



А.Л. Тихомиров

Миома матки: глобализация медикаментозного подхода

Принципы патогенетической фармакотерапии миомы матки.
Обзор международного опыта

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского



2019

StatusPraesens
profmedia

А.Л. Тихомиров

Миома матки: глобализация медикаментозного подхода

Принципы патогенетической фармакотерапии миомы матки.
Обзор международного опыта

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Москва

StatusPraesens
— profmedia —

2019

УДК 618.1:615.1

ББК 57.1:52.8

Т46

Автор:

Александр Леонидович Тихомиров, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва).

Т46 Миома матки: глобализация медикаментозного подхода. Принципы патогенетической фармакотерапии миомы матки. Обзор международного опыта / А.Л. Тихомиров; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 20 с.

ISBN 978-5-6042694-7-3

Подходы к ведению пациенток с диагнозом «миома матки» многочисленны, но поиск новых эффективных и безопасных лечебных стратегий не прекращается. Хирургические и малоинвазивные органосохраняющие методы (миомэктомия, эмболизация маточных артерий и др.) ассоциированы с риском рецидивов, интра- и постоперационных осложнений, не исключено и негативное влияние на фертильность. Фармакотерапия также не лишена недостатков: одни медикаментозные средства «маскируют» симптоматику, но не влияют на размеры узлов, другие оказывают побочные эффекты.

Исследователи и клиницисты всего мира считают, что перспективным решением могут стать селективные модуляторы прогестероновых рецепторов. В настоящее время получены доказательства эффективности и безопасности средств этой группы при использовании прерывистыми курсами (вплоть до восьми!). Повышенное внимание к этим препаратам со стороны экспертов большинства стран отражает глобальную тенденцию к отказу от агрессивного радикализма в пользу медикаментозного подхода.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей факультетов повышения квалификации медицинских работников и последипломного образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.1:615.1

ББК 57.1:52.8

ISBN 978-5-6042694-7-3

© Тихомиров А.Л., 2019

© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2019

Характерная черта нашего времени — **глобализация**, унификация подходов и тесное сотрудничество разных стран в экономической, социальной, культурной и политической сферах. В медицине это проявляется разработкой единых подходов, направленных на борьбу с **общемировыми проблемами**: антибиотикорезистентностью, эпидемиями инфекционных и соматических заболеваний, что находит отражение в рекомендациях ВОЗ.

Одной из важнейших задач становится **борьба за фертильность**, в частности за сохранение репродуктивных возможностей больных с диагнозом «**миома матки**» (ММ). Это доброкачественное образование в миометрии наносит колоссальный урон качеству жизни женщин, а стоимость лечения пациенток **исчисляется миллионами долларов**. Так, у 80% обследуемых с ММ регистрируют маточные **кровотечения**, вследствие чего развивается железодефицитная анемия, а в число акушерских осложнений включают выкидыши, преждевременные роды, послеродовые кровотечения и **отслойку плаценты**. Вот почему в последние несколько лет идёт речь о глобализации поиска эффективной и безопасной **терапевтической стратегии** в отношении этого заболевания.

Современные стратегии лечения миомы матки **тяготеют к хирургическому подходу**, хотя в конкретной ситуации выбор определён возрастом женщины и её **желанием** сохранить фертильность. В то же время те, кто планирует беременность в будущем, оказываются не в самом выгодном положении, поскольку **арсенал лекарственных средств**, рекомендуемых гайдлайнами, **крайне ограничен**. Появление результатов множества исследований, подтверждающих возможность терапии пациенток с ММ без удаления матки, послужило катализатором глобальных изменений, в частности более широкого внедрения в практику исключительно **медикаментозной терапии**.

Приглашаем вас узнать об **общемировом опыте** лечения ММ и коморбидных состояний, **истории возникновения** метода медикаментозной терапии заболевания, получить ответ на ряд острых вопросов и, возможно, пополнить ряды специалистов, **отказавшихся** от парадигмы **агрессивного радикализма**.

Что есть, тем и лечим

Для лечения пациенток с диагнозом ММ у акушера-гинеколога есть как **минимум три пути**. Во-первых, **хирургические** возможности — гистерэктомия, лапаротомная, лапароскопическая или гистероскопическая миомэктомия. Во-вторых, **альтернативные регрессионные** методы — эмболизация маточных артерий (ЭМА) и фокусированная ультразвуковая абляция (ФУЗ-абляция) узлов ММ. Наконец, в-третьих, **терапевтический подход** — использование аналогов гонадотро-

пин-рилизинг-гормона (аГнРГ), селективных тканеспецифичных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП).

Хирургическое направление по-прежнему **лидирует**: в профильных гайдлайнах указано, что оперативное лечение необходимо большинству женщин при наличии **симптомной** ММ¹. Однако даже органосохраняющая миомэктомия, выполненная лапаротомическим или эндоскопическим доступом, сопряжена с рисками рецидивирования, послеоперационных осложнений и репродуктивных неудач в отдалённом периоде.

Поскольку **сохранение фертильности** стало основной причиной, подтолкнувшей специалистов к разработке и совершенствованию малоинвазивных методов ведения ММ, поиск альтернатив был направлен в сторону медикаментозного лечения. И новые возможности действительно были найдены.

Настоящим прорывом в области фармакотерапии стало открытие роли **сигнальных путей прогестерона** в росте ММ². Появились доказательства, что и регресс узлов, и купирование симптоматики можно обеспечить благодаря представителям нового класса лекарственных средств — СМРП^{3–6}. Из всех препаратов этой группы улипристала ацетат (УА) наиболее изучен и одобрен к применению в качестве **терапии** (вплоть до нескольких курсов).

Отвергая предлагай

Результаты исследований **американских экспертов**, которые были опубликованы в 2017 году⁷, позволили сделать смелое предположение: «Мы предвидим переход в тактике ведения пациенток с ММ от хирургического лечения к медикаментозной терапии».

Эксперты подчеркнули: несмотря на то что посредством гистерэктомии можно **полностью избавить** пациенток от ММ, эта операция навсегда **лишает их возможности** выносить и родить ребёнка. Кроме этого возможны **осложнения** во время хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде, связанные с инвазивностью и радикальностью метода.

