

# Неоперативное лечение миомы матки

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Информация об авторах:

**Довлетханова Эльмира Робертовна** – к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-77-47; e-mail: e\_dovletkhanova@oparina4.ru

**Межевитинова Елена Анатольевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-77-47; e-mail: e\_mezhevitinova@oparina4.ru

**Прилепская Вера Николаевна** – д.м.н., профессор, зам директора по науке, руководитель научно-поликлинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-69-34; e-mail: v\_prilepskaya @oparina4.ru

### РЕЗЮМЕ

Ведущая роль стероидных гормонов яичников в патогенезе миомы матки подтверждается рядом эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований. Разработать новые подходы к лечению данного заболевания возможно, опираясь на биологические и генетические механизмы, лежащие в основе возникновения и развития лейомиомы. Применение улипристала ацетата у пациенток с лейомиомой матки является перспективным не только с целью подготовки к операции, но и ввиду возможности избежать хирургического лечения и связанных с ним гипоэстрогенных состояний, в результате улучшая качество жизни женщины.

**Ключевые слова:** миома матки, стероидные гормоны, эстрогенные рецепторы, прогестероновые рецепторы, селективные модуляторы прогестерона, улипристала ацетат

**Для цитирования:** Довлетханова Э.Р., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Неоперативное лечение миомы матки. Эффективность использования селективного модулятора прогестероновых рецепторов. *Медицинский совет*. 2019; 7: 13-20. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-13-20>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Non-surgical treatment of uterine fibroids

## EFFICACY OF THE SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATOR

**Elmira R. DOVLETKHANOVA, Elena A. MEZHEVITINOVA, Vera N. PRILEPSKAYA**

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4, Oparina str.

### Author credentials:

**Dovletkhanova Elmira Robertovna** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Research Polyclinic Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-77-47; e-mail: e\_dovletkhanova@oparina4.ru

**Mezhevitinova Elena Anatolyevna** – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Research Polyclinic Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-77-47; e-mail: e\_mezhevitinova@oparina4.ru  
**Prilepskaya Vera Nikolaevna** – Dr. of

Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Research, Head of Research and Polyclinic Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-69-34; e-mail: v\_prilepskaya @oparina4.ru

### ABSTRACT

The leading role of ovarian steroid hormones in the pathogenesis of uterine fibroids is confirmed by epidemiological, clinical and experimental studies. The new approaches to the treatment of this disease may be developed on the basis of the biological and genetic mechanisms underlying the occurrence and development of leiomyomas. The use of ulipristal acetate in patients with uterine leiomyoma may be a promising method for preparing them to the surgical procedures, but also for avoiding surgical treatment and related hypoestrogenic conditions, which results in the improvement of the women's quality of life.

**Keywords:** uterine fibroids, steroid hormones, estrogen receptors, progesterone receptors, selective progesterone modulators, ulipristal acetate

**For citing:** Dovletkhanova E.R., Mezhevitanova E.A., Prilepskaya V.N. Non-surgical treatment of uterine fibroids. Efficacy of the selective progesterone receptor modulator. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 13-20. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-13-20>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**М**иома матки является одним из распространенных гинекологических заболеваний, представляет собой доброкачественную опухоль, встречается более чем у 40% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. По данным литературы, к 50 годам примерно у 80% женщин образуется хотя бы один миоматозный узел, а у 15–30% из них появляются тяжелые симптомы, включая обильное маточное кровотечение (ОМК), болевой синдром. Эти проявления иногда могут имитировать или маскировать и злокачественные опухоли [3].

Морфологически миома матки представляет моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия.

Данное заболевание широко распространено в репродуктивном возрасте женщины. Этот эпидемиологический профиль предполагает, что миома матки инициируется и/или поддерживается рядом факторов, напрямую связанных с активностью яичников. Можно предположить, что гонадотропины, адипокины и пептиды яичников оказывают определенное влияние на возникновение и рост миомы, но наиболее сильными индукторами развития миомы являются эстрадиол и прогестерон [3–6].

Клетки миоматозного узла обладают высокой митотической активностью. Известно, что под влиянием эстрадиола и прогестерона активируются пролиферативные процессы. Эстрогены способны повышать экспрессию рецепторов прогестерона. Прогестерон, в свою очередь, блокирует влияние эстрогенов, оказывая ингибирующее воздействие на экспрессию рецепторов эстрадиола [6]. Рост миоматозного узла происходит за счет дисбаланса клеточной пролиферации и апоптоза [5].

Основная роль стероидных гормонов яичников в патогенезе миомы матки подтверждается эпидемиологическими, клиническими и экспериментальными данными. Эффекты эстрадиола и прогестерона взаимосвязаны благодаря взаимодействию факторов транскрипции, белков киназы, факторов роста, а также многочисленных аутокринных и паракринных факторов [7]. Кроме того, большое значение в прогрессировании миомы имеют и стволовые клетки матки (*рис. 1*).

