

# БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ – СЕЛЕКТИВНЫМ МОДУЛЯТОРОМ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ\*

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Миома матки является доброкачественной опухолью гладких мышц матки. В течение последнего десятилетия все больше подчеркивается роль прогестерона в способствовании ее росту, что, по данным недавнего обзора [2], стимулировало интерес к модуляторам прогестероновых путей [1–3]. Результаты небольших пилотных исследований [4, 5] предположили, что селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР), такие как азоприснил, мифепристон, телапристон и улипристала ацетат (УПА) (рис. 1), являются безопасными. Поэтому терапию УПА следует рассматривать в качестве нового фармакологического подхода в лечении миомы матки (схема).

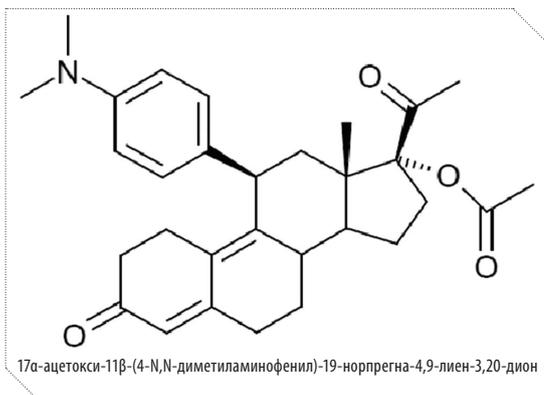


Рисунок 1. Химическая структура УПА

С 2012 года несколько крупных исследований показали, что однократное применение и повторные 3-месячные курсы приема УПА способны эффективно контролировать маточное кровотечение и уменьшить размеры миомы матки у пациенток с симптоматическими показаниями [6–11]. УПА является СМПР, ко-

торый действует на рецепторы прогестерона в миометрии и внутриматочной ткани и подавляет овуляцию [4], но поддерживает нормальный уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, не вызывая антиглюкокортикоидного эффекта [12].

Два кратковременных исследования фазы III – исследование PEARL I (5 мг и 10 мг УПА сравнивали с плацебо) и исследование PEARL II (5 мг и 10 мг УПА сравнивали с лейпролида ацетатом) – показали, что УПА был эффективен в купировании маточного кровотечения и уменьшении размера миомы [6, 7].

Два дополнительных исследования – PEARL III и расширенное PEARL III (длительное прерывистое применение 10 мг/сут УПА в течение 3 месяцев с интервалами без препарата) – четко свидетельствуют, что этот режим дозирования показал эффективное и хорошо переносимое лечение симптомов миомы [8]. Последнее клиническое исследование (PEARL IV) было четвертым ключевым испытанием с целью оценки эффективности и безопасности четырех прерывистых курсов терапии 5 мг и 10 мг УПА [8–10].

Решающая роль прогестерона в росте миомы матки четко установлена, и существует возможность модуляции прогестероновых путей с использованием СМПР, таких как УПА [2]. Недавнее исследование, проведенное G.E. Courtoy и соавторами, четко указывает на многофакторные механизмы действия, включающие:

- 1) низкую (но постоянную) смертность клеток;
- 2) дегенерацию коллагена, индуцированную матричной металлопротеиназой-2;
- 3) ремоделирование внеклеточного матрикса [13].

## JACQUES DONNEZ

Общество по изучению бесплодия (Society for Research in Infertility), Брюссель, Бельгия

## OLIVIER DONNEZ

Институт грудной и гинекологической хирургии, городская поликлиника V (Groupe Medici-Vitalia), Авиньон, Франция

## MARIE-MADELEINE DOLMANS

Центр по исследованиям в области гинекологии, Институт экспериментальных и клинических исследований, Католический университет Левена; отделение гинекологии, Университетская клиника Св. Луки, Брюссель, Бельгия

### Схема. Краткая характеристика препарата

Название препарата (генерика)	УПА, 5 мг
Фаза	Одобен в Европе, Канаде, Латинской Америке, России и некоторых странах Азии
Показания	Показан в качестве как предоперационного, так и прерывистого (интермиттирующего) лечения от умеренных до тяжелых симптомов миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста
Фармакологические характеристики/ механизм действия	Относится к классу препаратов, известных как СМПР. Его основное фармакодинамическое свойство – обратимо блокировать рецепторы прогестерона в целевых тканях (матка, шейка матки, яичники, гипоталамус). Действует как агонист или антагонист прогестерона в зависимости от ткани-мишени и наличия или отсутствия прогестерона
Пути введения	Пероральный
Пилотные исследования	EudraCT номер: 2008–001804–22; clinicaltrials.gov: NCT00755755 EudraCT номер: 2008–001805–40; clinicaltrials.gov: NCT00740831 EudraCT номер: 2010–018999–25; clinicaltrials.gov: NCT01252069 EudraCT номер: 2012–000036–26; clinicaltrials.gov: NCT01629563

\* Оригинал статьи опубликован в журнале Expert Opinion on Drug Safety 15 (2016) DOI: 10.1080/14740338.2016.1248943

Альтернатива хирургическому вмешательству в менопаузальном миоме матки, особенно для женщин, стремящихся сохранить свою фертильность, является крайне актуальной, и в настоящее время для этого появились новые возможности, в частности, эффективная терапия СМГР [2].

Цель данного обзора – пролить свет на безопасность лечения УПА, в частности, в отношении его безопасности для эндометрия. Изучаемый вопрос – ответ эндометрия на СМГР – был рассмотрен еще в 2006 г. Рабочей группой по изучению действия модуляторов прогестероновых рецепторов на эндометрий Национальных институтов здравоохранения (National Institutes of Health) США [14]. Как подчеркнули G.L. Mutter и коллеги [14], изменения эндометрия представляют собой новую морфологическую категорию, известную как СМГР-ассоциированные изменения эндометрия. В 2008 году было получено больше доказательств, чтобы определить, регрессируют или прогрессируют такие изменения эндометрия со временем после применения СМГР [14–17].

Данная статья представляет собой детальную оценку эндометриальных эффектов, полученных в различных клинических исследованиях. Кроме того, в ней освещаются и обсуждаются конечные точки первичной и вторичной безопасности, а также нежелательные явления.

### 2. ОПИСАНИЕ ДИЗАЙНА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дизайн исследований был четко описан для всех испытаний (PEARL I, II, III и IV) [6–10]. Излагая кратко, PEARL I и II были перспективными, с параллельными группами, двойными слепыми исследованиями фазы III, включая 3 группы – приема 5 мг/сут УПА, 10 мг/сут УПА и сравняемого препарата [6, 7], в качестве которого выступали плацебо в PEARL I и агонист гонадотропин-рилизинг-гормона лейпролида ацетат 3,75 мг ежемесячно инъекционно в PEARL II [6, 7].

