

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА И АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПНОГО РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ



М.В. МЕДВЕДЕВ

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии

Контакты:

Медведев Михаил Владимирович
Днепропетровская областная больница им. И.И. Мечникова, кафедра акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии
49005, Днепропетровск, пл. Октябрьская, 14
e-mail: info@drmedvedev.com

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы Украина находится в состоянии демографического кризиса, обусловленного депопуляцией, увеличением удельного веса пожилых людей в общей численности населения и уменьшением средней продолжительности жизни. Особое беспокойство вызывает состояние репродуктивного здоровья, которое является неотъемлемой составляющей здоровья нации в целом и имеет стратегическое значение для обеспечения устойчивого развития общества [1].

Одним из заболеваний, значительно влияющих на репродуктивное здоровье женщины, является лейомиома матки (ЛМ), частота возникновения которой – 15–17% у женщин старше 30 лет и до 77% у женщин, которые достигли пременопаузального возраста. При этом, по статистическим данным, треть родов в Украине приходится на возраст старше 30 лет.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на высокую заболеваемость и наносимый репродуктивному здоровью женщин ущерб, обусловленный ЛМ, на сегодняшний день «золотым стандартом» лечения этого заболевания является гистерэктомия [2–4].

Альтернативой гистерэктомии в пременопаузальном возрасте может быть использование медикаментозных средств. Существует несколько препаратов, потенциально способных оказывать прямое действие на рост ЛМ. Наиболее распространенными до недавнего времени были агонисты гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ), однако применение препаратов этой группы ограничено из-за целого ряда нежелательных эффектов, невозможности длительного использования, а также быстрой обратимости эффекта после прекращения приема препарата.

Более многообещающими в этой группе являются селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР), которые в последние годы стали объектом интенсивного

изучения, но до сих пор не были полностью введены в стандартную клиническую практику. Механизм действия этих препаратов изучен еще не до конца. Однако их эффективность в купировании симптомов миомы матки, а также в уменьшении размеров миоматозных узлов была доказана многими клиническими исследованиями [5]. В данный момент на фармацевтическом рынке существует единственный мезопрогестинный представитель СМПР – улипристала ацетат (УПА), который является стандартом предоперационного лечения симптомной ЛМ [6–8].

Подводя некоторый итог, следует отметить, что в настоящее время все еще нет одобренных международными организациями методов долгосрочного медикаментозного лечения ЛМ, хотя существуют многообещающие данные многоцентровых клинических исследований [9]. Вместе с тем ни одно исследование не сравнивало длительное применение аГнРГ с терапией прикрытия (add-back therapy) половыми стероидами и СМПР для лечения симптомной ЛМ.

Целью работы стала оценка эффективности медикаментозного лечения ЛМ у женщин пременопаузального возраста с использованием модулятора прогестероновых рецепторов в сравнении с аГнРГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы легли результаты комплексного обследования и лечения 75 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин позднего репродуктивного возраста. В основные группы, которые были рандомизированы методом простой рандомизации, вошли 45 женщин с симптомной ЛМ. Пациентке сообщали о выбранном методе, рассказывали об особенностях лечения и получали ее письменное согласие. Группу I составили 30 женщин с ЛМ, которые получали гозерелина ацетат 3,6 мг в месяц на протяжении 6 месяцев, после чего им был дополнительно назначен

эстрадиола валерат 2 мг с диеногестом 2 мг ежедневно в непрерывном режиме с целью профилактики негативного влияния на костный метаболизм и другие эстрогензависимые состояния. Группу II составили 15 женщин, получающих УПА в количестве 5 мг в сутки на протяжении 3 месяцев, после чего препарат отменялся. Прием возобновлялся при повторном возникновении симптомов ЛМ. Такая терапия продолжалась максимум до 4 курсов. Терапия как УПА, так и аГнРГ была начата во время первых 4 дней менструального цикла.

Отбор пациенток проводился на основе критериев включения/исключения с условием получения информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями включения в основные группы были:

- ☛ согласие на участие в исследовании;
- ☛ отсутствие противопоказаний для используемой терапии;
- ☛ поздний репродуктивный возраст (40–49 лет);
- ☛ наличие симптомной ЛМ, ЛМ больших размеров (более 12 недель), большие субмукозные узлы (требующие традиционной миомэктомии).

Критерии исключения из исследования:

- ☛ отказ от участия в исследовании;
- ☛ наличие противопоказаний для используемой терапии;
- ☛ морбидное ожирение (индекс массы тела > 35);
- ☛ сопутствующая гинекологическая патология: аденомиоз, ретроцервикальный эндометриоз, онкологические заболевания на момент исследования и в анамнезе, атипическая гиперплазия эндометрия, воспалительные заболевания органов малого таза, субмукозная ЛМ 0 и 1 типа, требующая только гистероскопического вмешательства;
- ☛ тяжелая экстрагенитальная патология, которая могла повлиять на выбор метода лечения;
- ☛ женщины с беременностью, лактацией и планирующие фертильность в будущем.

