляя при этом овуляцию без значимого влияния на уровень продукции эстрогенов и глюкокортикоидов. Основные эффекты терапии улипристала ацетатом 5 мг (Эсмия) по результатам исследований PEARL: наступление аменореи в большинстве случаев через 4 недели терапии, контроль над тяжёлым маточным кровотечением уже на 8-ой день терапии, устойчивый эффект в уменьшении объема миомы - до 55% от первоначального размера после 13 недель терапии, уменьшение болевого синдрома.

Цель работы: провести анализ возможностей медикаментозного лечения пациенток с миомой матки, в частности, группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и основного представителя улипристала ацетата (Эсмия), эффективности и безопасности, возможности применения у женщин с отсроченными репродуктивными планами.

Ключевые слова: миома матки, медикаментозная терапия миомы, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат (Эсмия).

ULIPRISTAL ACETATE IN THE TREATMENT OF MYOMA: TRENDS IN 2019

State Institution "Dnipropetrovsk medical academy", Department of obstetrics and gynecology

M. V. Medvediev, D.A. Pokrovenko

Abstract

Along with the surgical treatment of uterine fibroids at the present stage more and more attention is paid to the possibilities of drug therapy of this pathology, especially in patients of reproductive age in whom the frequency of this benign tumor reaches 20-40%, and the association with infertility among this group - 5-10% according to various sources. Among the drugs used both for myoma monotherapy and in a complex regimen before myomectomy, a special place is occupied by selective modulators of progesterone receptors (hereinafter referred to as SMPR) and, in particular, ulipristal 5 mg acetate (Esmya), which showed high efficiency, acting directly on the progesterone receptors of not only myomatous nodes, but also endometrium, pituitary, while suppressing the ovulation without a significant effect on the level of production of estrogen and glucocorticoids. The main effects of therapy with ulipristal acetate 5 mg (Esmya) according to PEARL studies: the onset of amenorrhea in most cases after 4 weeks of therapy, control of severe uterine bleeding already on the 8 th day of therapy, sustained effect in reducing the volume of fibroids - up to 55% of the original size after 13 weeks of therapy, reduction of pain.

Key words: myoma, medical treatment of myoma, selective progesterone receptor modulators (SPRMs), ulipristal acetate (Esmya).

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Миома матки является наиболее распространенной опухолью полости таза у женщин и встречается у 20-40% женщин репродуктивного возраста, а среди женщин, достигших 50-летнего возраста, доходит до 70-80% по данным разных авторов. В настоящее время, по разным оценкам, миома матки может ассоцииро-

ваться с бесплодием в 5-10%, и быть единственной причиной бесплодия до 3%, особенно при наличии субмукозных или интрамуральных узлов, деформирующих полость матки [1]. У женщин с уже наступившей беременностью и миомой в 10-40% случаев по разным данным развиваются такие осложнения, как самопроизвольный аборт, преждевременные роды, кровотечения, септические осложнения, неправиль-

Адреса для корреспонденции: М.В. Медведев, идентификатор ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-0443-0572>, тел.: +380 677378117, e-mail: medvedev.mv@gmail.com

Д.А. Покровенко, идентификатор ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-7565-6923>, тел.: +380 970558460, e-mail: dasha2389@yahoo.com

ное положение плода, выше частота родоразрешения путем операции кесарево сечения [2]. Примерно 5-15% женщин с миомой за время беременности требуют госпитализации для контроля болевого синдрома, риск значительно возрастает при наличии миоматозного узла диаметром 5 см и более [3].

В результате поиска альтернативы хирургическому вмешательству и лучшим показателям эффективности и безопасности медикаментозного лечения в менеджменте миомы матки большое внимание в последние годы во всем мире привлечено к группе селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и ее представителю улипристала ацетату. До появления группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов использовали другие препараты гормональной и негормональной терапии миомы матки, каждый из которых имеет свои положительные и отрицательные стороны.

Из препаратов негормональной терапии возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и антифибринолитиков. НПВС, такие как ибупрофен, напроксен, могут быть эффективны в лечении дисменореи и тяжелых менструальных кровотечений. Механизм действия заключается в блокировании простагландинов, которые вызывают усиление сократительной способности матки и болевой синдром. Таким образом, применение препаратов группы НПВС позволяет уменьшить боль и воспаление, снизить менструальную кровопотерю. Прием НПВС длительным курсом опасен желудочно-кишечными кровотечениями, нарушениями функции почек и повышением кровяного давления, поэтому возможно краткосрочное применение этой группы [4].

Антифибринолитики, в частности транексамовая кислота, рассматриваются как терапия первой линии негормональной коррекции тяжелых менструальных кровотечений, сопутствующих при миоме матки. Основным эффектом препарата связан с его способностью обратимо блокировать лизинсвязывающие места в молекуле плазминогена, предотвращая взаимодействие плазминогена с лизиновыми местами в фибриновом полимере, как результат фибрин не разрушается. В дополнение к этому транексамовая кислота усиливает синтез коллагена, что способствует сохранению фибринового матрикса и увеличивает прочность тромба. Вместе оба перечисленных эффекта транексамовой кислоты способствуют стабилизации тромба. По данным разных авторов, прием транексамовой кислоты в дозе 1,5–4,5 г/день в течение 4–7 дней цикла показывает уменьшение менструальной кровопотери в среднем на 26–60%. При длительном применении имеется определенный риск тромбообразования, как и в результате приема любого другого ингибитора фибринолиза [5].

