

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА У ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

## АНАЛИЗ СЕРИИ ИЗ 65 СЛУЧАЕВ



### Р.А. САФОНОВ

к. мед. н., заведующий отделением оперативной гинекологии с малоинвазивными технологиями Харьковского регионального перинатального центра  
ORCID: 0000-0003-0345-4000



### И.Н. САФОНОВА

к. мед. н., доцент кафедры лучевой диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, врач ультразвуковой диагностики Харьковского регионального перинатального центра  
ORCID: 0000-0002-6278-1784

#### Контакты:

Сафонов Роман Анатольевич  
Харьковская областная больница  
61022, Харьков, пр. Правды, 13  
e-mail: safrom68@gmail.com

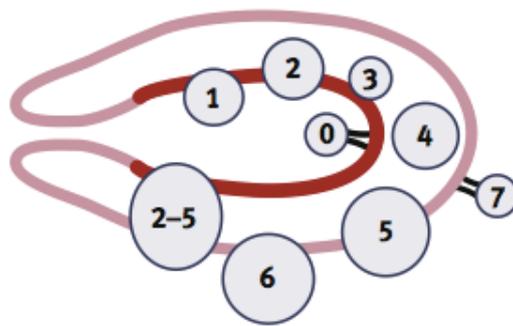
### ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы лейомиомы матки (ЛМ) у пациенток разных возрастных групп и групп, различных по репродуктивным планам, непрерывно возрастает [1]. Нередко ЛМ является препятствием к наступлению и вынашиванию беременности, а также зачастую приводит к снижению качества жизни женщины за счет сопутствующей клинической симптоматики. Клиническая значимость узлов обусловлена их размером и типом роста, а также динамикой этих параметров.

### АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Главными клиническими симптомами лейомиомы, как известно, являются аномальные маточные кровотечения (АМК), тазовые боли, бесплодие и невынашивание. Клинический симптомокомплекс и клинико-репродуктивный прогноз при ЛМ практически напрямую зависит от размера и типа локализации узла.

Согласно классификации Международной федерации гинекологов и акушеров (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) от 2011 г. [2], различают 7 основных вариантов типов роста узлов, а также несколько «промежуточных» типажей (рис. 1).



**Рисунок 1.** Система классификации узлов ЛМ FIGO (2011)

- 0 – внутриматочной на ножке;
- 1 – менее 50% узла проникает в эндометрий;
- 2 – более 50% узла расположено в эндометрии;
- 3 – интрамуральный, контактирует с эндометрием;
- 4 – 100% интрамуральный;
- 5 – субсерозный, более чем на 50% интрамуральный;
- 6 – субсерозный, менее чем на 50% интрамуральный;
- 7 – субсерозный на ножке;
- 8 – другой (например, цервикальный).

Для оценки степени сложности проведения гистероскопии при хирургическом лечении субмукозной лейомиомы предложены также

классификации, включающие размер, топографию, распространение по отношению к стенке матки, а также степень пенетрации узла в миометрий [3].

Соответственно, от типа роста узла (или узлов) зависит и планируемый индивидуальный терапевтический вектор при ведении пациентки.

Нет сомнения, что главным способом определения типа локализации и роста узла является ультразвуковое (УЗ) сканирование – трансвагинальное либо комбинированное с применением трансабдоминального и внутриматочного датчика.

Подходы к ведению пациенток с ЛМ в целом можно классифицировать, как монотерапевтические, т. е. с применением единственной медикаментозной и/или хирургической методики, а также комплексные (или комбинированные). В предыдущие десятилетия применялись как радикальные, так и монотерапевтические, а также комплексные подходы, которые помимо консервативной миомэктомии либо гистерэктомии также включали применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) [4–6] и эмболизацию маточных артерий [7].

В последние годы ведущие позиции при ведении пациенток с ЛМ занимает улипристала ацетат (УПА), который постепенно вытесняет альтернативные терапевтические методики. УПА – селективный модулятор прогестероновых рецепторов (СМПР). Препарат обладает эффектом мощной модуляции прогестероновой активности и оказывает проапоптотическое антипролиферативное действие на клетки миомы без воздействия на нормальные миоциты.