Лапаротомическая, лапароскопическая и гистероскопическая миомэктомия, с точки зрения учёных, серьёзные операции, после которых возможен **рецидив** ММ. Помимо этого существует вероятность спаечного процесса, что в свою очередь может нарушать фертильность. **Радиочастотная миомэктомия** лапароскопическим доступом, апробированная в США, по мнению тех же экспертов, метод относительно «молодой», следовательно, информации о его влиянии на способность к зачатию пока недостаточно. Хотя и сегодня уже понятно, что он не снизит вероятность спаек и рецидивов.

Менее инвазивные процедуры, такие как ЭМА, используют для прекращения кровоснабжения миоматозных узлов, в результате чего их размеры уменьшаются. Однако надо понимать, что это регрессионный метод — узлы ММ сокращаются в объёме, но не исчезают (за исключением подслизистых миом). Кроме этого, несмотря на достаточно большое количество наблюдений успешного естественного наступления беременностей, их вынашивания и рождения здоровых детей после ЭМА, **не утихают дебаты** относительно влияния этого метода на **фертильность**, что во многом связано с техникой выполнения **эмболизации**.

Следует признать, что **универсального решения**, подходящего для большинства пациенток, нет. Несмотря на то что таргетная терапия ММ была бы оптимальной, лекарственных средств для неё пока не существует. Наиболее близки к ним агНРГ и СМРП, блокирующие рост миоматозных узлов и стимулирующие запрограммированную смерть клеток ММ, а также предотвращающие формирование избыточного количества соединительной ткани посредством воздействия на **специфические молекулы**, участвующие в этих процессах. К настоящему времени эксперты из многих стран пришли к консенсусу о том, что **УА подавляет пролиферацию, активирует апоптоз и способствует деградации внеклеточного матрикса в узлах ММ.**

Большие действия на невидимом фронте

Механизм действия УА сложен. Помимо прямого **антипролиферативного** и **проапоптотического** действия в отношении ММ, происходит супрессия выработки гонадотропинов с быстрым развитием аменореи³. При этом действие УА на эндометрий обуславливает быструю остановку маточного кровотечения и вызывает обратимые изменения только функционального слоя слизистой оболочки матки, которые названы РАЕС (изменения эндометрия, ассоциированные с модуляцией рецепторов прогестерона). УА также подавляет экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что резко снижает неоваскулогенез в ММ и приближается по своему клиническому эффекту к ЭМА (табл. 1).

Вышеперечисленные процессы способствуют **регрессу** миоматозных узлов и **минимизации маточных кровотечений**.

В медицинской литературе также описаны и клинические случаи миграции миоматозного узла на фоне терапии УА, определяющей выбор хирургической тактики⁸.

Таблица 1. Молекулярный механизм действия УА

| Изменения на клеточно-тканевом уровне | Молекулярные изменения |
|--|---|
| Уменьшение объёма внеклеточного матрикса | <ul style="list-style-type: none"> • Активация матриксных металлопротеиназ (МП), а также индукторов МП. • Подавление тканевого ингибитора МП. • Уменьшение синтеза коллагена. • Ингибирование активина А* |
| Уменьшение ангиогенеза | <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение неоваскуляризации. • Подавление VEGF. • Ингибирование аденомедуллина** |
| Подавление пролиферации и активация апоптоза | <ul style="list-style-type: none"> • Активация каспазы-3 и TNF-связанного лиганда, индуцирующего апоптоз. • Подавление BCL-2 и TNF-α |

* Активин А усиливает биосинтез и секрецию ФСГ, участвует в процессах клеточной дифференцировки, пролиферации и апоптоза.

** Аденомедуллин — вазоактивный пептид.

Бельгийские новаторы

Первые доказательства **эффективности** и **безопасности** применения УА при ММ, благодаря которым препарат был одобрен для использования при этом заболевании, были «добыты» в организованных бельгийскими специалистами исследованиях PEARL I–III (PGL4001 [Ulipristal acetate] Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata)^{9–11}. Их результаты уже были описаны в информационном бюллетене редакции журнала StatusPraesens¹².

В этих работах было продемонстрировано, что приём УА в течение 3 мес позволяет уменьшить **маточные кровотечения** и объём **миоматозных узлов**. При этом препарат не уступал агонисту ГнРГ лейпрорелину по клинической эффективности и обладал более благоприятным профилем безопасности. С учётом этих данных УА стали использовать в клинической практике у женщин с симптомной ММ, в первую очередь для подготовки к хирургическим вмешательствам. Продолжительность лечения изначально ограничивалась 3 мес, но в исследовании PEARL III участницы проходили **четыре курса УА** по 3 мес каждый.

[При гистологическом исследовании биоптатов эндометрия на старте PEARL III, в процессе и после завершения терапии все изменения носили **доброкачественный** характер. Средняя толщина слизистой оболочки после лечения при оценке на 10–18-й дни менструального цикла — 7 мм.]

Эффективность и безопасность?

Докажите

Исследование PEARL III получило дальнейшее продолжение в целях изучения **безопасности длительного применения УА**. Результаты второй части работы были опубликованы в 2017 году. 64 пациентки после завершения основной части исследования (включавшей, напомним, четыре курса) дополнительно прошли ещё четыре — всего **восемь**, каждый по 3 мес. Между курсами делали перерыв на два менструальных цикла. Наиболее характерными побочными эффектами во время четырёх последних курсов были головная боль и приливы; общая частота нежелательных явлений составляла от 9 до 19%¹³ даже при использовании УА в дозе 10 мг/сут.

Привело ли **продолжительное использование УА** к неблагоприятным изменениям в эндометрии? При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки матки на старте PEARL III, после четвёртого и восьмого курсов УА и спустя 3 мес после завершения терапии **все изменения** носили **доброкачественный** характер. Средняя **толщина эндометрия** до лечения составляла 9 мм, после пятого—восьмого курсов при оценке на 10–18-й дни менструального цикла — 7 мм¹³.