PEARL III и расширенное исследование PEARL III являются долгосрочными открытыми испытаниями УПА фазы III, двойными ослепленными и плацебо-контролируемыми в отношении введения прогестина (норэтистерона ацетата) после окончания каждого курса УПА. При этом лечение УПА было начато в течение первых 4-х дней менструации.

После первого курса лечения УПА (и норэтистерона ацетата или плацебо) и возобновления менструации участницы исследования могли либо выйти из него, либо принять участие в расширенном исследовании PEARL III, включающем до трех дополнительных курсов терапии УПА, разделенных периодами без терапии. Последующие курсы начинались со второй менструации в период вне лечения. Всего в расширенное исследование PEARL III вошли 64 пациентки, которые прошли повторяющиеся 3-месячные курсы лечения УПА в дозе 10 мг/сут вплоть до 8 курсов такой терапии [18].

PEARL IV было длительным прерывистым двойным слепым рандомизированным исследованием фазы III [10, 11]. Пациентки случайным образом рандомизировались на 5 мг/сут или 10 мг/сут перорального приема УПА либо плацебо в течение четырех 12-недельных курсов терапии. Кур-

сы лечения были разделены интервалом без терапии. Как и в PEARL III, последующие курсы терапии были начаты со второй менструации в период вне лечения.

Испытания PEARL I, II, III и IV включали пременопаузальных женщин с как минимум одной миомой  $\geq 3$  см в диаметре, но не более 10 см (PEARL I, II, III) и не более 12 см (PEARL IV), с размером матки  $< 16$  недель беременности, с тяжелыми менструальными кровотечениями. Испытуемые были в возрасте 18–48 лет, с индексом массы тела 18–40 кг/м<sup>2</sup>, регулярными менструальными циклами длительностью 22–35 дней и уровнем фолликулостимулирующего гормона  $< 20$  МЕ/мл.

Все исследования PEARL, проведенные до настоящего времени, показали, что 3-месячные курсы терапии УПА способствуют быстрому контролю кровотечения в подавляющем большинстве ( $> 90\%$ ) случаев. Клинически значимое уменьшение объема миомы ( $> 25\%$ ) наблюдалось у 80% пациенток, следовательно, их качество жизни улучшилось. Частота рецидивов после лечения УПА не была полностью установлена, так как максимальная длительность наблюдения в исследованиях PEARL составляла 6 месяцев. Тем не менее, предварительные результаты длительного наблюдения показывают частоту рецидивов менее 50% в течение 5 лет у хороших ответчиков. Следует также подчеркнуть, что в случае рецидива может применяться дальнейшая терапия УПА, состоящая из четырех 12-недельных курсов.

### 3. БЕЗОПАСНОСТЬ СМГР И УПА В ЧАСТНОСТИ: ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

#### 3.1. Оценка толщины эндометрия и гистология

Толщину эндометрия оценивали с помощью вагинального УЗИ в испытаниях PEARL II, III и IV и путем МРТ в PEARL I. В PEARL I и II также выполнялась биопсия эндометрия на этапе первоначального отбора, 13-й и 38-й неделях исследования [7, 8].

В PEARL III биопсия также выполнялась на момент включения в исследование, после 1-го и 4-го курсов лечения, а затем через 3 месяца по окончании 4-го курса у женщин с изменениями эндометрия, ассоциированными с применением СМГР. В расширенном исследовании PEARL III биопсия проводилась в конце 8-го курса терапии и через 3 месяца после завершения лечения [9].

В PEARL IV биопсию выполняли при включении в исследование и после 2-го и 4-го курсов лечения, а затем на 3-м месяце после терапии [10, 11].

Чтобы отобрать достаточное количество ткани, биоптаты были взяты во время поздней пролиферативной или ранней секреторной фазы менструального цикла (т. е. как минимум через 10–18 дней после начала менструации). Отбор образцов эндометриальной ткани выполнял гинеколог с использованием аспирационной кюретки Пайпель де Корнье (Pipelle de Cornier®).

Все биопсии были оценены тремя независимыми патоморфологами, имеющими опыт в распознавании изменений эндометрия, ассоциированных с применением СМГР, которые были ослеплены относительно последовательности визита пациенток, режима лечения и результатов диаг-

ностики друг друга [17]. Консенсус досягався, якщо два з трьох патоморфологів були єдинодушні нарахунок гистологічного аналізу кожного зразка [17].

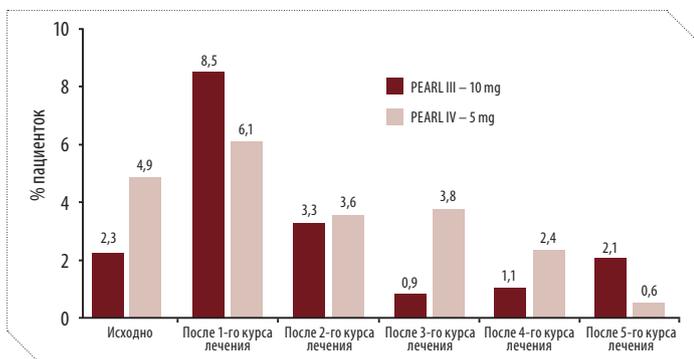
### 3.2. Товщина ендометрія

На етапі включення в дослідження товщина ендометрія > 16 мм спостерігалася у 2% учасниць в дослідженнях PEARL I і у 4,5% жінок в PEARL II, в той час як к 13-й тижню ця цифра зросла до 11,2% (PEARL I) і 11,8% (PEARL II) в групі прийому 5 мг УПА і до 8% (PEARL I) і 15,3% (PEARL II) в групі прийому 10 мг УПА.

На 26-й тижню частота утолщеного ендометрія (> 16 мм) складала 5% в групі прийому 5 мг УПА і 4% в групі прийому 10 мг УПА в обох дослідженнях. К 38-й тижню цей показник був менше 5%, так же як і в групі плацебо (PEARL I) і в групі прийому гонадотропін-рилізінг-гормона (PEARL II).

В дослідженні PEARL частота утолщеного ендометрія складала 2,3% в початку дослідження і зросла до 8,5% і 1,1% через дві тижні після менструального кровоточення після 1-го і 4-го курсу терапії відповідно, знизившись до 2,1% через 3 місяця спостереження. В підгрупі пацієнток, завершивших 8 курсів лікування, у 2% учасниць утолщення ендометрія спостерігалось після першої менструації після 8-го курсу, а через 3 місяця спостереження після закінчення лікування не було виявлено ні одного такого випадку.

В дослідженні PEARL IV (рис. 2) товщина ендометрія > 16 мм складала 4,9% в початку дослідження, а потім 6,1%, 3,6%, 3,8%, 2,4% і 0,6% після першої менструації по завершенню 1, 2, 3 і 4-го курсів лікування і через 3 місяця спостереження відповідно в групі прийому 5 мг УПА. В групі прийому 10 мг УПА даний рівень відповідно склав 8,7%, 3,1%, 1,7%, 0,6% і 1,2%.