Сегодня в зарубежной литературе имеется значительное число публикаций, посвященных применению УПА при консервативном либо комбинированном ведении пациенток с ЛМ. К настоящему времени было проведено четыре рандомизированных клинических исследования препарата (РКИ PEARL I-IV), в ходе которых изучались эффекты коротких (трехмесячных) и пролонгированных курсов приема УПА. РКИ PEARL I (96 пациенток с ЛМ) показало снижение тяжести АМК у принимавших препарат пациенток в сравнении с плацебо, а также уменьшение объема фиброида на 12–21% при росте на

3% в групі плацебо. В PEARL II (307 жінок) порівнювали ефективність УПА і аГНПГ, показав, що обидва підходи однаково ефективні в контролі кровопотери при АМК, але в зменшенні розміра фіброїда УПА незначительно поступав аГНПГ. Дослідження PEARL III (209 жінок) присвячалося вивченню ефективності УПА в досягненні аменореї (до 79–90% при пролонгованому курсі), також було показано зменшення об'єму найбільш крупних вузлів до 45% після одного і до 72% – після чотирьох курсів терапії. РКИ PEARL IV включало найбільшу популяцію пацієнток (451) і досліджувало ефект аменореї при призначенні різних доз, показав зменшення об'єму найбільш крупних вузлів при повторних курсах терапії [8–11].

Вопросы восстановления репродукции после терапии ЛМ УПА также отражаются в современных публикациях. В 2014 г. был опубликован результат первой серии наблюдений исходов 18 беременностей у пролеченных женщин. При этом УПА впоследствии не имел влияния на течение беременности, развитие и состояние внутриутробного плода [12].

Ряд публикаций посвящен изучению особенностей специфических изменений эндометрия на фоне УПА. К такому относится утолщение, которое получило отдельное название «изменения эндометрия, ассоциированные с модуляторами прогестероновых рецепторов». Исследования показали, что этот тип утолщения эндометрия не имеет гистологических черт гиперплазии и не связан с рисками атипии и малигнизации [13].

По данным вышеупомянутых РКИ [8–11], УПА рекомендовал себя как препарат, снижающий частоту оперативных вмешательств при ЛМ, и соответственно уменьшающий финансовые расходы, связанные с ведением таких пациенток. В связи с этим клинические протоколы ведения ЛМ за рубежом сегодня включают рекомендации по применению препарата, основанные на доказательствах различного уровня [14]. Основным результатом многочисленных исследований, посвященных СМПР, является вывод об их клинических эффектах в виде аменореи, снижения интенсивности АМК и повышения качества жизни, оцененного путем анкетирования пациенток. В свою очередь, эффекты, касающиеся непосредственного уменьшения размеров ЛМ и показателей васкуляризации лейомиоматозных узлов, описанные в некоторых публикациях, являются неоднозначными и дискуссионными [15, 16]. В частности, мнение некоторых авторов о недостаточной эффективности УПА в плане изменения УЗ характеристик узлов основано на данных УЗ мониторинга в процессе лечения. Эти противоречия могут быть связаны с различиями в интервалах УЗ мониторинга, а также с методологическими подходами к эхографической оценке опухоли, и требуют дополнительных анализов серий случаев. Кроме того, необходимы исследования опыта применения УПА с изучением отдаленных клинических и репродуктологических результатов.

**Цель исследования** – изучить клинический опыт применения УПА у пациенток с симптомной ЛМ, проанализировав серию случаев.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На протяжении двухлетнего периода пролечено 65 женщин с ЛМ с применением УПА. 20 пациенток получали препарат в качестве монотерапии. В отношении 45 женщин проведено комбинированное лечение с УПА и удалением узлов (5 лапаротомических и 40 эндоскопических вмешательств, из них 3 гистероскопические и 37 лапароскопические миомэктомии). В 30 из этих 45 случаев УПА применялся в качестве предоперационной терапии, в 13 – после хирургического лечения, 2 пациенткам назначались два курса терапии – до и после хирургического лечения.

Из 65 пациенток 63 получали один курс 12-недельной терапии, 2 пациенткам на предоперационном этапе УПА назначался двумя последовательными 12-недельными курсами.

В ходе исследования были проанализированы первичные клинические исходы всех пациенток, принимавших УПА – изменение характера менструальной функции и степени тяжести АМК.

УЗИ пациенток проводилось до начала терапии с определением типа роста и изначальных размеров узлов. Повторные УЗИ проводились через один месяц терапии и после окончания ее медикаментозного этапа. 10 из 20 пациенток, получавших медикаментозную монотерапию, были доступны динамическому УЗ контролю спустя 9–12 месяцев после окончания курса УПА. УЗИ включало измерение линейных размеров матки, а также измерение трех доминантных узлов в трех перпендикулярных плоскостях с автоматизированным вычислением их объема. В УЗ режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) проводили субъективную визуальную оценку степени и типа васкуляризации узла (центральный или периферический тип). Для объективизации данных о внутриузловом кровотоке применяли режим объемного энергетического доплеровского картирования 3D-PD (опция VOCAL прибора Voluson S10, GE), оценивали доплеровские характеристики: индекс васкуляризации (vascularisation index, VI), потоковый индекс (flow index, FI) и индекс васкуляризации потока (vascularisation flow index, VFI). В ходе УЗ мониторинга оценивалась также динамика толщины и структуры эндометрия.