Ещё до публикации результатов PEARL III в 2015 году увидели свет итоги двойного слепого рандомизированного исследования PEARL IV, в котором изучали эффективность и безопасность **четырёх курсов** УА длительностью по 3 мес с использованием суточных доз 5 и 10 мг в большой группе пациенток ($n=451$)^{14,15}; исследование PEARL IV проходило в 46 госпиталях 11 европейских стран. Авторы работы оценивали динамику маточных кровотечений и объёма миоматозных узлов, влияние **многократного курсового применения** УА на эндометрий, профиль побочных эффектов, лабораторные показатели и качество жизни.

- Эффективность УА в уменьшении маточного кровотечения и объёма миоматозных узлов соответствовала данным, ранее полученным в исследованиях серии PEARL.
- Более чем у **половины пациенток** после четырёх курсов терапии объём миомы уменьшился на 50%, при этом появилась возможность либо отложить хирургическое вмешательство, либо модифицировать хирургический доступ.
- Уменьшение боли и **улучшение качества жизни** по сравнению с исходными показателями зарегистрировано как во время лечения УА, так и в перерывах между курсами.
- Частота побочных эффектов при повторных курсах УА не возростала. Не выявлено существенных изменений лабораторных показателей.
- Частота **изменений в эндометрии** возростала на фоне лечения УА по сравнению с исходным показателем, однако после окончания терапии они регрессировали.

Оценку **эффективности** и **безопасности** использования УА при ММ выполняли и в США. Американское многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование III фазы было разделено на две части, получившие название VENUS I и II. Их результаты были опубликованы в 2018 году.

Проект VENUS I ($n=157$) был схож по дизайну с PEARL I: один курс УА (3 мес) в дозе 5 и 10 мг/сут сравнивали с плацебо¹⁶. VENUS I представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с критериями включения, аналогичными европейским. Результаты показали превосходство УА в отношении скорости **прекращения маточных кровотечений** и улучшения показателей качества жизни.

Отмечен **хороший профиль безопасности** с минимальным количеством побочных эффектов. В этой работе продемонстрировано, что в группе женщин с избыточной массой тела эффективность УА **не менялась**.

В работах VENUS частота аменореи и профиль побочных эффектов были сопоставимы с данными, полученными в исследованиях PEARL. Влияние УА на **качество жизни пациенток** было уточнено при обобщённом анализе данных VENUS I и II, результаты которого были опубликованы в 2019 году. При изучении оценок соответствующей шкалы для 589 женщин (УА 5 мг/сут, $n=215$; УА 10 мг/сут, $n=205$; плацебо, $n=169$) в обеих популяциях после лечения СМРП было отмечено значимое улучшение по сравнению с использованием плацебо ($p<0,001$).

По итогам исследований серий PEARL и VENUS можно заключить, что **повторные курсы УА по 5 мг/сут** обеспечивают значимый **регресс миоматозных узлов** и эффективно снижают выраженность маточных кровотечений, а также

способствуют повышению активности пациенток. Ассоциированные с СМРП изменения в **эндометрии** носят **доброкачественный характер** и регрессируют после окончания терапии. УА также присущ хороший профиль переносимости. Ни в одном случае не отмечали повышения активности печёночных ферментов (АСТ, АЛТ).

От доказательств к алгоритму

С учётом полученных данных группа бельгийских исследователей во главе с проф. Жаком Донне (Jacques Donnez) предложила **алгоритмы выбора** оптимальной тактики ведения ММ с использованием медикаментозных препаратов¹⁷. По мнению авторов, эти схемы позволяют добиться лучших **клинических результатов** по сравнению с хирургическим лечением или **избежать** такового в принципе. Определяющими факторами служат тип миомы по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 2011)¹⁸, её локализация и объём, возраст пациентки, выраженность симптомов, желание сохранить матку и/или фертильность.

Так, **при миоме 0-го и 1-го типов** с размером до 3 см в качестве оптимального метода авторы рекомендуют гистероскопическую миомэктомию. Однако если миома 1-го типа **превышает 3 см** и/или состояние пациентки осложнено **анемией**, советуют провести консервативное лечение с использованием СМРП или агонистов ГнРГ **до операции**. В числе потенциальных выгод: улучшение качества жизни больных, уменьшение анемии за счёт купирования обильных маточных кровотечений, снижение объёма миоматозных узлов, что позволит перейти к минимально инвазивному подходу^{3,19}.

Медикаментозный щит фертильности

Важно отметить, что при использовании СМРП продукция эстрадиола сохраняется на уровне, характерном для середины **фолликулярной фазы** менструального цикла³. СМРП не взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами и не влияют на активность ароматазы, поэтому при их применении гипэстрогенных эффектов, как в случае с агнРГ, не наблюдают.

Накопленная к настоящему времени информация не показала негативного влияния СМРП в отношении **фертильности**. В частности, в недавнем польском исследовании 2018 года были изучены параметры **овариального резерва** у пациенток с ММ до и после предоперационной терапии УА в течение 3 мес с последующим органосохраняющим оперативным лечением, гистерэктомией и ЭМА. При использовании первых двух методов количество антральных фолликулов и лабораторные маркёры функции яичников не претерпели статистически значимых изменений, в то время как ЭМА снова предоставила врачам повод для сомнений — по мнению авторов исследования, этот метод не следует рекомендовать женщинам в клинической ситуации, когда риск ухудшения функции гонад неприемлем²⁰.

При выборе между агонистами ГнРГ и УА следует учитывать итоги Кокрейновского систематического обзора 2017 года¹⁹, в котором установили, что первые обеспечивают выраженное уменьшение объёма ММ, но чаще вызывают приливы. Различий в отношении снижения кровопотери и повышения концентрации гемоглобина между этими группами препаратов выявлено не было.