Возможности гормонального медикаментозного лечения миомы матки

Ряд авторов считает возможным применять низкодозированные КОК с целью уменьшения менструальных кровотечений у женщин с миомой небольших размеров. По данным систематического обзора Moroni и

соавторов были проанализированы исследования по применению КОК в лечении женщин с миомой матки и тяжелыми менструальными кровотечениями (далее ТМК) по эффективности в плане влияния на качество жизни, на размеры узлов и концентрацию гемоглобина. Авторы делают выводы, что КОК менее эффективно чем левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛВС-ВМС) улучшают качество жизни, влияют на ТМК и уровень гемоглобина. В плане уменьшения объема узлов ЛВС-ВМС и КОК одинаково не эффективны [6]. Для уменьшения геморрагического синдрома рекомендовано применение внутриматочной системы с левоноргестрелом, которая благодаря равномерному выделению гормона внутри полости матки обеспечивает доказанное снижение менструальной кровопотери до 90% после 6-12 месяцев использования ВМС. Противопоказанием к применению ВМС с левоноргестрелом является увеличенная и деформированная полость матки и субмукозная миома матки. Не было получено доказательств, что ВМС с левоноргестрелом способна уменьшать размеры миоматозных узлов [7].

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (далее а-ГнРГ), способные вызвать обратимое гипогонадотропное состояние, довольно давно начали использоваться для лечения миомы матки и сопутствующих ТМК и анемии. В целом после применения препаратов группы а-ГнРГ можно ожидать уменьшения миоматозных узлов, по данным разных авторов, на 35–65% после трех курсов терапии, уменьшения размеров матки с наступлением аменореи в большинстве случаев. [8] Применение этой группы вызывает псевдоменопаузу со всеми сопутствующими симптомами, поэтому было предложено применение а-ГнРГ вместе с так называемой «add-back» терапией для уменьшения этих проявлений. Для «add-back» эффекта предлагают использовать различные вещества, такие как прогестины, эстрогены, комбинация прогестина и эстрогена, тиболон и ралоксифен [9]. По результатам систематического обзора применения агонистов с «add-back» терапией было показано достоверное уменьшение менопаузальных симптомов, однако и результаты такой терапии в отношении уменьшения миомы были хуже [10]. После отмены препарата размеры миоматозных узлов могут вернуться к исходным, по некоторым данным возможен даже более интенсивный рост узлов, чем до начала терапии [11]. Ряд авторов не рекомендует применять а-ГнРГ перед миомэктомией для уменьшения узлов в связи с отрицательным воздействием на псевдокапсулу узлов и более высокую частоту рецидивов в послеоперационном периоде [12].

Мифепристон относится к синтетическим стероидным антигестагенным веществам, влияет на рецепторы прогестерона атипичных клеток, блокирует его активность и препятствует росту миоматозной опухоли и уменьшению ее размеров. Согласно различным исследованиям, препарат может использоваться в дозе 10-50 мг в день курсом на три месяца, вызывает уменьшение объема миоматозных узлов на 26-74% и аменорею у большинства пациенток, улучшает качество жизни таких женщин [13]. Ряд авторов рекомендуют применение препарата в оптимальной дозе 25 мг в

сутки в возрастной группе женщин, близких к наступлению менопаузы, и тех, кто желает отсрочить хирургическое лечение. Это связано с одним из основных недостатков препарата – возвращению роста миомы и сопутствующей симптоматики вскоре после отмены лечения мифепристоном [14-15].

При анализе результатов применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов в систематическом обзоре выявлен недостаток доказательной базы эффективности лечения СМЭР в отношении уменьшения миоматозных узлов и отдаленных результатов такой терапии [16].

По данным разных авторов представитель группы андрогенов даназол уменьшает объем миомы на 20-25%, долгосрочный ответ на даназол незначителен, применение препарата для терапии миомы на сегодняшний день ограничено из-за выраженных побочных эффектов. При попытке провести систематический обзор в сравнении эффективности «даназол-плацебо» либо «даназол-другое лечение» не было найдено достаточно данных в современной литературе [17].

Летрозол, как представитель группы ингибиторов ароматазы, по данным ряда исследований может использоваться в лечении миомы матки. Летрозол блокирует эстрогеновые рецепторы у 50–75% больных, предупреждает преобразование андрогенов в эстрогены в жировой ткани, печени, скелетных мышц и снижает концентрацию последних в системном кровотоке на 75–95% без существенного влияния на синтез кортикостероидов в надпочечниках, а также альдостерона и гормонов щитовидной железы [18]. Препарат в дозе 2,5 мг в день в течение 12 недель показал хорошие результаты в лечении миомы матки, по данным одного из рандомизированных клинических испытаний. Авторы сообщают об уменьшении объема миомы на 45,6% и сохранении общего гормонального фона на уровне нормальных показателей [19]. Ряд авторов сообщают о высокой эффективности этой группы именно в группе афро-американских женщин, у которых доказан более высокий уровень ароматазной экспрессии в тканях миомы [20].