Во время хирургического этапа лечения сравнивали объем интраоперационной кровопотери у пациенток, предварительно пролеченных УПА, с кровопотерей во время оперативного лечения женщин, не получавших предоперационной подготовки СМПР (группа контроля, 20 пациенток).

Все оперативные вмешательства проводились с применением спинальной анестезии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве медикаментозной консервативной монотерапии УПА назначался преимущественно женщинам в старшем репродуктивном и перименопаузальном периоде (в возрасте 40–50 лет), при симптомной ЛМ с наличием АМК, при размерах матки, соответствующих 7–10 неделям беременности и при наличии узлов 1–5-го типов роста.

С целью предоперационной подготовки, в качестве компонента двухэтапного лечения УПА назначался пациенткам более молодого возраста (25–35 лет) с наличием симптом-

## ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

ной опухоли, а также несимптомной либо малосимптомной ЛМ при размерах узла (узлов) более 5 см, наличии динамики роста и при необходимости сохранения или восстановления репродуктивной функции.

Абсолютное большинство пациенток было удовлетворено первичными клиническими эффектами проведенной медикаментозной терапии. Наступление аменореи на фоне применения препарата после 1-го месяца лечения отмечалось у 62 из 65 пациенток, у 3 пациенток с тяжелыми АМК аменорея наступала после 2-х месяцев терапии УПА (в сочетании с транексамовой кислотой). Стойкое снижение объема менструальной кровопотери или объема ациклических метrorрагий отмечали 63 из 65 женщин.

Анализ динамики УЗ картины матки при приеме УПА выявил весьма важные закономерности. Так, при монотерапии уменьшение линейных размеров осей лейомиоматозных узлов было незначительным: в среднем каждый осевой размер доминантных узлов уменьшался на  $10,13 \pm 0,48\%$ . Однако при этом рассчитанный объем узлов после окончания 12-недельного курса в среднем уменьшался на  $35,5 \pm 9,8\%$ .

У 5 пациенток отмечался эффект лечения в виде «оскальзывания» миоматозного узла (myoma-sliding effect) с трансформацией 2–3-го типа роста в 0–1-й тип, что оказало влияние на дальнейший ход хирургического лечения.

Следует подчеркнуть, что в одном случае опыт консервативной монотерапии не имел позитивного эффекта: на фоне лечения препаратом у пациентки наблюдалось парадоксальное увеличение размера узлов и матки в целом.

Также представляется существенным анализ отдаленных результатов лечения по данным УЗ сканирования матки у 10 пациенток через 6 и 12 месяцев после окончания курса монотерапии УПА. Ни в одном случае из 10 не было отмечено нового узлообразования либо восстановления уменьшенных узлов до их изначальных размеров. Таким образом, с нашей точки зрения стойкий безрецидивный терапевтический эффект УПА заслуживает внимания не в меньшей степени, чем способность препарата влиять на качество жизни женщин за счет снижения степени тяжести симптомов АМК.

Показатели васкуляризации узла на фоне терапии СМПР имели выраженную стойкую оптимальную динамику: визуально, но несколько субъективно степень и тип кровоснабжения узла можно было оценить даже при сканировании в режиме ЦДК (рис. 2). В режиме 3D-PD отмечалось снижение всех трех объемных доплеровских индексов кровотока при сравнении их средних значений до начала и после окончания лечения (рис. 3 и 4). Очевидно, именно снижение индексов васкуляризации, зарегистрированное при помощи объемной УЗ доплерографии, явилось предпосылкой для снижения показателей интраоперационной кровопотери, данные о которой представлены ниже.