При симптомной миоме 2–5-го типов у пациенток, желающих **сохранить фертильность или преодолеть бесплодие**, повторные курсы УА также могут стать перспективным решением. При хорошем клиническом ответе со значительной регрессией миоматозного узла и восстановлением конфигурации полости матки женщина может попытаться реализовать свой репродуктивный потенциал **без операции**. Если полость матки осталась деформированной, следует перейти к органосохраняющему хирургическому лечению. В этом случае УА станет своеобразным «мостом» к оперативному вмешательству, способствуя нормализации концентрации гемоглобина и позволяя выбрать наименее инвазивный подход.

Пациентки с миомой 2–5-го типов, уже **реализовавшие свои репродуктивные планы**, также могут получить преимущества от повторных курсов терапии УА. Особенно удачным такой подход может стать у женщин в перименопаузе, поскольку он позволяет вступить в постменопаузу, избегав **оперативного лечения**.

[РАЕС носят доброкачественный характер и разрешаются в течение нескольких месяцев после окончания лечения. Точный механизм их развития к настоящему времени не установлен, учёные предполагают, что УА влияет на перестройку актинового цитоскелета клеток эндометрия.]

Италия и Аргентина. Расширение спектра показаний

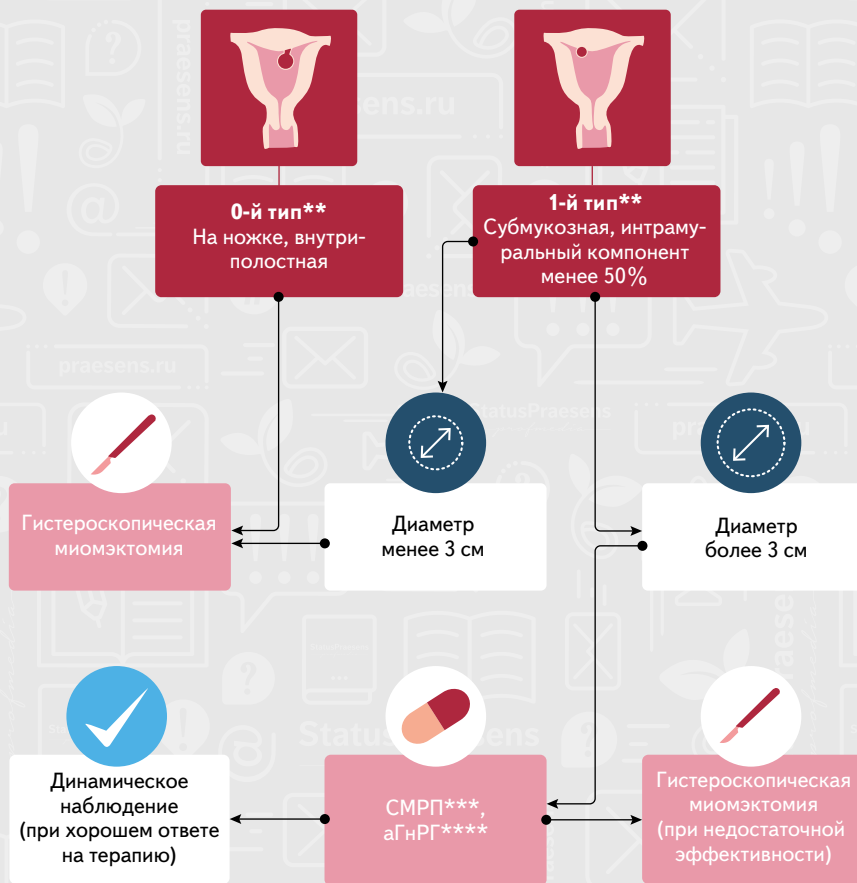
СМРП могут вызывать **структурные преобразования в эндометрии**, которые представлены неактивным и слабопролиферирующим эпителием и выраженным кистозным расширением желёз, а также изменением экспрессии генов^{21,22}. Эти уникальные трансформации, которые обычно называют РАЕС (от англ. progesterone receptor modulator associated endometrial changes — изменения эндометрия ассоциированные с СМРП), изначально вызывали опасения специалистов в отношении длительного использования СМРП.

Сегодня установлено, что РАЕС носят **доброкачественный** характер и самопроизвольно **разрешаются** в течение нескольких месяцев после окончания лечения. Точный механизм их развития к настоящему времени не установлен, хотя увидевшие свет в 2018 году результаты исследования итальянских и аргентинских учёных позволяют предположить, что УА влияет на перестройку актинового **цитоскелета** клеток эндометрия²³.

Свойство УА подобным образом влиять на эндометрий и ранее вызывало целый ряд вопросов у исследователей, и один из самых важных — можно ли использовать препарат для **лечения эндометриоза**. Оказалось — можно.

НЕ СРАЗУ ОПЕРАЦИЯ

ВОЗМОЖНЫЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА МИОМЫ МАТКИ*

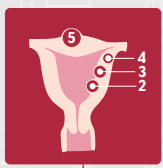


* Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future // Hum. Reprod. Update. 2016. Vol. 22. №6. P. 665–686. [PMID: 27466209]

** Типы миомы матки приведены по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO).

*** Селективные модуляторы рецепторов прогестерона.

**** Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.



2–5-й типы**
 2 — субмукозная, интрамуральный компонент более 50%;
 3 — контактирует с эндометрием, интрамуральный компонент 100%;
 4 — интрамуральная;
 5 — субсерозная, интрамуральный компонент более 50%

Планирование беременности

Нежелание беременности

Курсовая терапия СМРП (улипристала ацетат, **два курса** по 3 мес)

Пролонгированная терапия СМРП (улипристала ацетат, **четыре курса** по 3 мес)

Недостаточный ответ

Очень хороший ответ (регрессия более 50%, восстановление полости матки)

Хороший ответ (регрессия 25–50%, подавление кровотечения)

Миомэктомия

Хороший ответ (регрессия более 25%, подавление кровотечения)

Беременность

Полость матки восстановлена

Деформированная полость или исходно крупный узел

Прекращение лечения

Вывод: Медикаментозные препараты **потеснили скальпель** в лечении миомы матки — **консервативная терапия** может обеспечить частичную и даже полную **регрессию** миоматозных узлов.

