

© А.А. Тихомиров, В.В. Казенашев, 2013

А.А. ТИХОМИРОВ, В.В. КАЗЕНАШЕВ

УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

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

Миома матки является самой распространенной причиной гистерэктомий, но современные пациентки предпочитают избежать удаления матки и сохранить фертильность и женственность, с которой они ассоциируют данный орган. В последнее десятилетие доказанная роль прогестерона в стимулировании роста лейомиомы матки вызвала интерес к изучению возможности лечения этого заболевания с использованием селективных модуляторов рецепторов прогестерона. Уменьшение размеров миомы матки вне зависимости от ее исходных размеров в результате проводимой терапии улипристала ацетатом сохраняются по крайней мере в течение 6 месяцев после окончания курса лечения. Менструальная кровопотеря сокращается с обильной со сгустками до умеренной и вплоть до аменореи. На данном этапе показанием к применению улипристала ацетата по 5 мг в сутки является предоперационная терапия умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста старше 18 лет с изученной продолжительностью лечения не более 3 месяцев. В этой обзорной статье приведены результаты изучения эффективности и безопасности применения улипристала ацетата в лечении миомы матки и освещены новые возможные перспективы использования улипристала ацетата в гинекологии.

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

A.L. TIKHOMIROV, V.V. KAZENASHEV

ULIPRISTAL ACETATE: NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF UTERINE LEIOMYOMA

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Uterine myoma is the most common cause of hysterectomy, but contemporary patients prefer to avoid removal of the womb and to preserve fertility and femininity that they associate this organ with. In recent decade, the proved role of progesterone in stimulating the growth of uterine leiomyoma has aroused interest in the study of a possibility for the treatment of this disease with selective progesterone receptor modulators. The decrease in the sizes of uterine myoma, regardless of its baseline dimensions, due to performed therapy with ulipristal acetate maintains for at least 6 months after completing a course of treatment. Menstrual blood loss reduces from profuse bleeding with clots to moderate one and to the point of amenorrhea. At this stage, the indication for the use of ulipristal acetate 5 mg daily is preoperative therapy for the moderate and severe symptoms of uterine myoma in adult reproductive-aged women above 18 years of age with the investigated treatment duration of not more 3 months. This review gives the results of studying the efficacy and safety of ulipristal acetate in the treatment of uterine myoma and describes new possible prospects for use of ulipristal acetate in gynecology.

Key words: uterine myoma, ulipristal acetate, selective progesterone receptor modulators.

Миома матки является одним из самых распространенных доброкачественных новообразований среди заболеваний женской половой сферы. По статистике, она занимает второе место среди гинекологических заболеваний (у 20–40% жен-

щин репродуктивного возраста). Миома матки является одной из основных причин аномальных маточных кровотечений, тазовой боли, железодефицитной анемии, учащенного мочеиспускания, диспареунии, бесплодия и осложнений беремен-

Сведения об авторах:

Тихомиров Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. Телефон: 8 (499) 178-28-31. E-mail: tikhomiroval@yandex.ru

Казенашев Виктор Викторович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. Телефон: 8 (495) 178-28-31. E-mail: vkzenashev@mail.ru

ности [1–3]. Проблема приобретает всю большую социальную значимость с учетом тенденции к позднему планированию беременности и омоложению контингента больных миомой.

В настоящее время в лечении лейомиомы матки применяют хирургические операции: гистерэктомию, миомэктомию, гистерорезектоскопическое удаление узлов; эмболизацию маточных артерий; абляцию фокусированным ультразвуком и гормонотерапию.

