

© Коллектив авторов, 2012

А.А. ТИХОМИРОВ, А.А. ЛЕДЕНКОВА, А.Е. БАТАЕВА, В.Г. АБЫШОВА

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА В СТРУКТУРЕ КОМПЛЕКСНОГО ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва, Россия

Представлен алгоритм органосохраняющего лечения миомы матки в зависимости от размеров узлов. Патогенетически и клинически обоснована эффективность блокатора рецепторов прогестерона – гинестрила, в самостоятельном лечении маленьких узлов миомы и в качестве противорецидивной терапии после миомэктомий у женщин репродуктивного возраста. Предложенные лечебные подходы направлены на расширение возможности проведения органосохраняющего лечения больных миомой матки.

Ключевые слова: миома матки, алгоритм лечения, антагонист рецепторов прогестерона – гинестрил.

A.L. TIKHOMIROV, A.A. LEDENKOVA, A.E. BATAEVA, V.G. ABYSHOVA

PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE STRUCTURE OF COMBINATION ORGAN-SAVING TREATMENT FOR UTERINE MYOMA

Moscow State University of Medicine and Dentistry

The paper presents an organ-saving treatment algorithm for uterine myoma in relation to the size of nodules. There is pathogenetic and clinical evidence for the efficacy of the progesterone receptor blocker gynestril in the independent treatment of small myoma nodules and as antirecurrent therapy in reproductive-aged women after myomectomies. The proposed medical approaches are aimed at extending the capabilities of organ-saving treatment in patients with uterine myoma.

Key words: uterine myoma, treatment algorithm, the progesterone receptor blocker gynestril.

Чтобы не пропустить быстрый рост узлов, больным миомой матки регулярно проводят динамические гинекологические исследования. После каждого осмотра в амбулаторной карте отмечают размеры тела матки, описывают и иногда даже зарисовывают положение отдельных узлов [1]. Так, как правило, продолжается пока размер миомы матки не достигает размеров, соответствующих 12–14 и более нед беременности, и тогда пациентку направляют на гистерэктомию.

Наряду с этим в последние годы появился новый взгляд на ведение пациенток с клинически незначимыми миоматозными узлами. При лечении

больных миомой матки всегда необходимо помнить главную заповедь: каким бы ни был размер обнаруженной миомы матки, необходимо принимать меры – нет выжидательной тактике [10]!

С целью облегчения клинической практики предлагается новая «прикладная» классификация миомы матки (клинически незначимые, маленькие, средние, большие, гигантские и т.д.), с помощью которой легко определиться в выборе метода лечения этого заболевания [10]. Общепринятая точка зрения о миоме матки как о гормонально-зависимой опухоли, а также знания ряда патогенетических механизмов ее роста явилось основа-

Для корреспонденции:

Тихомиров Александр Леонидович, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

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

Леденкова Анастасия Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1. Телефон: 8 (495) 178-28-31

Батаева Александра Евгеньевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1. Телефон: 8 (495) 178-28-31

Абышова Вусала Гюльгаз Кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1. Телефон: 8 (495) 178-28-31

нием для использования при лечении этого заболевания гормональных препаратов [7].

КЛИНИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМЫЕ МИОМАТОЗНЫЕ УЗЛЫ

Основной задачей лечения является стабилизация размера клинически незначимых миоматозных узлов (интерстициальных до 1–1,5 см в диаметре, как правило, являющихся ультразвуковой находкой) на максимально длительный срок. С этой целью могут использоваться современные микродозированные комбинированные гормональные контрацептивы, внутриматочная гормональная релизинг-система [9].

Средние миоматозные узлы

К этой категории относятся преимущественно интерстициальные миоматозные узлы размером от 1,5 до 3 см в диаметре. Основной целью медикаментозной терапии этой категории миоматозных узлов является максимальное уменьшение размеров до клинически незначимых. К препаратам, используемым для медикаментозного лечения этой группы миоматозных узлов, относятся: агонисты гонадотропин-релин-гормона (аГнРГ), антигонадотропины, антагонисты рецепторов прогестерона, антагонисты гонадотропин-релин-гормона (антГнРГ), блокаторы ароматазы, интерфероны, антифибротики.