На берегах озера Мичиган

В 2017 году специалисты из университетских клиник Чикаго первыми представили клинический случай 25-летней пациентки с некупируемой ни медикаментозно, ни хирургически **хронической тазовой болью (ХТБ) вследствие эндометриоза**²⁴. Женщина получала УА по 15 мг 1 раз в 2 дня на протяжении 3 мес. Дневник оценки боли и кровотечения заполняли ежедневно.

Уже в процессе лечения уровень боли снизился и была зарегистрирована аменорея. Исследование биоптата эндометрия показало изменения ткани, поразительно похожие на **простую типичную гиперплазию**. При этом иммуногистохимический анализ выявил присутствие как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов и до терапии, и во время неё. Авторы работы пришли к однозначному выводу, что посредством применения УА менее чем за 3 мес можно значительно уменьшить резистентную к прочим видам лечения боль при эндометриозе, индуцировать аменорею и вызвать изменения эктопического эндометрия по типу РАЕС в связи с модуляцией прогестероновых рецепторов.

Восточный экспресс

Китайские церемонии

Специалисты из университета Гонконга в 2018 году выполнили любопытное исследование²⁵. Для того чтобы **сравнить терапевтические и побочные эффекты** УА, дидрогестерона и диеногеста при эндометриозе, учёные смоделировали заболевание на мышах, трансплантируя им эндометрий внутривнутрино или подкожно. После курсового лечения УА размер и вес очагов эндометриозного поражения уменьшились во всех группах. Гистохимические показатели существенно варьировали. Однако эксперты пришли к дипломатичному выводу: УА, дидрогестерон и диеногест **эффективны при эндометриозе**, поскольку влияют на пролиферацию и апоптоз. При этом наибольшее **подавляющее овуляцию** действие было зарегистрировано у УА, а рост эндометрия значимо тормозил дидрогестерон. Необходимы более масштабные исследования, чтобы подтвердить полученные результаты.

Корейский вариант

Опыт корейских исследователей, опубликованный в 2018 году²⁶, подтвердил ранее установленные факты. Было показано, что УА вызывает **задержку клеточного цикла ММ** и **ремоделит** внеклеточный матрикс миоматозного узла.

Целью исследования было изучение *in vitro* механизма действия УА на ММ. Первичные культуры клеток выделяли из образцов ММ, удалённых у пациенток (возраст 20–50 лет). Участки ткани инкубировали в присутствии или в отсутствие УА в различных концентрациях.

Результаты показали, что УА оказывает **комплексный эффект** на клетки миомы и внеклеточный матрикс узла:

- ингибирует пролиферацию в ММ;

- вызывает задержку клеточного цикла, стимулируя экспрессию p21 и p27, подавляя экспрессию циклина E и циклин-зависимой киназы-2 (CD K2);
 - стимулирует матриксные металлопротеиназы MMP-2;
 - уменьшает количество внеклеточного матрикса, что приводит к «усадке» ММ через стимуляцию MMP-2 и индукцию стрессовых волокон актина.
- Комплексный механизм действия УА и объясняет **стойкое уменьшение размеров ММ**.

Исследователи отмечают, что результаты были получены в экспериментах *in vitro* и должны быть подтверждены *in vivo*. Тем не менее есть большая вероятность, что терапевтический эффект УА **может реализовываться** через ремоделирование количества внеклеточного матрикса. Результаты работы представляют основу, на которой в будущем могут быть разработаны более эффективные методы лечения, обеспечиваемые таким механизмом действия СМРП.

Японские итоги

Японские учёные также не могли оставить без внимания изучаемый во всём мире вопрос терапии ММ. Специалисты Японского общества акушеров-гинекологов констатировали, что в настоящее время лечение пациенток с ММ в основном хирургическое и **горюго обходится** государству как непосредственно за счёт стоимости операций, так и в связи с отдалёнными последствиями. Вот почему жизненно необходимо разработать и оценить альтернативы хирургическим процедурам, особенно когда ясна глобальная цель — сохранение фертильности²⁷. Проанализировав в 2019 году результаты действия УА, исследуемые в четырёх РКИ, эксперты пришли к выводу, что сегодня появляется **всё больше доказательств**, указывающих на решающую роль рецепторов прогестерона в патофизиологии ММ. Следовательно, лекарственные средства, способные влиять на эту мишень, могут быть рассмотрены в качестве терапевтической альтернативы при ведении пациенток с диагнозом ММ.

Европейское догье

Европейские эксперты готовы поделиться собственным опытом, основанным на понимании того, что УА модулирует несколько маркёров, регулирующих такие функции клеток, как пролиферация, апоптоз, а также формирование внеклеточного матрикса и ангиогенез.

Хорватское переосмысление

Специалисты городской и университетской гинекологической клиники (г. Загреб, Хорватия) представили клинический случай успешного медикаментозного лечения женщины с большими **эндометриоидными кистами обоих яичников**²⁸. Причём поиск терапевтической альтернативы был индуцирован самой пациенткой.

Женщина 21 года обратилась к гинекологу с жалобами на тошноту, рвоту, боли в животе в дни овуляции, диспареунию. По результатам обследования был уста-

новлен диагноз «двусторонние эндометриодные кисты яичников, до 7 см в диаметре». Пациентке рекомендовали **оперативное лечение**, от которого она **отказалась**, настаивая на других возможных вариантах терапии.

По схеме, применяемой при ведении пациенток с ММ, женщине был назначен УА off-label на протяжении 3 мес. По окончании курса лечения по результатам трансвагинального УЗИ зарегистрировали **полную регрессию эндометриодных кист** с обеих сторон. Пальпаторно болезненность не выявляла.

Хорватские специалисты обращают внимание профессионального сообщества на необходимость **переосмысления подхода к терапии эндометриоза** и безусловную важность всестороннего консультирования пациенток при принятии решения о лечении.

Нидерландский эксклюзив

Известно, что некоторые формы ММ отличаются **необычным ростом**. В частности, к ним относят доброкачественную метастазирующую лейомиому, характеризующуюся распространением множества узелков далеко за пределы матки — в лёгкие, брюшную полость, забрюшинное пространство, мышечную ткань, лимфатические узлы, кровеносные сосуды и/или сердце.