Гормональные препараты, применяемые при лечении миомы матки:

Прогестины — в качестве самостоятельного метода лечения миомы они неоднозначны в отношении стабилизации размеров миомы матки, эти препараты могут вызвать прорывные кровотечения [4, 5];

Агонисты гонадотропных-рилизинг гормонов (аГнРГ) — эти препараты не всегда адекватно применяются в качестве подготовки к хирургическому лечению. Применяя агонисты ГнРГ, удается приостановить рост миомы и добиться ее некоторого уменьшения при небольших размерах миоматозных узлов за счет создания искусственной менопаузы [6, 7]. Однако органосохраняющие операции становятся более затруднительными из-за потери псевдокапсулы и превращаются из миомэктомий в миомэктомию. Кроме этого, аГнРГ возможно назначать только достаточно короткими курсами — не более 6 месяцев из-за побочных эффектов. Они вызывают приливы, перепады настроения, депрессии, вагиниты, снижение либидо, боли в костях вследствие снижения минеральной плотности костной ткани. Все это, в свою очередь, ухудшает самочувствие пациенток, сказывается на их качестве жизни и способствует снижению комплаентности;

Левоноргестрел — высвобождающие внутриматочные системы можно применять у пациенток в самостоятельном лечении маленьких узлов миомы (до 1–1,5 см в диаметре), позволяя достичь контроля над меноррагиями, в качестве противоречивой терапии после миомэктомий и курса гормональной абляционной терапии [8]. Однако их применение часто сопровождается нерегулярными кровотечениями, экспульсией, а воздействие на объем более крупных миом неоднозначно [9]. При этом, как правило, в исследования обычно не включаются пациентки с деформацией матки субмукозными миомами и узлами с центрипетальным ростом [10].

Учитывая данные о миоме матки как о прогестеронзависимом новообразовании и знание патогенетических механизмов ее роста, при лечении этого заболевания в последнее десятилетие стали применять антипрогестины (АП) и селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП).

СМРП обладают смешанными агонистическими-антагонистическими свойствами. СМРП не настолько эффективно блокируют выброс ЛГ, как аГнРГ и АП и, вызывая аменорею, действуют непосредственно на эндометрий. СМРП обладают фармакодинамическим эффектом в отношении

эндометрия, в том числе антипролиферативным эффектом, который может способствовать индукции аменореи [11–13]. Клинические данные показывают, что лечение этими составами не сопровождается гипоэстрогенизмом и потерей костной массы. Результаты пилотных исследований и других неконтролируемых исследований, в которых использовались СМРП, такие как теларистон, мифепристон, азоприснил и улипристала ацетат позволили предположить, что у пациенток с миомами данные препараты могут оказывать положительное воздействие [14–17]. Улипристала ацетат является мощным СМРП как *in vitro*, так и *in vivo* [18–20]. В проведенных исследованиях на культурах клеток лейомиомы матки были продемонстрированы антипролиферативный, антимикробный и проапоптотический эффекты улипристала ацетата на клетки лейомиомы, а также отсутствие его воздействия на нормальные клетки миометрия [21].

Улипристала ацетат (препарат эсмия фармацевтической компании «Гедеон Рихтер») — синтетический СМРП, характеризующийся тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом. Связываясь с рецепторами прогестерона, он оказывает смешанное действие, является сильным антагонистом прогестерона и отчасти напоминает эффекты аГнРг. Эсмия обратимо блокирует прогестероновые рецепторы в тканях-мишенях, воздействует на рецепторы, расположенные в миометрии и эндометрии, а также подавляет овуляцию без повышения уровня эстрогенов и антиглюкокортикоидной активности [18, 22].

Эффективное воздействие улипристала ацетата при терапии миомы матки успешно подтверждено клиническими исследованиями [23, 24]. В частности было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали женщины с «симптомной» миомой матки — маточными кровотечениями на дооперационном этапе. В течение 13 недель 96 пациенток первой группы получали улипристала ацетат по 5 мг, а 98 пациенток второй группы по 10 мг; пациенткам первой и второй групп были назначены препараты железа. В группе сравнения вместо улипристала ацетата использовали плацебо. После 13 недель проведенной терапии менструальная кровопотеря сократилась с обильной со сгустками до умеренной у 86 (91%) пациенток, принимавших по 5 мг улипристала ацетата, у 86 (92%), принимавших по 10 мг улипристала ацетата, и у 9 (19%) женщин, принимавших плацебо ($P < 0,001$). Аменорея наступила у 69 (73%), 76 (82%) и 3 (6%) пациенток соответственно, при этом у принимавших улипристала ацетат остановка кровотечения наступала быстро — в течение 10 дней. Статистически значимое изменение общего объема миомы вне зависимости от исходных размеров в первой (исходно 100,7 см³) и второй (исходно 96,7 см³) группах составило -21%, -12% и +3% (исходно 61,9 см³) в группе плацебо ($P = 0,002$ в группе приема 5 мг улипристала ацетата по сравнению с плацебо и $P = 0,006$ в группе приема 10 мг улипристала ацетата по сравне-