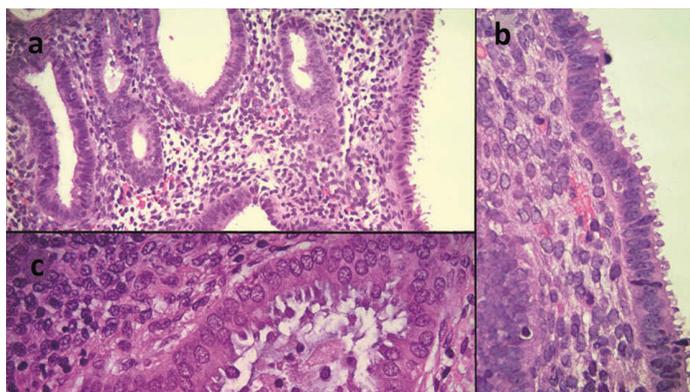
**Рисунок 2. Товщина ендометрія**

Процент пацієнток з товщиною ендометрія більше 16 мм при тривалій преривистій терапії УПА (10 мг в дослідженні PEARL III і 5 мг в дослідженні PEARL IV).

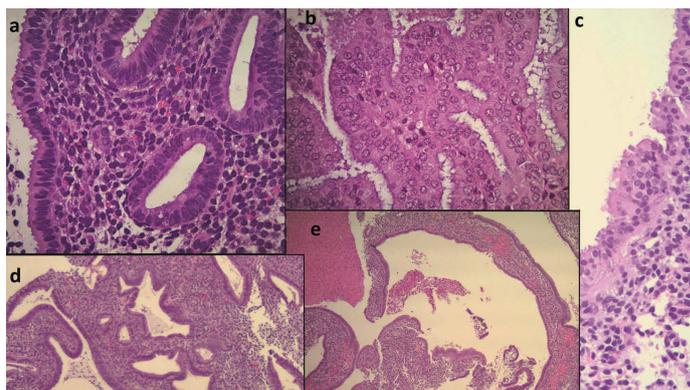
### 3.3. Змінення ендометрія (табл. 1 і 2)

В ході досліджень PEARL, проведених до цього часу, УПА приймали більше 1050 учасниць, і всім їм була виконана біопсія ендометрія.

В аналіз були включені проявлення СМПР-асоційованих змін ендометрія, таких як епітеліальні змінення, наявність обширних кіст, незвичайні змінення судин (класифікованих як сітчасті капіляри, товстостінні або ектопічні судини) [17] і інші проявлення (рис. 3, 4).



**Рисунок 3А–С. СМПР-асоційовані змінення ендометрія**  
На більшості ділянок видно низькі стовпці слабосекреторного епітелію.



**Рисунок 4А–Е. Дальніші СМПР-асоційовані змінення ендометрія**

Епітелій мало здатний до проліферації: кілька митозів і апоптозів (а), одночасно видно мерцальну метоплазію (b) або незвичайні секреторні змінення (c). Містами залози складені або зірчасті, а в деяких біоптатах існують стромальні стовпці, рівні з обох сторін епітелію, що вказує на великі кістозні залози (d, e).

**Таблиця 1. Частота СМПР-асоційованих змін ендометрія в дослідженнях PEARL I і PEARL II**

Етап дослідження	PEARL I і PEARL II			
	Плацебо (n = 48)	Лейпронідацетат (n = 101)	5 мг УПА (n = 192)	10 мг УПА (n = 201)
Исходно	1 (2,1%)	2 (2,0%)	9 (4,7%)	4 (2,0%)
Тижень 13*	3 (6,3%)	12 (11,9%)	115 (59,9%)	117 (58,2%)
Тижень 38	1 (2,6%)	5 (6,3)	11 (7,1%)	9 (5,7%)

\* Пацієнтки всі ще проходять лікування

**Таблиця 2. Частота СМПР-асоційованих змін ендометрія після тривалій преривистій терапії в дослідженнях PEARL III і PEARL IV**

Етап дослідження	PEARL III	PEARL IV
	10 мг УПА (n = 132)	5 мг УПА (n = 230)
Исходно	11 (10,5%)	17 (7,8%)
Кінець 2-го курсу терапії*	35 (28,7%)	29 (16,3%)
Кінець 4-го курсу терапії*	22 (25,3%)	24 (16,2%)
Кінець 8-го курсу терапії*	7 (16,3%)	/
Після спостереження**	2 (9,1%)	(9,0%)

\* Остання доза препарату призначалась після 2-го менструального кровоточення

\*\* Період спостереження склав 3–4 місяці

В исследованиях PEARL I и II в конце лечения (13-я неделя) изменения эндометрия в результате приема УПА были диагностированы как минимум двумя патоморфологами у большего (57–62%) количества женщин (без свидетельств об ответе на дозу препарата) по сравнению с лишь 6% пациенток, получавших плацебо, и 12% женщин, принимавших лейпролида ацетат. Наиболее частыми проявлениями изменений эндометрия, ассоциирующимися с приемом СМПР, у принимавших УПА пациенток были эпителиальные изменения (55–60% женщин) и образование больших кист (30–33%). На 38-й неделе (около 6 месяцев после окончания терапии) изменения эндометрия были диагностированы лишь у 5,1–7,8% женщин, принимавших УПА, по сравнению с 2,6% в группе плацебо и 6,3% в группе лейпролида ацетата. Изменения эндометрия были доброкачественными во всех случаях, кроме двух (один случай сложной атипичной гиперплазии в группе плацебо и один случай простой гиперплазии в группе приема гонадотропин-рилизинг-гормона).

В исследовании PEARL III СМПР-ассоциированные изменения эндометрия были выявлены в ходе скрининга (перед лечением) у 10,9% женщин. Через две недели после первого менструального кровотечения по окончании одного курса терапии изменения эндометрия в результате действия УПА были обнаружены у большего числа пациенток (25,6%). Между пациентками, которые получали только УПА (28,36%), и теми, у кого терапия УПА была дополнена 10-дневным приемом норэтистерона ацетата (22,6%), не наблюдалось никаких различий.

В подгруппе пациенток, не участвовавших в расширенном исследовании PEARL III, наблюдаемые изменения эндометрия исчезли через 3 месяца после завершения терапии, и по-прежнему выявлялись, но были менее выражены, чем в начале, только у одной женщины (2,6%).

Доля женщин с ассоциированными с приемом СМПР изменениями эндометрия, включенных в расширенное исследование PEARL III, была сходной как через 2 недели после первой менструации по окончании однократного курса лечения УПА (28,7%), так и после четырех курсов терапии (25,3%).

Частота данных изменений эндометрия вернулась к исходному уровню до терапии через 2–3 месяца после окончания лечения. Между пациентками, принимающими только УПА, и теми, кто прошел лечение УПА, дополненное норэтистерона ацетатом, не наблюдалось никаких различий.

