

© Н.И. Тапильская,
С.Н. Гайдуков

Государственная педиатрическая
медицинская академия: кафедра
акушерства и гинекологии,
Санкт-Петербург

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МИФЕПРИСТОН У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

■ Авторами дана оценка клинической эффективности препарата мифепристон в лечении миомы матки. Мифепристон представляет собой стероидное соединение и является антигестагеном. По клинической эффективности препарат не уступает антагонистам гонадотропинов, широко применяемым в лечении миомы матки. Благодаря минимальным побочным эффектам мифепристон имеет высокий уровень комплаентности.

■ **Ключевые слова:** миома матки; антигестаген; мифепристон; клиническая эффективность

Миома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль у женщин репродуктивного возраста. Как известно, основным методом лечения миомы матки остается хирургическое вмешательство. Развитие современных технологий привело к тому, что у 8–9 из 10 женщин проводятся радикальные операции на матке [7]. Органосохраняющее лечение больных с миомой матки является актуальной задачей гинекологии. В связи с достигнутым прогрессом в молекулярной биологии, иммунологии, биотехнологиях появились новые возможности для изучения болезней на молекулярно-генетическом уровне [5]. На сегодняшний день известно существование трех каналов, по которым в клетку поступают сигналы, обуславливающие клеточное деление. Так, в активацию одного из пролиферативных путей вовлечены цитокины, в частности интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухолей (ФНО) и др.; второй пролиферативный путь предполагает участие ростовых факторов; и третий, альтернативный путь стимуляции клеточного деления, реализуется через гормон-зависимые каналы. Для всех гиперпластических процессов характерно сильнейшее влияние стероидных гормонов. Таким образом, блокаду пролиферативной активности клеток необходимо проводить на уровне мембран, цитоплазмы и ядра. При этом в качестве внеклеточных способов коррекции рассматривается блокада лиганд-рецепторных взаимодействий [4].

Сегодня в арсенале фармакологических средств, применяемых для лечения миомы матки, появился препарат мифепристон — антипрогестин, который находит в настоящее время самое широкое применение для медикаментозного прерывания беременности [1, 10]. Одно из центральных мест, в проблеме использования медикаментозного лечения больных с миомой матки, занимает вопрос о том, может ли назначение современных лекарственных препаратов, оказывающих антагонистические эффекты по отношению к гонадотропным и/или половым стероидным гормонам, вызывать торможение роста опухоли; тем самым служить альтернативой хирургическому лечению.

Целью работы явилось изучение клинической эффективности препарата мифепристон у больных с миомой матки, а также оценка уровня продукции ряда провоспалительных цитокинов до и после лечения препаратом у данной категории больных.

Материалы и методы

В обследование были включены 20 пациенток в возрасте от 32 до 45 лет с миомой матки, соответствующей по величине 6–10-недельной беременности с интерстициальной и субсерозной локализацией миоматозных узлов. Период наблюдения с момента постановки диагноза миомы матки у обследованных женщин от 1 до 5 лет. В процессе рутинного обследования, наряду с бимануальным исследованием, использовалось ультразвуковое сканиро-

вание (трансабдоминальное и трансвагинальное), позволяющее оценить исходные размеры матки, величину, расположение и структуру миоматозных узлов. Ультразвуковое исследование проводилось аппаратом фирмы Siemens Sonolain Stenno с помощью микроконвексного трансвагинального датчика 7,0 МГц. Для определения объема матки и узлов опухоли использовалась формула G.V. Nealy V (см³) = $\pi \times A \times B \times C$ [3]. С целью исключения патологии эндометрия в ряде клинических наблюдений до лечения производили гистероскопию, лечебно-диагностическое выскабливание матки, с последующим гистологическим исследованием полученного материала. После проведенного курса лечения мифепристоном изучали особенности восстановления менструального цикла, его характер, оценивали общее состояние и самочувствие пациентки, динамику клинических симптомов миомы матки, ее объем.

Нами использовалась следующая методика применения мифепристана: препарат назначался с 1-го дня менструального цикла ежедневно, непрерывно в дозе 50 мг. Курс приема препарата от 3 до 6 месяцев. Среди обследованных женщин — 12 принимали препарат в течение 3 месяцев, 8 пациенток — 6 месяцев.

Результаты исследования

После первого месяца лечения у всех пациенток наступала псевдоменопауза и после окончания лечения менструальная функция восстанавливалась через 3–6 недель. В таблице представлены данные об уменьшении объема опухоли под влиянием проводимой терапии.

Так, у 17 (85 %) пациенток обследуемой группы через 3 месяца от начала лечения объем матки уменьшился на 1/2 объема первоначальной величины; у 8 пациенток, продолжавших прием препарата в течение 6 месяцев — на 2/3 объема, по сравнению с исходными данными. Последующее ультразвуковое исследование было выполнено 9 пациенткам через 6 месяцев после отмены препарата и 8-ми — через 3 месяца.