нию с плацебо). Установлено, что положительные эффекты от проводимой терапии – контроль над маточными кровотечениями и уменьшение объема миоматозных узлов препаратом эсмия сохранялись по крайней мере в течение 6 месяцев после окончания курса лечения. Была также отмечена хорошая переносимость улипристала ацетата. Так, частота неблагоприятных явлений при использовании эсмии (головная боль, болезненность молочных желез) статистически не отличалась от таковых в группе плацебо [23]. Зафиксировано, что терапия улипристала ацетатом значительно уменьшает объем миоматозных узлов, не сопровождается снижением уровня эстрадиола в крови. Статистически значимых различий уровня эстрадиола между группами улипристала ацетата и группой плацебо не выявлено, они соответствовали уровням середины фолликулярного цикла (от 60 до 150 пг/мл), что является существенным отличием от аГнРГ, терапия которыми сопровождается эстрогенным дефицитом, риском уменьшения минеральной плотности костей, приливами, депрессиями и снижением либидо [25].

Таким образом, лечение улипристала ацетатом (эсмия) в дозировке 5 мг эффективно и достоверно способствует уменьшению объема миом матки, контролю над маточными кровотечениями, снижению дискомфорта при меноррагиях и анемиях, ассоциированных с миомой матки, и обладает хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать данную терапию на дооперационном этапе [23]. Безусловно, необходимо проведение дополнительных исследований и оценка большего количества клинических данных для изучения эффективности более длительных курсов терапии улипристала ацетатом.

Уже было проведено и другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 307 пациенток с миомой матки с клиническими проявлениями и маточными кровотечениями, которые были разделены на три группы и получали ежедневно в течение 3 месяцев: первая группа (97 пациенток, средний возраст $40,1 \pm 6,2$ года) по 5 мг, вторая группа (103 пациентки, средний возраст $40,7 \pm 6,3$ года) по 10 мг улипристала ацетата. Третья группа (101 пациентка, средний возраст $40,3 \pm 6,2$ года) получала 3 внутримышечные инъекции 3,75 лейпролида ацетата 1 раз в месяц. В группах, принимавших 5 и 10 мг улипристала ацетата (эсмия), достоверно достигнут контроль над маточным кровотечением у 84 пациенток (90%) и у 93 пациенток (98%) соответственно; также это отмечалось и в группе, где пациенткам был назначен лейпролида ацетат – 82 пациентки (89%). Прекращение обильного кровотечения статистически значимо чаще наблюдалось у пациенток, принимавших улипристала ацетат в дозировке 5 мг, медиана времени до развития аменореи составила 7 дней, 5 дней для пациенток, принимавших 10 мг эсмии, и 21 день для пациенток, получавших лейпролида ацетат [24]. У тех пациенток, которые не подверглись в дальнейшем хирур-

гическому лечению, улипристала ацетат более стабильно уменьшал объем миомы матки в течение 6 месяцев наблюдений после отмены терапии: -44,8% у принимавших 5 мг улипристала ацетата и -54,8% у принимавших 10 мг по сравнению с группой лейпролида ацетата – 16,5%, где отмечается достаточно быстрое возобновление роста миоматозных узлов после окончания применения [12]. Сам курс терапии препаратом эсмия достоверно реже сопровождался приливами: они отмечались у 11% пациенток, принимавших 5 мг улипристала ацетата, у 10% пациенток, получавших 10 мг улипристала ацетата, и у 40% пациенток, получавших лейпролида ацетат ($P < 0,001$ для каждой дозы улипристала ацетата по сравнению с лейпролида ацетатом), соответственно, не влияя отрицательно на качество жизни, не оказывая кастрационных побочных эффектов, в отличие от агонистов ГнРГ [24].