Что касается результатов исследований по применению улипристала ацетата, то он показал высокую эффективность в отношении многих аспектов лечения миомы матки, поэтому более детально рассмотрим, что же известно на сегодняшний день об этом препарате.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА

Доказано влияние прогестерона как ведущего стероидного гормона на развитие и рост миоматозных узлов. Действие прогестерона на миому включает классический эффект на ядерные рецепторы регуляторного гена, сигнальные пути активируются прогестероновыми рецепторами (ПР), и далее прогестероновые рецепторы взаимодействуют с ростовыми факторами сигнальной системы, стимулируя пролиферацию и выживание миомы. В связи с этим селек-

тивные модуляторы прогестероновых рецепторов (далее СМГР) в исследованиях показывают высокую эффективность в лечении миомы матки, действуя непосредственно на рецепторы прогестерона не только миоматозных узлов, но и эндометрия, гипофиза, подавляя при этом овуляцию без значимого влияния на уровень продукции эстрогенов и глюкокортикоидов [21]. В своей работе Courtoy и соавторы четко указывают на многофакторные механизмы действия СМГР, в частности, улипристала ацетата (далее УПА), включающие в себя стабильную смертность клеток, индуцированную матричной металлопротеиназой-2 дегенерацию коллагена, ремоделирование внеклеточного матрикса [22]. Ряд авторов указывают на то, что прогестерон регулирует рост миомы двумя путями: первый-регуляция через воздействие на эпидермальный фактор роста (EGF) и ген Bcl-2, второй- регулирует ген фактора некроза опухоли (TNF) [23]. В исследованиях Horak и соавторы указывают на важный механизм действия УПА - угнетение пролиферации клеток миомы и индукцию апоптоза путем повышения экспрессии белка caspase-3 и снижения экспрессии Bcl-2 [24].

Исследования безопасности применения УПА

К настоящему моменту было проведено четыре крупных рандомизированных клинических исследования в отношении применения улипристала ацетата, которые изучали эффективность коротких и пролонгированных курсов приема препарата. Следует отметить, что испытания PEARL I-IV включали женщин в возрасте 18-48 лет, с как минимум одной миомой ≥ 3 см в диаметре, но не более 10 см (PEARL I, II, III) и не более 12 см (PEARL IV), с тяжелыми менструальными кровотечениями и размером матки до 16 недель условной беременности.

PEARL-I это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами, в которое вошли 242 пациентки. Оно было выполнено для сравнения эффективности УПА с плацебо в лечении симптоматических миом матки у женщин с тяжелым менструальным кровотечением и анемией. В течение трех месяцев один раз в день участницы двух групп исследования получали соответственно 5 и 10 мг УПА, третья группа была группой плацебо, плюс все женщины одновременно получали добавки железа.

Результаты:

1) спустя 4 недели у большинства пациенток групп приема УПА наблюдалась аменорея, и только у небольшого количества женщин в группе плацебо;

2) У 50% пациенток в группе приема 5 мг УПА и у 70% в группе приема 10 мг УПА аменорея наступила в течение первых 10 дней лечения, тяжелое кровотечение стало контролируемым на 8-й день;

3) спустя 13 недель лечения большая доля пациенток из двух групп приема УПА достигла уменьшения размера миомы и матки как минимум на 25% по сравнению с группой плацебо, и не было статистической разницы в возникновении побочных эффектов при приеме УПА;

4) пациентки отмечали уменьшение болей, связанных с миомой (по данным опросника боли McGill);

5) в период 13-недельного лечения толщина эндометрия увеличилась в группах приема 5 и 10 мг УПА, а также в группе плацебо, в последующий период отсутствия лечения его толщина уменьшилась до исходного уровня также во всех трех группах (оценка проводилась с помощью МРТ) [25].

PEARL-II было рандомизированным двойным слепым исследованием, целью было определить эффективность ежедневного перорального приема УПА (5 и 10 мг) по сравнению с ежемесячной внутримышечной инъекцией лейпрорелина ацетата (3,75 мг) в отношении остановки кровотечения перед плановой операцией по поводу симптоматической миомы, а также с целью оценивания профиля побочных эффектов обоих препаратов.

Результаты:

1) средние значения уменьшения объема через 13 недель лечения составили 36% в группе приема 5 мг УПА, 42% в группе приема 10 мг УПА и 53% - в группе лейпрорелина ацетата;

2) в группе применения УПА наблюдалось меньше побочных эффектов, чем в группе применения лейпрорелина ацетата;

3) у пациенток группы, получавшей лейпрорелина ацетат, объем миомы уменьшился до 44% от исходного, но через 6 месяцев после прекращения терапии он вернулся к 84% от начального;

4) среди пациенток, принимавших УПА, успех терапии был более устойчивым: объем миомы сократился до 55% (при приеме 5 мг УПА) и до 38% (10 мг УПА) от первоначального размера и после 6 месяцев наблюдения эти показатели составили соответственно 55 и 45%;

5) толщина эндометрия уменьшилась примерно на 50% после 13-недельного лечения в группе лейпрорелина, в то время как в обеих группах приема УПА немного увеличилась; в период отсутствия терапии все три группы вернулись к исходному уровню (оценка проводилась с помощью УЗИ) [26].

В первом и втором исследовании Pearl не было выявлено никаких существенных клинических побочных эффектов. Из отмеченных - приливы наблюдались у 12,7% участниц, реверсивное утолщение эндометрия – у 10-15%, головная боль – у 6,4%, болезненность молочной железы у нескольких пациенток [25-26].

Отдельное внимание в двух первых исследованиях Pearl уделялось гистопатологическим изменениям эндометрия, которые характерны для лечения модуляторами рецепторов прогестерона, так называемый PAEC (PRM – associated endometrial changes). PAEC- это доброкачественные изменения, возникающие в железах и строме эндометрия, могут сопровождаться формированием нефизиологических кист, атрофией или abortивными секреторными изменениями желез и аномальной эндометриальной васкуляризацией. Данные гистологические изменения являются временными и обнаруживаются не у всех пациенток, нет гистологических признаков того, что они могут стать предраковыми [27].