С целью исключения возможного влияния методов медикаментозного лечения миомы матки, применявшихся ранее, все предыдущие назначения отменялись минимум за три месяца до начала исследования.

Всем пациенткам проводилось УЗИ и в отдельных случаях МРТ органов малого таза. Кроме того, все пациентки заполняли анкеты оценки качества жизни и выраженности менструальной кровопотери UFS-QOL, которые были переведены на украинский и русский язык авторами статьи. Разрешение на использование анкет получено от их авторов [10]. Указанные исследования, а также обследования согласно приказам МЗ Украины № 417 от 15.07.2011 «Про організацію амбулаторно-акушерської медичної допомоги в Україні» и № 582 от 15.12.2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» проводились до начала исследования, через 3 и 6 месяцев применения медикаментозной терапии. Дальнейшие наблюдения проводились каждые 6 месяцев.

Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 8 (StatSoft, США). В исследовании был принят уровень статистической значимости $p < 0,05$. Для сравнения исследуемых групп использовался двусторонний критерий Стьюдента. Также использовались непараметрические критерии: точный критерий Фишера и критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В этой публикации представлены лишь некоторые клинические результаты проведенного исследования. Данные о нежелательных эффектах, результатах оценки качества жизни, УЗИ и МРТ органов малого таза, гистологических и иммуногистохимических исследованиях будут представлены в последующих публикациях.

Средний период наблюдения за женщинами составил $18 \pm 3,2$ месяца. Минимальный срок – 12 месяцев, максимальный – 22 месяца. Средний возраст и средний индекс массы тела между исследуемыми группами статистически не отличались (табл. 1). Средний возраст соответствовал критериям включения (40 лет и более, отсутствие репродуктивных планов). Не было достоверных различий по социальному статусу, наличию сопутствующих заболеваний, оперативным вмешательствам в анамнезе, методам контрацепции.

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Характеристика	Контрольная группа (n = 30)	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 15)
Средний возраст, годы	42,6 ± 0,46	43,6 ± 0,43	42,7 ± 0,32
Индекс массы тела, кг/м ²	22,2 ± 1,7	23,1 ± 1,7	23,4 ± 1,9
Беременность, %	25* (83,3)	18 (60,0)	8 (53,3)
Роды, %	17* (56,7)	11 (36,7)	5 (33,3)
Аборты, %	2* (6,7)	6 (20,0)	3 (20,0)
Кесарево сечение	3 (10,0)	5 (16,7)	2 (13,3)
Внематочная беременность	1 (3,3)	1 (3,3)	-
Возраст менархе, лет:			
9–12	10 (33,3%)*	17 (56,7%)	8 (53,3%)
13–14	17 (56,7%)*	10 (33,3%)	6 (40,0%)
15–16 и старше	3 (10,0%)	3 (10,0%)	1 (6,7%)
Средний возраст, лет	13,2 ± 0,5*	11,3 ± 0,4	11,5 ± 0,3
Продолжительность менструального кровотечения, дни	3,5 ± 0,3*	6,1 ± 0,4	6,2 ± 0,9
Средняя продолжительность менструального цикла, дни	28,5 ± 0,7	27,3 ± 0,7	27,2 ± 0,7

* различия с основными группами статистически значимы ($p < 0,05$)

Несмотря на то, что у большинства исследуемых в анамнезе были беременности и роды, их частота была статистически значимо большей у женщин контрольной группы, а частота абортів, включаючи медичинські і самопроізвольні, в контрольной группе, наоборот, была ниже по сравнению с основными группами ($p < 0,05$). Отсутствие родов, с одной стороны, является фактором риска возникновения ЛМ, с другой же, само наличие миомы матки у некоторых женщин могло способствовать снижению фертильности.

Также обращает на себя внимание несколько большая частота кесарева сечения в основных группах, однако разница с группой контроля не была статистически значимой ($p > 0,05$). Повышение частоты кесарева сечения у женщин основных групп позволяет предполагать возможную роль механического воздействия на миометрий в генезе ЛМ у части женщин исследуемых групп.

Основные исследуемые группы характеризовались достоверно более ранним началом менархе, что проявлялось как его достоверно меньшим средним возрастом, так и большим удельным весом женщин с ранним менархе в группах I и II (табл. 1). Данная тенденция объясняется с позиций стероидной зависимости появления клетки-предшественника и дальнейшего прогрессирования ЛМ. Поскольку наиболее распространенным проявлением ЛМ является геморрагический синдром, средняя длительность менструации у женщин основных групп была практически в 2 раза большей по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$).