Однако эти плюрипотентные (стволовые) клетки в лейомиоме экспрессируют очень низкие уровни рецепторов эстрогена (ER) и рецепторов прогестерона (PR), следовательно, для поддержания соотношения роста эти клетки нуждаются в паракринных факторах, высвобождаемых из зрелых клеток, экспрессирующих обильно ER и PR. Кроме того, сложная сеть пострецепторной передачи сигналов также может быть активирована альтернативными путями, которые обходят гормон-рецепторный комплекс (*рис. 2*). К клеткам лейомиомы эстрадиол (E2) поступает с помощью

кровеносного (эндокринно), но также синтезируется внутри клетки (аутокринно) из тестостерона и эстрогена [4, 7].

Ведущая роль эстрадиола и прогестерона подтверждается и клиническими данными, а именно отсутствием миомы до полового созревания и низкой распространенностью заболевания после менопаузы. Пик заболеваемости приходится на возраст около 40 лет. В постменопаузальном периоде, как правило, наблюдается инволюция миомы [2].

Высокая распространенность заболевания в период перименопаузы обусловлена частыми ановуляторными циклами, которые сопровождаются низким уровнем прогестерона [8]. Анализ клинических и трансляционных данных показал, что действие прогестерона необходимо для полного развития и пролиферации клеток лейомиомы и что эстроген также необходим, но особенно для повышения чувствительности тканей к прогестерону за счет повышения доступности PR [9].

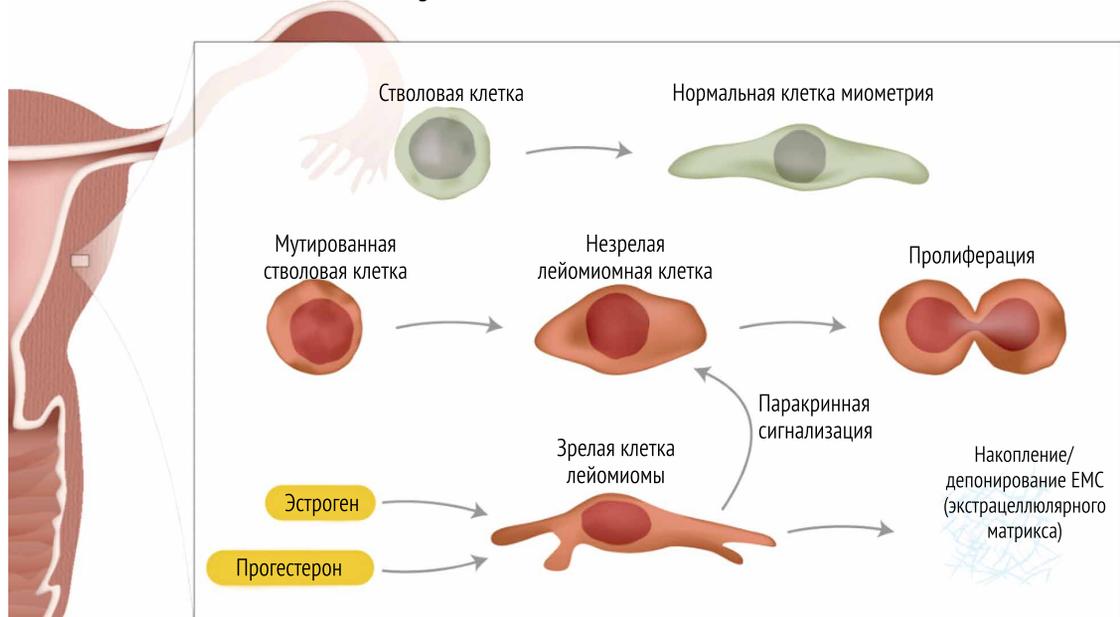
Рядом авторов считается, что в тканях лейомиомы матки наблюдается высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER), что, в свою очередь, повышает чувствительность клеток миомы к циркулирующим в крови эстрогенам (*рис. 1*). Некоторые исследования показывают, что ткань лейомиомы гораздо насыщеннее ER, чем окружающий неизменный миометрий. Что касается прогестероновых рецепторов (PR), исследования с применением молекулярно-генетических методов обнаружили повышенные уровни экспрессии PR в тканях лейомиомы по сравнению с контрольными образцами неизменного миометрия [10–12]. Интересно, что экспрессия PR увеличивается с возрастом женщины и с количеством миом, но она ниже у женщин с обильным менструальным кровотечением и дисменореей [13, 14].

Данные клинических исследований подтверждают роль прогестерона и рецепторов прогестерона в прогрессировании миомы матки [3, 5, 10].

