

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИФЕПРИСТОНА

## ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

Изучена эффективность применения мифепристона (Гинестрил) у пациенток после хирургического лечения миомы матки (лапароскопической миомэктомии, эмболизации маточных артерий, гистерорезектоскопии). Показано, что использование мифепристона в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3 мес. после оперативного лечения по поводу пролиферирующей миомы матки привело к достоверному снижению объема матки у 96% женщин ( $p < 0,05$ ) и отсутствию рецидивов возникновения миомы матки в течение года после отмены препарата.

**Ключевые слова:** миома матки, мифепристон, эмболизация маточных артерий, лапароскопическая миомэктомия, пролиферирующая миома матки.

S.V. APRESYAN, MD, Prof., V.I. DIMITROVA, PhD in medicine, O.A. SLYUSAREVA, PhD in medicine  
Inozemtsev Municipal Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department  
POSSIBILITIES OF MIFEPRISTONE USE AFTER SURGICAL THERAPY OF UTERINE MYOMA

The effectiveness of mifepristone (Gynestril) use in patients after surgical therapy of uterine myoma (laparoscopic myomectomy, embolization of uterine arteries, hysteroresectoscopy) was studied. It was shown that use of mifepristone at a dosage 50 mg per day in an intermittent regime for 3 months after surgical therapy main myoma of a uterus led to statistically significant reduction of the uterine volume in 96% of women ( $p < 0.05$ ) and reduction of recurrence of uterine myoma for a year after the drug withdrawal.

**Keywords:** uterine myoma, mifepristone, embolization of uterine arteries, laparoscopic myomectomy, main myoma of a uterus.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно мировой статистике, миома матки заметно чаще других причин оказывается поводом для гистерэктомии [1, 2]. В России более половины всех гистерэктомий выполняют по поводу этой доброкачественной опухоли, а в США около 200 тыс. операций ежегодно. При этом к радикальному хирургическому лечению прибегают не только для удаления гигантских форм миомы, но и в случае множественной локализации узлов, даже если размеры каждого образования невелики [1, 2]. При тщательном обследовании миому можно выявить у 77% женщин в популяции [1]. Хотя миому матки диагностируют у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возраста, за последние 40 лет отмечается тенденция к омоложению заболевания: его распространенность у женщин в возрасте до 30 лет выросла с 2 до 12,5% [3]. В США распространенность миомы матки в возрасте от 18 до 30 лет, не имеющей клинических проявлений, составляет 43–57% [4]. Доказано, что миому матки диагностируют у каждой пятой женщины с бесплодием, хотя само заболевание не рассматривают как ведущую причину нарушения фертильности [5]. Лечение миомы матки – предмет пристального внимания как мировой, так и отечественной гинекологии. Согласно мировым и отечественным данным, существует несколько вариантов ведения пациенток с миомой матки: наблюдение, медикаментозное и хирургическое лечение, в т. ч. с привлечением малоинвазивных методик [6]. Статистика указывает на соотношение органосохраняющих операций как 95:5. Риск реци-

дивов после органосохраняющих операций возникает у 15–45% пациенток, причем повторная операция более травматична и сопряжена с высоким интраоперационным риском кровотечения и образования послеоперационных спаек, поэтому и возникает поиск новых возможностей в снижении повторных оперативных вмешательств [7–9]. В настоящее время медикаментозную терапию применяют с целью предоперационной подготовки, однако в последнее время стала звучать мысль, что она должна являться терапией первой линии. Создание антигестагенов в качестве модуляторов прогестероновых рецепторов предложило новые возможности терапии миомы матки. Впервые в 1993 г. препарат на основе антигестагена мифепристон (в дозировке 50 мг) был предложен для терапии миомы матки.

**Хотя миому матки диагностируют у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возраста, за последние 40 лет отмечается тенденция к омоложению заболевания: его распространенность у женщин в возрасте до 30 лет выросла с 2 до 12,5%**

Воздействуя на ключевой фактор патогенеза миомы матки, антигестагены обеспечили доказанное преимущество медикаментозного метода лечения миомы матки. Клинический эффект препарата Гинестрил обусловлен его блокирующим воздействием на уровне рецепторов прогестерона. По мнению большинства исследователей, антигестагены являются многообещающими в лечении

миомы матки, и применение Гинестрила в дозе 50 мг/сут в течение 3 мес. является наиболее оправданным [10]. Гинестрил имеет существенные преимущества среди множества других методов лечения благодаря высокой клинической эффективности и хорошей переносимости, что позволяет успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста не только в качестве адъювантной терапии, но и в длительном режиме в качестве единственного лечебного средства [11]. В связи с этим возникает необходимость в изучении его применения после органосохраняющих операций по поводу миомы матки и риск возникновения рецидивов заболевания.

