

Новые возможности патогенетической терапии миомы матки

А.Л.Тихомиров

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Резюме

В статье приведены результаты изучения эффективности применения селективного модулятора прогестероновых рецепторов – препарата Эсмия (улипристала ацетат) в лечении миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, улипристала ацетат.

Uterine fibroid – new possibilities of nosotropic therapy

AL.Tikhomirov

Summary

In this article are given the results of studies SMRP: ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids, ulipristal acetate (Esmia).

Key words: uterine myoma (fibroid), selective progesterone-receptor modulator (SMRP), ulipristal acetate.

Сведения об авторе

Тихомиров Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И.Евдокимова.
E-mail: tikbomiroval@yandex.ru

Актуальность проблемы

Миома матки (ММ) – моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия; клинически встречается у 20–40% женщин репродуктивного возраста, а по данным аутопсийных исследований с использованием гистопографических срезов, у 70% [1–3].

Наиболее распространенными симптомами ММ являются менометроррагии и вторичная железодефицитная анемия (ЖДА) [1, 4–7]. Другие симптомы, включающие тазовые боли, дисменорею, компрессионные нарушения, дополнительно снижают качество жизни и фертильность [1, 8–11].

ММ является самой распространенной причиной гистерэктомий [1, 2]. В настоящее время пациентки предпочитают избежать удаления матки и сохранить фертильность и женственность, с которой они ассоциируют данный орган [1, 11].

Хирургическое органосохраняющее лечение больных ММ проводится путем консервативных миомэктомий лапаротомными, лапароскопическими, гистероскопическими, трансвагинальными методами, а также с использованием эмболизации маточных артерий и других регрессионных вмешательств, проводимых под радиологическим контролем [1, 11, 12].

Медикаментозное лечение ММ также применимо, но имеет ряд ограничений. **Терапия агонистами гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ)**, наиболее часто применяемая для коррекции ЖДА перед эндоскопическими консервативными миомэктомиями или в перименопаузе при небольших ММ, часто является причиной горячих приливов, а при продолжительном использовании способствует снижению минеральной плотности костей и депрессиям [1]. Терапия аГнРГ у молодых женщин приводит к достаточно быстрому возобновлению роста ММ по окончании курса лечения [13–17].

С другой стороны, использование производных натурального прогестерона способствует пролиферации в ММ [1, 14, 20, 21]. Синтетические прогестины провоцируют частые нерегулярные кровотечения, а внутриматочные левоноргестрелсодержащие системы чаще экспульсируются у больших ММ, и данные в отношении уменьшения размеров миоматозных узлов противоречивы [22].

Анализ накопленных знаний

В последнее десятилетие доказанная **роль прогестерона в стимулировании роста ММ** [1] вызвала интерес к изучению возможности лечения этого заболевания с использованием антигестагенов (мифепристон, телалпристон, азоприснил) и селективных модуляторов рецепторов

прогестерона (СМРП; улипристала ацетат – УПА) [23–26]. Хорошо известным в России представителем данной группы препаратов является мифепристон. В 1980 г. исследования компании Roussel Uclaf привели к созданию 1-го антигестагена RU-486, который впоследствии получил международное непатентованное наименование «мифепристон» [1].

Конкурирование с эндогенным гормоном на уровне клеток-мишеней вызывает «неэффективную» конформацию рецепторов и предотвращает таким образом их связывание с прогестероном. Со времен открытия антипрогестина (АП) мифепристона были синтезированы сотни аналогичных составов, которые можно объединить в большое семейство лигандов рецепторов прогестерона (РП). Однако мифепристон применяется для прерывания беременности и в таком качестве имеется в продаже во многих странах. Негативный имидж мифепристона, связанный с абортными, очевидно, ограничил вовлечение крупных фармацевтических компаний в исследования АП и СМРП. Действительно, изначально мифепристон был создан для медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках. В последующем была показана его эффективность в отношении ММ (прогестерон является сильным индуктором роста ММ). В частности, нами было установлено, что ММ, как правило, развивается при овуляторном менструальном цикле, это было доказано целым рядом исследований функциональных тестов гормональной активности яичников, исследованием половых гормонов в крови и гистологическими данными при резекциях яичников во время операций по поводу ММ, свидетельствующими о регистрации в них желтых тел и множественных белых тел.