В расширенном исследовании PEARL III (до 8 курсов 3-месячной терапии) ассоциирующиеся с приемом СМПР изменения эндометрия наблюдались в 16,3% биопсий, полученных через 2 недели после первой менструации по окончании 8-го курса терапии, и в 9,1% биопсий, взятых через 3 месяца по завершении 8-го курса.

В исследовании PEARL III все три патоморфолога по отдельности поставили диагноз доброкачественных изменений эндометрия во всех временных точках, в том числе в группе женщин, прошедших 8 курсов 3-месячной терапии УПА в дозе 10 мг/сут.

В испытании PEARL IV ассоциирующиеся с приемом СМПР изменения эндометрия были выявлены как минимум двумя патоморфологами в 8,1% случаев на этапе скрининга (перед лечением).

Через две недели после начала менструации после 2-го курса лечения изменения эндометрия наблюдались у 16,3% пациенток в группе приема УПА в дозе 5 мг/сут и у 19,2% – в группе приема УПА в дозе 10 мг/сут. Через две недели после начала менструации по окончании 4-го курса лечения данные изменения были диагностированы у 9% и 10,3% пациенток в группе приема 5 мг/сут и 10 мг/сут УПА соответственно. На 12-м визите к врачу (через 3 месяца после последней дозы 4-го курса лечения) изменения эндометрия были выявлены у 9% (группа 5 мг УПА) и 6,3% (группа 10 мг УПА) пациенток.

В итоге частота изменений эндометрия, ассоциирующихся с приемом СМПР, увеличивалась при более продолжительной терапии УПА, но возвращалась к исходному уровню в течение 3 месяцев после окончания 4-го курса лечения.

В исследовании PEARL IV биопсии эндометрия, выполненные местным патоморфологом, показали доброкачественные изменения эндометрия у всех пациенток. Через две недели после первого менструального кровотечения по окончании 2-го курса лечения 98,9% результатов биопсий были классифицированы как доброкачественные изменения эндометрия. Двум пациенткам поставлен диагноз простой неатипической гиперплазии, одной – простой атипической гиперплазии эндометрия. Все 3 женщины продолжили участие в исследовании.

Одной женщине из группы приема УПА в дозе 5 мг/сут был поставлен диагноз аденокарцинома эндометрия одним из трех патоморфологов (не подтвержденный двумя другими специалистами) при первичной биопсии, а также при биопсии, взятой через 2 недели после менструации по окончании 2-го курса лечения, что предполагает наличие серьезных изменений эндометрия, не связанных с лечением в ходе исследования [9, 10]. Данной пациентке была выполнена гистерэктомия без предварительной предоперационной биопсии эндометрия или другого исследования. Гистологическое исследование показало доброкачественные изменения эндометрия.

Через 2 недели после начала менструации по окончании 4-го курса лечения 99,37% биопсий были классифицированы как доброкачественные изменения эндометрия. У одной женщины была диагностирована сложная атипическая гиперплазия. Однако 6 недель спустя без какого-либо дальнейшего медицинского или хирургического вмешательства упомянутые изменения оказались доброкачественными согласно консенсусному заключению.

Через 3 месяца после последней дозы 4-го курса лечения 99,7% биопсий были доброкачественными (n = 285). У одной женщины из группы приема 5 мг/сут УПА была диагностирована комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия, несмотря на то, что в ходе всех ее предыдущих визитов к врачу эндометрий был доброкачественным (в том числе по данным биопсии, выполненной 6 неделями раньше).

#### 4. БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Антагонисты прогестерона и СМПР оказывают прямое фармакодинамическое воздействие на эндометрий и, следовательно, вызывают изменения его гистологической структуры [14–16]. В апреле 2006 года Национальный институт детского здоровья и развития человека (National Institute of Child Health and Human Development) США организовал практический семинар, на котором 7 опытных патоморфологов рецензировали 84 биопсий эндометрия из клинических исследований по изучению четырех СМПР (мифепристон, УПА, азоприснил и JNJ-17042 341). Возникшие в результате изменения эндометрия, ассоциированные с приемом СМПР, были описаны G.L. Mutter и соавторами [14] и классифицированы как доброкачественные изменения. Согласно A.R. Williams и др. [16, 17], смешанная агонист-/антагонистическая активность прогестерона в отношении рецепторов объясняет гистологический внешний вид эндометрия в результате лечения УПА: слабо развитая секреторная дифференцировка, извитость желез (аналогичная среднесекреторной фазе) и фокальная цитоплазматическая васкуляризация железистых клеток эндометрия.

Патоморфологам, не знакомым с СМПР-ассоциированными изменениями эндометрия, легко неправильно диагностировать это состояние как гиперплазию эндометрия. Действительно, при случайном обследовании и без какой-либо информации об использовании УПА, ассоциированные с приемом СМПР изменения эндометрия могут быть ошибочно приняты за неупорядоченную пролиферацию или рост эндометрия, неатипичную гиперплазию. A.R. Williams и др. [17] четко определили отличительные признаки, обнаруженные в эндометрии женщин, получавших УПА:

- 1) низкая активность митоза как в железистых, так и в стромальных клетках;
- 2) рудиментарные субъядерные вакуоли;
- 3) апоптоз;
- 4) отсутствие распада скученности стромальных и железистых клеток;
- 5) кистозно расширенные железы на границе с уплотненным эпителием.

Во всех клинических исследованиях УПА фазы III, представленных в этой статье, в 2–14% случаев нефизиологические изменения эндометрия имели место исходно, до начала любого действия УПА (по оценке как минимум двух из трех патоморфологов). По данным биопсий, выполненных в конце курса лечения, эти нефизиологические изменения были выявлены в приблизительно 60% биоптатов (исследования PEARL I и II), их наиболее общим признаком были эпителиальные изменения [6, 7].

После только одного менструального кровотечения (исследование PEARL III) частота ассоциирующихся с приемом СМПР изменений эндометрия снизилась до менее чем 30%. В течение 3–6 месяцев после прекращения лечения она вернулась к исходным значениям (т. е. 2–6%) [8].

Повторные прерывистые 3-месячные курсы УПА не привели к увеличению частоты развития изменений эндометрия, ассоциирующихся с приемом СМПР [9, 10]. По результатам биопсии, выполненной после первой менструации по окончании 4-го курса терапии, она составила 13,6–23,5%

[10, 11]. Через 3 месяца после завершения терапии она составила 6,3–9%, аналогично исходной частоте до лечения. Кроме того, данные показатели были сходными у пациентов, получавших УПА в дозе 5 мг/сут и 10 мг/сут.

Такие нефизиологические изменения эндометрия являются обратимыми и не ассоциируются с ростом какой-либо патологии. Кроме того, во всех исследованиях фазы III у подавляющего большинства женщин диагностировался доброкачественный эндометрий на протяжении всех временных точек. После начала лечения в группе приема УПА гиперплазия эндометрия наблюдалась всего в 6 биопсиях, и только 2 случая показали наличие ядерной атипии (при этом в обоих случаях через 8 недель эндометрий вновь стал доброкачественным без какого-либо лечения или вмешательства).