Наиболее частой локализацией ЛМ были интрамуральные узлы, расположенные по задней стенке матки (табл. 2). Субсерозные узлы и узлы, расположенные по передней стенке, встречались несколько реже. Средний диаметр доминантного узла в исследовании равнялся $5,2 \pm 0,9$ см, что примерно соответствует размерам ЛМ у женщин, в отношении которых применяются инвазивные методы лечения ЛМ, такие как гистерэктомия, миомэктомия и эмболизация маточных артерий. В целом исследуемые группы не отличались по характеристике ЛМ благодаря проведенной рандомизации основных групп.

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ*

Характеристика	Контрольная группа (n = 30)	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 15)
Среднее количество узлов	-	$2,1 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,5$
Интрамуральные, абс. доля (%)	-	34 (54,0)	16 (53,3)
Субсерозные, абс. доля (%)	-	27 (42,9)	14 (46,7)
Субмукозные, абс. доля (%)	-	2 (3,2)	1 (3,4)
Локализация узлов, абс. доля (%):			
передняя стенка	-	18 (28,6)	10 (33,3)
задняя стенка	-	31 (49,2)	14 (46,7)
дно матки	-	12 (19,0)	5 (16,7)
интралигаментарные	-	2 (3,2)	1 (3,3)
Средний диаметр доминантного узла, см	-	$5,1 \pm 0,9$	$5,3 \pm 1,0$

* статистически значимых различий не выявлено

Как представлено на табл. 3, на момент начала исследования у всех пациенток с ЛМ отмечалась выраженная симптоматика. При этом наиболее частым клиническим проявлением ЛМ был геморрагический синдром. Реже встречались

симптомы сдавления смежных органов и болевой синдром. Для женщин основных групп была мало характерна диспареуния, а частота бесплодия незначительно превышала общепопуляционный уровень для данной возрастной группы. Исследуемые группы не отличались статистически значимо по проявлениям ЛМ ($p > 0,05$). У женщин контрольной группы практически не наблюдалось симптомов, характерных для ЛМ – более 90% не имели никаких жалоб со стороны репродуктивной системы.

ТАБЛИЦА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ, АБС. Ч. (%)

Симптом	Контрольная группа	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 15)
Геморрагический синдром	-	20 (66,7)	10 (66,7)
Болевой синдром	-	11 (36,7)	6 (40,0)
Сдавление смежных органов	-	7 (23,3)	3 (20,0)
Диспареуния	1 (3,3)	5 (16,7)	2 (13,3)
Бесплодие	2 (6,7)	5 (16,7)	2 (13,3)
Бессимптомное течение	27 (90,0)*	5 (16,7)	2 (13,3)

* различия с основными группами статистически значимы ($p < 0,05$)

Уже через 3 месяца после начала терапии в основных исследуемых группах отмечалось значительное снижение симптоматики (табл. 4). Элиминация геморрагического синдрома произошла в обеих группах практически в равной степени. В группе аГНРГ было отмечено 2 случая маточных кровотечений, связанных с flare-up эффектом (внезапным обострением заболевания) препарата в первые две недели применения. В обоих случаях удалось купировать кровотечение без необходимости хирургического вмешательства. В полном соответствии со снижением частоты геморрагического синдрома у большинства пациенток обеих групп была зарегистрирована аменорея, под которой в данном исследовании понимали минимум 35 дней без кровянистых выделений из половых путей, при этом допускался 1 день кровомазаний. Примечательно, что аменореи удалось достичь в достоверно большем количестве случаев в группе женщин, получавших УПА.

ТАБЛИЦА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ НАЧАЛА ТЕРАПИИ, АБС. Ч. (%)

Симптом	Контрольная группа (n = 30)	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 15)
Геморрагический синдром	-	2 (6,7)	-
Аменорея	-	22** (73,3)	14 (93,3)
Болевой синдром	-	2 (6,7)	1 (6,7)
Сдавление смежных органов	-	5 (16,7)	1 (6,7)
Диспареуния	1 (3,3)	4 (13,3)	1 (6,7)
Бесплодие***	2 (6,7)	5 (16,7)	2 (13,3)
Бессимптомное течение	27* (90,0)	6** (20,0)	13 (86,6)

* различия с основными группами статистически значимы ($p < 0,05$)

** различия с группой II статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данный параметр не изменялся в связи с тем, что отсутствие репродуктивных планов являлось критерием включения

Кроме того, в обеих исследуемых группах удалось достичь существенного снижения частоты болевого синдрома и синдрома сдавления смежных органов, причем последний сохранился в большем количестве наблюдений группы I, что также, по-видимому, связано с flare-up феноменом аГНРГ. Это подтверждается данными о наличии и даже некотором усилении симптомов сдавления в первые две недели после начала лечения.