Агонисты гонадотропин-релин-гормона

Наиболее широко в клинической практике используются агонисты ГнРГ. В настоящее время синтезировано более 2000 аГнРГ и более 12 имеют-ся в продаже. При непрерывном применении этих препаратов развивается гипоестрогения, коррелирующая с уменьшением размеров матки и небольших узлов миомы матки (в среднем на 52,6%). Подавление гонадотропной функции гипофиза, помимо снижения уровня эстрадиола, вызывает блокаду продукции прогестерона, что играет важную роль в механизме действия аГнРГ. Эти препараты уменьшают продукцию инсулино-подобного фактора роста 1 (ИПФР-1) и эпидермального фактора роста (ЭФР), являющихся медиаторами эстрадиола и прогестерона.

Существует три способа введения препаратов: интраназальный, подкожный и внутримышечный. Терапия начинается на 2–4-й день менструального цикла [8]. Безусловно, терапия миомы матки агонистами ГнРГ – патогенетически обоснована. Однако после прекращения лечения агонистами гонадолиберина у молодых женщин миомы обычно снова начинают увеличиваться. Из побочных эффектов следует также отметить: эстроген-дефицитные состояния, проявляющиеся горячими приливами, потливостью, сухостью во влагалище, головной болью, депрессией. При длительном лечении (более 6 мес) снижается плотность костной ткани, особенно у женщин пременопаузального возраста [8].

Сегодня большинство исследователей полагают, что угроза здоровью женщины, связанная с наличием побочных эффектов от терапии аГнРГ, делает нецелесообразным ее продолжение свыше 6 мес. Однако прекращение лечения, ведущее к нормализации цикла и гормонального статуса, быстро возобновляет рост миомы и возврат связанных с ней болезненных явлений. Неизбежно возникает вопрос либо о продолжении терапии, либо о необходимости проведения оперативного вмешательства. Уместно также подчеркнуть, что в стоимостном выражении терапия аГнРГ в течение более 6 мес может превышать стоимость оперативного вмешательства [5]. Все это также ограничивает использование аГнРГ при описанных выше клинически незначимых миомах, являющихся преимущественно ультразвуковой находкой.

Возникла идея на фоне терапии аГнРГ использовать эстрогены. То есть восстановление, естественно частичное, в пределах пороговой зоны эстрогенного статуса могло бы способствовать снижению или полной ликвидации побочных эффектов и потери костной ткани при отсутствии роста миомы [2–4]. Частичное восстановление эстрогенного статуса достигается приемом небольших доз эстрогенов и прогестерона на фоне лечения агонистом ГнРГ спустя 2 мес после начала терапии, что позволяет «растянуть» прием агониста ГнРГ, не приводя к рецидиву роста миомы. Этот режим лечения миомы матки получил в литературе название «компенсирующего» или «add-back» [2–4].

Другая стратегия использования аГнРГ состоит в принципе «прерывистой» терапии, при которой 3-месячный курс введения агониста ГнРГ чередуется с 3-месячным периодом его отмены. Наконец, предлагается еще один путь – использование низких дозировок аГнРГ, которые лишь частично подавляют синтез половых гормонов, но все же тормозят рост миомы матки. В последнее время с успехом стал использоваться принцип «двух-ступенчатой» терапии [2]. Суть его заключается в последовательной смене стандартной терапии высокими дозами агонистов ГнРГ введением тех же препаратов, но в низких дозах.

Однако эти методы, помимо еще не доказанных клинических преимуществ, требуют либо ежедневного введения препаратов, либо в фазе нисходящей терапии неполного использования дорогостоящих стандартных препаратов пролонгированного действия [5].

