

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ

© Н.В. Аганезова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,
Минздрава России, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 27.04.2016

Принята к печати: 30.05.2016

■ Миома матки является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний. Современная лекарственная терапия миомы матки позволяет уменьшить или нивелировать симптомы опухоли, в ряде случаев избежать оперативного лечения.

■ **Ключевые слова:** миома матки; лекарственная терапия.

MODERN POSSIBILITIES OF DRUG TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS

© N.V. Acanezova

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(3):79-83

Received: 27.04.2016

Accepted: 30.05.2016

■ Uterine fibroids is one of the most common gynecological diseases. Modern drug therapy of uterine fibroids can reduce or reverse the symptoms of a tumor, in some cases, to avoid surgery.

■ **Keywords:** uterine fibroids; drug therapy.

Миома матки диагностируется у 25–40 % женщин репродуктивного периода и составляет 25–30 % в структуре гинекологической заболеваемости [1]. Нередко миоматозные опухоли не сопровождаются какими-либо проявлениями или дискомфортом. Бессимптомное течение более характерно для небольшой одиночной или множественной миомы с межмышечным и субсерозным расположением. Большинство авторов считает, что для бессимптомной миомы матки адекватны выжидательная тактика и ежегодное динамическое наблюдение; специального лечения не требуется [2]. В то же время миомы матки могут приводить к появлению вариативных сочетаний симптомов, при этом доминантные проявления могут быть различны.

Одним из наиболее частых клинических проявлений миомы матки являются аномальные маточные кровотечения: обильные менструальные и/или межменструальные кровотечения из матки (острые и хронические); также ряд пациенток отмечает болезненные менструации. В классификации FIGO (2011) миома матки указана как возможная органи-

ческая причина аномальных маточных кровотечений; особое внимание уделяется наличию/отсутствию субмукозной локализации миоматозного узла [3]. При отсутствии терапии или ее неэффективности аномальные маточные кровотечения при миоме матки приводят к развитию анемического синдрома, по сути, постгеморрагического.

Миома матки может приводить к нарушению репродуктивной функции женщины, особенно в случае наличия подслизистых или глубоко проникающих интрамуральных опухолей [4]. К клиническим проявлениям миомы матки также относится компрессионный симптомокомплекс, включающий боли и дискомфорт в брюшной полости, метеоризм, боли в спине, болезненную дефекацию (дисхезию), болезненный половой акт (диспареунию) или неприятное чувство давления в малом тазу; миома матки может приводить в некоторых случаях к нарушению мочеиспускания, а также повышать риск инфекций мочевых путей. Любые клинические проявления миомы матки снижают качество жизни женщины [5].

По поводу симптомной миомы матки производится 30 % оперативных вмешательств в гинекологии [6]. В ряде случаев современная медикаментозная терапия миомы матки позволяет избежать операции. При этом необходимо четко понимать патогенетические и/или клинические точки приложения консервативного лечения миомы матки. Медикаментозное лечение миомы матки (ММ) направлено главным образом на контроль роста миоматозных узлов (возможно, уменьшение их размеров) и уменьшение частоты/объема маточных кровотечений. С целью медикаментозной терапии миомы матки используют комбинированные или прогестинные контрацептивы, внутриматочную систему с левоноргестрелом, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонисты прогестероновых рецепторов, селективные прогестерон-рецепторные модуляторы, а также негормональные методы. Основой всех методов гормонотерапии ММ являются попытки воспрепятствовать стимулирующему воздействию стероидных гормонов (эстрадиола и прогестерона) на опухолевые клетки. При наличии субмукозного узла миомы требуется его хирургическое удаление.

Два наиболее часто применяемых негормональных средства — это транексамовая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Транексамовая кислота (4–5 г в день в течение 3–5 дней) — эффективное и безопасное синтетическое антифибринолитическое средство, которое широко применяется в качестве терапии первой линии при аномальных маточных кровотечениях без органической причины или при кровотечениях, связанных с миомой матки [7]. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (200–400 мг ибупрофена 3–4 раз в день в течение 5 дней или до прекращения менструации) может уменьшить обильные маточные кровотечения (ОМК) и дисменорею у женщин без миомы матки [8]. Однако нет данных контролируемых исследований, показывающих преимущества НПВП для лечения ОКМ у женщин с миомой матки, хотя эти средства могут снизить боль, связанную с этими опухолями.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестинсодержащие контрацептивные средства могут уменьшить риск развития клинически значимой миомы матки. КОК могут снизить величину ОКМ или «мажущих» кровянистых выделений, связанных с этими опухолями, *не влияя на их размер* [9].

КОК уменьшают риск возникновения миомы матки (протективное действие): при длительном использовании (4–6 лет) на 17–20 % и на 50 % при использовании КОК в течение 7 лет и более [10].