Оценить динамику изменений таких симптомов, как диспареуния, статистическими методами не представлялось возможным из-за их низкой частоты. Частота бесплодия приведена на основании данных до начала исследования, т.к. отсутствие репродуктивных планов являлось критерием включения, и данный параметр не изменялся.

Максимально допустимое количество курсов лечения УПА, принятое в исследовании, составляло 4, однако максимально проведенное – 3. Среднее количество курсов терапии, проведенных по окончании исследования, составило $1,7 \pm 0,6$ курса. Средний период от завершения терапии

УПА до наступления менструации составил $32,4 \pm 3,1$ дня. При этом период от окончания первого (стартового) курса терапии УПА до начала следующего курса, связанного с возобновлением симптоматики ЛМ, был различен.

Подводя итоги исследования, отметим, что нам удалось классифицировать II группу на подгруппы (0–5) на основании периода бессимптомных интервалов после курса терапии УПА (табл. 5). Если не учитывать группы с одним курсом терапии, то средний интервал между курсами составил $162,4 \pm 6,2$ дней или около 5,5 месяцев. Более того, в 5-й подгруппе с тремя курсами УПА отмечалась тенденция к увеличению данного интервала после повторного курса лечения (рис. 1). К концу исследования отмечалось дальнейшее снижение выраженности симптоматики лейомиомы матки.

Из группы I вышло 10 женщин, предпочтя инвазивное лечение (гистерэктомия) медикаментозному. В 8 случаях это было связано с нежелательными эффектами лечения, несмотря на дополнительное использование эстроген-ге-

ТАБЛИЦА 5. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОК НА ПОДГРУППЫ СОГЛАСНО КОЛИЧЕСТВУ КУРСОВ И ИНТЕРВАЛУ МЕЖДУ КУРСАМИ ТЕРАПИИ УПА У ЖЕНЩИН ГРУППЫ II

Подгруппа	Тактика лечения	Количество женщин	Доля, %	Средний возраст, лет
0	Один курс, после чего проведена гистерэктомия	1	6,7	41
1	Один курс с последующим наблюдением в течение 15 месяцев	4	26,7	47,25
2	Два курса: 1-й курс – 9 месяцев наблюдения – 2-й курс – наблюдение	3	20,1	41,67
3	Два курса: 1-й курс – 6 месяцев наблюдения – 2-й курс – наблюдение	3	20,1	40,5
4	Два курса: 1-й курс – 3 месяца наблюдения – 2-й курс + наблюдение	3	20,1	40,67
5	Три курса: 1-й курс – 3 месяца наблюдения – 2-й курс – 5 месяцев наблюдения – 3-й курс	1	6,7	40