У 3 пациенток (15,0 %) был получен недостаточно выраженный эффект. Отсутствие эффекта от лечения у пациенток в репродуктивном возрасте (32, 36 и 38 лет) послужило ос-

нованием для оперативного лечения. Учитывая стремление пациенток сохранить репродуктивную функцию, им была выполнена консервативная миомэктомия лапароскопическим доступом. У 32-летней пациентки на фоне лечения имело место увеличение объема единственного субсерозного миоматозного узла. Гистологическое исследование удаленной опухоли продемонстрировало явления отека, дегенеративных изменений ткани опухоли. У 2 других пациенток подтверждены пролиферативные изменения в удаленных опухолевых узлах.

По данным ультразвукового исследования толщина эндометрия после лечения мифепристоном в течение 3 месяцев колебалась в пределах 0,3–0,6 см. А к шестому месяцу у 80 % пациенток толщина эндометрия находилась в диапазоне 0,7–0,9 см, а у 20 % — не превышала 0,7 см.

Была изучена частота развития побочных реакций при лечебном воздействии мифепристана у пациенток с миомой матки в течение 6-месячного приема. Среди побочных эффектов только в 10 % случаев отмечены «приливы», других осложнений как прибавка массы тела, отеки, тошнота, головная боль, кровотечения «прорыва», которые часто встречаются при использовании агонистов гонадолиберина и других средств лечения миомы матки, нами не установлено. Следует указать на хорошую переносимость препарата.

После отмены мифепристана результаты лечения изучены у 10 пациенток. Ни в одном случае не наблюдалось возобновления роста миоматозных узлов. Остальные 7 пациенток находятся в процессе наблюдения.

С помощью иммуноферментного анализа нами были изучены уровень продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1 β , ИЛ-8) и фактора некроза опухоли (ФНО- α) мононуклеарами периферической крови до и после лечения мифепристоном в дозе 50 мг в течение 3 месяцев. В нашем исследовании уровень спонтанной продукции ИЛ-1 β не отличался от показателей, полученных у здоровых женщин, и не изменялся после лечения. Уровень спонтанной продукции интерлейкина-8 у пациенток с миомой матки не отличался от показателей здоровых женщин. Однако он оказался повышенным после лечения мифепристоном 645 ± 47 пг/мл, против 45 ± 15 пг/мл в контроле. Уровень продукции

Изменения размеров матки у пациенток с миомой под влиянием мифепристана

Число пациенток	Сроки обследования, мес.	Объем матки, в % к исходному
17	3	48,1 \pm 4,8
3	3	88,3 \pm 2,3
8	6	33,3 \pm 6,2

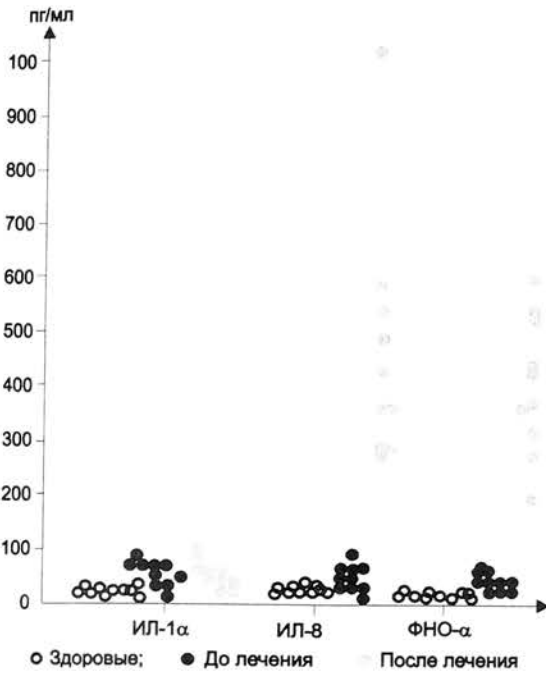


Рис. 1. Уровень содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови до и после лечения препаратом мифепристоном в дозе 50 мг в течение 3-х месяцев

ФНО- α мононуклеарами периферической крови после лечения составил 263 ± 45 пг/мл, против 50 ± 10 пг/мл в контроле (рис. 1).

Обсуждение полученных результатов

Как показали полученные данные, использование мифепристона приводит к торможению и существенному регрессу опухоли. Причем уменьшение объема опухоли было более выражено, по сравнению с другими видами гормонального

воздействия, при миоме у женщин репродуктивного возраста. Прежде всего, это относится к достаточно широко применяемым при миоме матки норэтистерону, даназолу и гестринону [2, 3, 11]. Этот эффект мифепристона наиболее заметен при длительном (6 месяцев) применении данного препарата. Следует отметить также отсутствие влияния мифепристона на эндометрий, который у обследованных женщин соответствовал ранней стадии фазы пролиферации [9].