A.R. Williams и соавторы в своей работе четко определили отличительные признаки, обнаруженные в эндометрии женщин, получавших УПА: низкая активность митоза как в железистых, так и в стромальных клетках; наличие рудиментарных субъядерных вакуолей и апоптоза; отсутствие распада скученности стромальных и железистых клеток; кистозно расширенные железы на границе с уплотненным эпителием [28].

PEARL III и расширенное исследование PEARL III - долгосрочные открытые испытания УПА, были двойными ослепленными и плацебо-контролируемыми в отношении введения прогестина (норэтистерона ацетата) после окончания каждого курса УПА. Всего приняло участие 209 пациенток. После первого курса лечения УПА (и норэтистерона ацетата или плацебо) и возобновления менструации участницы исследования могли либо выйти из него, либо принять участие в расширенном исследовании PEARL III, включающем до трех дополнительных курсов терапии. Расширенное исследование PEARL III включило в себя 64 пациентки, которые прошли повторяющиеся 3-месячные курсы лечения УПА в дозе 10 мг/сутки вплоть до 8 курсов такой терапии.

Результаты:

1) достижение аменореи до 79-90% при пролонгированном приеме;

2) уменьшение наиболее крупных узлов до 72% после четырех курсов терапии;

3) частота PRM – associated endometrial changes изменений вернулась к исходному уровню до терапии через 2–3 месяца после окончания лечения, и между пациентками, принимающими только УПА, и группой УПА+ норэтистерона ацетат не наблюдалось никаких различий;

4) не было выявлено признаков каких-либо изменений параметров коагуляции при повторных курсах терапии 10 мг УПА [29].

PEARL IV было длительным прерывистым двойным слепым исследованием, включило в себя 451 пациентку, которые случайным образом рандомизировались на группы приема 5 или 10 мг/сут УПА либо плацебо в течение четырех 12-недельных курсов терапии.

Результаты:

1) безопасность длительного применения УПА (максимум четыре 3-х месячных курса терапии);

2) длительная терапия не увеличивала частоту ассоциирующихся с приемом СМГР изменений эндометрия;

3) стабильный эффект аменореи (на конец четвертого курса терапии аменорея была зарегистрирована у 69,6% пациенток в группе приема 5 мг и 74,5% в группе приема 10 мг УПА) и уменьшение объема наиболее крупных узлов при повторных курсах терапии.

Всего в ходе исследования PEARL IV было зарегистрировано 9 серьезных нежелательных явлений в группе приема улипристала ацетата в дозе 5 мг, которые исследователи связали с изучаемым препаратом: 5 случаев меноррагии, одно биполярное расстройство, по одному случаю боли в животе и в спине. При этом дополнительное обследование не выявило никаких проблем безопасности лечения [30].

Исследование Venus – I – проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, включило 157 пациенток в возрасте от 18 до 50 лет с миомой матки и тяжелыми менструальными кровотечениями. Пациентки были разделены на три группы – прием 10 мг УПА, 5 мг УПА и группа плацебо. Терапия проводилась в течение 12 недель. Результаты исследования показали высокую эффективность над контролем кровотечения и уменьшение объема миоматозных узлов в группах приема улипристала ацетата по сравнению с плацебо, отмечена хорошая переносимость УПА в дозе 5 и 10 мг [31].

Исследование Venus – II – проспективное рандомизированное двойное слепое, частично перекрестное исследование, целью которого было определить эффективность приёма улипристала ацетата в дозе 5 и 10 мг для контроля над тяжелыми менструальными кровотечениями у женщин с миомой матки по сравнению с плацебо. Пациентки были разделены на 6 групп, получали два курса терапии по 12 недель каждый с перерывом на два менструальных цикла. Результаты показали высокую эффективность и безопасность применения УПА, хороший контроль над кровотечением в группах УПА по сравнению с плацебо [32].

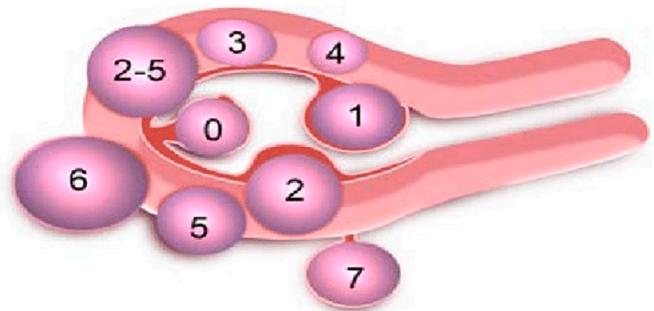
На данном этапе процедура скрининга перед назначением УПА включает оценку критериев исключения и оценку полости матки. Стандартом является вагинальное ультразвуковое исследование для оценки полости матки и толщины эндометрия. При нерегулярных кровотечениях или при наличии факторов риска (ожирение, хроническая ановуляция и другие) рекомендовано проведение гистероскопии с биопсией эндометрия. Общие противопоказания к назначению улипристала ацетата включают беременность, кормление грудью, генитальное кровотечение неясной этиологии, наличие рака матки, рака шейки матки, рака яичников или рака молочной железы. На сегодняшний день нет данных о применении УПА у женщин с тяжелыми нарушениями функции печени и тяжелой астмой, не контролируемой пероральными глюкокортикоидами, поэтому в таких случаях применение улипристала ацетата также не рекомендовано [33].