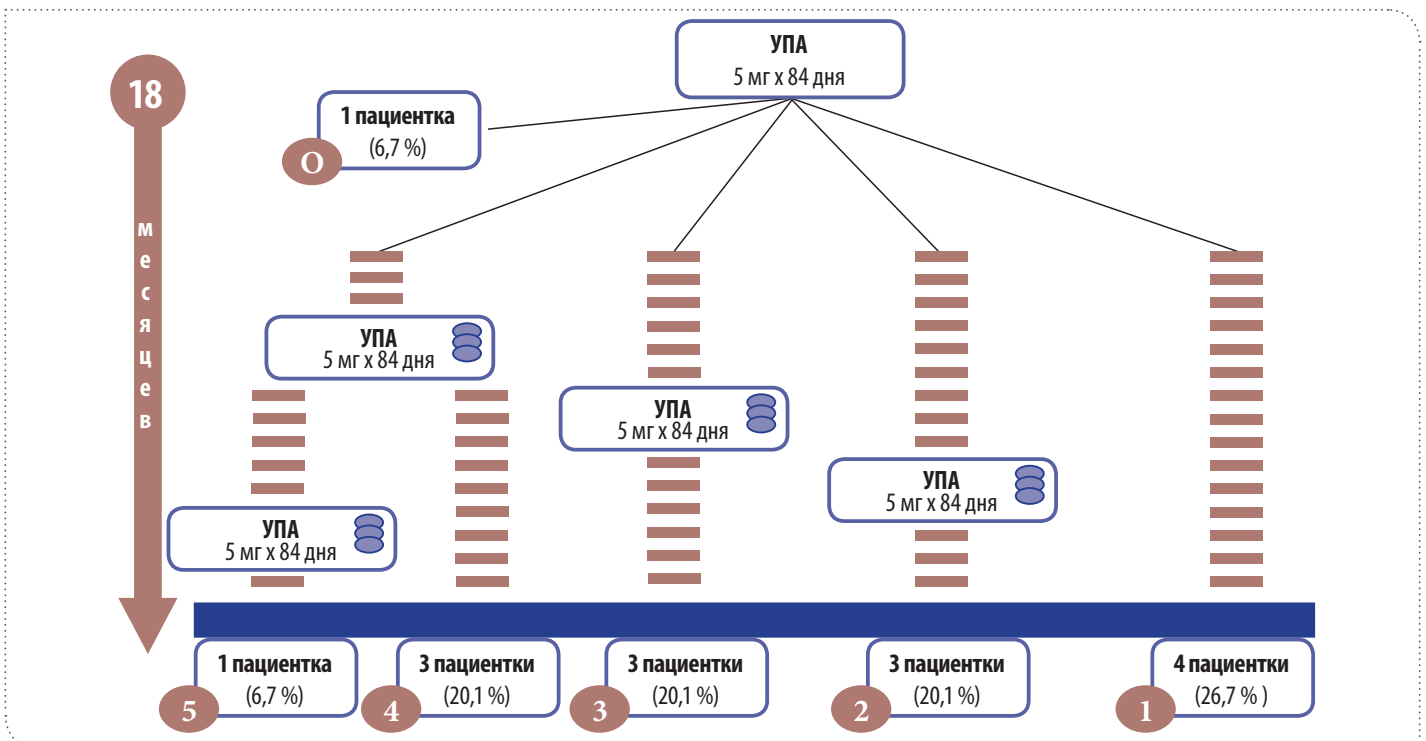


РИСУНОК 1. ПОДГРУППЫ 0-5 ГРУППЫ II (ТЕРАПИЯ УПА), СФОРМИРОВАВШИЕСЯ В ХОДЕ АНАЛИЗА ДАННЫХ СОГЛАСНО КОЛИЧЕСТВУ КУРСОВ ПРИЕМА И ИНТЕРВАЛУ МЕЖДУ ПРИЕМАМИ



В настоящее время все еще нет одобренных международными организациями методов долгосрочного медикаментозного лечения ЛМ

стагенного препарата в качестве терапии прикрытия. У двух пациенток сохранялась симптоматика, и ЛМ не реагировала уменьшением, в связи с чем они были прооперированы, учитывая риски саркомы матки. По причине сохранения симптоматики в группе II одна пациентка подверглась гистерэктомии, что составило 6,7% и было статистически значимо меньше, чем в группе I – 33,3% ($p < 0,05$).

Ниже приведены клинические результаты, включая данные пациенток, выбывших из исследования на разных этапах (табл. 6). Как видно из представленной таблицы, исследуемые группы не отличались по частоте геморрагического синдрома и анемии, болевого синдрома и симптомов сдавления смежных органов. Также не было различий по доле бессимптомных женщин, которая составляла 90% и более ($p > 0,05$). Статистически значимые различия коснулись лишь достоверно большего количества женщин, выбывших из группы I, что описано выше ($p < 0,05$).

Следует отметить некоторые особенности инвазивного лечения после используемых ме-

тодов медикаментозного лечения. Группа аГнРГ ($n = 10$) характеризовалась в целом меньшими размерами матки по сравнению с группой УПА ($n = 1$). Однако по размеру интраоперационной кровопотери и течению послеоперационного периода различий не было. При осмотре макропрепаратов и попытке вылушивания миоматозных узлов отмечалось отсутствие выраженной капсулы узлов в матках женщин группы аГнРГ, что указывает на потенциальные сложности при миомэктомии.

С практической точки зрения наиболее важным отличием между исследуемыми группами была разница в количестве женщин с возвращением симптоматики миомы и средним временем от отмены терапии до появления симптоматики в исследуемых группах (рис. 2). В группе I (аГнРГ) у 9 из 10 женщин выраженная симптоматика миомы матки появилась через 45 дней, в то время как минимальный период в группе II (подгруппа 4, УПА) был в 2 раза большим, а максимально наблюдаемый период без проявления выраженных симптомов составил 435 дней.

ТАБЛИЦА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ В КОНЦЕ НАБЛЮДЕНИЯ, АБС. Ч. (%)

Симптом	Контрольная группа (n = 30)	Группа I (n = 30)	Группа II (n = 15)
Геморрагический синдром	–	1 (3,3)	1 (6,7)
Аменорея	–	28 (93,3)	14 (93,3)
Болевой синдром	–	2 (6,7)	–
Сдавление смежных органов	–	1 (3,3)	1 (6,7)
Диспареуния	1 (3,3)	1 (3,3)	–
Бесплодие***	2 (6,7)	5 (16,7)	2 (13,3)
Бессимптомное течение	27 (90,0)*	27 (90,0)	14 (93,3)
Выбыло из исследования	–	10** (33,3)	1 (6,7)

* различия с основными группами статистически значимы ($p < 0,05$)