Антигонадотропины

Клиническая картина при аномальных маточных кровотечениях у больных миомой матки нередко определяется не только характером ее роста и гормональным соотношением, но и наличием таких патологических состояний, как внутренний эндометриоз (аденомиоз) и гиперпластические процессы эндометрия. Высокая частота сочетания данных патологий служит достаточно серьезным аргументом в пользу применения синтетических стероидных гормонов, обладающих

антигонадотропными свойствами — антигонадотропинов (даназол, неместран).

Клинические исследования показали, что наиболее выраженный терапевтический эффект этих препаратов отмечается у пациенток с аденомиозом и при гиперпластических процессах эндометрия. Гораздо меньший эффект отмечен при лечении миомы матки [7].

Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ)

Фармакологическое действие данных препаратов отличается от действия аГнРГ тем, что на клеточной мембране гонадотропных клеток гипофиза происходит классическая конкурентная блокада рецепторов эндогенных гонадотропинов без фазы продолжительной стимуляции. В течение нескольких часов происходит подавление секреции гонадотропных гормонов. Преимуществом данного вида терапии является сокращение сроков лечения, а также отмечается более быстрое восстановление функции яичников после прекращения лечения [8].

К препаратам антГнРГ относится цетрореликс. Стартовая доза 60 мг вводится на 2-й день менструального цикла, вторая инъекция — 30–60 мг — на 21–28-й дни цикла.

Ингибиторы ароматазы

Ингибиторы ароматазы в скором времени могут стать представителями нового поколения медикаментозного лечения миомы матки. Было проведено исследование, согласно которому через 3 мес лечения летрозолом в дозе 5 мг/сут наблюдалось статистически достоверное уменьшение размеров миоматозных узлов и купирование ассоциированных с ними меноррагий. Как бы то ни было, требуются дополнительные исследования для точного установления эффективности и безопасности применения данного препарата [13].

Интерфероны

Интерферон оказывает цитотоксический эффект на миоматозный узел, даже после отмены препарата размер узла прогрессивно уменьшается. Проведенные в дальнейшем лабораторные исследования показали, что интерферон *in vitro* оказывает угнетающее воздействие на синтез белков bFGF и TGF, которые играют одну из ключевых ролей в патогенезе миомы матки.

Терапия интерферонами крайне тяжело переносится больными и, кроме этого, имеет высокую стоимость. Миома матки — заболевание неопасное, альтернативное лечение существует, поэтому, хотя интерфероны способны уменьшить размеры даже более или менее больших миоматозных узлов, их использование с этой целью нецелесообразно [10].

Антифибротики

Многообещающим направлением в лечении миомы матки является использование антифибротической терапии. Основанием для использования этой терапии является тот факт, что

миомы содержат большое количество внеклеточного матрикса, состоящего из коллагена, протеогликана, фибронектина, и имеют повышенный уровень экспрессии мРНК коллагена типов I и III. Препарат пирфенидон ингибирует клеточную пролиферацию, вызванную основным фактором роста фибробластов (ФРФ), тромбоцитарным фактором и трансформирующим фактором роста-а (ТФР-а) и, таким образом, обладает выраженным дозозависимым антипролиферативным эффектом на гладкомышечные клетки миом и миометрия, угнетая продукцию коллагенов в гладкомышечных клетках [8]. Однако наши исследования показали лишь тормозящее, но не регрессионное воздействие этого препарата на миомы матки, соответствующие размерам более 12 нед беременности.

Антагонисты рецепторов прогестерона

Представителем данной группы препаратов является гинестрил (мифепристон 50 мг). В 1980 г. исследования компании «Roussel Uclaf» привели к созданию первого анти-гестагена-RU-486 (антипрогестина), который впоследствии получил международное непатентованное наименование мифепристон. Антипрогестины (антигестагены) — стероидные соединения, подавляющие действие прогестерона на уровне рецепторов. Конкурирование с эндогенным гормоном на уровне клеток-мишеней вызывает «неэффективную» конформацию рецепторов и таким образом предотвращает их связывание с прогестероном. Мифепристон (гинестрил) является антипрогестинном с высоким сродством к прогестероновым рецепторам (ПР). Его относительная связывающая способность с ПР человека в 2–10 раз превышает способность прогестерона. После перорального введения гинестрил быстро абсорбируется. Абсолютная биодоступность (% всасывания из ЖКТ) составляет 69%. Пик плазменной концентрации препарата после перорального приема достигается через 1 ч 30 мин. После фазы распределения препарата его выделение сначала происходит медленно, концентрация уменьшается в 2 раза между 12–72 ч, в дальнейшем скорость выделения растет. Период полувыведения составляет 18 ч. Основные пути выведения препарата — с мочой (10%) и фекалиями (90%).