Сообщалось об одном случае рака эндометрия (диагностирован одним патоморфологом из трех) после 2 курсов УПА [10], но он считался уже существующим ранее, поскольку был обнаружен этим же специалистом при первой биопсии (до лечения).

Недавнее исследование, изучавшее 8 курсов терапии УПА, что соответствует приблизительно 4 годам лечения, показало безопасность длительного воздействия УПА [18]. Все образцы биопсии эндометрия в этом исследовании были доброкачественными, и частота ассоциирующихся с приемом СМПР изменений эндометрия снизилась менее чем до 5%, вернувшись к исходному уровню после окончания терапии.

#### 5. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

##### 5.1. Оценка конечных точек безопасности

В конечные точки безопасности входит число и доля женщин с нежелательными явлениями, включающими клинически значимые изменения жизненно важных признаков, обнаруживаемые с помощью физического осмотра, обследования половых органов и/или молочных желез, ЭКГ, УЗИ яичников, и любые отклонения от исходных значений толщины эндометрия и его гистологии.

Другие конечные точки включают отклонение от исходных значений гематологических показателей, параметров коагуляции, биохимических показателей, уровня липидов, адренокортикотропного гормона, тиреотропного гормона и концентрации пролактина, а также сывороточного уровня эстрадиола.

##### 5.2. Нежелательные явления, связанные с лечением

Исходя из объединенных данных о нежелательных явлениях, связанных с лечением, в результате одного курса терапии с применением обеих доз УПА в двух кратковременных исследованиях, а также в результате длительной прерывистой терапии в двух исследованиях, не представляется возможным выделить какие-либо специфические аспекты безопасности такого лечения. Так, не выявлено никаких существенных различий между группами приема УПА в дозе 5 мг и 10 мг на каком-либо временном этапе.

Поскольку 5 мг УПА – это рекомендуемая и утвержденная доза, мы сосредоточились на трех основных нежелательных явлениях, а именно приливах, боли/нагрубании/

дискомфорте в молочних железах і головної болю, обумовлених застосуванням даної дози УПА (повний перелік нежелателних явищ опублікован J. Donnez і соавторами [10]).

Частота приливів склала відповідно 5,7%, 3,7%, 1,7% і 2,8% в час 1, 2, 3 і 4-го курсів лікування; біль/нагубання/дискомфорт в молочних железах зустрічалися відповідно в 3,0%, 0,9%, 0% і 0,6% випадків, в той час як головні болі виявлялися відповідно у 10,0%, 6,0%, 2,1% і 2,2% пацієнток. Частота головних болей була найбільш високою в час першого курсу терапії.

Всього в час дослідження PEARL IV (4 курси 3-місячної терапії УПА) були зареєстровані 9 серйозних нежелателних явищ в групі прийому 5 мг УПА, класифіковані дослідниками як пов'язані з вивчаємым препаратом: 5 випадків меноррагії, одне біполярне розладження, один випадок болю в животі і один – болю в спині. Фізичне обстеження, дослідження життєво важливих ознак, УЗІ яєчників і ЕКГ не виявили жодних проблем безпеки лікування.

Дві останні публікації [19, 20] повідомляють про несподіване переміщення і/або експульсії міоми в результаті лікування УПА.

### 5.3. Лабораторні показники

За даними різних досліджень PEARL [6–10], медіана значень гемоглобіна і гематокриту збільшилася з 1-го курсу лікування до 4-го курсу. У пацієнток з анемією (дослідження PEARL I) асоціація заліза і прийому 5 або 10 мг УПА призводила до швидкого відновлення рівня гемоглобіна порівняно з рівнем тільки заліза [6].

Во всіх дослідженнях PEARL концентрація естрадіолу залишалася значно вище постклимактерических значень, свідечуючи про те, що мінеральна густина кісткової тканини не піддавалася негативному впливу багаторазового прерывистого лікування УПА. В дослідженні PEARL II вивчення кісткових маркерів показало, що ні 5 мг, ні 10 мг УПА не змінювали мінеральну густина кісткової тканини (відомий побічний ефект лейпролида ацетату) [7].

Середнє значення ферментів печінки в час досліджень не змінювалося, але у кількох пацієнток було виявлено деяке спорадическе підвищення їх рівня. При цьому збільшення концентрації трансаминаз ніколи не асоціювалося з підвищеним рівнем білірубіну. В час досліджень спостерігалося невелике підвищення рівня загального холестерину і тригліцеридів. Вихідно при скринінгу у 41,4% всіх жінок, включених в довготривалі дослідження, загальний рівень холестерину перевищував верхню межу норми і, як і слід очікувати в таких довготривалих дослідженнях, ці жінки переважно були старші 40 років. У деяких пацієнток було виявлено помірне підвищення рівня холестерину в час періоду дослідження (приблизно 20 місяців). Середнє співвідношення загального холестерину/холестерину ліпопротеїнів високої густоти практично не змінювалося.

Показники коагуляції вивчалися в дослідженні PEARL III. Не було виявлено ознак жодних змін пара-

метрів коагуляції при повторних курсах терапії 10 мг УПА. В PEARL IV параметри коагуляції рутинно не досліджувалися, а також не повідомлялося про жодних пов'язаних з лікуванням нежелателних явищ або змін показників коагуляції.

### 5.4. Загальне стан здоров'я

В результаті застосування УПА рівні естрадіолу залишалися значно вище значень в постменопаузі, свідечуючи про те, що багаторазово прерывисте застосування УПА не має негативного впливу на мінеральну густина кісткової тканини.

Інші лабораторні показники (ферменти печінки, холестерин, тригліцериди) не показали жодних змін. Слід зазначити, що середнє співвідношення загального холестерину/холестерину ліпопротеїнів високої густоти залишалося практично незмінним, і було нижче рівня, при якому збільшено ризик розвитку патології серцево-судинної системи.

Таким чином, медикаментозний менеджмент міоми матки неуклонно рухається в напрямку більш широкого застосування СМГР, серед яких УПА показав найбільш обнадіжуючі результати в стосунку ефективності і безпеки.

## 6. ЕКСПЕРТНЕ МНЕННЯ

Загальний аналіз фази III чотирьох клінічних досліджень показує дуже добрий профіль безпеки застосованого лікування. СМГР викликають зміни в гистологічній структурі ендометрія, відомі як зміни ендометрія, асоціюються з прийомом СМГР, але вони вважаються доброякісними.

Частота цих змін знизилася на 60% в час лікування і менше ніж на 30% після першого менструального кровотечення по завершенні терапії, повертаючись до вихідних значень (2–6%) через 3–6 місяців після завершення лікування. Такі доброякісні зміни є оборотними. Це дуже обнадіжує, оскільки тривале лікування (повторюючі прерывисті 3-місячні курси УПА до 4 і навіть 8 курсів) не збільшує частоту асоціюються з прийомом СМГР змін ендометрія або його дисплазії.