** различия с группой II статистически значимы ($p < 0,05$)

*** данный параметр не изменялся в связи с тем, что отсутствие репродуктивных планов являлось критерием включения

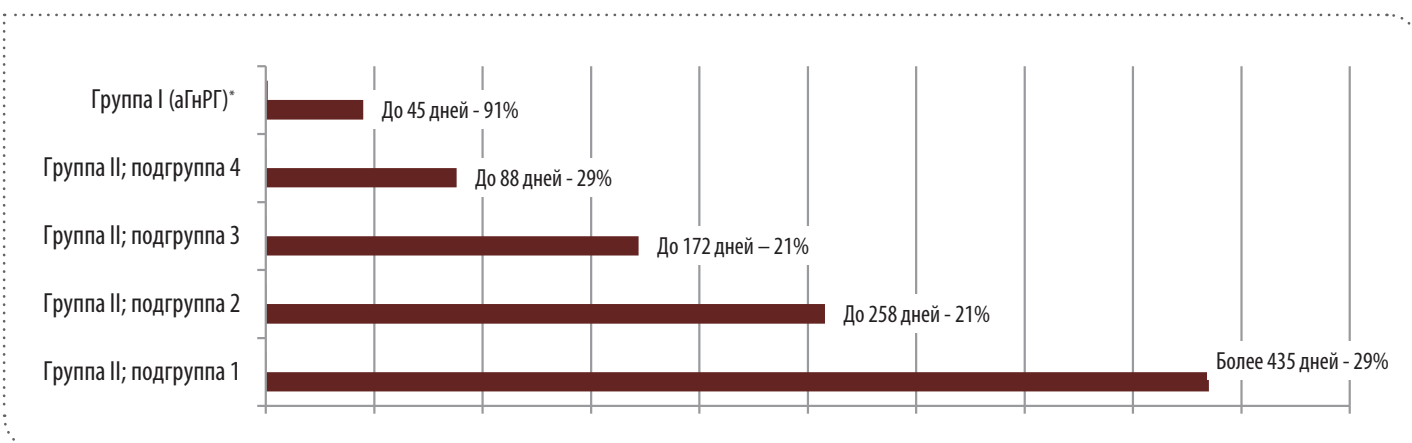
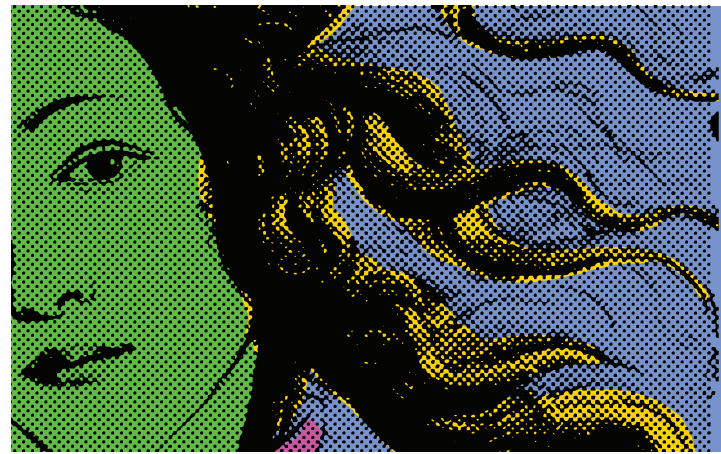
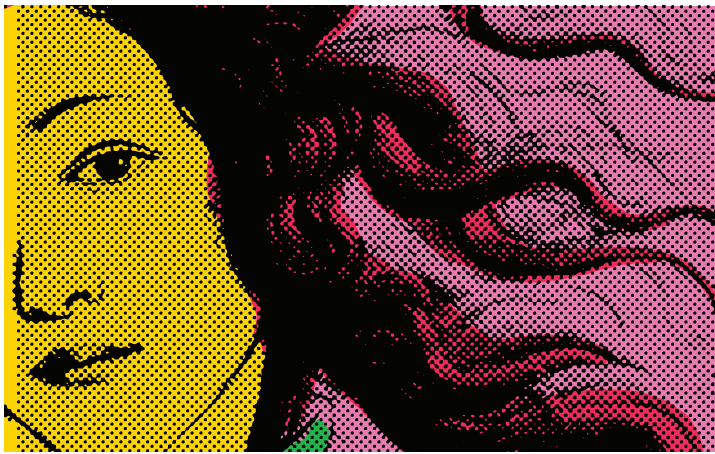
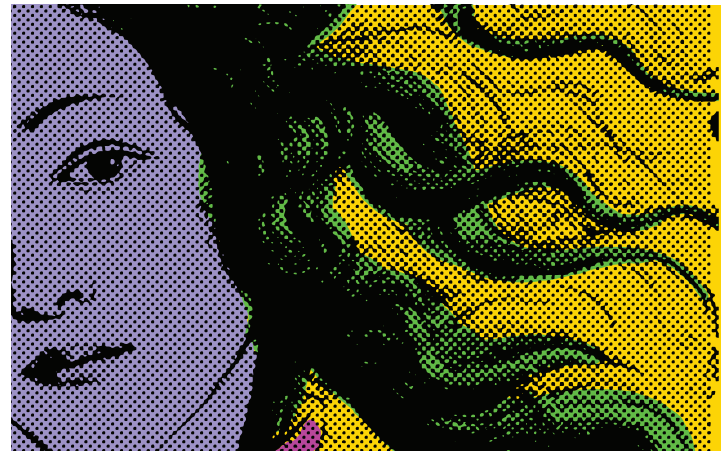