Редкий клинический случай был описан специалистами отделения акушерства и гинекологии медицинского центра Хаагленден в Нидерландах²⁹.

В 2007 году в отделение гинекологии была госпитализирована 38-летняя женщина, на протяжении 3 лет страдающая от меноррагии и дисменореи. УЗИ выявило наличие **субсерозной миомы** с подозрением на некротизацию.

Ранее пациентка получала лечение несколькими неинвазивными методами без особого успеха. Учитывая последний факт, женщине выполнили супрацервикальную гистерэктомию. Окончательный гистопатологический диагноз: «аденомиоз и доброкачественные ММ».

Через 7 лет после оперативного лечения у пациентки появилась абдоминальная боль. Благодаря УЗИ и КТ удалось верифицировать **мультикистозное образование** размерами 52×55 мм в левой нижней области брюшной полости и **метастатические очаги** в забрюшинном пространстве и в лимфатических узлах обоих лёгких. Во время операции над бифуркацией брюшной аорты обнаружили и удалили три лимфатических узла, увеличенных до 3 см в диаметре. Были также энуклеированы два опухолевидных образования размерами 6 и 9 см, расположенные между аортой и левой почкой.

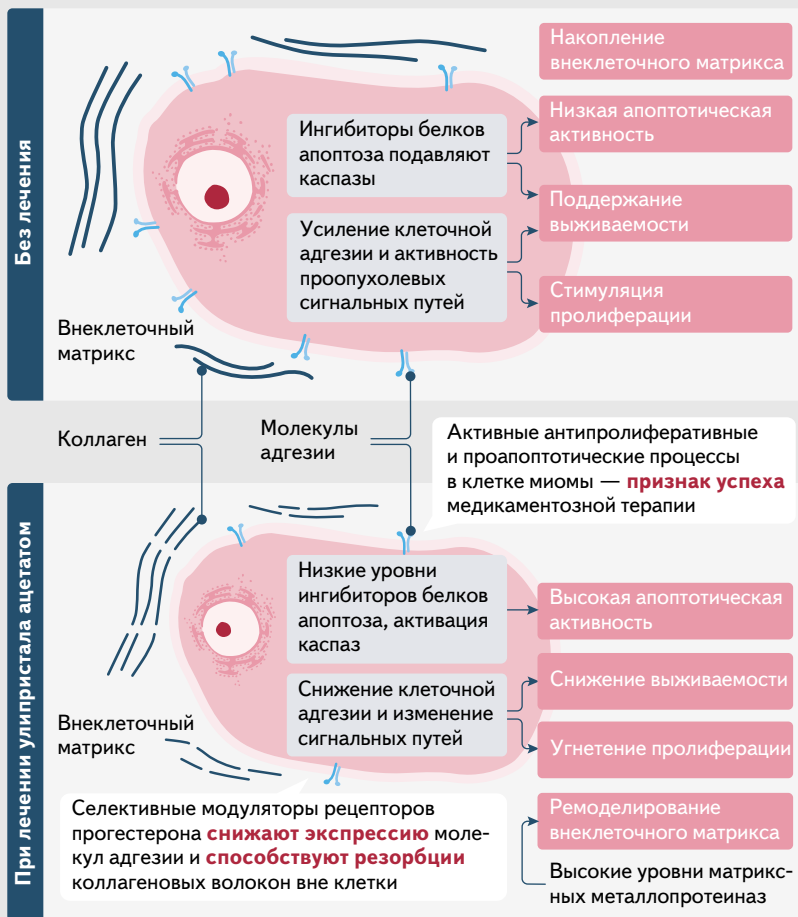
Исследование **биоптатов** удалённых образований выявило **доброкачественную гладкомышечную ткань**. После сравнения этих образцов с гистопатологическим анализом ткани иссечённой в 2007 году ММ был выставлен диагноз «доброкачественная метастазирующая лейомиома».

[Доброкачественная метастазирующая лейомиома характеризуется распространением гладкомышечных узелков в лёгкие, брюшную полость, забрюшинное пространство, лимфатические узлы, кровеносные сосуды, сердце.]

АКТИВНОСТЬ — В КЛЕТКЕ И НЕ ТОЛЬКО



ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА В ТКАНИ МИОМЫ*



Вывод: При **благоприятном ответе** на лечение селективным модулятором рецепторов прогестерона изменения не ограничены самой клеткой — перестраивается и **внеклеточный матрикс**. Итог — **уменьшение размера** миомы матки.

* По: 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. Vol. 37. №2. P. 216–223. [PMID: 29706284]

Через 1 год после повторной операции вновь зарегистрировали рост псевдокисты в левой нижней части живота. Выявили также множественные узелки в лёгких, сальнике, брыжейке и забрюшинном пространстве. После получения согласия пациентке назначили УА off-label по 5 мг ежедневно. Повторные контрольные исследования при помощи КТ выполняли через 3, 6, 12 и 16 мес. В результате лечения парааортальные лимфатические узлы уменьшились с 18 до 11 мм, некоторые и вовсе перестали визуализироваться, также уменьшилось мультикистозное образование. На момент окончания курса лечения признаки заболевания были полностью купированы. Скорее всего первую операцию выполняли эндоскопически с использованием открытой морцелляции узла ММ, что и привело к осложнениям, повторному хирургическому вмешательству и в конце концов к последующей «терапии отчаяния». Это лишний раз подчёркивает, что при лапароскопических миомэктомиях открытую морцелляцию ММ проводить не следует.

Испанские страсти по аденомиозу

Специалисты клинического центра при университете Барселоны выполнили ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование с целью установить влияние 3-месячного курса УА на клинические симптомы, связанные с аденомиозом³⁰.

Предиктором тематической работы послужило нередкое сочетание ММ и аденомиоза, при которых могут иметь место некоторые общие патогенетические механизмы. Действительно, специфические цитогенетические перестройки, включая делецию хромосомы 7q и дисрегуляцию системы факторов роста фибробластов, были зарегистрированы при обоих патологических процессах. Учитывая сходство гормональных вариаций между ММ и аденомиозом, СМРП могут быть терапевтической альтернативой при обоих заболеваниях.