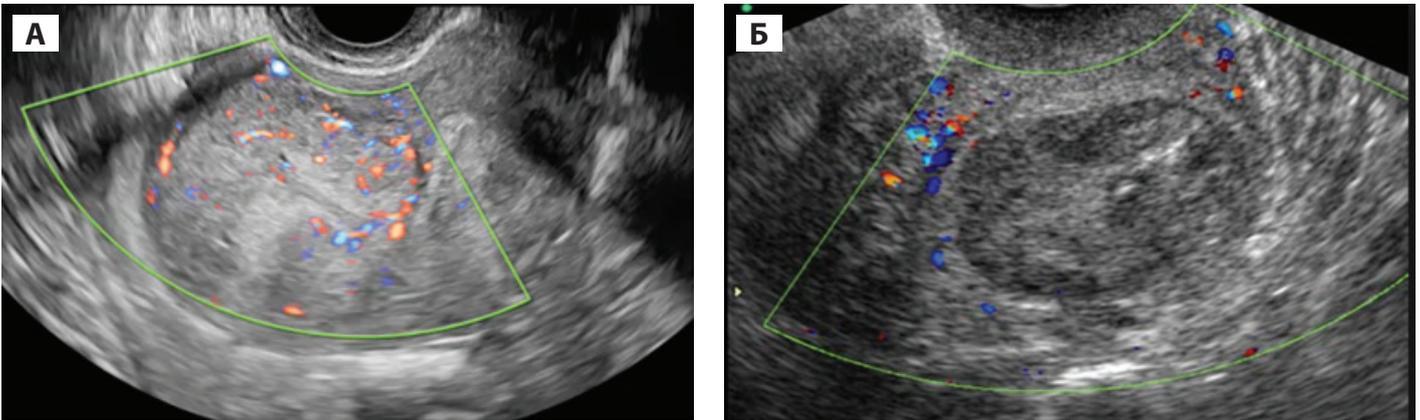


Рисунок 2. Кровоток в узле ЛМ до (А) и после (Б) лечения УПА, режим ЦДК

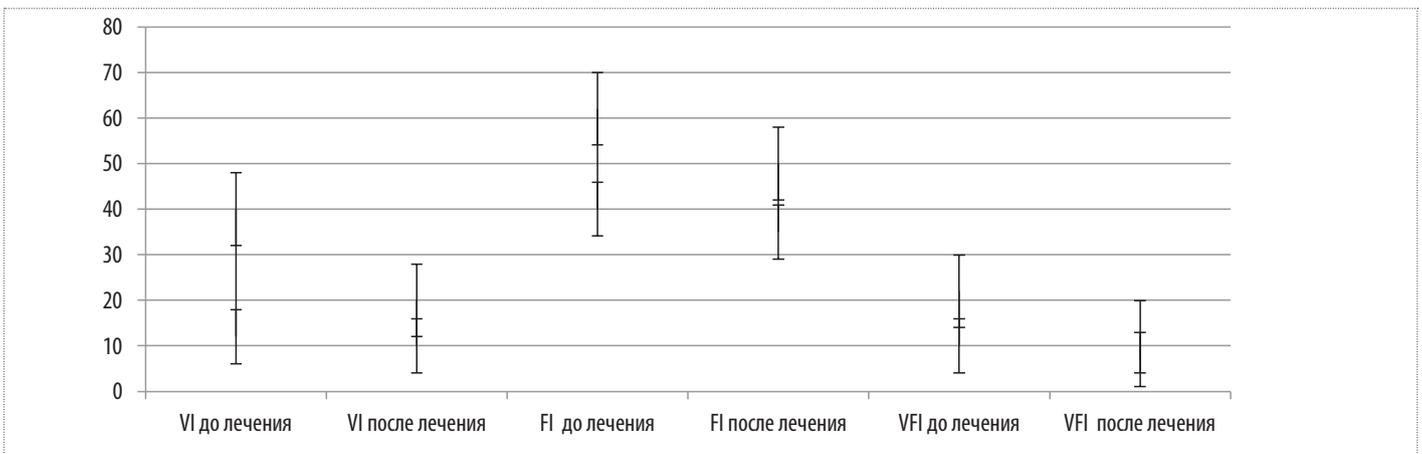
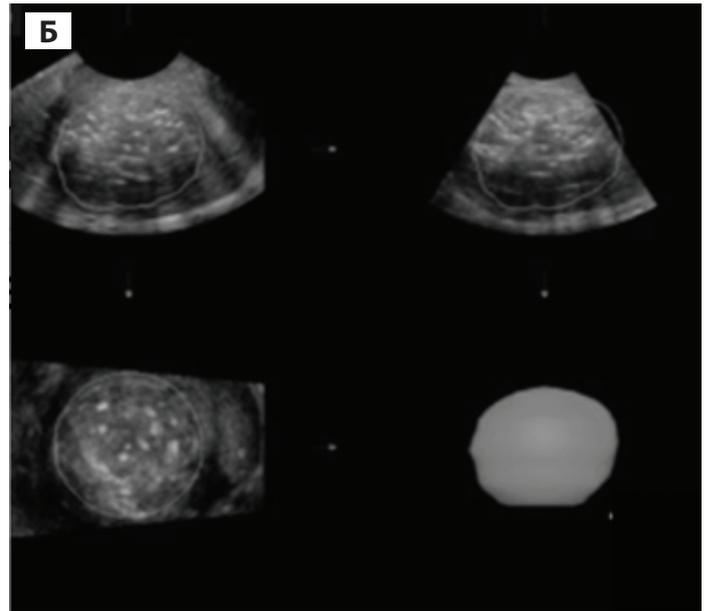
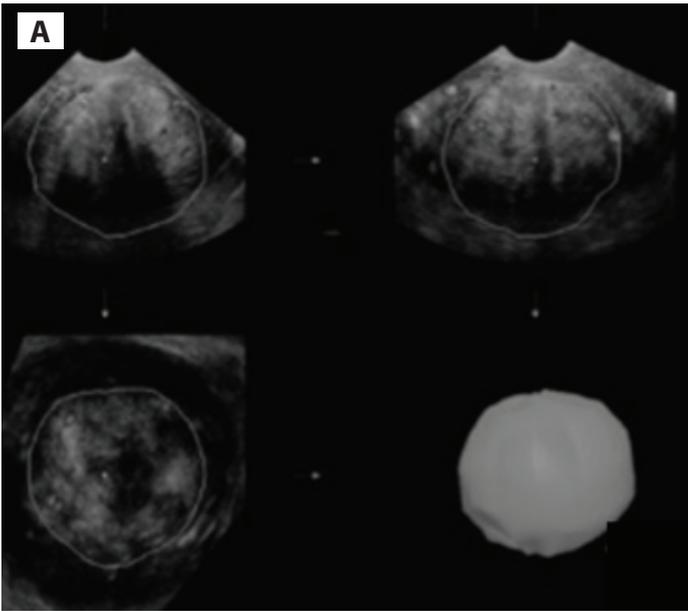