РИСУНОК 2. ВРЕМЯ ВОЗВРАЩЕНИЯ СИМПТОМАТИКИ У ИССЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

* различия с группой II статистически значимы ($p < 0,05$)



Нова ера в терапії міоми матки



ЕСМІЯ®

Уліпристалу ацетат
Таблетки

Забезпечує тривалий і стабільний контроль
над комплексом симптомів міоми матки¹



- Швидкий контроль над інтенсивною кровотечею²
- Значне і стійке зменшення міоматозних вузлів³
- Покращення якості життя³



RICHTER GEDEON

1. Esmia Summary of product Characteristics. Geneva, Switzerland: Gedeon Richter; December, 2013.
2. Donnez J, Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N.F., Ivanova T. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N. Engl. J. Med., 2012; 366(5): 409-20.
3. Bouchard P., Chabbert-Buffet N., Fauser B.C. Selective progesterone receptor modulator in reproductive medicine: pharmacology, clinic efficacy and safety. Fertil. Steril., 2011; 96(5): 1175-89.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед призначенням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



В групі II (УПА) возобновление выраженной симптоматики наблюдалось в разном диапазоне после окончания курса терапии. Наименьший период в 88 дней продемонстрировали 4 из 14 женщин (28,6%), что позволяет высказываться в пользу рассмотрения применения УПА в количестве 5 мг в сутки в режиме «старт-стоп» (start-stop therapy) как альтернативы хирургическому лечению.

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение аГнРГ в пролонгированном режиме с дополнительным назначением гестаген-эстрогенного препарата, а также периодические курсы УПА могут рассматриваться в качестве эффективного медикаментозного лечения ЛМ у женщин с симптомной опухолью. Указанные схемы в значительной степени снижают симптоматику ЛМ.

Длительная терапия аГнРГ плюс препарат заместительной гормонотерапии возможна в качестве средства лечения ЛМ. Однако около 30% женщин отказываются от данного лече-

ния из-за возникающих нежелательных эффектов, и реже – из-за персистенции симптомов. Отмена аГнРГ практически в 100% случаев приводит к быстрому возвращению симптоматики ЛМ.

По данным нашего исследования, УПА, в отличие от аГнРГ, обеспечивает продолжительный эффект: после окончания курса терапии, приводя к устранению симптомов ЛМ у 86,7% женщин. Длительный устойчивый контроль над симптомами миомы матки позволяет рассматривать улипристала ацетат (препарат Эсмия производства фармкомпания «Гедеон Рихтер») в качестве альтернативы радикальному оперативному вмешательству, в виде как монотерапии периодическими курсами, так и вспомогательного этапа при подготовке к проведению миомэктомии или эмболизации маточных артерий.