В исследовании приняли участие 163 женщины в пременопаузе с диагнозом «аденомиоз» (у 41 из них также диагностировали ММ), в контрольную группу были включены 122 участницы с изолированными ММ, уже прошедшие первый курс лечения УА.

На фоне терапии УА было отмечено значимое уменьшение клинических симптомов аденомиоза (кровотечение и боль) и достигнут высокий уровень аменореи в когорте женщин с сопутствующей ММ.

Сами эксперты рассматривают свою работу как предварительный анализ концепции, призванный стимулировать более масштабные исследования. Кроме этого, чтобы сделать вывод об эффективности УА при лечении аденомиоза, необходимо изучить группу пациенток без сопутствующих ММ и исследовать влияние УА при проспективном сравнении с плацебо или альтернативным спосо-

[Аденомиоз и ММ могут иметь некоторые общие патогенетические механизмы. Учитывая сходство гормональных вариаций между этими заболеваниями, СМРП могут быть терапевтической альтернативой при обоих.]

бом. Однако уже полученные результаты позволяют убедиться в потенциале УА в качестве возможного **альтернативного метода** терапии аденомиоза.



Радикализму в лечении пациенток с миомой матки **бросают вызов** возможности **медикаментозной** терапии. Речь идёт даже о глобализации внедрения нехирургического подхода к ведению женщин с этим заболеванием, включая его **коморбидные варианты**. Уже **765 тыс. больных в 87 странах** были успешно пролечены препаратом «Эсмия»³¹. Таким образом, формируется отчётливая **тенденция** — не столь давно бывший инновационным подход становится **стандартом органосохраняющего лечения**. В сущности, это и есть цивилизованное ведение пациенток, к которому профессиональное сообщество стремится уже очень давно. Принятый специалистами разных стран курс на отказ от оперативных вмешательств позволяет надеяться на успешную реализацию этой стратегии. Ведь именно сохранённый и нормально функционирующий орган — **главное условие фертильности**. **SP**

Литература

1. Миома матки: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации / Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов, Российское общество акушеров-гинекологов. — М., 2016. — 49 с.
2. Chill H.H., Safrai M., Reuveni Salzman A. et al. The rising phoenix — progesterone as the main target of the medical therapy for leiomyoma // *Biomed. Res. Int.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 4705164. [PMID: 29312996]
3. Singh S.S., Belland L., Leyland N. et al. The past, present, and future of selective progesterone receptor modulators in the management of uterine fibroids // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 218. — №6. — P. 563.e1–572.e1. [PMID: 29274830]
4. Donnez J., Donnez O., Dolmans M.M. The current place of medical therapy in uterine fibroid management // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2018. — Vol. 46. — P. 57–65. [PMID: 29169896]
5. Donnez J., Arriagada P., Donnez O. et al. Emerging treatment options for uterine fibroids // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* — 2018. — Vol. 23. — №1. — P. 17–23. [PMID: 29486606]
6. Rabe T., Saenger N.D., Ebert A.D. et al. Selective progesterone receptor modulators for the medical treatment of uterine fibroids with a focus on ulipristal acetate // *Biomed. Res. Int.* — 2018. — Vol. 2018. — P. 1374821. [PMID: 30539001]
7. Ali M., Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids // *Biol. Reprod.* — 2017. — Vol. 97. — №3. — P. 337–352. [PMID: 29025038]
8. Willame A., Marci R., Petignat P. et al. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2016. — Vol. 20. — №8. — P. 1439–1444. [PMID: 27160112]
9. Donnez J., Tatarчук T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — №5. — P. 409–420. [PMID: 22296075]
10. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — №5. — P. 421–432. [PMID: 22296076]
11. Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J. et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 101. — №6. — P. 1565–1573.e1–18. [PMID: 24630081]
12. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки. Курс на органосохранение: Информационный бюллетень. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. — 24 с.
13. Fauser B.C., Donnez J., Bouchard P. et al. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12. — №3. — P. e0173523. [PMID: 28267814]
14. Donnez J., Hudecek R., Donnez O. et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids // *Fertil. Steril.* — 2015. — Vol. 103. — №2. — P. 519.e3–527.e3. [PMID: 26477496]
15. Donnez J., Donnez O., Matule D. et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate // *Fertil. Steril.* — 2016. — Vol. 105. — №1. — P. 165.e4–173.e4. [PMID: 26477496]
16. Simon J.A., Catherino W., Segars J.H. et al. Ulipristal acetate for treatment of symptomatic uterine leiomyomas: A randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 131. — №3. — P. 431–439. [PMID: 29420395]
17. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management: From the present to the future // *Hum. Reprod. Update.* — 2016. — Vol. 22. — №6. — P. 665–686. [PMID: 27466209]
18. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. et al. FIGO classification system (PALM–COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2011. — Vol. 113. — №1. — P. 3–13. [PMID: 21345435]
19. Lethaby A., Puscasiu L., Vollenhoven B. Pre-operative medical therapy before surgery for uterine fibroids // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. 11. — Art. №CD000547. [PMID: 29139105]
20. Czuczwar P., Stepniak A., Milart P. et al. Comparison of the influence of three fibroid treatment options: supracervical hysterectomy, ulipristal acetate and uterine artery embolization on ovarian reserve: An observational study // *J. Ovarian Res.* — 2018. — Vol. 11. — №1. — P. 45. [PMID: 29859107]
21. Whitaker L.H., Murray A.A., Matthews R. et al. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium // *Hum. Reprod.* —