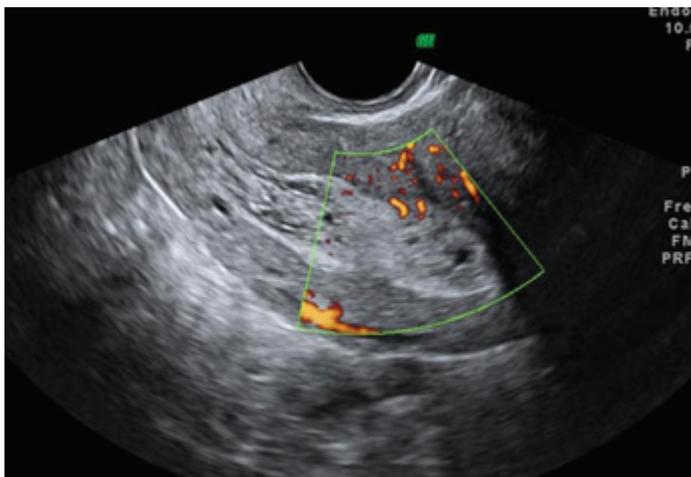
Рисунок 3. Значения 3D-PD индексов васкуляризации узлов ЛМ до и после лечения УПА

VI – индекс васкуляризации; FI – потоковый индекс; VFI – индекс васкуляризации потока



**Рисунок 4.** Объем узла и кровотока до (А) и после (Б) лечения УПА, режим 3D-PD

Эхографический мониторинг при приеме УПА также включал оценку состояния эндометрия. УЗ картина специфических изменений, ассоциированных с СМНР, наблюдалась у 34 из 65 женщин, преимущественно на фоне аменореи, и регрессировала спонтанно по мере восстановления менструальной функции после окончания терапевтического курса. На рисунке 5 представлено УЗ изображение специфических изменений эндометрия, ассоциированных с СМНР, на фоне аменореи.



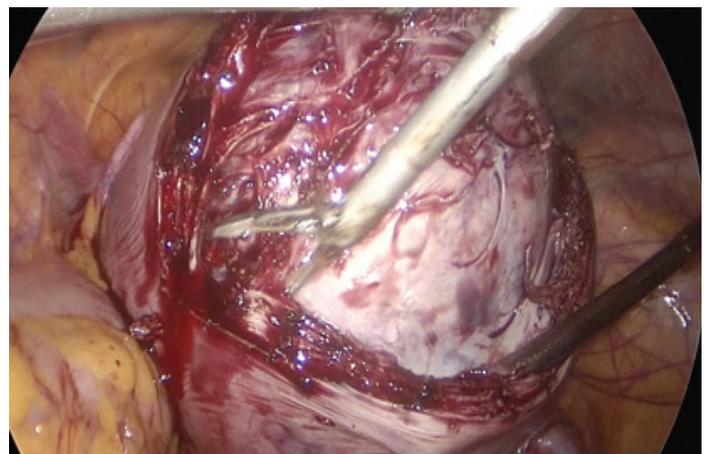
**Рисунок 5.** УЗ изображение специфических изменений эндометрия, ассоциированных с СМНР, у пациентки на фоне аменореи, вызванной УПА

Из 45 оперативных вмешательств, проведенных после предварительной подготовки УПА, 5 операций выполнялись плановым лапаротомическим доступом в связи с большим размером узлов и матки в целом, а также при наличии у пациенток ожирения тяжелой степени. У одной женщины планировалось проведение лапароскопического вмешательства, однако в связи с подозрением на аденомиозный характер узла доступ был изменен на лапаротомный.