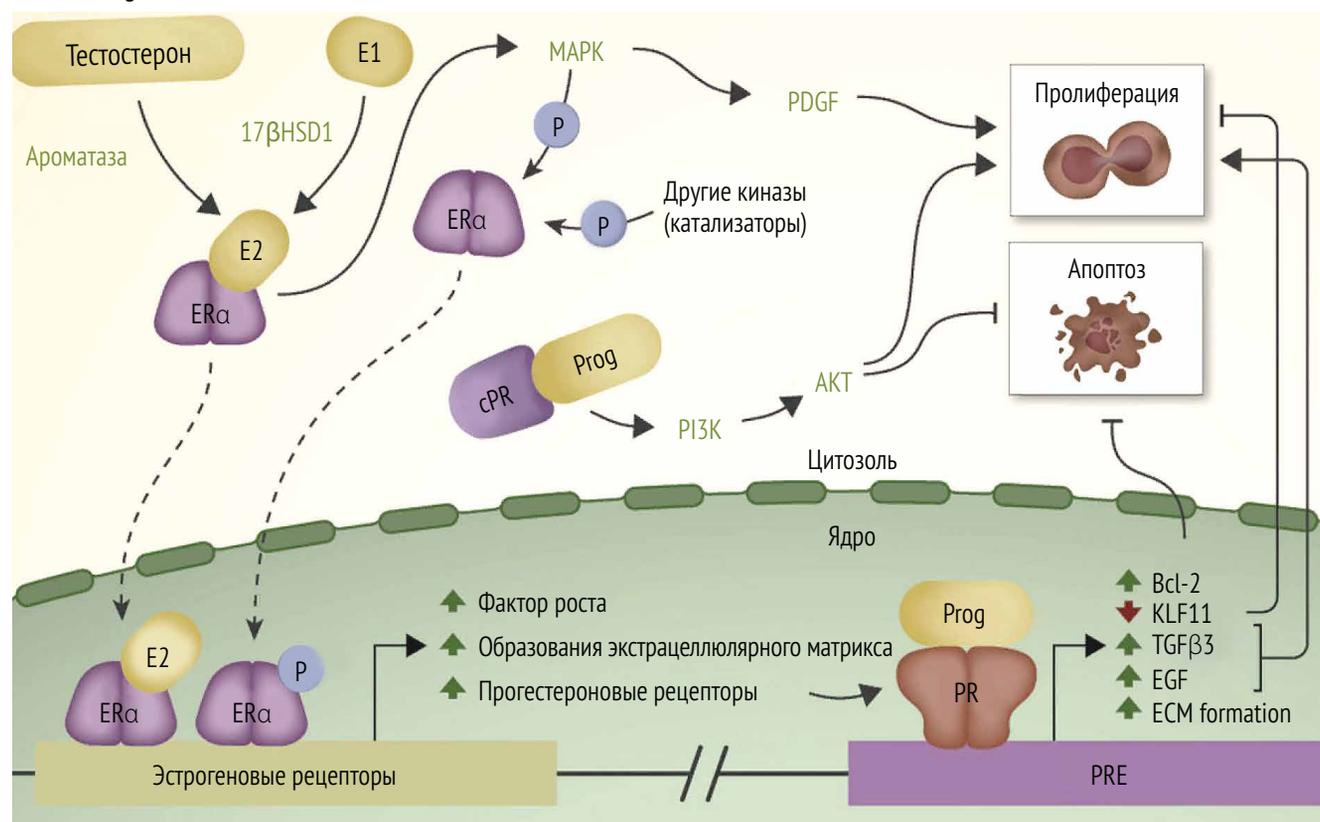
Важную роль в индукции роста лейомиомы отводится процессам метилирования ДНК и генным мутациям, прежде всего в гене MED12 [15]. Активатор рецептора NF-κB (RANKL) был идентифицирован как новый ген, чувствительный к прогестерону, он играет важную роль в стимулировании роста миомы. Результаты исследований предполагают, что метилирование ДНК и мутация MED12 вместе составляют сложную регуляторную сеть, которая влияет на экспрессию гена RANKL, что, в свою очередь, опосредованно, через прогестероновые рецепторы активирует процессы пролиферации стволовых клеток и развитие фиброзных опухолей [16].

Понимание биологических и генетических механизмов, лежащих в основе этих опухолей на клеточном уровне, указывает путь к новым подходам в лечении.

- **Рисунок 1.** Роль эстрогенов и гестагенов в патогенезе миомы матки (адаптировано из Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Fernando M. Reis, Enrico Bloise, Tânia M. Ortiga-Carvalho)
- **Figure 1.** Role of estrogen and gestagen in the pathogenesis of uterine fibroids (adapted from Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Fernando M. Reis, Enrico Bloise, Tânia M. Ortiga-Carvalho)



- **Рисунок 2.** Схематическое изображение аутокринных и паракринных механизмов, активированных эстрогенными рецепторами альфа (ERα) и прогестероновыми рецепторами (PR) в клетках лейомиомы матки (адаптировано из Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Fernando M.Reis, EnrricoBloise, Tânia M.Ortiga-Carvalho)
- **Figure 2.** Schematic illustration of autocrine and paracrine mechanisms activated by estrogen receptor alpha (ERα) and progesterone receptors (PR) in uterine leiomyoma cells (adapted from Hormones and pathogenesis of uterine fibroids). Fernando M. Reis, EnrricoBloise, Tânia M. Ortiga-Carvalho)



ECM (extracellular matrix) formation – образования экстрацеллюлярного матрикса; Progesterone Receptor (PRE) – прогестероновые рецепторы; MAPK – мультифункциональные внутриклеточные сигнальные пути (MAP-киназный каскад); ERε – эстрогеновые рецепторы; EGF – эпидермальный фактор роста; Bcl-2 – основной белок в процессе ингибирования апоптоза; TGFβ3 – трансформирующий фактор роста; KLF11 (Kruerpel-like factor 11) – фактор транскрипции (антагонист опосредованной репрессии).

## ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Миома матки, сопровождающаяся выраженной клинической симптоматикой, является самым частым показанием к гистерэктомии. Однако радикальное хирургическое лечение даже при блестящем выполнении операции в дальнейшем может иметь последствия в виде постгистерэктомического синдрома, в основе которого лежит значительное снижение яичникового кровотока [17].

В результате уменьшается уровень стероидных гормонов, что сопровождается рядом патологических изменений, характерных для климактерического синдрома и состояния постменопаузы: появляются нарушения психоэмоционального, вегетативно-сосудистого и метаболического характера, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз.

Современные тенденции таковы, что все чаще возникает необходимость сохранения репродуктивной функции женщины, а значит, проведение органосохраняющих операций и поиск методов лечения, альтернативных хирургическим [17–19].

В настоящее время существуют различные модификации миомэктомии, отличающиеся оперативным доступом (лапаротомия, мини-лапаротомия, лапароскопия), методикой ушивания раны на матке, возможностью использования высоких энергий во время операции [20].

Однако частота осложнений после миомэктомии выше, чем после радикальных операций, и колеблется в пределах 7,7–12,7%. Частота возникновения рецидива заболевания, по данным разных авторов, колеблется от 2,5 до 23% [17–20].

В настоящее время несколько классов соединений, включая агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (ацетат лейпролида), антагонисты GnRH (ацетат цетрореликса), селективные модуляторы рецепторов прогестерона (улипристала ацетат и азоприснил), антипрогестин (мифепристон) и природные соединения, такие как витамин D и ресвератрол, были изучены в качестве лекарственных средств при лейомиоме матки.

## ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ ИЛИ АНТАГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

Эффективной стратегией для контроля симптомов миомы и остановки их роста является применение препаратов, содержащих агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), которые приводят к блокаде высвобождения гонадотропинов гипофизом [3, 21]. Действие этих пептидов может быть связано с их непосредственным влиянием на рецепторы GnRH в матке. Кроме того, подавление уровней гонадотропинов и соответствующее воздействие на лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (FSH) оказывает ингибирующее влияние на гонадотропные рецепторы в ткани лейомиомы [22]. Наиболее вероятным объяснением эффективности этой терапии является блокада яичников и, как следствие, снижение уровня циркулирующих эстрадиола и прогестерона.

В двухлетнем клиническом исследовании женщин, получавших аналог GnRH в комбинации с дополнительной терапией пероральным норэтистероном (норэтиндроном) в непрерывном режиме, наблюдалась значимая инволюция объема матки [23].

Другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что лечение агонистом GnRH уменьшало общий объем матки и объем лейомиомы в течение 12 недель лечения, в то время как терапия медроксипрогестерона ацетатом уменьшала общий объем матки, но не объем лейомиомы [24]. Эти исследования показывают, что блокирование оси «гипофиз – яичник» является мощным средством индукции регрессии миомы матки, но они не могут однозначно доказать, что эстрадиол и/или прогестерон являются основными механизмами этого терапевтического эффекта.

Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) сопровождается тяжелыми побочными эффектами, аналогичными симптомам, сопровождающим климактерический синдром, что обусловлено низким уровнем эстрогена.

## АНТИПРОГЕСТИНЫ

Антипрогестины (мифепристон) также могут быть назначены при лечении лейомиомы матки. Действие антипрогестинов основано на конкуренции с природным прогестероном за связывание с рецептором (PR), но также за счет альтернативных механизмов передачи сигналов после рецептора. Однако длительное применение ограничено побочными эффектами и быстрым рецидивом опухоли после прекращения лечения [6, 25].

## СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Использование высоких доз селективного модулятора эстрогеновых рецепторов (ER) ралоксифена за 4 недели до гистерэктомии у женщин в постменопаузе уменьшило объем матки и размер миомы, уменьшило пролиферацию клеток и снизило уровни антиапоптотических маркеров в ткани лейомиомы матки. Авторы предполагают, что ралоксифен может действовать как антагонист ER и, таким образом, снижать концентрацию факторов роста в миоме [26].

## СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Улипристала ацетат (Эсмия®, Gedeon Richter) – селективный модулятор прогестероновых рецепторов, обладает смешанными агонистическими-антагонистическими свойствами, оказывает антипролиферативный, антифиброзный эффекты, индуцирует апоптоз в клетках миоматозного узла, не влияя на здоровый миометрий [6, 27].

Селективно блокируя влияние прогестерона в гипофизе, улипристала ацетат (УПА) уменьшает секрецию лютеинизирующего и частично фолликулостимулирующего гормонов, приводя к ановуляции, при этом концентрация

эстрадиола характерна для середины фолликулярной фазы, что позволяет избежать симптомов гипоэстрогении [28]. Развивается гипофизарно-индуцируемая аменорея. Влияние на другие гормоны (тиреотропный, аденокортикотропный, пролактин) отсутствует.