Изначально этот препарат был создан для медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках. В последующем была показана его эффективность в отношении миомы матки. Прогестерон является сильным индуктором роста миомы матки. В частности, нами установлено, что миома матки, как правило, развивается при овуляторном менструальном цикле, что доказано целым рядом исследований функциональных тестов гормональной активности яичников, исследованием половых гормонов в крови и гистологическими данными при резекциях или удалениях яичников во время операций по поводу миомы матки, свидетельствующих о регистрации в них желтых тел и множественных белых тел. Наши иммуногистохимические исследования свидетельствуют

о том, что 90% клеток пролиферирующих миоматки содержат активные рецепторы прогестерона, являющегося стимулятором эпидермального фактора роста (главного митогена миомы) и антиапоптотического протоонкогена BCL-2.

Таким образом, совершенно очевидно, что блокатор рецепторов прогестерона способен оказывать угнетающее влияние на рост миоматозных узлов и приводить к их регрессии.

По нашим данным, в течение трехмесячного курса лечения гинестрилом в дозе 50 мг/сут мелкие миоматозные узлы уменьшаются в среднем на 50–60%. Такой же результат зафиксирован при применении гинестрила в дозе 50 мг 1 раз в 2 дня, то есть при суточной дозе в два раза меньше. Побочных эффектов на фоне приема гинестрила значительно меньше, чем при приеме других, вышеописанных препаратов [10]. Описаны результаты других клинических испытаний мифепристона (гинестрила) при лечении миомы матки. При использовании 10 или 20 мг мифепристона в сут в течение 12 нед наблюдалось уменьшение размера миомы на 41–44% [14]. Согласно данным других исследователей, использование мифепристона в дозах 25 или 50 мг/сут в течение 3 мес приводило к уменьшению размера лейомиомы на 25–49% [16]. Европейские исследователи рекомендуют использовать мифепристон в дозе 50 мг/сут в течение 3 мес для лечения симптоматических миом матки [15].

На базе НЦАГиП в 2003 г. была определена эффективность применения мифепристона в дозах 50 и 25 мг у женщин с лейомиомой матки (ЛММ) размером до 12 нед. В результате ежедневного использования препарата в течение 3 мес наблюдалось уменьшение размера ЛММ, по данным УЗИ, до 43,7–58,3%, и интенсивности кровообращения, по данным доплерометрии, на 10,2–12,4%. Общие размеры матки уменьшились на 10–25%. У 92% пациенток во время лечения наблюдалась аменорея.

В РФ для терапии ЛММ применяется блокатор прогестероновых рецепторов гинестрил в дозе 50 мг перорально 1 раз в сут в течение 3 мес [6]. Наши исследования и опыт клинического применения с 2005 г. также продемонстрировали высокую эффективность гинестрила при лечении ЛММ при отсутствии симптомов эстрогенного дефицита, свойственных терапии другими лекарственными средствами [11].

Миома матки больших размеров (узлы более 3 см в диаметре)

Хирургическая патология и роль гормонального лечения становится адъювантной. Наша практика показывает, что наиболее рациональным является применение адъювантной терапии с первого менструального цикла после консервативной миомэктомии (аГнРГ 3,75 мг 1 раз в 28 дней № 6 или гинестрил по 50 мг 1 раз в два дня № 6) [11].