С декабря 2017 года начато дополнительное исследование препарата Эсмия (улипристала ацетат 5 мг) для оценки влияния препарата на функцию печени. По результатам которого Европейское медицинское агентство рекомендует дополнительно контролировать уровни печеночных ферментов до начала лечения, во время приёма препарата не реже одного раза в месяц. После окончания полного курса проводить определение уровня трансаминаз через 2-4 недели. Также в дополнительных рекомендациях указано о необходимости информировать пациенток, принимающих препарат, о симптомах, которые могут указывать на нарушение функции печени, таких как тошнота, рвота, боль в правом подреберье, астения, желтушность кожи и слизистых оболочек. При появлении данных симптомов следует обратиться к лечащему врачу, чтобы решить вопрос о прекращении лечения и определить дальнейший план ведения пациентки [34].

Улипристала ацетат и репродуктивная функция

Восстановлению репродуктивной функции после терапии миомы матки улипристала ацетатом уделяется большое внимание, так как УПА может применяться как самостоятельный метод лечения у женщин с миомой матки, планирующим беременность в будущем. В статье Luuskx M. и соавторов в 2014 году был опубликован результат первой серии наблюдений исходов 18 беременностей у женщин, получавших лечение УПА. Частота наступления беременности в исследуемой группе составила 71%. Материнских осложнений, связанных с лечением миомы матки, во время беременности обнаружено не было. Все младенцы родились здоровыми, у одного ребенка выявлено эктопия почки, но это не было связано с терапией УПА. В большинстве случаев роды были выполнены путем операции кесарева сечения. Ни одна пациентка не испытывала проблем, связанных с миомой матки во время беременности или после родов. Долгосрочное наблюдение до настоящего времени не выявило существенного увеличения миоматозных узлов у подавляющего большинства женщин [35].

В одной из своих работ Donnez и соавторы предлагают тактику ведения женщин в возрасте до 40 лет с бесплодием, связанным с миомой, деформирующей полость матки. В рекомендациях учитывается тип узла согласно классификации FIGO, указанной на рисунке ниже.



Leiomyoma subclassification system

Рисунок 1. Типы роста узлов согласно системе FIGO

Типы роста узлов согласно системе FIGO (2011 г.): 0 – внутриполостной на ножке; 1 – менее 50% узла проникает в эндометрий; 2 – более 50% узла расположено в эндометрии; 3 – интрамуральный, контактирует с эндометрием; 4 – 100% интрамуральный; 5 – субсерозный, более чем на 50% интрамуральный; 6 – субсерозный, менее чем на 50% интрамуральный; 7 – серозный на ножке; 2-5 смешанные.

У пациенток с миомой 0 типа рекомендовано проведение гистероскопической миомэктомии, и нет необходимости в предоперационном лечении. Для типа 1 миомы диаметром до 3 см возможно два варианта – гистероскопическая миомэктомия или 1-2 курса УПА по 3 месяца и последующая гистероскопическая

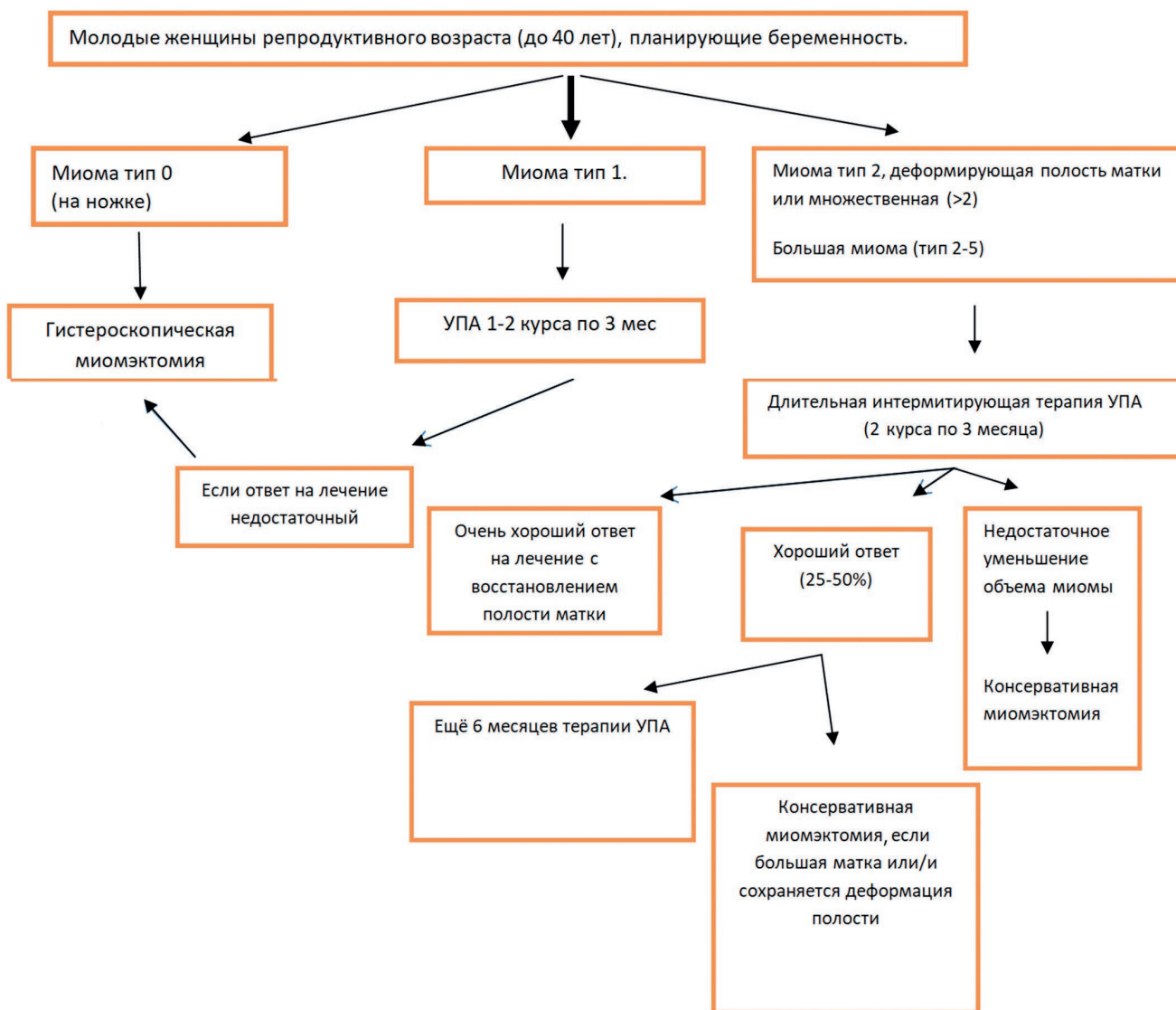
миомэктомия при недостаточном ответе на лечение. Если миома тип 1 и диаметр более 3 см, либо узел тип 2, то рекомендован прием УПА 1-2 курса по 3 месяца. Тип 1 и 2 миом обычно хорошо отвечают на такое предоперационное лечение и уменьшаются в размерах. В некоторых случаях это позволяет даже отказаться от последующей гистероскопической миомэктомии. При узлах второго типа иногда требуется двухступенчатая процедура удаления в связи с рисками повышенной абсорбции жидкости и перфорации матки. Если множественная миома (2-6 узлов) или различные типы (тип 2-5), то рекомендовано назначение УПА 2 курса по 3 месяца. После этих двух курсов проводится оценка эффективности терапии. Если наблюдается хороший ответ с восстановлением полости матки, то дальнейшее