На российский рынок улипристала ацетат выходит, как и во всем мире, под названием эсмия в дозировке 5 мг. Показанием к его применению является предоперационная терапия умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста старше 18 лет с изученной продолжительностью лечения не более 3 месяцев.

Заключение

Препарат эсмия – СМПР, в настоящее время применяется в мире с целью предоперационного лечения миомы матки и представляет перспективное направление в самостоятельном медикаментозном лечении лейомиом матки небольших размеров.

Литература

1. Levy B.S. Management of uterine fibroids. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87(8): 812–23.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. Fertil. Steril. 2008; 90(5, Suppl.): S125–30.
3. Somigliana E., Vercellini P., Daguati R., Pasin R., De Giorgi O., Crosignani P.G. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. Hum. Reprod. Update. 2007 ;13: 465–76.
4. Yin P., Lin Z., Reierstad S., Wu J., Ishikawa H., Marsh E.E. et al. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells. Cancer Res. 2010; 70(4): 1722–30.
5. Kim J.J., Sefton E.C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. Mol. Cell. Endocrinol. 2012; 358(2): 223–31.
6. Lethaby A., Vollenhoven B., Sower M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; (2): CD000547.
7. Campo S., Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues. Hum. Reprod. 1999; 14: 44–8.

8. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. Доброкачественные гиперплазии матки и внутриматочная левоноргестрел-релизинг система. Гинекология. 2012; 3: 62–4.
9. Zapata L.B., Whiteman M.K., Tepper N.K., Jamieson D.J., Marchbanks P.A., Curtis K.M. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception*. 2010; 82: 41–55.
10. Sayed G.H., Zakhara M.S., El-Nashar S.A., Shaaban M.M. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011; 112: 126–30.
11. Spitz I.M. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009; 21: 318–24.
12. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L., Ferenczy A., Glantz M., Merino M. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod. Pathol.* 2008; 21(5): 591–8.
13. Ioffe O.B., Zaino R.J., Mutter G.L. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod. Pathol.* 2009; 22: 450–9.
14. Levens E.D., Potlog-Nahari C., Armstrong A.Y., Wesley R., Premkumar A., Bliithe D.L. et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(5): 1129–36.
15. Nieman L.K., Blocker W., Nansel T., Mahoney S., Reynolds J., Bliithe D. et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil. Steril.* 2011; 95(2): 767–72; e1–2.
16. Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard P., Spitz I.M. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum. Reprod. Update.* 2005; 11: 293–307.
17. Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids*. 2003; 68: 981–93.
18. Attardi B.J., Burgenson J., Hild S.A., Reel J.R., Blye R.P. CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogestins with reduced antiglucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002; 188: 111–23.
19. Attardi B.J., Burgenson J., Hild S.A., Reel J.R. In vitro anti-progestational/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004; 88: 277–88.
20. Gainer E.E., Ulmann A. Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914. *Steroids*. 2003; 68: 1005–11.
21. Yoshida S., Ohara N., Xu Q., Nakabayashi K., Sasaki H., Morikawa A. et al. Celltype specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28(3): 260–73.
22. Chabbert-Buffet N., Pintiaux-Kairis A., Bouchard P.; VA2914 Study Group. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in 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(9): 3582–9.
23. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N.F., Ivanova T. et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(5): 409–20.
24. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F., Bouchard P., Lemieszczuk B., Baró F. et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(5) : 421–32.
25. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Монография. М.; 2013. 319с.

Поступила 19.08.2013