**В настоящее время медикаментозную терапию применяют с целью предоперационной подготовки, однако в последнее время стала звучать мысль, что она должна являться терапией первой линии**

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность применения препарата Гинестрил в течение 3 мес. после хирургического лечения миомы матки и возможность возникновения рецидивов заболевания в течение года после отмены препарата.

**Материалы и методы исследования:** в исследование было включено 20 женщин репродуктивного возраста,

перенесших органосохраняющее лечение по поводу миомы матки. Все пациентки получали Гинестрил в дозе 50 мг/сут начиная с 1-го дня менструального цикла после хирургического лечения в течение 3 мес.

**Критерии включения больных в исследование:**

- возраст 30–45 лет, средний  $37 \pm 5,5$ ;
- органосохраняющее лечение по поводу миомы матки.

**Критерии исключения из исследования:**

- возраст – старше 45 лет;
- аллергические реакции на мифепристон;
- больные, имеющие противопоказания к применению мифепристона;
- больные, планирующие беременность в течение 6 мес.;
- с отягощенным соматическим анамнезом;
- с гиперпластическими процессами матки (аденомиоз, гиперплазия эндометрия);
- женщины с рецидивами заболевания.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании: критерии включения/исключения; антропометрические данные; факт курения и употребления алкоголя; жалобы; анамнез; сопутствующие заболевания; общий осмотр; термометрия; гинекологический статус; УЗИ с доплерометрией; общеклинические лабораторные исследования и вид органосохраняющего оперативного лечения.

В зависимости от типа миоматозных узлов по классификации FIGO-2011 20 женщинам проведено органосох-

# ГИНЕСТРИЛ®

Мифепристон 50 мг

## Новые возможности органосохраняющей терапии миомы матки

- **Уменьшает** узлы на 50% и более (по данным исследования на 160 пациентках)<sup>4</sup> и **предотвращает** появление новых<sup>1</sup>
- Позволяет провести **органосохраняющее** лечение и сохранить репродуктивную функцию<sup>2</sup>
- **Не вызывает** эстрогенного дефицита и тромботических осложнений<sup>2</sup>
- Однократный суточный **пероральный** прием<sup>3</sup>



**Способ применения и дозы:<sup>3</sup>**

По 1 таблетке 1 раз в день.  
Курс лечения — 3 месяца.

1. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С. Применение Мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14-17 сентября 2004 г.

2. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы //Гинекология 2011, Том 13, №3, С. 62-68.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил®, РУ Р N002340/02.

4. Радзинский и соавт. Лечение миомы: вариативность как проблема //Статус презенс №6, 2015)



www.stada.ru

Дата выхода: 3 квартал 2016 г.

603950, Россия, Нижний Новгород, ул.Сапганская, 7. +7 (831) 278-80-88, +7 (831) 430-72-13. med@stada.ru

Реклама

раняющее оперативное вмешательство: 8 пациенткам с субсерозно-интрамуральной миомой, класс 5–7 по FIGO-2011 произведена миомэктомия лапароскопическим доступом; 6 женщинам с субмукозно-интрамуральной миомой, класс 2–4 – эмболизация маточных артерий (ЭМА); 6 пациенткам с субмукозной миомой, класс 0–1 – гистерорезектоскопия, 5 из которых, отказались от приема Гинестрила в послеоперационном периоде.

**По мнению большинства исследователей, антигестагены являются многообещающими в лечении миомы матки, и применение Гинестрила в дозе 50 мг/сут в течение 3 мес. является наиболее оправданным**

Гинестрил назначался в дозе 50 мг/сут (1 таблетка) с 1-го дня менструального цикла после оперативного лечения в непрерывном режиме в течение 3 мес. с учетом противопоказаний к его применению.

Основными параметрами эффективности применения Гинестрила считали изменения размеров матки и миоматозных узлов после ЭМА, также оценивали отдаленные результаты спустя 3, 6 и 12 мес. после лечения в виде случаев возникновения рецидивов.