УПА как селективный модулятор PR может оказывать специфические изменения эндометрия. Особенности влияния УПА на эндометрий получили название РАЕС: Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes.

На фоне слабой пролиферации в эндометрии отмечается кистозное расширение желез, что может быть ошибочно принято за гиперплазию. Данные изменения обратимы и не требуют прекращения лечения [29].

Большой интерес представляют результаты исследований, которые подтвердили эффективность и приемлемость применения улипристала ацетата (УПА).

Европейское агентство лекарственных средств в феврале 2018 г. объявило о временных ограничительных мерах в связи с пятью случаями лекарственного поражения печени (ЛПП), четыре из которых окончились трансплантацией печени, имевшими потенциальную связь с ежедневным приемом УПА (Эсмия®) в дозе 5 мг. Впоследствии Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) представил временные рекомендации, в которых врачам рекомендовалось не набирать новых пациенток и не начинать новых курсов лечения. Более подробное изучение историй болезней пациенток с ЛПП, связанных с улипристала ацетатом, выявило факты, указывающие на имевшиеся в анамнезе серьезные заболевания печени у этих пациенток до начала приема УПА (Эсмия®), в том числе вирусный гепатит, цирроз печени и др.

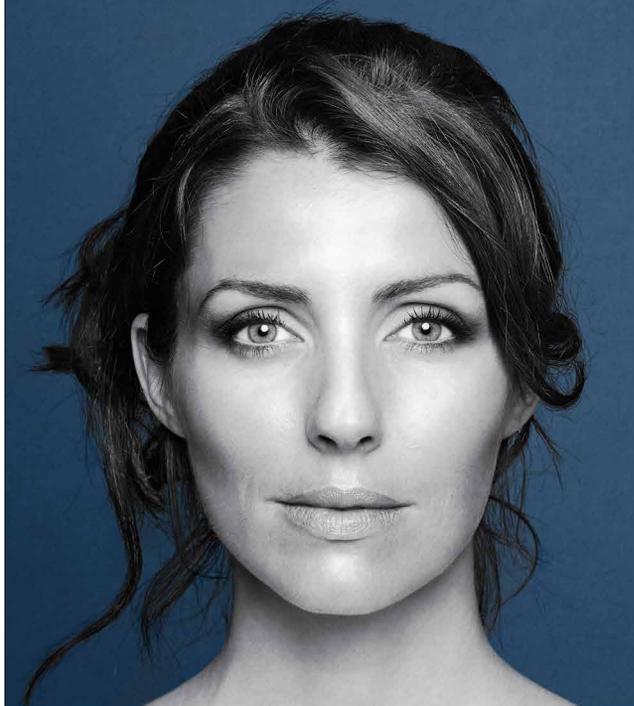
В мае 2018 г. статус УПА как препарата, который потенциально может приводить к ЛПП, не был ни подтвержден, ни полностью исключен, и PRAC выпустил указания по минимизации рисков поражения печени, позволяющие пациенткам продолжить лечение [30, 31].

Всем пациенткам в процессе лечения препаратом УПА (Эсмия®) рекомендовано не реже одного раза в месяц определять активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). В случае выявления двукратного превышения верхней границы нормы активности ферментов врач должен прекратить лечение данным лекарственным средством и тщательно наблюдать за пациенткой. Печеночные тесты следует повторить через 2–4 недели после прекращения терапии.

УПА не относится к терапевтическим категориям препаратов, связанных с повышенным риском ЛПП, что было подтверждено фазой III клинических исследований. Отдельные случаи временного повышения значений некоторых показателей функции печени до, во время и/или после лечения были выявлены у очень небольшого количества пациенток.

Отмечено, что у некоторых пациенток, получавших терапевтическую дозу УПА, могут наблюдаться признаки идиосинкразического ЛПП с потенциально серьезными клиническими последствиями в связи с повышенной чувствительностью к препарату. К сожалению, в настоящее время не известны биомаркеры, которые можно

## ЭСМИЯ ПРОДОЛЖАЕТ МЕНЯТЬ ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ



### Эсмия® – первый препарат для долгосрочной терапии миомы матки<sup>1</sup>

- Зарегистрирован для курсового лечения<sup>1</sup>
- Быстрый, надежный и длительный контроль кровотечений<sup>2</sup>
- Выраженное и устойчивое уменьшение размеров узлов<sup>2</sup>
- Улучшение качества жизни пациенток<sup>2</sup>
- Хорошая переносимость<sup>2</sup>

1. ESMYA® SmPC. May 2018.

2. Donnez J, et al. Fertil Steril 2016;105:165–73.e4.

Реклама

**ЭСМИЯ®**  
улипристала ацетат

**Более 750 000 женщин  
получили лечение**



ГЕДЕОН РИХТЕР

было бы использовать для выявления таких пациенток до начала лечения [32, 33].

По данным исследования Donnez J. [34], наблюдалось лишь пять случаев острой печеночной недостаточности среди 765000 пациенток. Можно предположить, что ЛПП действительно очень редкое идиосинкразическое явление при приеме УПА.