Объем средней интраоперационной кровопотери при лапароскопической (или гистероскопической) миомэк-

томии был достоверно ниже у пациенток, применявших на предоперационном этапе курс терапии УПА, в сравнении с контрольной группой:  $120 \pm 26$  против  $190 \pm 33$  мл ( $p < 0,05$ ).

При проведении эндоскопических оперативных вмешательств особого внимания заслуживал факт технического облегчения этапа вылушивания узлов за счет сохранения четких границ между окружающим миометрием и миома-тозным узлом (т. н. псевдокапсулы узла) (рис. 6).



**Рисунок 6.** Хирургический этап комбинированного лечения, лапароскопическая миомэктомия

Четко сохранены границы между узлом и окружающим миометрием («псевдокапсула» узла).

В ряде случаев во время операции обращал на себя внимание факт «размягчения» структуры узла. По-видимому, такие изменения ткани узла обусловлены дистрофически-ишемическими явлениями в опухоли под воздействием препарата. Это могло приводить к техническим сложностям при энуклеации за счет неверной идентификации «псевдокапсулы» узла. В связи с этим необходимо учитывать, что подобные особенности могут затруднить ход операции, в частности, при недостаточной длине разреза на матке и/или при отсутствии соответствующего технического оснащения операционной.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В заключение приведем несколько клинических случаев, иллюстрирующих изложенный в статье материал.

**Случаи 1-3:** Три пациентки, которым назначался УПА для предоперационной подготовки, отказались от дальнейшего хирургического этапа в связи со значительным регрессом размеров узлов и высокой удовлетворенностью результатами лечения. Двум из них был назначен повторный курс УПА для стабилизации терапевтического эффекта.

**Случай 4:** Пациентка 20 лет с первичным бесплодием имела особый тип изменений матки – множественные, не поддававшиеся подсчету лейомиомы небольшого и среднего размера преимущественно интрамуральной локализации, с общим увеличением матки до размера 24-недельной беременности и тяжелыми АМК. В анамнезе предпринимались попытки лечения ЛМ различными методами, в т. ч. с помощью аГнРГ и эмболизации маточных артерий, не имевшие стойкого терапевтического эффекта. Проведено комбинированное лечение, включавшее УПА перед операцией, консервативную миомэктомию – удаление наиболее крупных доминантных узлов (мелкие узлы удалить было невозможно из-за их очень большого количества) и 2 дополнительных послеоперационных курса УПА. В результате удалось стабилизировать рост опухоли на размерах матки, соответствующих 10-недельной беременности. В настоящий момент пациентка планирует беременность.

Один из наиболее важных результатов проведенного исследования – данные о восстановлении репродуктивной функции у 6-ти пациенток, беременность и роды которых протекали без акушерских либо перинатальных особенностей. Пяти женщинам было проведено кесарево сечение в связи с предшествующим удалением узлов больших размеров и отсутствием вагинальных родов в анамнезе. У одной пациентки (**случай 5**), не имевшей в анамнезе вагинальных родов, после комбинированного лечения с УПА и миомэктомией беременность завершилась срочными вагинальными родами.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zimmermann, A., Bernuit, D., Gerlinger, C., et al. "Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internetbased survey of 21,746 women." *BMC Womens Health* 12 (2012): 6.
- Munro, M.G., Critchley, H.O., Broder, M.S., Fraser, I.S. "The FIGO Classification System ("PALMCOEIN") for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of the reproductive years, including guidelines for clinical investigation." *Int J Gynaecol Obstet* 113 (2011): 3–13.
- Wainsteker, K., Emanuel, M.H., de Kruif, J.H. "Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension." *Obstet Gynecol* 82 (1993): 736–40.
- Carr, B.R., Marshburn, P.B., Weatherall, P.T., et al. "An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebocontrolled, crossover trial." *J Clin Endocrinol Metab* 76 (1993): 1217–23.
- Friedman, A.J., Daly, M., JuneauNorcross, M., et al. "A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "addback" regimens for women with leiomyomata uteri." *J Clin Endocrinol Metab* 76 (1993): 1439–45.
- Friedman, A.J., Hoffman, D.I., Comite, F., et al. "Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a doubleblind, placebocontrolled, multicenter study. The Leuprolide Study Group." *Obstet Gynecol* 77 (1991): 720–5.
- Lefebvre, G.G., Vilos, G., Asch, M. "Uterine fibroid embolization (UFE). SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 150, October 2004." *J Obstet Gynaecol Can* 26 (2004): 913–28.
- ChabbertBuffet, N., PintiauxKairis, A., Bouchard, P.; VA2914 Study Group. "Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamicpituitaryovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebocontrolled trial." *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007): 3582–9.
- Donnez, J., Tatarчук, T.F., Bouchard, P., et al. "Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery." *N Engl J Med* 366 (2012): 409–20.
- Donnez, J., Tomaszewski, J., Vazquez, F., et al. "Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids." *N Engl J Med* 366 (2012): 421–32.
- Donnez, J., Vazquez, F., Tomaszewski, J., et al. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. "Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate." *Fertil Steril* 101 (2014): 1565–73.
- Luyckx, M., Squifflet, J.L., Jadoul, P., et al. "First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids." *Fertil Steril* 102.5 (2014): 1404–9.
- De Milliano, I., Van Hattum, D., Ket, J.C.F., et al. "Endometrial changes during ulipristal acetate use: A systematic review." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 214 (2017): 56–64.
- Vilos, G.A., Allaire, C., lalberge, P.Y., et al. "The management of uterine leiomyomas." *J Obstet Gynaecol Can* 37.2 (2015):157–78.
- Ros, C., Martinez-Serrano, M., Angeles, M., et al. "Ultrasound assessment of fibroids treated with ulipristal acetate." *UOG Vol* 46, Issue Suppl S1 (2015): 223.
- Capmas, P., Levallant, J., Fernandez, H. "Sonographic findings after ulipristal acetate treatment in women with uterine myoma." *Vol* 48, Issue S1 (2016): 240–1.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА У ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ****Анализ серии из 65 случаев**