Частота дисплазії ендометрія во всіх короткотривалих і довготривалих дослідженнях фази III (за виключенням пацієнток, приймалих норестерона ацетат, щоб уникнути систематическої помилки оцінки) була розрахована з використанням підходу intention-to-treat, з використанням об'єднаних всіх пацієнток з як мінімум однієї адекватної біопсії, які приймали УПА або препарат-сравнение, незалежно від тривалості лікування. Відповідно, загальна частота дисплазії ендометрія в клінічних дослідженнях склала 0,9% (7/789), з яких 0,4% (3 випадки) виявлені атипичні результати біопсії. В контрольних групах дисплазія ендометрія спостерігалася в групі плацебо у 1 з 48 жінок (комплексна атипична дисплазія), а також в групі лейпролида ацетату – у 1 з 101 жінок (простая дисплазія).

Таким образом, можно предположить, что распространенность гиперплазии эндометрия после применения УПА на самом деле ниже, чем наблюдаемая в контрольных группах и ранее известная у пациенток в менопаузе с аномальными маточными кровотечениями (частота гиперплазии составила 2–35,3%, из которых 0,03–1,26% показали атипию) [21, 22].

Мы можем сделать вывод, что повторные курсы лечения УПА не повышают частоту возникновения аномальных изменений эндометрия, а именно гиперплазии или аденокарциномы. Тем не менее, патоморфологам важно быть информированными о спектре эндометриальных изменений, обусловленных СМГР, чтобы избежать неправильного диагноза в случае пролиферативных изменений эндометрия, действия эстрогенов или гиперплазии эндометрия. Тщательная оценка наблюдаемых гистологических изменений и понимание лечения УПА должны обеспечить соответствующую диагностику изменений эндометрия, ассоциирующихся с приемом СМГР.

Повторное лечение УПА показало свою эффективность не только с точки зрения контроля кровотечения (в том числе аменореи в большинстве случаев) и в отношении уменьшения объема миомы [6–11], но и касательно профиля его безопасности.

Последовательная клиническая эффективность СМГР (и УПА в частности) меняет стандарты медицинской помощи в тактике ведения симптоматической миомы матки [2]. Существует явная необходимость альтернативы хирургическому лечению и даже применению менее инвазивных методов, особенно когда целью является сохранение фертильности.

Несомненно, хирургическое лечение в некоторых случаях показано к применению, однако СМГР (УПА) являются менее инвазивным терапевтическим подходом и даже позволяют обойти необходимость оперативного вмешательства.

Безусловно, важно учитывать ключевые факторы, влияющие на менеджмент миомы матки: возраст пациентки, тяжесть симптомов (боль, кровотечение и/или бесплодие), желание сохранить матку и/или фертильность, а также объем и локализацию миомы согласно классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) [2].

Нет никаких сомнений в том, что длительное прерывистое использование УПА изменит наш подход к тактике ведения миомы матки. Новые алгоритмы, опубликованные совсем недавно, содержат обширный обзор, который может быть рассмотрен в качестве новейшего мнения экспертов, учитывая все самые последние разработки [2].

Их можно суммировать следующим образом.

Для бесплодных женщин репродуктивного возраста рекомендованы два 3-месячных курса УПА при наличии миомы 2-го типа или множественных миом, деформирующих полость матки. Последующая терапия определяется в зависимости от реакции на лечение и восстановления полости матки [2].

При отсутствии у женщины желаний забеременеть может быть начата длительная (четыре курса) интермиттирующая терапия. В случае хорошего ответа лечение прекращается и возобновляется только при рецидивировании симптомов.

Для пременопаузальных женщин, желающих сохранить матку, предлагаемой тактикой могут стать четыре курса 3-месячной терапии УПА [2].

Процедура скрининга включает оценку критериев исключения и оценку полости матки. Вагинальное УЗИ является оптимальным стандартом диагностики миомы матки, используемой для оценки полости матки и толщины эндометрия. При нерегулярных кровотечениях или при наличии у пациентки факторов риска гиперплазии эндометрия (ожирение, хроническая ановуляция) показана гистероскопия в сочетании с биопсией эндометрия.

Общие противопоказания к назначению УПА включают беременность, кормление грудью, генитальное кровотечение неясной этиологии (кроме миомы матки), а также наличие рака матки, рака шейки матки, рака яичников или рака молочной железы.

Терапевтический опыт применения УПА у женщин с нарушением функции печени и тяжелой астмой, не контролируемой пероральными глюкокортикоидами, на сегодня отсутствует. Поэтому в таких случаях использовать УПА не рекомендуется.

## **6.1. Другие потенциальные показания для СМГР и новые перспективы**

### **6.1.1. Контрацепция**

УПА одобрен во многих европейских и североамериканских странах для использования в качестве экстренного контрацептива, поскольку СМГР блокируют выброс лютеинизирующего гормона и разрыв фолликула, не влияя на секрецию эстрадиола яичниками [23–25]. Клинические исследования контрацептивных эффектов СМГР показали, что их эффективность зависит от дозы и продолжительности приема, но противозачаточная эффективность СМГР до сих пор не установлена.

### **6.1.2. Эндометриоз и тазовая боль**

Теоретически индукция аменореи у женщин, получающих СМГР, должна облегчить обусловленную эндометриозом боль путем прекращения синтеза простагландинов эндометриоидными очагами. Однако следует подчеркнуть, что эндометриоз характеризуется прогестероновой устойчивостью, и ассоциирующиеся с приемом СМГР изменения эндометрия могут присутствовать в эндометриоидных очагах, как это имеет место в эутопическом эндометрии [2].

### **6.1.3. Аденомиоз**

СМГР, вероятно, будут эффективными в уменьшении связанной с аденомиозом боли, путем индуцирования аменореи, но вряд ли будут способны значительно уменьшить размер матки. Продолжаются клинические испытания по изучению этого вопроса и влияния внутриматочной модификации.

### **6.1.4. Тяжелые маточные кровотечения без наличия патологии матки (или эндометрия)**

Данная патология очень часто наблюдается у женщин после 40 лет, и в некоторых медицинских центрах УПА успешно используется для лечения больных, страдающих

тяжелыми менструальными кровотечениями без наличия патологии матки [2, 26]. Потенциальный клеточный механизм, с помощью которого СМПР контролируют кровотечение, все еще подлежит изучению. На сегодня имеются различные предположения: изменения интракринологии эндометрия, ангиогенных факторов, матричной металлопротеиназы и внутриматочных лейкоцитов [16, 17]. Также были описаны специфические сосудистые изменения, такие как утолщение мышечной стенки мелких артериол, которые предположительно имеют отношение к аменорее.