Следует также отметить, что в случае приближающейся менопаузы (согласно нашим результатам, минимальное количество курсов УПА наблюдалось в подгруппе 1 – 47,3 лет) УПА может выступить достойной альтернативой гистерэктомии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Медведев, М.В. Лейомиома матки: нові підходи до застосування органозберігаючих технологій в лікуванні / М.В. Медведев // Медичні перспективи. — 2012. — Т. 17, № 3. — С. 83–87. Medvedev, M.V. "Uterine leiomyoma: new approaches to the use of organ-saving technology in the treatment." *Medical Perspectives*, 3(17) (2012): 83–87.
2. Астахов, В.М. Негормональная патогенетически обоснованная терапия миомы матки / В.М. Астахов // Здоровье женщины. — 2011. — Т. 59, № 3. — С. 35–38. Astakhov, V.M. "Non-hormonal therapy is pathogenically substantiated for uterine fibroids." *Women Health*, 3(59) (2011): 35–38.
3. Карева, Е.Н. Мифепристон и миома матки / Е.Н. Карева // Фарматека. — 2010. — № 14. — С. 18–30. Kareva, E.N. "Mifepristone and uterine fibroids." *Farmateka*, 14(2010): 18–30.
4. Симрок, В.В. Дифференцированные подходы к лапаротомической гистерэктомии в лечении доброкачественной патологии матки / В.В. Симрок, Ю.А. Черных // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. — 2008. — Т. 144, № 4. — С. 295. Simrok, V.V., Chernykh Y.A. "Differentiated approaches to laparotomic hysterectomy in the treatment of benign uterine pathology." *Proceedings of the Crimean State Medical University named after SI Georgievskiy*, 4(144) (2008): 295.
5. Steinauer, J., Pritts, E.A., Jacksonet, R., et al. "Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata." *Obstet Gynecol*, 6(103) (2004): 1331–1336.
6. Talaulikar, V.S., Manyonda, I. "Ulipristal acetate for use in moderate to severe symptoms of uterine fibroids." *Womens Health (Lond Engl)*, 6(10) (2014): 565–570.
7. Perez-Lopez, F.R. "Ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine fibroids: facts and pending issues." *Climacteric*, (2014): 1–5.
8. Galliano, D. "Ulipristal acetate in uterine fibroids." *Fertil Steril online* [http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.028] Last accessed March 2, 2015.
9. Donnez, J., Vazquez, F., Tomaszewski, J., et al. "Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate." *Fertil Steril*, 6(101) (2014): 1565–1573.
10. Spies, J.B., Coyne, K., Guaou, N.G., Boyle, D., et al. "The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata." *Obstetrics & Gynecology*, 2(99) (2002): 290–300. □

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА И АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПНОГО РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

М.В. Медведев, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии

Работа проведена с целью оценки эффективности медикаментозного лечения лейомиомы матки у женщин пременопаузального возраста с использованием модулятора прогестероновых рецепторов улипристала ацетата (УПА) в сравнении с агонистами гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ). Группу I составили 30 женщин с лейомиомой матки, которые получали аГнРГ в пролонгированном режиме плюс препарат заместительной гормонотерапии. В группу II вошли 15 женщин, получавшие периодические курсы лечения УПА. Контрольную группу исследования составили 30 здоровых женщин позднего репродуктивного возраста. Средний период наблюдения за женщинами составил 18 месяцев. Результаты исследования показали, что УПА, в отличие от аГнРГ, обеспечивает более продолжительный эффект после окончания курса терапии, приводя к устранению симптомов лейомиомы матки у 86,7% женщин.

Ключевые слова: лейомиома матки, агонисты гонадотропного рилизинг-гормона, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, улипристала ацетат.

КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕКТИВНИХ МОДУЛЯТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ ПРОГЕСТЕРОНУ ТА АГОНІСТІВ ГОНАДОТРОПНОГО РИЛИЗІНГ-ГОРМОНУ В ЛІКУВАННІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

М.В. Медведев, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології Дніпропетровської медичної академії

Робота виконана з метою оцінки ефективності медикаментозного лікування лейомиоми матки у жінок пременопаузального віку з використанням модулятора прогестеронових рецепторів улипристала ацетату (УПА) в порівнянні з агоністами гонадотропного рилизінг-гормону (аГнРГ). Групу I склали 30 жінок із лейомиомою матки, які отримували аГнРГ у пролонгованому режимі плюс препарат замісної гормонотерапії. До групи II увійшли 15 жінок, які проходили періодичні курси лікування УПА. Контрольну групу дослідження склали 30 здорових жінок пізнього репродуктивного віку. Середній період спостереження за жінками становив 18 місяців. Результати дослідження показали, що УПА, на відміну від аГнРГ, забезпечує більш тривалий ефект після закінчення курсу терапії, приводячи до усунення симптомів лейомиоми матки у 86,7% жінок.

Ключові слова: лейомиома матки, агоністи гонадотропного рилизінг-гормону, селективні модулятори рецепторів прогестерону, улипристала ацетат.

CLINICAL RESULTS OF LONG-TERM USE OF SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS AND GONADOTROPIN RELEASING HORMONE AGONISTS IN THE TREATMENT OF UTERINE LEIOMYOMA

M.V. Medvedev, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department of Dnepropetrovsk Medical Academy

The study was performed to assess the effectiveness of drug treatment of uterine leiomyoma in premenopausal women using progesterone receptor modulator ulipristal acetate (UPA) in comparison with gonadotropin-releasing hormone agonists (aGnRH). The I group consisted of 30 women with uterine leiomyoma who received aGnRH in extended course plus hormone replacement medication. Group II included 15 women receiving periodic treatments with UPA. The control group included 30 healthy women of late reproductive age. Median follow-up for women was 18 months. The results showed that the UPA provides a longer lasting effect after the end of therapy, unlike aGnRH, leading to the elimination of the uterine leiomyoma symptoms in 86.7% of women.

Keywords: uterine leiomyoma, gonadotropin-releasing hormone agonists, progesterone receptor selective modulators, ulipristal acetate.