**Р.А. Сафонов**, к. мед. н., зав. отделением оперативной гинекологии с малоинвазивными технологиями Харьковского регионального перинатального центра  
**И.Н. Сафонова**, к. мед. н., доцент кафедры лучевой диагностики ХМАПО, врач ультразвуковой диагностики Харьковского регионального перинатального центра

В рамках изучения клинического опыта применения улипристала ацетата (УПА) – селективного модулятора прогестероновых рецепторов – у пациенток с симптомной лейомиомой матки было пролечено 65 женщин с клинически значимой опухолью. Препарат назначался пациенткам как в качестве медикаментозной монотерапии, так и в виде этапа комплексного лечения перед хирургическим вмешательством.

Проведен анализ эффективности терапии с точки зрения первичных клинических результатов, особенностей изменений ультразвуковой картины, а также интраоперационных особенностей и возможностей восстановления репродуктивной функции. Так, при монотерапии было выявлено снижение тяжести клинических проявлений аномальных метроррагий (у 63 из 65 женщин), уменьшение объема узлов в среднем на  $35,5 \pm 9,8\%$  при весьма незначительном уменьшении их линейных осевых размеров, измеренных в перпендикулярных УЗ срезах (в среднем на  $10,13 \pm 0,48\%$ ), а также снижение 3D-PD индексов васкуляризации узлов лейомиомы и степени васкуляризации узлов при УЗ сканировании в режиме цветового доплеровского картирования. Отмечен стойкий безрецидивный эффект уменьшения объема и васкуляризации узла миомы на протяжении первого года катamnестического наблюдения. При комбинированном лечении в нескольких наблюдениях имелся эффект «соскальзывания» миоматозного узла с трансформацией 2–3-го типа роста в 0–1-й тип, отмечено достоверное снижение интраоперационной кровопотери в сравнении с пациентками, не получавшими предоперационную подготовку УПА ( $120 \pm 26$  против  $190 \pm 33$  мл,  $p < 0,05$ ), а также облегчение хирургического этапа вылушивания узла при условии корректной идентификации его псевдокапсулы. Отмечено восстановление репродуктивной функции у 6 пациенток с возможностью срочных вагинальных родов.

По мнению авторов статьи, для оценки эффективности проведенной предоперационной подготовки целесообразно делать контрольное УЗ исследование ранее окончания 12-недельного курса УПА. Кроме того, сонологи, осуществляющие УЗ мониторинг лечения, должны учитывать особенности измерения узлов и специфические изменения эндометрия, ассоциированные с селективными модуляторами прогестероновых рецепторов. В целом применение УПА открывает новые возможности и перспективы для ведения пациенток с лейомиомой матки как при монотерапии, так и при многоэтапном комбинированном лечении.

**Ключевые слова:** миома матки, терапия, улипристала ацетат.

**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ УЛІПРИСТАЛА АЦЕТАТУ В ПАЦІЄНТОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ****Аналіз серії з 65 випадків**

**Р.А. Сафонов**, к. мед. н., зав. відділенням оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями Харківського регіонального перинатального центру  
**І.М. Сафонова**, к. мед. н., доцент кафедри променевої діагностики ХМАПО, лікар ультразвукової діагностики Харківського регіонального перинатального центру

В межах вивчення клінічного досвіду застосування уліпристала ацетату (УПА) – селективного модулятора прогестеронових рецепторів – у пацієнток із симптомною лейоміомою матки було проліковано 65 жінок із клінічно значущою пухлиною. Препарат призначався пацієнткам як медикаментозна монотерапія, так і у вигляді етапу комплексного лікування перед хірургічним втручанням.