Оценку переносимости препарата пациенткам проводили на основании частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых женщин составил 37 ± 5,5 года от 30 до 45 лет. Из 20 женщин 65% реализовали свою репродуктивную функцию, причем 25% рожали дважды. У 5 женщин диагностировано вторичное бесплодие, у 2 – первичное.

При сборе анамнеза в 45% случаев миома матки имела бессимптомное течение, 20% пациенток беспокоил болевой синдром, у 20% отмечалось нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи или менометроррагии и у 15% пациенток эти жалобы сочетались. В итоге у 7 пациенток из 20 был в разной степени выражен болевой синдром. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по вербальной рейтинговой шкале (ВРШ), цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) и мимической оценке боли Wong-Baker. У 1 пациентки присутствовала слабая боль по ВРШ, 2 балла по ЦРШ, которую можно было игнорировать. У 4 пациенток присутствовала боль средней интенсивности по ВРШ, 4–5 баллов по ЦРШ, которая мешала деятельности; у 2 пациенток этой группы отмечалась сильная боль по ВРШ, 7 баллов по ЦРШ, которая мешала основным потребностям.

Длительность заболевания с момента выявления составила от 2 до 10 лет.

Гинекологический анамнез был отягощен у 13 женщин, у 7 из них отмечались заболевания шейки матки и у 8 – воспалительные заболевания органов малого

таза. Соматический анамнез был отягощен у 10 больных: у 4 пациентов выявлена постгеморрагическая анемия, у 3 – ожирение, у 2 – заболевание желудочно-кишечного тракта и у 3 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина от 90 до 136 г/л (средний 115 ± 15,6 г/л), число лейкоцитов, тромбоцитов в пределах нормы. В биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено.

При аспирационной биопсии эндометрия на 5–7-й день менструального цикла патологии эндометрия не выявлено.

При УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 6 до 12 нед. (среднее 8 ± 3,1), количество миоматозных узлов от 1 до 5 (2,4 ± 0,4), размеры миоматозных узлов от 2 до 8 см (средней 4,5 ± 2,4).

В зависимости от типа миоматозных узлов, согласно классификации FIGO-2011 пациенткам проведено хирургическое органосохраняющее лечение. Интраоперационных и послеоперационных осложнений у прооперированных больных не отмечалось. Менструальный цикл восстанавливался в течение 14–21 суток после операции. С 1-го дня менструального цикла 15 женщинами начат прием Гинестрила.

При гистологическом исследовании у 100% (20) пациенток выявлена пролиферирующая миома матки.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил отмечено развитие аменореи у 100% больных. Спустя 1 мес. после отмены препарата восстанавливался нормальный менструальный цикл.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил у 4 пациенток болевой синдром отсутствовал. У 1 пациентки, которую беспокоила сильная боль, через месяц после лечения Гинестрилом возникала слабая боль по ВРШ, 2 балла по ЦРШ, которую она спокойно могла переносить без использования нестероидных противовоспалительных препаратов, данные симптомы исчезли у пациентки спустя 3 мес. после медикаментозного лечения. У 2 пациенток, отказавшихся от приема гинестрила, спустя месяц после хирургического лечения интенсивность боли уменьшилась до слабой и умеренной по ВРШ соответственно, 2–4 балла по ЦРШ спустя 3 месяца интенсивность боли не изменилась.

**В зависимости от типа миоматозных узлов по классификации FIGO-2011 пациенткам проведено органосохраняющее оперативное вмешательство, по виду которого женщины были разделены на 4 группы по 5 человек в каждой**

В результате проведенных исследований было выявлено, что при использовании препарата Гинестрил в послеоперационном периоде у 14 пациенток (96%) размеры матки уменьшились по сравнению с пациентками, отказавшимися от приема гинестрила, где размеры матки даже после проведенного хирургического лечения оста-

вались крупнее нормы. У пациенток перенесших эмболизацию маточных артерий спустя 3 месяца отмечается уменьшение миоматозных узлов.

**В результате проведенных исследований было выявлено, что при использовании препарата Гинестрил в послеоперационном периоде у 14 пациенток (96%) I, II и III групп размеры матки уменьшились по сравнению с IV группой, где размеры матки даже после проведенного хирургического лечения оставались крупнее нормы**

Объем матки у 96% обследуемых женщин уменьшился на  $42,1 \pm 5\%$  от исходных размеров матки после хирургического лечения ( $p < 0,05$ ) и по сравнению с пациентками, не получавшими лечение на  $64,4 \pm 9,6$  ( $p < 0,05$ ), причем степень уменьшения размеров матки не зависела от возраста обследуемых женщин.