Один из значимых неконтрацептивных аспектов применения КОК женщинами с миомой матки — протективное и лечебное действие этих препаратов в отношении гиперпластических процессов в эндометрии [11], которые нередко сочетаются с миомой матки. Комбинированные оральные контрацептивы могут эффективно уменьшить гиперплазию эндометрия, являясь лечебными средствами второй линии (после чистых прогестинов). Монофазные эстроген-гестагенные препараты в пролонгированном режиме эффективны при гистологически верифицированной гиперплазии эндометрия без атипии (лечебный курс не менее 6 упаковок). При этом предпочтение стоит отдавать препаратам с современным метаболически нейтральным гестагеном с наибольшей гестагенной активностью (гестаген, дезогестрел). Некоторое преимущество имеет гестаген, который вообще не стимулирует α - и β -эстрогеновые рецепторы, и даже (показано *in vitro*) может подавлять экспрессию эстрогеновых рецепторов в клетках-мишенях.

Доказано протективное действие КОК в отношении рака эндометрия, что особенно значимо для пациенток с миомой матки и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). У женщин с СПКЯ в 2,7 раза выше риск рака эндометрия [12]. При использовании КОК более 1 года риск развития рака эндометрия снижается на 50 %, защитный эффект сохраняется до 15–20 лет [11]. Если объединить протективные эффекты КОК в отношении возникновения миомы и гиперпластических процессов эндометрия, значение этого медикаментозного метода трудно переоценить. Таким образом, комбинированные контрацептивы (КК) используют для терапии маточных кровотечений, при этом возможна стабилизация роста миоматозных узлов, но не происходит уменьшения их размеров; показано протективное действие КК в отношении возникновения миомы матки.

Клинические исследования, в которых использовались прогестины для лечения миомы матки, показали противоречивые результаты, в то время как в ряде исследований с небольшим числом случаев авторы сообщили об уменьшении размеров миомы при использовании пероральных прогестинов [2]. В иссле-

довании Sangkomkamhanget и др. (2013) [13] сделано заключение, что пероральные прогестины не уменьшали размер миомы или связанные с ней симптомы. Однако прогестины могут уменьшить риск развития ОМК в случае сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия. Внутриматочная система с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ) является эффективным нехирургическим лечением ОМК и нерегулярных маточных кровотечений, связанных с миомой матки, при этом повышается уровень гемоглобина. В открытом мультицентровом не сравнительном исследовании III клинической фазы с участием 394 женщин в возрасте от 46 до 51 года введение ВМС-ЛНГ не оказало значимого влияния на размеры опухоли [14]. В настоящее время не представлено данных об уменьшении размеров миомы при использовании внутриматочной рилизинг-системы с левоноргестрелом. Таким образом, использование гестагенов у женщин с миомой матки дает значимый симптоматический эффект в отношении уменьшения ОМК и гиперплазии эндометрия (при сочетании миомы с данной патологией эндометрия), но не влияет на размеры миоматозных узлов.

Для лечения миомы матки у женщин в перименопаузе или в качестве предоперационной терапии в течение 3–4 месяцев используются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). В результате данной терапии достигается снижение связанных с опухолью кровотечений и анемии, уменьшение объема матки в целом и размеров опухоли. Все это оптимизирует проведение хирургического лечения и послеоперационную реабилитацию [15]. Использование аГнРГ в лечении миомы матки ограничено их побочными эффектами, связанными с развитием гипоестрогении, и не рекомендуется для долгосрочного применения; в настоящее время недостаточно данных о влиянии этого метода на фертильность женщины после операции. Кроме того, благоприятные лечебные эффекты аГнРГ исчезают вскоре после окончания лечения.

Применение антигестагенов для лечения миомы матки основано на данных о фармакологической блокаде этими препаратами прогестероновых рецепторов (в клетках миомы выявлено их повышенное количество), подавлении транскрипции прогестероновых рецепторов и реализации в результате этого антипрогестероновых эффектов. Результат влияния мифепристона на объем миомы мат-

ки остается неясным, поскольку на этот счет получены противоречивые результаты. В ряде исследований показано, что применение 2,5 мг, 5 мг или 10 мг (а также 25 мг и 50 мг в день) мифепристона в день в течение 3–6 месяцев приводило к умеренному снижению размера опухоли, улучшению симптомов и качества жизни. В то же время в других наблюдениях выявлено, что мифепристон может уменьшить ОМК (по сравнению с плацебо), хотя это лечение не оказывало никакого эффекта на объем миомы матки [15]. Существенным недостатком лечения миомы матки с применением мифепристона является увеличение частоты гистологических нарушений в эндометрии по сравнению с плацебо, включая гиперплазию эндометрия к концу курса терапии. Кроме того, наличие гиперплазии эндометрия, нередко сочетающейся с миомой матки, является противопоказанием для использования мифепристона в любой дозе; данная терапия также не применяется при наличии субмукозного узла миомы и при размерах матки более 12 недель.