В 2012 г. национальной группой ученых под руководством профессора Donnez J. было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PEARL I [35]. В исследование были включены женщины с миомой матки, отягощенной гиперменореей и анемией. Пациентки были разделены на 2 группы (96 человек в 1-й группе и 98 – во 2-й), получали по 5 и 10 мг улипристала в течение 13 нед. Группу контроля составили 48 женщин, принимавших плацебо.

УПА обеспечивал эффективный контроль гиперменореи, приводил к уменьшению объема миомы матки, связанных с миомой матки болей, а также клинически значимому повышению уровня гемоглобина.

Контроль обильных кровотечений к 13-й неделе составил в 1-й группе 91%, во 2-й – 92% и в 3-й – 19% ( $p < 0,001$ ). Уменьшение объема матки составило 34, 28 и 6% соответственно [35].

Той же группой ученых было проведено другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PEARL II [36], в котором приняли участие 307 пациенток с теми же симптомами. Оценивалась эффективность УПА (в дозировке 5 и 10 мг) в сравнении с аГНРГ (лейпролида ацетат – ЛА) на протяжении 13 нед.

1-ю группу составили 93 женщины, принимавшие по 5 мг УПА, 2-ю – 103 пациентки, принимавшие по 10 мг УПА, 3-ю – 101 пациентка, получавшая 3 внутримышечные инъекции 3,75 мг ЛА 1 раз в мес.

Через 13 нед. исследования менструальные кровотечения стали умеренными у 90% женщин 1-й группы, 98% – у 2-й группы и 89% – у 3-й группы.

● **Таблица.** Сравнение различных методов лечения миомы матки (приводится с изменениями) [адаптировано из Fibroid management in premenopausal women. J. Donnez, G. E. Courtoy & M.-M. Dolmans]

● **Table.** Comparison of various methods of treatment of uterine fibroids (provided with changes) [adapted from Fibroid management in premenopausal women. J. Donnez, G. E. Courtoy & M.-M. Dolmans]

Терапия	Преимущества	Недостатки
Оральные контрацептивы	Прием внутрь	Размер миомы не уменьшается. Неустойчивый эффект в отношении кровотечения
Прогестины	Прием внутрь	Размер миомы не уменьшается. Неустойчивый эффект в отношении кровотечения
ЛНГ-ВМС	Длительный эффект. Сопутствующая контрацепция	Размер миомы не уменьшается. Спонтанная экспульсия. Противопоказано при наличии субмукозных миом
ГнРГ (GnRHа)	Замедленное высвобождение (1 месяц). Уменьшение объема миомы. Показано для лечения миомы	Парентеральное введение. Возобновление роста миомы при прекращении лечения. Непродолжительное лечение (не более 6 месяцев) в связи с нежелательными явлениями (симптомы менопаузы, снижение минеральной плотности костной ткани)
УПА	Прием внутрь. Быстрое купирование кровотечения. Устойчивое снижение объема миомы. Показано для лечения миомы	Обратимые изменения эндометрия, связанные с применением модулятора рецепторов прогестерона

Сокращение миоматозных узлов отмечено на 36% и 42% в группах, получавших 5 и 10 мг УПА соответственно, и на 53% – в группе, получавшей ЛА. У пациенток, получавших ЛА, уменьшение объема матки было статистически более выражено, а на фоне УПА быстрее была достигнута аменорея, реже отмечались побочные эффекты. По окончании клинического исследования около половины пациенток были прооперированы, эффект медикаментозного лечения УПА у отказавшихся от оперативного вмешательства пациенток был более устойчив [35].

Результаты третьего клинического исследования PEARL III опубликованы в 2014 г. [36]. Целью PEARL III была оценка эффективности и приемлемости длительного применения препарата. В исследование вошли 209 женщин с миомой матки, которые получали УПА до 4 курсов по 12 нед. После I курса УПА аменорея наблюдалась у 79% женщин, после II курса – у 89%, после III курса – у 88% и 90% после IV курса УПА. По данным биопсии во всех результатах обнаруживались доброкачественные изменения без гиперплазии (табл.).

У женщин, получавших повторные курсы УПА, миоматозные узлы продолжали уменьшаться, достигая медианного уменьшения 72,1%. Через 3 мес. после последнего курса уменьшение размера миоматозных узлов сохранялось в 58,8% случаев, что позволяет предположить, что курсы УПА с большими перерывами в приеме могут вызвать регресс заболевания. Данные исследования PEARL III подтверждают эффективность и безопасность длительного применения УПА [37].

Дальнейшие клинические исследования, в том числе PEARL IV (многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности повторных 12-недельных курсов лечения улипристала ацетатом (УПА) 5 мг или 10 мг ежедневно в виде долгосрочной терапии симптомной миомы матки), подтвердили профиль безопасности.

Повторные курсы лечения УПА не привели к каким-либо изменениям при контрольном исследовании эндометрия (гистология, УЗИ) и лабораторных методах исследования [32, 38].

Европейское медицинское агентство (ЕМА) одобрило расширение показаний к применению препарата Эсмия (улипристала ацетат). Расширение показаний позволяет проводить повторные трехмесячные курсы лечения.