Проведено аналіз ефективності терапії з погляду первинних клінічних результатів, особливостей змін ультразвукової картини, а також інтраопераційних особливостей і можливостей відновлення репродуктивної функції. Так, при монотерапії було виявлено зниження тяжкості клінічних проявів аномальних метрорагій (у 63 з 65 жінок), зменшення об'єму вузлів у середньому на  $35,5 \pm 9,8\%$  при досить незначному зменшенні їхніх лінійних осевих розмірів, виміряних в перпендикулярних УЗ зрізах (в середньому на  $10,13 \pm 0,48\%$ ), а також зниження 3D-PD індексів васкуляризації вузлів лейомиоми і ступеня васкуляризації вузлів при УЗ скануванні в режимі кольорового доплерівського картування. Відзначено стійкий безрецидивний ефект зменшення об'єму і васкуляризації вузла міоми протягом першого року катamnестичного спостереження. При комбінованому лікуванні в декількох спостереженнях зафіксовано ефект «зісковзування» міоматозного вузла з трансформацією 2–3-го типу росту в 0–1-й тип, відзначено достовірне зниження інтраопераційної крововтрати в порівнянні з пацієнтками, які не отримували передопераційну підготовку УПА ( $120 \pm 26$  проти  $190 \pm 33$  мл,  $p < 0,05$ ), а також полегшення хірургічного етапу вилушування вузла за умови коректної ідентифікації його псевдокапсули. Відзначено відновлення репродуктивної функції у 6 пацієнток з можливістю термінових вагінальних пологів.

На думку авторів статті, для оцінки ефективності проведенної передопераційної підготовки недоцільно робити контрольне УЗ дослідження раніше закінчення 12-тижневого курсу УПА. Крім того, сонологи, які здійснюють УЗ моніторинг лікування, повинні враховувати особливості вимірювання вузлів і специфічні зміни ендометрія, асоційовані з селективними модуляторами прогестеронових рецепторів. В цілому застосування УПА відкриває нові можливості і перспективи для ведення пацієнток із лейоміомою матки як при монотерапії, так і при багатоетапному комбінованому лікуванні.

**Ключові слова:** міома матки, терапія, уліпристала ацетат.

**THE EXPERIENCE OF ULIPRISTAL ACETATE USING IN PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMA****Analysis of a series of 65 cases**

**R.A. Safonov**, PhD, head of Operative Gynecology with Minimally Invasive Technologies Department, Kharkiv Regional Perinatal Center

**I.M. Safonova**, PhD, associate professor at the Radiation Diagnostics Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, ultrasound diagnost doctor at the Kharkiv Regional Perinatal Center

In the study of clinical experience of the use of ulipristal acetate (UPA) – a selective modulator of progesterone receptors – in women with symptomatic uterine leiomyoma, 65 women with a clinically significant tumor were treated. The drug was given to patients both as a drug monotherapy, and as a stage of complex treatment before surgery.

The analysis of the effectiveness of therapy in terms of primary clinical results, the features of changes in the ultrasound pattern, as well as intraoperative features and the possibilities of restoring the reproductive function was held. Thus, with monotherapy was reduced the severity of clinical manifestations of abnormal metrorrhagia (in 63 of 65 women), was decreased the volume of nodes by  $35.5 \pm 9.8\%$  on average, with a very slight decrease in their linear axial dimensions measured in perpendicular ultrasound sections (in an average of  $10.13 \pm 0.48\%$ ), as well as was tagged a reduction in 3D-PD indices of vascularization of the leiomyoma nodes and the degree of vascularization of nodes in ultrasound scanning in the color Doppler mapping mode. A persistent relapse-free effect of volume reduction and vascularization of the myoma node was noted during the first year of follow-up. Combined treatment in several cases had the effect of a «slippage» of the myomatous node with the transformation of the 2–3th type of growth into the 0–1 type, a significant decrease in intraoperative blood loss was noted in comparison with patients who had not received preoperative preparation of the UPA ( $120 \pm 26$  vs.  $190 \pm 33$  ml,  $p < 0.05$ ), as well as facilitation of the surgical stage of node exudation provided that the pseudocapsule is correctly identified. The restoration of reproductive function in 6 patients with the possibility of urgent vaginal birth was noted.

In the opinion of the authors of the article, to assess the effectiveness of preoperative preparation, it is inappropriate to do a control ultrasound study before the end of the 12-week course of the UPA. In addition, sonologists performing ultrasound monitoring of treatment should take into account the features of node measurement and specific changes in the endometrium associated with selective modulators of progesterone receptors. In general, the use of UPA opens up new opportunities and prospects for the management of patients with uterine leiomyoma in both monotherapy and multi-stage combined treatment.

**Keywords:** uterine myoma, therapy, ulipristal acetate.