2017. — Vol. 32. — №3. — P. 531–543. [PMID: 28130434]
22. Lira-Albarrán S., Durand M., Larrea-Schiavon M.F. et al. Ulipristal acetate administration at mid-cycle changes gene expression profiling of endometrial biopsies taken during the receptive period of the human menstrual cycle // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2017. — Vol. 447. — P. 1–11. [PMID: 28219738]
23. Shortrede J.E., Montt-Guevara M.M., Pennacchio G. et al. Ulipristal acetate interferes with actin remodeling induced by 17-estradiol and progesterone in human endometrial stromal cells // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2018. — Vol. 9. — P. 350. [PMID: 30013514]
24. Bressler L.H., Bernardi L.A., Snyder M.A. et al. Treatment of endometriosis-related chronic pelvic pain with Ulipristal Acetate and associated endometrial changes // *HSOA J. Reprod. Med. Gynaecol. Obstet.* — 2017. [PMID: 30680372]
25. Liang B., Wu L., Xu H. et al. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: A comparison study in mice // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 16. — №1. — P. 32. [PMID: 29615065]
26. Shin S.J., Kim J., Lee S. et al. Ulipristal acetate induces cell cycle delay and remodeling of extracellular matrix // *Int. J. Mol. Med.* — 2018. — Vol. 42. — №4. — P. 1857–1864. [PMID: 30015921]
27. Dolmans M.M., Donnez J., Fellah L. Uterine fibroid management: Today and tomorrow // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2019. — Vol. 45. — №7. — P. 1222–1229. [PMID: 31141843]
28. Vesna H., Babic D. Total regression of bilateral ovarian endometriotic cysts under ulipristal acetate therapy during 3 months: A case report // *Gynaecol. Perinatol.* — 2015. — Vol. 24. — №1. — P. 67–70.
29. Kortekaas K.E., Pelikan H.M.P. Non-surgical intervention for retroperitoneal lymphogenic and pulmonary metastases of a benign leiomyoma: Treatment with ulipristal acetate // *BMJ Case Rep.* — 2018. — Vol. 2018. [PMID: 29298791]
30. Gracia M., Alcalà M., Ferreri J. et al. Ulipristal acetate improves clinical symptoms in women with adenomyosis and uterine myomas // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2018. — Vol. 25. — №7. — P. 1274–1280. [PMID: 29626678]
31. Fernandez H. Ulipristal acetate and SPRM: a new entity for the therapeutic strategy for symptomatic myomas // *Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* — 2018. — Vol. 46. — №10–11. — P. 671–672. [PMID: 30293948].

Научно-практическое издание

Тихомиров Александр Леонидович

**МИОМА МАТКИ: ГЛОБАЛИЗАЦИЯ
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПОДХОДА**

**Принципы патогенетической фармакотерапии миомы матки.
Обзор международного опыта**

Информационный бюллетень

Под редакцией **Радзинского** Виктора Евсеевича

Медицинский директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов

Заместители редакционного директора: Ольга Анатольевна Раевская,
Хильда Юрьевна Симоновская

Научный эксперт: Ольга Анатольевна Раевская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Надежда Васильева, Мария Кириченко

Ответственный редактор: Елена Матюхина

Старший дизайнер: Латип Латипов

Препресс-директор: Анастасия Пушкарь

Выпускающий редактор: Елена Давыдова

Вёрстка: Дмитрий Амплеев

Корректор: Елена Соседова

Художники: Елена Шibaева, Юлия Крестьянинова, Латип Латипов

Подписано в печать 26.11.2019. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 15 400 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

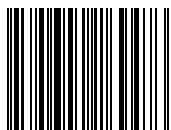
E-mail: info@praesens.ru, сайт: praesens.ru.

Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.

Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.

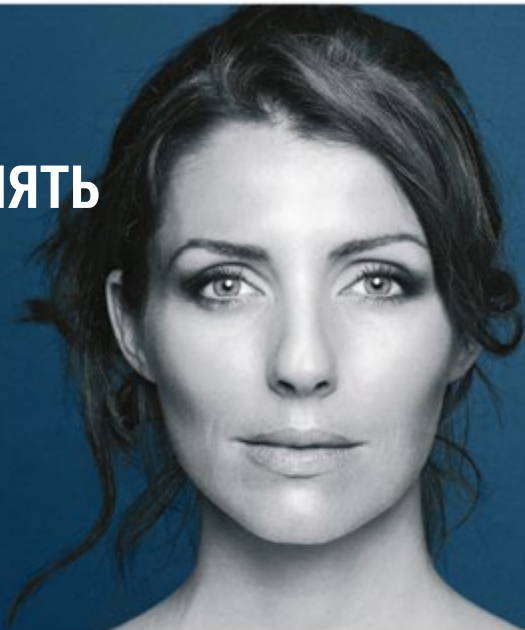
Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН». 603104, г. Нижний Новгород,
ул. Краснозвёздная, д. 7а, оф. 3.



9 785604 269473

ЭСМИЯ® ПРОДОЛЖАЕТ МЕНЯТЬ ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ



Эсмия® – первый селективный модулятор рецепторов прогестерона для терапии умеренных и тяжелых симптомов миомы матки:^{1,2,5}

- Для курсовой терапии у женщин, у которых не планируется проведение хирургического лечения
- Для одного курса предоперационной терапии
- Прямое действие на миому, подавляет клеточную пролиферацию и индуцирует апоптоз¹
- Значительное уменьшение размеров миомы^{1,3,4}
- Контроль кровотечений, коррекция анемии^{1,3,4}
- Хорошая переносимость³

 ГЕДЕОН РИХТЕР

ЭСМИЯ®
улипристала ацетат

**Более 765 000 женщин
получили лечение⁴**

Реклама

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эсмия®, 26.03.2019. // 2. Фармакотерапевтическая группа: рецепторов прогестерона модулятор. Первый селективный модулятор рецепторов прогестерона, зарегистрированный в России. // 3. Jacques Donnez et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. Долгосрочная медикаментозная терапия миомы матки улипристала ацетатом. Fertil Steril 2016; 105: 165–73. // 4. H. Fernandez. Ulipristal acetate and SPRM: a new entity for the therapeutic strategy for symptomatic myomas. Улипристала ацетат и СМПР: новая стратегия терапии симптомной миомы матки. Gynecol Obstet Hum Reprod 2018; 46: 671–2. Франция. // 5. Показания к применению: Один курс предоперационной терапии симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет. Курсовая терапия симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, у которых не планируется проведение хирургического лечения миомы матки. Длительность терапии не более 4 курсов.