На сегодняшний день УПА (Эсмия®, Gedeon Richter) рекомендован не только в качестве предоперационной терапии, но и с целью консервативного лечения миомы матки с выраженными патологическими симптомами у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет.

Лечение продолжается 3 мес. Допускается повторное проведение 3-месячного курса терапии не более 4 курсов. Повторный курс терапии необходимо начинать не ранее 2-го менструального цикла после окончания 1-го курса, в течение 1-й недели.

Особого внимания заслуживает тот факт, что после терапии УПА граница между здоровым миометрием и миомой четко визуализируется, что способствует более простому ходу операции [32, 38–40].

Уменьшение размера миоматозных узлов дает возможность выбора объема оперативного лечения и хирургического доступа, а иногда появляется возможность избежать операции.

УПА представляет перспективное направление в самостоятельном медикаментозном лечении миомы матки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При миоме матки, сопровождающейся патологическими симптомами, требуется хирургическое и/или медикаментозное лечение. Соответствующее лечение часто включает хирургическое вмешательство, такое как гистерэктомия или миомэктомия, но современное состояние проблемы диктует необходимость разработки хирургических органосохраняющих и медикаментозных методов лечения.

Важное значение для возникновения и прогрессирования миомы матки имеют гормоны эстрадиол и прогестерон. Эффекты половых стероидов опосредованы многочисленными пострецепторными механизмами, включая факторы роста, факторы транскрипции, белки киназы и ингибиторы апоптоза. Полное понимание влияния половых стероидов на миому матки открывает новые перспективы в лечении заболевания с минимальным вмешательством в системные и физиологические функции организма.

Результаты исследований показали, что применение селективных модуляторов рецепторов прогестерона (SPRM), в частности улипристала ацетата (УПА), представляет новые и уникальные варианты неоперативного лечения миомы матки. УПА эффективно контролирует обильное маточное кровотечение, приводит к уменьшению объема как тела матки, так и миоматозных узлов. После прекращения лечения этот эффект сохраняется до 6 месяцев.

Учитывая рекомендации Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC), пациенткам, имеющим нарушения функции печени, выявленные до назначения УПА при скрининге (как это делалось в клинических исследованиях), не рекомендовано назначение улипристала ацетата. Также следует прекратить лечение пациенток, у которых при мониторинге выявлены изменения печеночных ферментов в течение курса лечения с целью минимизации риска ЛПП.

Эффективность и безопасность УПА была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Положительный эффект применения УПА для лечения миомы матки является очевидным.

Лечение с помощью УПА корректирует уровни гемоглобина и гематокрита, уменьшает связанные с миомой боли и улучшает качество жизни женщины. Регресс симптомов, в свою очередь, предоставляет возможность минимизировать объем проводимого оперативного лечения или избежать его вовсе, позволяя сохранить репродуктивную функцию.



Поступила/Received 24.01.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gao X., Yu L., Moore A.B., et al. Cadmium and proliferation in human uterine leiomyoma cells: evidence of a role for EGFR/MAPK pathways but not classical estrogen receptor pathways. *Environ Health Perspect.* 2015;123:331-336.
- Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R., et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:921-934.
- Plewka D., Marczyński J., Morek M. et al. Receptors of hypothalamic-pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. *Biomed Res Int.* 2014;2014:521313.
- Wakabayashi A., Takeda T., Tsuji K., et al. Antiproliferative effect of adiponectin on rat uterine leiomyoma ELT-3 cells. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:33-38.
- Islam M.S., Catherino W.H., Protic O., et al. Role of activin-A and myostatin and their signaling pathway in human myometrial and leiomyoma cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E775-E785.
- Moravek M.B., Yin P., Ono M., et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015;21:1-12.
- Reis F.M., Bloise E., Ortiga-Carvalho T.M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2015;1-12.
- O'Connor K.A., Ferrell R., Brindle E., et al. Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause.* 2009;16:1178-1187.
- Bulun S.E., Moravek M.B., Yin P. et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med.* 2015;33:357-365.
- Grings A.O., Lora V., Ferreira G.D., et al. Protein expression of estrogen receptors alpha and