лечение не нужно. Если отмечается уменьшение миомы, но полость все еще деформирована, возможно назначение повторного курса УПА на 6 месяцев, либо предлагается проведение консервативной миомэктомии. При плохом ответе на первые два курса УПА тактика в сторону консервативной миомэктомии [36].

Другую интересную группу для применения УПА включают женщины в возрасте, близком к менопаузе. У этих пациенток УПА может показать хорошие результаты над контролем симптомов до наступления естественной менопаузы и таким образом поможет избежать гистерэктомии [37].

Для такой категории женщин, а также для женщин, не планирующих беременность, Donnez в своей работе предлагает такую схему ведения [36].

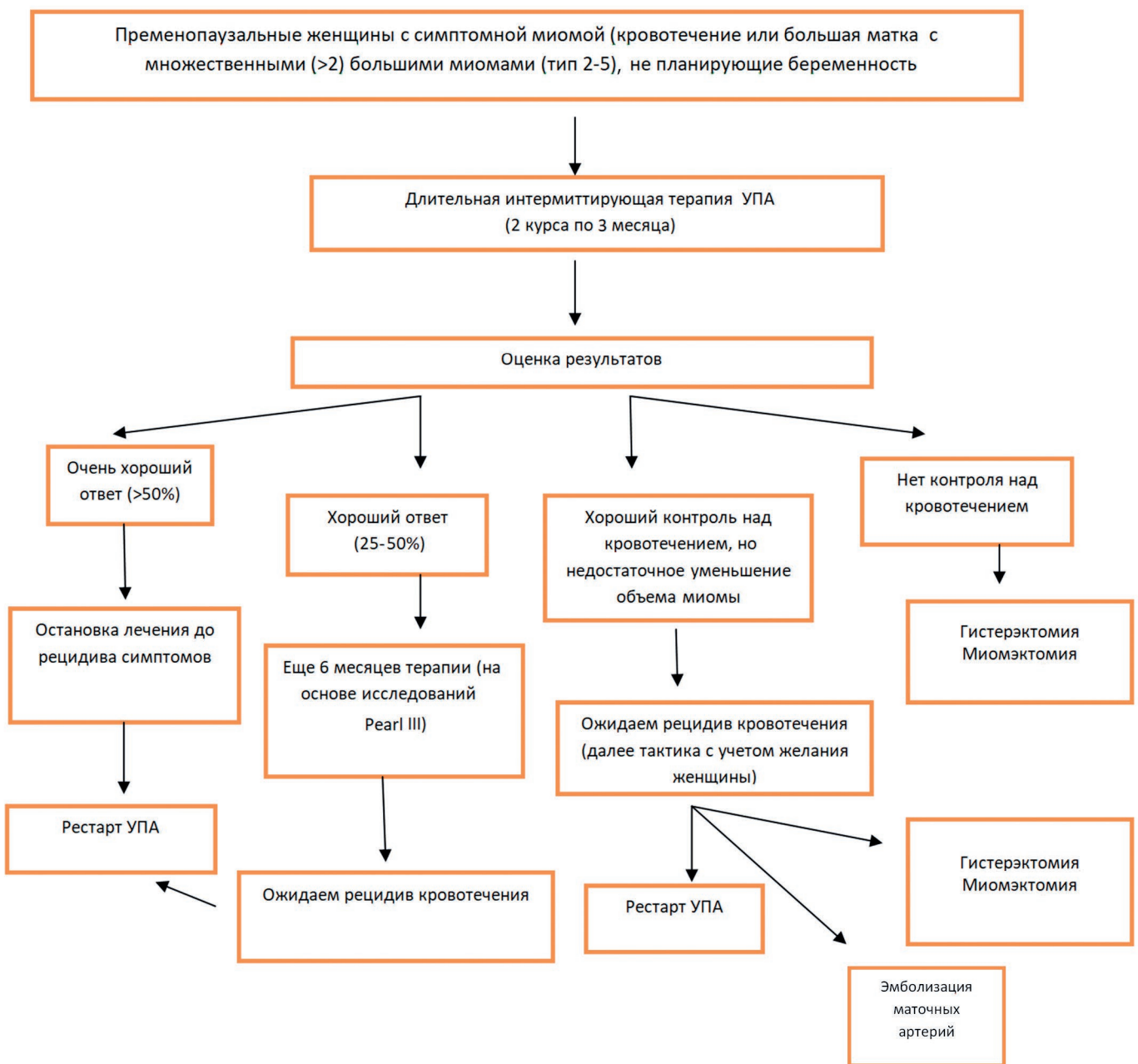
Все вышеперечисленное можно выразить в форме удобной таблицы.