## 6.1.5. Новые пути применения

Сегодня с контрацептивной целью используются вагинальные кольца, и этот путь введения также должен быть исследован как способ лечения маточных кровотечений. В настоящее время разрабатывается вагинальное кольцо, высвобождающее УПА, и в недавно опубликованной работе [27] указаны эффекты такой формы введения УПА в течение 3 месяцев в дозе 1500 мкг/сут (низкая доза) по сравнению с 2500 мкг/сут (высокая доза). Подавление овуляции наблюдалось в 81,8% и 86,1% случаев соответственно. Изменения эндометрия, ассоциирующиеся с приемом СМПР, имели место у 78,8% пациенток после 24-й недели (конец двух последовательных периодов 12-недельного курса лечения), но исчезли в ходе восстановления менструального цикла.

Реальную эффективность УПА с точки зрения контрацепции еще предстоит доказать, но этот способ введения в будущем вполне может стать альтернативой пероральной форме при лечении миомы матки. Клиническим исследованиям надлежит оценить его потенциал и безопасность в менеджменте миомы.

## ДЛИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УПА (6 МЕСЯЦЕВ И БОЛЕЕ)

Некоторые врачи уже назначают непрерывное лечение УПА (5 мг на срок 6 месяцев и более). Однако следует подчеркнуть, что эта практика не утверждена, и в имеющейся литературе отсутствуют данные, демонстрирующие внутриматочную безопасность такого непрерывного режима лечения. На сегодня известно, что до восьми курсов прерывистой 3-месячной терапии УПА (4 года) не увеличивают частоту изменений эндометрия, ассоциирующихся с применением СМПР, и не вызывают гиперплазию эндометрия. Однако о длительном непрерывном применении УПА нельзя сказать то же самое, поэтому мы рекомендуем соблюдать требования по использованию УПА в соответствии с инструкцией к препарату.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kim, J.J., Sefton, E.C. "The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma." *Mol Cell Endocrinol* 358.2 (2012): 223–31.
- Donnez, J., Dolmans, M.M. "Uterine fibroid management: from the present to the future." *Hum Reprod Update* 22.6 (2016): 665–86.
- Biglia, N., Carinelli, S., Maiorana, A., et al. "Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids." *Drug Des Devel Ther* 20.8 (2014): 285–92.
- 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* 11 (2005): 293–307.
- Nieman, L.K., Blocker, W., Nansel, T., et al. "Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study." *Fertil Steril* 95.2 (2011): 767–72.
- Donnez, J., Tatarchuk, T.F., Bouchard, P., et al., PEARL I study group. "Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery." *N Engl J Med* 2.366 (2012): 409–20.
- Donnez, J., Tomaszewski, J., Vázquez, F., et al., PEARL II study group. "Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids." *N Engl J Med* 2.366 (2012): 421–32.
- Donnez, J., Vázquez, F., Tomaszewski, J., et al. "Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate." *Fertil Steril* 101 (2014): 1565–73.
- Donnez, J., Hudecek, R., Donnez, O., et al. "Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids." *Fertil Steril* 103.5 (2015): 519–27.
- Donnez, J., Donnez, O., Matule, D., et al. "Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate." *Fertil Steril* 105 (2016): 165–73.
- Donnez, J., Arriagada, P., Donnez, O., et al. "Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators." *Curr Opin Obstet Gynecol* 27 (2015): 422–31.
- Bouchard, P., Chabbert-Buffet, N., Fauser, B.C. "Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety." *Fertil Steril* 96 (2011): 1175–89.
- Courtroy, G.E., Donnez, J., Marbaix, E., et al. "In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment." *Fertil Steril* 104 (2015): 426–34.
- Mutter, G.L., Bergeron, C., Deligdisch, L., et al. "The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators." *Mod Pathol* 21 (2008): 591–8.
- Horne, F.M., Blithe, D.L. "Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences." *Hum Reprod Update* 13 (2007): 567–80.
- Williams, A.R., Critchley, H.O., 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* 22 (2007): 1696–1704.
- Williams, A.R., Bergeron, C., Barlow, D.H., et al. "Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate." *Int J Gynecol Pathol* 31 (2012): 556–69.
- Fauser, B., Donnez, J., Bouchard, P., et al. "Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids." *Obst Gynecol Submitted* (2016).
- Chantraine, F., Poismans, G., Nwachuku, J., et al. "Expulsion of a uterine myoma in a patient treated with ulipristal acetate." *Clin Case Rep* 3 (2015): 240–2.
- Willame, A., Marci, R., Petignat, P., et al. "Myoma migration: an unexpected "effect" with ulipristal acetate treatment." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20 (2016): 1439–44.
- Farquhar, C.M., Lethaby, A., Sowter, M., et al. "An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding." *Am J Obstet Gynecol* 181 (1999): 525–29.
- Anastasiadis, P.G., Skaphida, P.G., Koutlaki, N.G., et al. "Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding." *Eur J Gynaecol Oncol* 21 (2000): 131–4.
- Chabbert-Buffet, N., Pintiaux-Kairis, A., Bouchard, P.; VA2914 Study Group. "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* 92 (2007): 3582–9.
- Chabbert-Buffet, N., Pintiaux, A., Bouchard, P. "The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology." *Mol Cell Endocrinol* 2 (2012): 21.
- Spitz, I.M. "Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century." *Contraception* 82 (2010): 442–52.
- Munro, M.G., Critchley, H.O., Broder, M.S., et al. "FIGO classification system (PALM- COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO working group on menstrual disorders." *Int J Gynaecol Obstet* 113 (2011): 1–2.
- Huang, Y., Jensen, J.T., Brache, V., et al. "A randomized study on pharmacodynamic effects of vaginal rings delivering the progesterone receptor modulator ulipristal acetate: research for a novel estrogen-free method of contraception." *Contraception* 90 (2014): 565–74.

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ – СЕЛЕКТИВНЫМ МОДУЛЯТОРОМ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

**Jacques Donnez**, Общество по изучению бесплодия (Society for Research in Infertility), Брюссель, Бельгия

**Olivier Donnez**, Институт грудной и гинекологической хирургии, городская поликлиника V (Groupe Védici-Vitalia), Авиньон, Франция

**Marie-Madeleine Dolmans**, Центр по исследованиям в области гинекологии, Институт экспериментальных и клинических исследований, Католический университет Левена; отделение гинекологии, Университетская клиника св. Луки, Брюссель, Бельгия

**Введение:** в последнее десятилетие повышенное внимание уделяется роли прогестерона в способствовании росту миомы матки, а также наблюдается возросший интерес к модуляции прогестероновых путей с помощью селективных модуляторов прогестероновых рецепторов. Среди них свою эффективность в менеджменте симптоматической миомы матки доказал улипристала ацетат (УПА), который контролирует кровотечение и вызывает аменорею, а также в большинстве случаев уменьшает размер миомы матки.