На клеточном уровне прогестерон вызывает рост клеток лейомиомы, на что указывает увеличение экспрессии маркеров пролиферации в миоме во время лютеальной фазы. Наши иммуногистохимические исследования свидетельствуют о том, что 90% клеток пролиферирующих ММ, содержат активные РП, являющегося стимулятором эпидермального фактора роста (EGF) и антиапоптотического протоонкогена (BCL-2), в результате чего прогестерон способствует росту ММ [1].

Таким образом, совершенно очевидно, что **блокаторы РП способны оказывать угнетающее влияние на рост миоматозных узлов и приводить к их регрессии.**

Семейство лигандов РП включает как их чистые агонисты, например сам прогестерон или прогестины, так и, с другой стороны биологического спектра, чистые антагонисты РП (АП).

СМРП обладают смешанными агонистическими-антагонистическими свойствами. СМРП оказывают прямое анти-

пролиферативное действие и индуцируют апоптоз в миоматозных узлах. Эти свойства оправдывают их применение при лечении ММ.

Современные подходы к классификации

До сих пор существуют расхождения во взглядах на классификацию лигандов РП. Некоторые авторы разделяют антигестагены и СМРП, в то время как другие относят антагонисты и агонисты к семейству СМРП. Основной предпосылкой для создания новой терминологии СМРП, чтобы отличать их от классических АП, которые обладают способностью прерывать беременность часто в очень низких дозах, послужило то обстоятельство, что СМРП ввиду присутствия им агонистического действия относительно прогестерона не оказывают воздействия на прерывание беременности. Большинство АП и СМРП, разработанные для клинического применения, на сегодняшний день представляют собой составы стероидного происхождения.

Действия прогестерона, а также АП и СМРП, в тканях-мишенях опосредованы в основном РП, которые принадлежат к семейству ядерных. РП являются факторами транскрипции, активируемыми лигандами, и имеют аналогичную общую структуру. РП существуют в виде двух отдельных изоформ (А и В), экспрессируемых одним и тем же геном с двумя разными местами начала транскрипции [1].

Структурная конфигурация РП-А и РП-В различается только тем, что РП-В содержат N-терминальный фрагмент из 164 аминокислот, который отсутствует в РП-А. Две изоформы РП обладают аналогичным действием относительно связывания стероидных гормонов и ДНК, но имеют разные функции в зависимости от типа клеток и наличия активатора экспрессии гена-мишени. В целом РП-В является значительно более сильным активатором транскрипции, чем РП-А. При определенных условиях РП-А является неактивным в качестве фактора транскрипции, но может действовать как лигандозависимый трансдоминантный репрессор других стероидных рецепторов, включая РП-В, рецепторы эстрогена, рецепторы андрогена, рецепторы минералокортикоидов и рецепторы глюкокортикоидов. РП-А может действовать как данный репрессор в ответ на связывание с агонистами или антагонистами прогестерона.

В моделях генного нокаута было показано, что изоформы РП могут играть разные роли в зависимости от ткани. Селективная абляция РП-А приводит к усилению пролиферативного действия в эндометрии, опосредованного РП-В. Поэтому РП-В увеличивают, в то время как РП-А уменьшают, восприимчивость эстрадиола в матке. Прицельный эффект этих составов на эндометрий может зависеть от соотношения РП-А и РП-В.

Новые возможности терапии

Клинические данные показывают, что терапия ММ СМРП в отличие от использования аГнРГ не сопровождается гипоэстрогенизмом и потерей костной массы.

Новый СМРП компании «Гедеон Рихтер» Эсмия (УПА) действует на прогестероновые рецепторы в миометрии, миоматозных узлах, эндометрии и подавляет овуляцию без значимого эффекта на уровень эстрогенов и антиглюкокортикоидную активность [27, 28].

В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях по применению УПА в дозах 5 и 10 мг 1 раз в сутки перорально доказана его эффективность в контроле маточных кровотечений, приводящих к вторичной ЖДА.

Более чем у 90% больных ММ, пролеченных в течение 3 мес УПА, как в дозе 5 мг/сут, так и 10 мг/сут, клинически отмечено выраженное снижение маточных кровотечений. При этом у 75% пациенток отмечена аменорея. УПА вызывал аменорею быстрее, чем аГнРГ, способствуя значительно более выраженному повышению уровня гемоглобина и железа, что особенно важно при подготовке к хирургическому лечению этого контингента больных [29].