В ряде исследований, посвященных изучению механизма действия антипрогестинов в случае индуцированного аборта, показано, что их активность опосредуется провоспалительными цитокинами, в частности, ИЛ-1 и ИЛ-8 [6]. При изучении содержания интерлейкина-8 и фактора некроза опухолей в сыворотке крови пациенток, определяемых после лечения, мы получили достоверное увеличение содержания ИЛ-8 и ФНО- α по сравнению с показателями, полученными до лечения, и показателями, определяемыми у здоровых женщин, причем уровень ИЛ-8 и уровень ФНО- α в сыворотке здоровых доноров практически не определяется (рис. 2).

Цитокиновый путь регуляции клеточной пролиферации связан с фактором некроза опухолей. В больших концентрациях этот цитокин активирует проапоптотические рецептор-опосредованные сигналы, а в малых концентрациях действует как фактор пролиферации. Ни один из цитокинов не имеет столь многообразных механизмов активации транскрипции генов. Противоопухолевое действие ФНО выражается в прямой и непрямо цитотоксичности, характеризующейся активацией иммунного ответа «хозяина» и ухудшением капиллярной микроциркуляции опухолевой ткани, блокированием ангиогенеза в опухоли [4, 12]. По-видимому, усиление продукции ФНО является одним из механизмов действия мифепристона.

Таким образом, мифепристон является препаратом, демонстрирующим высокую эффективность в лечении пациенток с миомой матки, имеющим высокий уровень комплаентности.

Литература

1. Абашии В.Г., Кузнецова Т.В., Петросян А.С. и др. Прерывание беременности в I триместре препаратом мифегин // Акуш. и гин. — 2000. — № 6. — С. 40–41.
2. Вихляева Е.М. Миома матки // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: МИА, 1997. — С. 424–486.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. — М.: МедПресс-информ, 2004.
4. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. — М.: Изд-во Димитрийд График Групп, 2005.
5. Пальцев М.А. Современные подходы к изучению патогенеза болезней // Вестник РАМН — 1999. — № 9. — С. 22–25.

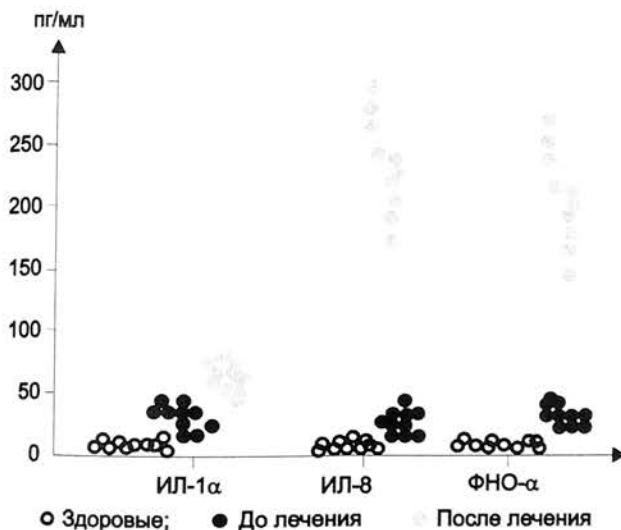


Рис. 2. Уровень спонтанной продукции провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, определяемый до и после лечения мифепристоном в дозе 50 мг в течение 3-х месяцев

6. *Петросян А.С., Русакова Н.С., Макацария А.Д.* Применение мифепристона в акушерско-гинекологической практике // Акуш. и гин. – 2000. – № 1. – С. 20–25.
7. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000.
8. *Сидорова И.С.* Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). – М.: МИА, 2002.
9. *Струков А.В., Левитас С.Г.* Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – М., 1992.
10. *Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н.* Опыт проведения медикаментозного прерывания беременности препаратом «Мифегин» // Мать, ребенок, семья: современные проблемы. Сб. мат. науч.-практ. конф. – СПб., 2001. – С. 72.
11. *Coutinho E., Boulanger G., Concalves M.* Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, an antiestrogen, antiprogesteroe // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 155. – N 4. – P. 761–767.
12. *Lasek W., Feleszko W., Golab J., Storlosa T.* Antitumor effects of the combination immunotherapy with interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha in mice // Cancer Immunol Immunothe. – 1997. – Vol. 45. – P. 100–8.

THE CLINICAL EFFICIENCY OF MIPHEPRISTON USING IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROID

Tapilskaya N.I., Gaydukov S.N.

■ **Summary:** The authors have given the estimation of clinical efficiency of Mifepriston in the treatment of uterine fibroid. Mifepriston is steroid compounds and antigestagen. Its clinical efficiency is comparable with gonadotropine-antagonists, widely used in in the treatment of uterine fibroid. Mifepriston has a high level of compliance due to its minimal adverse effects

■ **Key words:** uterine fibroid; antigestagen; Mifepriston; clinical efficiency