Применение УПА перед хирургическим лечением

Контроль кровотечения способствует нормализации уровня гемоглобина, что очень важно перед проведением хирургического вмешательства, поскольку известно, что анемия, даже легкой степени, увеличивает риск послеоперационных осложнений и риск общей и кардиохирургической смертности [38]. Применение УПА трехмесячным курсом перед хирургическим лечением в 2-х крупных рандомизированных исследованиях показало эффективность в коррекции анемии и уменьшении размеров миомы матки (25-26). Также достаточно много публикаций отдельных групп авторов о результатах применения УПА перед хирургическим лечением. В проспективных нерандомизированных

исследованиях Bizzari и соавторы показали, что улипристала ацетат уменьшает размеры миоматозных узлов при приеме в течение 3-х месяцев до гистероскопической резекции, но при этом не было разницы во времени проведения операции у пациентов, которые получали УПА, и теми, кто не получал никакого лечения до операции [39]. В ретроспективном анализе Ferrero и соавторы сообщают о лучших условиях для выполнения сложных гистероскопических миомэктомий после предоперационной подготовки улипристалом в течение 3 месяцев [40]. Эта же группа также сообщила об использовании УПА в трехмесячный период перед лапароскопической миомэктомией. В нерандомизированном исследовании приняли участие 77 женщин, 34 из которых получали курс УПА в течение трех месяцев



Donnez. SPRMs in myoma therapy. Fertil Steril 2014.

в стандартном режиме. Авторы отметили снижение общего времени оперативного вмешательства в группе с УПА [41]. Wais и соавторы в мультицентровом проспективном исследовании отметили положительный эффект при выделении миоматозных узлов от эндометрия и энуклеацию узлов у пациенток, получающих терапию улипристала ацетатом в дозе 5 мг в течение трех месяцев перед операцией [42]. Группа авторов Fuente и другие в своей статье описали клинический случай пациентки с гигантской миомой и тяжелыми маточными кровотечениями (ТМК), желающей выполнить свою репродуктивную функцию. Была проведена предоперационная подготовка УПА в течение 8 недель, что дало уменьшение размеров узлов и стойкий контроль над кровотечением, после чего в плановом порядке доступом по Пфанненштилю проведена консервативная миомэктомия. Желаемая беременность наступила через 6 месяцев после операции спонтанно и закончилась рождением здоровой девочки путем операции elective cesarean section. В статье авторы делают выводы о многообещающих перспективах применения УПА у женщин с миомами больших размеров и сопутствующими ТМК в молодом возрасте как этапа перед подготовкой к консервативной миомэктомии [43].

Применение улипристала ацетата перед процедурой эмболизации маточных артерий (ЭМА) возможно, однако, как правило ЭМА проводится при неудовлетворительных результатах лечения или плохом ответе пациентки на терапию УПА [36]. Что касается сравнения эффективности ЭМА и консервативного лечения улипристала ацетатом, то крупных исследований не было. Czuczwaг и соавт. сообщают об исследовании в формате случай-контроль, которое включало 17 женщин в пременопаузальном возрасте, получавших стандартный курс лечения УПА в течение 3-х месяцев и 17 женщин после эмболизации маточных артерий. Авторы отмечают эффективность от лечения УПА и процедуры ЭМА в обеих группах практически в равной степени. Было отмечено уменьшение объема миоматозных узлов и снижение всех индексов васкуляризации в обеих группах [44].

ВЫВОДЫ

Возможности медикаментозного лечения пациенток с миомой матки исследуются учеными всего мира. Большое внимание на протяжении последних лет обращено в сторону группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и основного представителя - улипристала ацетата (Эсмия). Препарат прошел четыре крупных рандомизированных клинических исследования Pearl, а также исследования Venus I-II и множество более мелких испытаний, о которых есть публикации во всевозможных международных журналах. Улипристала ацетат во всех исследованиях показал высокую эффективность и безопасность применения. Препарат может применяться как для монотерапии симптомных миом, так и в различных комбинациях с хирургическими методами лечения на этапе предоперационной подготовки. УПА показал хорошие результаты лечения у женщин, желающих выполнить свою

репродуктивную функцию. Дальнейшие исследования препарата являются перспективными для определения новых путей применения.