Уменьшение размеров миоматозных узлов в течение 3 мес. после эмболизации маточных артерий отмечалось у пациенток в среднем на  $1,5 \pm 0,4$  см.

Побочные явления на Гинестрил были выявлены у 1 пациентки в виде тошноты в первые 3 дня во время приема первой упаковки препарата. Индивидуальной непереносимости препарата в ходе исследования, а также осложнений при приеме препарата не отмечалось.

Переносимость препарата пациентками хорошая, ни одна пациентка в течение исследования не отказывалась от приема препарата.

Отдаленные результаты исследований спустя 3, 6 и 12 мес. после приема Гинестрила после лечения не выявили возникновения рецидивов заболевания. У 1 пациентки после лапароскопической миомэктомии субсерозно-интрамуральных узлов, класс 5–6, отказавшейся от медикаментозной терапии гинестрилом зарегистрирован рецидив заболевания спустя 12 месяцев после оперативного лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Применение Гинестрила в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение трех месяцев после хирургического органосохраняющего лечения по поводу пролиферирующей миомы матки, класс 0–7 по классификации FIGO-2011, привело к достоверному снижению объема матки у 96% женщин ( $p < 0,05$ ).
2. Использование препарата Гинестрил после ЭМА позволило достоверно уменьшить размеры узла на 25% ( $p < 0,05$ ).
3. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Гинестрил в послеоперационном периоде пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение по поводу пролиферирующей миомы матки с целью предотвращения рецидивов заболевания. 

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Н., Рябинкина Т.С., Рыжова Т.Е. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки. *Status Praesens*, 2016, 2[31]04: 41-50./Andreeva E.N., Ryabinkina T.S., Ryzhova T.E. Ministry of Health highly recommends. Review of a new clinical protocol of diagnostics and therapy of uterine myoma. *Status Praesens*, 2016, 2[31]04:41-50.
2. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. М.: редакция Status Praesens, 2014. 24 с./Radzinsky V.E., Totchiev G.F. Uterine myoma: course at organ preservation. Information bulletin. M.: Edition of Status Praesens, 2014. 24 p.
3. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации (протокол лечения) М., Минздрав России, 2015. 349с./Uterine myoma: diagnostics, therapy and rehabilitation: Clinical recommendations (protocol of therapy) M, Ministry of Health of Russia, 2015. 349 p.
4. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER et al. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil. Ster.*, 2013, 99(7): 1951-1957.
5. Baird DD, Harmon QE, Upson K et al. A prospective, ultrasound-based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitment. *J. Womens Health.*, 2015, 24(11): 907-915.
6. Corona LE, Swenson CW, Sheetz KH et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative. *J. Obstet. Gynecol.*, 2015, 212: 304.
7. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода. *Трудный пациент*, 2013, 11(8–9): 14-19./Lebedev V.A., Davydov A.I., Pashkov V.M. Disputable and unresolved issues of therapy and prevention of uterine myoma in reproductive period patients. *Tрудny patsient*, 2013, 11 (8–9): 14-19.
8. Политова А.К. Оптимизация хирургического лечения большой миомой матки: автореф. дисс....докт. мед. наук. М., 2014. 52 с./Politova A.K. Optimization of surgical therapy of uterine myoma patient: extended abstract of the Doctor of Medicine dissertation. M, 2014. 52 p.
9. Laughlin SK. Individualizing the approach to a heterogeneous condition. *Obstet. Gynecol.* Author manuscript, available in PMC.
10. Беженарь В.Е., Павлова Н.Г., Прохорова В.С. Возможности применения Гинестрила при неoadьювантной терапии больших репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*, 2008, 4: 18-21./Bezhenar V.E., Pavlova N.G., Prokhorova V.S. Possibilities of Ginestril use at neoadjuvant therapy of reproductive age patients. *Zdoroviye zhenshchiny*, 2008, 4: 18-21.
11. Самойлова Т.Е. Перспективы применения мифепристона в лечении миомы матки. Информационный бюллетень. М., 2015./Samoylova T.E. Prospects of mifepristone use in therapy of uterine myoma. Information bulletin. M., 2015.