Инновационным методом лекарственного лечения миомы матки является терапия селективным модулятором прогестероновых рецепторов (СМПР) улипристалом ацетатом (Эсмия). Эсмия обладает уникальным целенаправленным механизмом действия. Улипристала ацетат оказывает только частичный супрессивный эффект на концентрацию фолликулостимулирующего гормона, следовательно, развитие фолликулов полностью не прекращается. Это указывает на гипофизарный эффект с отрицательным и частичным модулированием секреции гонадотропина, что приводит к развитию некоторых незрелых фолликулов, но без их полного созревания и наступления овуляции. Как следствие, концентрации эстрадиола в целом остаются на уровне средней фолликулярной фазы, и у пациенток, получающих препарат Эсмия, обычно не возникают симптомы гипоестрогении. Овуляция подавляется у большинства пациенток, так как Эсмия предотвращает предовуляционный всплеск лютеонизирующего гормона.

Эсмия оказывает прямой эффект на эндометрий, вызывая быстрое уменьшение и нередко полную остановку маточного кровотечения. За счет селективного целенаправленного механизма действия — модуляции прогестероновых рецепторов — Эсмия оказывает прямое антипролиферативное и апоптотическое действие на миому матки, приводя к уменьшению мио-

матозных узлов. В рандомизированных контролируемых исследованиях проводимое лечение улипристалом (5 или 10 мг/в день в течение 13 недель) у женщин с симптоматической миомой матки эффективно снижало ОМК и размер миомы матки по сравнению с плацебо. Частота аменореи, которая наступала в ранние сроки от начала лечения, была выше у женщин на фоне улипристалы. Эффективность обеих суточных доз улипристалы ацетата (5 мг и 10 мг) в отношении ОМК была сходной с таковой аГНРГ при ежемесячном использовании [16]. Побочные эффекты включали доброкачественные изменения в эндометрии, которые исчезли в течение 6 месяцев после прекращения лечения. Улипристал превосходил плацебо в качестве предоперационного лечения миомы матки, способствовал уменьшению размера опухоли и кровотечения без побочных эффектов, характерных для аГНРГ. Получены данные, что повторные 3-месячные курсы лечения улипристалом приводят к контролю над кровотечениями и к уменьшению размеров симптоматической миомы матки до 70 % [17]. Влияние СПРМ на размер опухоли может сохраниться в течение более длительного промежутка времени после прекращения лечения по сравнению с терапией аГНРГ.

Заключение

Миома матки — наиболее распространенная доброкачественная опухоль женских половых путей. Варианты лечения для симптомных миом включают фармакологические методы. В настоящее время доступны широкие возможности лекарственной терапии миомы матки, некоторые из которых требуют дальнейшей оценки. Тем не менее женщины с миомой матки могут сохранить матку и фертильность. Выбор метода лечения является персонализированным: зависит от размера опухоли, симптомов и их тяжести, необходимости сохранения последующей фертильности, оценки эффективности и потребности в повторных вмешательствах.

Литература

1. Yoshino O, et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod*. 2010 Oct;25(10):2475-9. doi: 10.1093/humrep/deq222.
2. P  z-López FR, et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*. 2014;79:106-116. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.06.002.
3. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding: Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Ian S. Fraser, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):1-2. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.01.001.
4. Kroon B, et al. Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group. Fibroids in infertility – consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51:289-95. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01300.x.
5. Downes E, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Sep;152(1):96-102. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.012.
6. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005;308:1589-92. doi: 10.1126/science.1112063.
7. Eder S, et al. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. *Women's Health (Lond, Engl)*. 2013;9:397-403. doi: 10.2217/whe.13.28.
8. Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:529-37. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01361.x.
9. Hoellen F, Griesinger G, Bohlmann MK. Therapeutic drugs in the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2079-85. doi: 10.1517/14656566.2013.825607.
10. Chiaffarino F, et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Aug;106(8):857-60. doi: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08409.x.
11. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Sep 23;17(4):R263-71. doi: 10.1677/ERC-10-0076.
12. Fauser BC, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility*. 2012;97:28-38. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
13. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogen or progestogen-releasing intra-uterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD008994.
14. Depypere HT, et al. A 60-month non-comparative study on bleeding profiles with the levonorgestrel intrauterine system from the late transition period to estrogen supplemented menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;153:176-80. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.08.017.

15. Moroni R, et al. Pharmacological treatment of uterine fibroids. *Ann Med Health Sci Res.* 2014 Sep;4 (Suppl 3): S185-92. doi: 10.4103/2141-9248.141955.
16. Donnez J, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366:421-32. doi: 10.1056/NEJMoa1103180.
17. Donnez J, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014;101:1565-73. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.

■ Адреса авторов для переписки

Наталия Владимировна Аганезова — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России», Санкт-Петербург. E-mail: aganezova@mail.ru.

Natalia V. Aganezova — MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg. E-mail: aganezova@mail.ru