УПА оказывал более пролонгированный эффект в отношении уменьшения размеров ММ после отмены 3-месячного курса терапии в сравнении с достаточно быстрым

возобновлением роста миоматозных узлов после окончания применения аГнРГ [30, 31].

Не менее важным, по результатам проведенных сравнительных исследований, явилось и то, что УПА вызывал существенно меньшее количество побочных реакций (горячие приливы, маркеры резорбции костной ткани, депрессии) в сравнении с аГнРГ, в связи с менее выраженной супрессией уровня эстрадиола [32]. Концентрация эстрадиола при терапии УПА поддерживается на уровне средней фолликулярной фазы.

Прогестерон оказывает протективный эффект в отношении эстрогениндуцированной пролиферации эндометрия. Поэтому всегда стоял вопрос о более или менее продолжительном использовании антигестагенов в отношении риска развития гиперплазии эндометрия. Даже в рекомендациях по их использованию ранее позиционировалось использование антипрогестероновых препаратов только у молодых больных ММ, но не в перименопаузе, когда и так возрастает риск гиперпластических процессов эндометрия на фоне ановуляции. Однако в исследованиях применения СМРП в лечении больных ММ было убедительно показано, что изменения эндометрия являются полностью доброкачественными и обратимыми в течение 6 мес после окончания курса терапии [32, 33]. Эти изменения в эндометрии отнесены к новой морфологической категории – РАЕС (*SPRM-associated endometrial changes – изменения эндометрия, ассоциированные с использованием модуляторов прогестероновых рецепторов*) и авторизованы European Medicine Agency (Европейским медицинским агентством), так же как и УПА, в целом для лечения больных ММ.

Действительно, СМРП Эсмия является многообещающим в оказании прямого воздействия на ММ. In vitro уже доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибринолитическое действие УПА на миоматозные узлы. In vitro продемонстрирована способность Эсмии снижать в ММ экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, аденомедулина и их рецепторов, повышать деградацию экстрацеллюлярного матрикса путем увеличения матриксных металлопротеиназ, уменьшения их тканевых ингибиторов, а также коллагена [34, 35]. В результате последних иммуногистохимических исследований уровня апоптоза в ММ, оперированных после 3-месячного применения Эсмии по 5 мг/сут в сравнении с 3 предоперационными инъекциями аГнРГ по 3,75 мг 1 раз в 28 дней и в сравнении с безадыювантными операциями, индекс апоптоза в группе Эсмии составил 158,9 в сравнении с 27,5 в группе аГнРГ и 2,0 в безадыювантной контрольной группе. Эти морфологические проапоптотические эффекты Эсмии вносят существенный вклад в положительное клиническое действие на ММ [36].

К сожалению, рейтинг гистерэктомий в лечении больных ММ продолжает оставаться очень высоким, что и определяет значимость дальнейших разработок эффективных методов терапии и профилактики этого распространенного заболевания. **Дифференцированный подход к органосохраняющему лечению ММ**, в том числе с использованием препарата Эсмия – современного СМРП, является важным шагом в этом направлении.

Рекомендованной пероральной дозой препарата Эсмия при лечении больных ММ является 1 таблетка (5 мг) 1 раз в сутки. Лечение следует начинать в течение 1-й недели менструального цикла и продолжать 3 мес. Пациентки должны быть проинформированы, что лечение препаратом Эсмия приводит к заметному уменьшению менометроррагий уже в течение 1-х 10 дней терапии и может вызывать аменорею. Если патологическое маточное кровотечение продолжается, то больной следует обратиться к врачу, назначившему лечение. Возобновление нормальных менструаций происходит, как правило, в течение 1 мес после завершения курса терапии препаратом Эсмия.

Заключение

Следует подчеркнуть, что в настоящее время препарат Эсмия (5 мг/сут, продолжительность терапии – 3 мес) рекомендован в Европейском Союзе для предоперационного

лечения умеренных и выраженных симптомов у больных ММ. Однако есть надежда, что при дальнейших исследованиях этого препарата с использованием дифференцированного подхода к выбору метода лечения больных ММ Эсмия может занять и самостоятельную терапевтическую нишу, как это было с эмболизацией маточных артерий, которая до 1994 г. использовалась лишь в качестве антианемической подготовки больных ММ к хирургическому лечению.

Таким образом, УПА является СМРП, ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз в узлах ММ. Препарат также модулирует экспрессию факторов роста сосудистого эндотелия и гормональных рецепторов, модулирует распад экстрацеллюлярного матрикса в миоматозных узлах. Терапия препаратом Эсмия позволяет целенаправленно воздействовать на ключевые звенья патогенеза ММ.