- beta and aromatase in myometrium and uterine leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;73:113-117.
11. Tsigkou A, Reis F.M., Lee M.H., et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril.* 2015;104:170-175.e171.
  12. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:173-184.
  13. Luo N., Guan Q., Zheng L., et al. Estrogen-mediated activation of fibroblasts and its effects on the fibroid cell proliferation. *Transl Res.* 2014;163:232-241.
  14. Kim J.J., Sefton E.C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358:223-231.
  15. Осиновская Н.С., Ивашенко Т.Э., Долинский А.К., Султанов И.Ю., Гимбовская С., Хоффман Э., Беженарь В.Ф., Баранов В.С. Мутации гена MED12 у женщин с миомой матки. *Генетика.* 2013;49(12):1426-1431. [Osinovskaya N.S., Ivashchenko T.E., Dolinsky A.K., Sultanov I.Yu., Gimbovskaya S., Hoffman E., Bezhenar V.F., Baranov V.S. MED12 gene mutations in women with uterine myoma. *Genetika.* 2013;49(12):1426-1431] (In Russ).
  16. Liu S., Yin P., Kujawa S.A., Coon J.S.V, Okeigwe I., Bulun S.E. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene.* 2018 Dec 11. doi: 10.1038/s41388-018-0612-6.
  17. Адамьян Л.В., Сонова М.М., Шамугия Н.М. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2014;(4): 34-38 [Adamyan L.V., Sonova M.M., Shamugia N.M. Experience of using selective progesterone receptor modulators in the treatment of uterine fibroids (literature review). *Problemy Reproduktsii.* 2014;(4):34-38] (In Russ).
  18. Шамугия Н.М., Адамьян Л.В., Сонова М.М. и др. Новое в лечении миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015;3:76-80. [Shamugia N.M., Adamyan L.V., Sonova M.M., et al. New achievements in the treatment of uterine fibroids. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa.* 2015;3:76-80.] (In Russ).
  19. Адамьян Л.В., Зайратьянц О.В., Тихомиров А.Л. и др. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo. *Пробл. репродукции.* 2014;3:25-28. [Adamyan L.V., Zaratyants O.V., Tikhomirov A.L., et al. The antiproliferative and proapoptotic effect of the selective progesterone receptor modulator ulipristal on uterine leiomyoma in vivo. *Probl. Reproduktsii.* 2014;3:25-28.] (In Russ).
  20. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. Улипристал ацетат – новые возможности в лечении лейомиомы матки. *Акуш. и гин.* 2013;9:97-100. [Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V. Ulipristal acetate: new opportunities in the treatment of uterine leiomyoma. *Akush i Gin.* 2013;9:97-100.] (In Russ).
  21. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Монография. М., 2013. [Tikhomirov A.L. Myoma, pathogenetic rationale for organ preservation treatment. Monograph. M., 2013.] (In Russ).
  22. Malik M., Britten J., Cox J., et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues inhibit leiomyoma extracellular matrix despite presence of gonadal hormones. *Fertil Steril.* 2015. 10.1016/j.fertnstert.2015.09.006 [Published online Sep 26, 2015].
  23. Chung Y.J., Chae B., Kwak S.H., et al. Comparison of the inhibitory effect of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist, selective estrogen receptor modulator (SERM), antiprogestosterone on myoma cell proliferation in vitro. *Int J Med Sci.* 2014;11:276-281.
  24. Карева Е.Н. Мифепристон и миома матки. *Фарматека.* 2010;14:18-30. [Kareva E.N. Mifepristone and uterine fibroids. *Pharmateka.* 2010;14:18-30.] (In Russ).
  25. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril.* 2014;102:630-639.
  26. Römer T. Long-term intermittent treatment with ulipristal acetate avoids hysterectomy (Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat vermeidet Hysterektomie). *Der Privatarzt Gynäkologie.* 2016;7(22-23). doi: 10.1007/s41975-017-0002-4.
  27. Ono M., Qiang W., Serna V.A., et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One.* 2012;7:e36935.
  28. Morikawa A., Ohara N., Xu Q., et al. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil down-regulates collagen synthesis in cultured human uterine leiomyoma cells through up-regulating extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Hum Reprod.* 2008;23:944-951.
  29. Fischl F. Ulipristal acetate (UPA) as conservative fibroid treatment and bleeding control in uterus myomatosis (Ulipristalacetat (UPA) zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Uterus myomatosis) *Journal für Gynäkologische Endokrinologie.* 2016;10(1):30-36.
  30. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has initiated a review of Esmya <http://www.richter.hu/en-S/investors/announcements/Pages/extraord171204b.aspx>.
  31. <http://www.roszdravnadzor.ru/fi/upload/imag es/2018/4/11/1523459448.3577-1-21581.pdf>.
  32. Donnez J., Courtoy G.E. & Dolmans M.-M. Fibroid management in premenopausal women. *Climacteric.* doi: 10.1080/13697137.2018.1549216.
  33. Donnez J., Courtoy G.E., Donnez O., Dolmans M.M. Ulipristal acetate for the management of large uterine fibroids associated with heavy bleeding: a review. *Reprod Biomed Online.* 2018;37:216-23.
  34. Donnez J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? *Fertil Steril.* 2018;110:593-5.
  35. Donnez J., Tatarchuk T.T., Bouchard P. 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.
  36. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez 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.
  37. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F. et al., for the PEARL III Study Group. Long term treatment. *Gynecology and Menopause.* 2014:9-18.
  38. Donnez J., Hudecek R., Donnez O. et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2015;103:519-527.e513.
  39. Donnez J., et al. PEARL IV PART 2. *Fertil Steril.* 2016;105(1):165-173.
  40. Fauser B.C.J.M., Donnez J., Bouchard Ph., Barlow D.H., Vázquez F., Arriagada P., Skouby S.O., Palacios S., Tomaszewski Ja., Lemieszczuk B., William A.R.W. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLoS One.* 2017 Mar 7;12(3):e0173523. doi: 10.1371/journal.pone.0173523.