Интересны исследования, в которых проводилась сравнительная оценка эффективности и

безопасности адъювантной терапии ЛММ после консервативной миомэктомии с целью профилактики рецидива роста миоматозных узлов препаратами КОК, агонистами ГнРГ и блокаторами прогестероновых рецепторов (гинестрил) [12]. Частота рецидивов ЛММ оказалась достоверно ниже в группах пациенток, получавших адъювантную терапию агонистами ГРГ и гинестрилом по сравнению с таковой в группе женщин, получавших только КОК (8,6 и 34,7% соответственно). Приемлемость терапии гинестрилом значительно превышала таковую по сравнению с агонистами ГнРГ, что обусловлено меньшим количеством побочных эффектов и лучшей переносимостью.

Таким образом, терапия ЛММ гинестрилом является патогенетически оправданной, по эффективности не уступает аГнРГ, при этом не обладает отрицательным воздействием на эстрогензависимые системы и органы (сердечно-сосудистую систему, костную ткань, молочные железы и т.д.), поскольку сывороточный уровень эстрадиола остается на уровне, соответствующем ранней фолликулярной фазе. По нашему мнению, гинестрил является препаратом выбора для женщин репродуктивного возраста в связи с низким риском гиперплазии эндометрия у последних и высокой заинтересованностью в сохранении репродуктивной функции.

Заключение

Представленный выше обзор лекарственных препаратов в структуре комплексного лечения миомы матки и предложенные лечебные подходы направлены на возможность проведения органосохраняющего лечения.

Необходимо помнить, что миому матки необходимо начинать лечить при ее минимальных размерах и максимально щадящими методами. Пассивное наблюдение недопустимо. Важно проводить дифференцированное, часто комбинированное использование различных методов лечения ЛММ, что позволяет проводить органосохраняющую терапию. Правильно подобранный метод, незамедлительное принятие решения о лечении ЛММ, позволяют улучшить качество жизни женщины и сохранить ее репродуктивные возможности.

Литература

1. Брокманс Ф. (Brockmans F.S.) Агонисты ГнРГ и лейомиома матки // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. – М.: МедПресс, 1997. – С. 7–33.
2. Гинекология по Эмилю Новаку / Под ред. Д. Берек Д., И. Адаши, П. Хиллард; Пер. с англ. – М.: Пантори, 2003.
3. Голан А. (Golan A.) Аналоги ГнРГ в терапии фибромы матки // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. – М.: МедПресс, 1997. – С. 39–49.
4. Махеукс Р. (Maheux R.) Агонист ГнРГ: альтернатива хирургическому лечению? // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. – М.: МЕДпресс, 1997. – С. 49–59.

5. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб.: ЭЛБИ, 2003.
6. *Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С.* Применение мифепристона в лечении лейомиомы матки // Тезисы 2-го Российского конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14–17 сентября 2004 г. – М., 2004.
7. *Сидорова И.С.* Миома матки. – М.: МИА, 2005.
8. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология.
9. *Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М.* Оптимизация лечения больных миомой матки // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2005. – Т. 4, № 5–6. – С.105–112.
10. *Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М.* Миома матки. – М.: МИА, 2006.
11. *Тихомиров А.Л., Залеева Е.В.* Роль левоноргестрел-релизинг системы в комплексном лечении миомы матки // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. – 2006.
12. *Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р.* Применение антипрогестинов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии // Акуш. и гин. – 2011. – № 1. – С.101–104.
13. *Gurates B., Parmaksiz C., Kilic G. et al.* Treatment of symptomatic uterine leiomyoma with letrozole // *Reprod. Biomed. Online.* – 2008. – Vol. 17, № 4. – P. 569–574.
14. *Murphy A.A., Castellano P.Z.* RU486: pharmacology and potential use in the treatment of endometriosis and leiomyoma uteri // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 6, № 3. – P. 269–278.
15. *Spitz I.M., Chwalisz K.* Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in womens health // *Steroids.* – 2000. – Vol. 65, № 10–11. – P. 807–815.
16. *Spitz I.M.* Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview // *Steroids.* – 2003. – Vol. 68, № 10–13. – P. 981–993.

Поступила 09.06.2012