ЛИТЕРАТУРА

- Zimmermann A., Bernuit D. [et al.] Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international survey. *Womens Health* 2012; 12, 6-8.
- Ouyang D.W., Economy K.E., Norwitz E.R. [et al.] Obstetric complications of fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006; 33, 153-169.
- Klatsky P., Tran N., Caughey A. [et al.] Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198, 357-366.
- Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update. *Int J Womens Health.* 2011; 3, 231-241. Doi: 10.2147/IJWH.S15710, PMID: PMC3163653.
- ACOG practice bulletin. "Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas.": *Obstet Gynecol.* 2008; 112, 387-400.
- Moroni R.M., Martins W.P., Dias S.V., Vieira C.S., Ferriani R.A. [et al.] Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2015; 79, 145-52. Doi: 10.1159/000369390.
- Magalhaes J., Aldrighi J.M., de Lima G.R. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception.* 2007; 75, 193-198.
- Donnez J., Hervais Vivancos B., Kudela M., Audebert A. [et al.] A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril.* 2003; 79, 1380-1389.
- Wyatt K.M., Dimmock P.W., Ismail K.M. [et al.] The effectiveness of GnRH with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis. *BJOG.* 2004; 111, 585-593.
- Moroni R.M., Martins W.P., Ferriani R.A., Vieira C.S., Nastri C.O. [et al.] Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 20, CD010854.
- Pratap K., Alok S. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci.* 2014; 7, 170-174. Doi: 10.4103/0974-1208.142476 PMID: PMC4229791.
- Campo S, Garcea N. [et al.] Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues. *Hum Reprod.* 1999; 14, 44-8.
- Tristan M., Orozco LJ, Steed A. [et al.] Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8, CD007687.
- Hangarga U. S., Rita D. [et al.] Low dose mifepristone in the treatment of uterine leiomyoma. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017; 6, 44-48.
- Mukherjee S., Chakraborty S. A study evaluating the effect of mifepristone (RU-486) for the treatment of leiomyoma uteri. *Niger Med J.* 2011; 52, 150-152. Doi: 10.4103/0300-1652.86123.

16. Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 4, CD005287.
17. Ke LQ1, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 3, CD007692. Doi: 10.1002/14651858.CD007692.pub2.
18. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348, 2431–2442.
19. Parsanezhad M, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T. [et al.] A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril*. 2010; 93, 192-8. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2008. 09. 064.
20. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T. [et al.] High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94, 1752-6. Doi: 10.1210/jc. 2008-2327.
21. Kim, J.J., Sefton, E.C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358, 223–231.
22. Courtoy, G.E., Donnez, J., Marbaix, E. [et al.] In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril* 2015; 104, 426–434.
23. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, Wang Y [et al.] Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids*. 2000; 65, 585-92.
24. Horak P, Mara M., Dunder P., et al. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. *Int J Endocrinol* 2012; 43:6174. Pub. Online. Doi: 10.1155/2012/436174.
25. Donnez J, Tatarchuk TT, Bouchard P, Puscasiu L, Nataliya F, Zakharenko T [et al.] For the PEARL I Study Group Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366, 409–420.
26. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F [et al.] For the PEARL II Study Group Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366, 421–432.
27. Ioffe O.B, Zaino RJ, Mutter GL. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod Pathol* 2009; 22, 450–459.
28. Williams, A.R., Bergeron, C., Barlow, D.H. [et al.] Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31, 556–569.
29. Fauser, B., Donnez, J., Bouchard, P. [et al.] Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *Obst Gynecol* Submitted 2017; 7, 12. Doi: 10.1371/journal.pone. 0173523.
30. Donnez, J., Donnez, O., Matule, D. [et al.] Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105, 165–173.
31. I. J. Simon, W. H. Catherino, J. Segars, c R. Blakesley, A. Chan [et al.] First us-based phase 3 study of ulipristal acetate (upa) for symptomatic uterine fibroids: results of VENUS-I. *Fert Steril* 2016; 106, 376.
32. J. Liu, D. Soper, A. S. Lukes, P. Gee, T. Kimble, R. Kroll, M. Mallick, A. Chan [et al.] VENUS II: the second us-based phase 3 study of ulipristal acetate (upa) for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Fert Steril* 2017; 108, 27-28.
33. Donnez J, Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016; 22,665-686.
34. EMA . Women taking Esmya for uterine fibroids to have regular liver tests while EMA review is ongoing. Pub.online www.ema.europa.eu
35. Luyckx M., Squifflet J.L., Votino R., Dolmans M.-M., Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fert Steril* 2014; 102:1404-1409.
36. Jacques Donnez, Olivier Donnez and Marie-Madeleine Dolmans With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril* 2014; 3, 641-648.
37. Lethaby A.E., Vollenhoven B.J. [et al.] An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008; 22, 307–331.
38. Musallam K., Tamim H., Richards T., Spahn D.R., Rosendaal F.R., Habbal A. [et al.] Preoperative anemia and post-operative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2011; 378, 1396-1407.
39. Bizzari N., Ghirardi V., Remograda V.[et al.] Three month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. *Eur J Obst Gynecol Reprod* 2015; 192, 22-26.
40. Ferrero S., Racca A., Tafi E. [et al.] Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23, 390-395.
41. Ferrero S., Alessandri F., Vellone V.G. [et al.] Three month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. *Eur J Obst Gynecol Reprod* 2016 205: 43-47.
42. Wais M., Lee S., Liu G.[et al.] Surgical experience with ulipristal acetate or gonadotropin-releasing hormone agonists for uterine fibroids. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23,100-101. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.08.247.
43. Fuente E, Borras M.D., Rubio M., et al. Ulipristal acetate in myomectomy optimization in the infertile Patient with giant myomas. *Case Rep Med*. 2016; 5135780. Pub. online 2016 Aug 10. doi: 10.1155/2016/5135780.
44. Cruczwar P., Wozniak S., Szkodriak P. [et al.] Influence of ulipristal acetate therapy compared with uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by three-dimensional ultrasound: prospective observation study. *Ultrasound Obst. Gynecol* 2015; 45, 744-750.