Литература

1. Тихомиров АЛ. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Монография, М., 2013.
2. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 293–307.
3. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005; 26: 423–38.
4. Donnez J, Tatarcbuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *TV Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
5. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristal acetate versus leuproliide acetate for uterine fibroids. *TV Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
6. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Patbol* 2008; 21: 591–8.
7. Home FM, Blitbe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 567–80.
8. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 734–9.
9. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 977–82.
10. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry: Estrogen and Estrogen/Progestin Drug: Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Recommendations for Clinical Evaluation*. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2013. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
11. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3582–9.
12. Williams ARW, Bergeron C, Chabbert-Buffet N et al. Progesterone receptor modulator associated endometrial changes: a pilot histological dose escalation study of ulipristal acetate. *Facts, Views and Vision in ObGyn. EBCOG. Sci J Flemish Soc Obstet Gynecol* 2010; (abstr 163): 99.
13. Kelly RW, King AE, Critchley HOD. Inflammatory mediators and endometrial function – focus on the perivascular cell. *Reprod Immunol* 2002; 57: 81–93.
14. Baird DT, Brown A, Critchley HOD et al. Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium. *Hum Reprod* 2003; 18: 61–8.
15. Williams ARW, Critchley HOD, Osei J et al. The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine

tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata. *Hum Reprod* 2007; 22: 1696–704.

16. Hodgen GD, van Uem JF, Cbillik CF et al. Non-competitive anti-oestrogenic activity of progesterone antagonists in primate models. *Hum Reprod* 1994; 9 (Suppl. 1): 77–81.

17. Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann UU et al. Antiproliferative effects of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators on the endometrium. *Steroids* 2000; 65: 741–51.

18. Brenner RM, Slayden OD, Nath A et al. Intrauterine administration of CDB-2914 (ulipristal) suppresses the endometrium of rhesus macaques. *Contraception* 2010; 81: 336–42.

19. Croxatto HB, Kovacs L, Massai R et al. Effects of long-term low-dose mifepristone on reproductive function in women. *Hum Reprod* 1998; 13: 793–8.

20. Lakba F, Ho PC, Van der Spuy ZM et al. A novel estrogen-free oral contraceptive pill for women: multicentre, double-blind, randomized controlled trial of mifepristone and progestogen-only pill (levonorgestrel). *Hum Reprod* 2007; 22: 2428–36.

21. Fiscella J, Bonfiglio T, Winters P et al. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone. *Hum Patbol* 2011; 42: 947–53.

22. Heikinbeimo O, Vani S, Carpen O et al. Intrauterine release of progesterone antagonist ZK230211 is feasible and results in novel endometrial effects: a pilot study. *Hum Reprod* 2007; 22: 2515–22.

23. Mutter GL, Olga B, Loffe R et al. Proellex effects on the endometrium. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24 (Suppl. 1): 75.

24. Loffe OB, Zaino RJ, Mutter GL. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod Patbol* 2009; 22: 450–9.

25. Slayden OD, Nayak NR, Burton KA et al. Progesterone antagonists increase androgen receptor expression in the rhesus macaque and human endometrium. *Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2668–79.

26. Heikinbeimo O, Hsiu JG, Gordon K et al. Endometrial effects of RU486 in primates – antiproliferative action despite signs of estrogen action and increased cyclin-B expression. *Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 59: 179–90.

27. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K et al. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 227–33.

28. Donnez J, Tatarcbuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.

29. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristal acetate versus leuproliide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.

30. Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summitt RL Jr, Scialli AR. GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 65–71.

31. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Patbol* 2008; 21: 591–8.

32. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med* 1998; 17: 873–90 (Erratum, *Stat Med* 1999; 18: 1293J).

33. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric statistical methods*. New York: John Wiley, 1973; p. 75–82.

34. Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N et al. Management of uterine fibroids: an update of the evidence. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 154: 1–122.

35. Hoffman R, Benz E, Shattil S et al. *Disorders of iron metabolism: iron deficiency and iron overload. Hematology: basic principles and practice*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2008; p. 453–68.

36. Spitz IM, Grunberg SM, Chabbert-Buffet N et al. Management of patients receiving long-term treatment with mifepristone. *Fertil Steril* 2005; 84: 1719–26.

————— * —————