**Сфера изучения:** в этом обзоре суммированы результаты опубликованных научных исследований, которые изучали доказательства безопасности селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и в частности, УПА, – препарата, одобренного для лечения симптоматической миомы матки. Авторы сфокусировались в основном на изменениях эндометрия, обусловленных действием улипристала ацетата, а также оценивали другие показатели его безопасности.

**Мнение экспертов:** результаты рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных за 5 лет, показали, что УПА действительно вызывает изменения эндометрия (известные как изменения эндометрия, ассоциированные с применением селективных модуляторов прогестероновых рецепторов), но, как было показано, они были доброкачественными и обратимыми.

Опубликованные недавно новые алгоритмы содержат обширный обзор, который может быть рассмотрен в качестве новейшего мнения экспертов. Так, для бесплодных женщин репродуктивного возраста рекомендованы два 3-месячных курса УПА при миоме 2-го типа или множественных миомах, деформирующих полость матки. Последующая терапия определяется в зависимости от реакции на лечение и восстановления полости матки. При отсутствии у женщины желания забеременеть может быть начата длительная (четыре курса) интермиттирующая терапия. В случае хорошего ответа лечение прекращается и возобновляется только при рецидивировании симптомов.

Для пременопаузальных женщин, желающих сохранить матку, предлагаемой тактикой могут стать четыре курса 3-месячной терапии УПА.

Противопоказания к назначению УПА включают беременность, кормление грудью, генитальное кровотечение неясной этиологии (кроме миомы матки), а также наличие рака матки, шейки матки, яичников или молочной железы.

**Ключевые слова:** миома матки, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, улипристала ацетат, безопасность, ассоциированные с применением селективных модуляторов прогестероновых рецепторов изменения эндометрия.

**БЕЗПЕКА ЛІКУВАННЯ МІОМИ МАТКИ УЛІПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ – СЕЛЕКТИВНИМ МОДУЛЯТОРОМ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ**

**Jacques Donnez**, Товариство з вивчення безпліддя (Society for Research in Infertility), Брюссель, Бельгія

**Olivier Donnez**, Інститут грудної і гінекологічної хірургії, міська поліклініка V (Groupe Védici-Vitalia), Авінйон, Франція

**Marie-Madeleine Dolmans**, Центр з досліджень в області гінекології, Інститут експериментальних і клінічних досліджень, Католицький університет Левена; відділення гінекології, Університетська клініка св. Луки, Брюссель, Бельгія

**Вступ:** в останнє десятиріччя підвищена увага приділяється ролі прогестерону в сприянні росту міоми матки, а також спостерігається зростання інтересу до модуляції прогестеронових шляхів за допомогою селективних модуляторів прогестеронових рецепторів. Серед них свою ефективність в менеджменті симптоматичної міоми матки довів улипристала ацетат (УПА), який контролює кровотечу і викликає аменорею, а також у більшості випадків зменшує розмір міоми матки.

**Сфера дослідження:** в цьому огляді підсумовані результати опублікованих наукових досліджень, які вивчали докази безпеки селективних модуляторів прогестеронових рецепторів і, зокрема, УПА, – препарату, схваленого для лікування симптоматичної міоми матки. Автори сфокусувалися в основному на змінах ендометрія, обумовлених дією улипристала ацетату, а також оцінювали інші показники його безпеки.

**Думка експертів:** результати рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих за 5 років, показали, що УПА дійсно викликає зміни ендометрія (відомі як зміни ендометрія, асоційовані із застосуванням селективних модуляторів прогестеронових рецепторів), але, як було показано, вони були доброякісними і оборотними.

Опубліковані нещодавно нові алгоритми містять великий огляд, який може бути розглянутий як новітня думка експертів. Так, для неплідних жінок репродуктивного віку рекомендовані два 3-місячних курси УПА при міомі 2-го типу або множинних міомах, що деформують порожнину матки. Подальша терапія визначається в залежності від реакції на лікування і відновлення порожнини матки. При відсутності у жінки бажання завагітніти може бути розпочата тривала (чотири курси) інтермітуюча терапія. В разі хорошої відповіді лікування припиняється і відновлюється тільки при рецидивуванні симптомів. Для пременопаузальних жінок, які бажають зберегти матку, пропонуваною тактикою можуть стати чотири курси 3-місячної терапії УПА.

Протипоказання до призначення УПА включають вагітність, годування грудьми, генітальну кровотечу неясної етіології (крім міоми матки), а також наявність раку матки, шийки матки, яєчників або молочної залози.

**Ключові слова:** міома матки, селективні модулятори рецепторів прогестерону, улипристала ацетат, безпека, асоційовані із застосуванням селективних модуляторів прогестеронових рецепторів зміни ендометрія.

**SAFETY OF TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS WITH THE SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATOR, ULIPRISTAL ACETATE**

**Jacques Donnez**, Society for Research in Infertility (SRI), Brussels, Belgium

**Olivier Donnez**, Institut du Sein et de Chirurgie Gynécologique d'Avignon (ICA), Polyclinique Urbain V (Groupe Védici-Vitalia), Chemin du Pont des Deux Eaux, Avignon, France

**Marie-Madeleine Dolmans**, Pôle de Recherche en Gynécologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Université Catholique de Louvain; Gynecology Department, Cliniques Universitaires Saint Luc, Brussels, Belgium

**Introduction:** During the last decade, there has been increased emphasis on the role of progesterone in the promotion of fibroid growth, as well as heightened interest in modulating progesterone pathways by use of selective progesterone receptor modulators. Among them, ulipristal acetate (UPA) has proved its efficacy in the management of symptomatic myomas by controlling bleeding and inducing amenorrhea, and reducing the size of myomas in the majority of cases.

**Areas covered:** In this review, we summarize published scientific studies exploring evidence of the safety of selective progesterone receptor modulators and particularly UPA, a drug approved for the management of symptomatic uterine fibroids. We focus essentially on endometrial changes induced by UPA, and also evaluate other safety outcomes.

**Expert opinion:** Data from published reports of randomized controlled trials over 5 years have demonstrated that UPA does indeed induce endometrial changes (known as progesterone receptor modulator-associated endometrial changes), but they have been shown to be both benign and reversible.

Novel algorithms published very recently provide an extensive overview that may be considered as the latest expert opinion. Thus, in infertile women of reproductive age, two courses of 3 months of UPA are recommended in case of type 2 myomas or multiple myomas distorting the uterine cavity. Subsequent therapy is determined depending on the response and restoration of the uterine cavity. If there is no desire for pregnancy, long-term (four courses) intermittent therapy may be initiated. In case of a good response, treatment is stopped and restarted only if symptoms recur. In premenopausal women wishing to preserve their uterus, four courses of 3 months is the proposed strategy.

Contraindications to prescribing UPA include pregnancy, breastfeeding, genital bleeding of unknown etiology of origin other than uterine fibroids, and presence of uterine, cervical, ovarian, or breast cancer.

**Keywords:** uterine fibroids, selective progesterone receptors modulators, ulipristal acetate, safety, progesterone receptor modulator-associated endometrial changes.