

М.А. ЗВЫЧАЙНЫЙ
А.В. ВОРОНЦОВА
Г.Х. ХАНАФИЕВ
Е.Н. МАЯСИНА
А.А. ОСИПЕНКО

Уральская
государственная
медицинская
академия

Эффективность и безопасность шестимесячного применения препарата «Мифепристон» при сочетанных гиперпластических процессах репродуктивной системы у женщин в пременопаузе

Миома матки относится к числу наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолей матки: частота этого заболевания составляет 25-30%. По поводу миомы матки выполняется до 50-70% хирургических вмешательств в гинекологических стационарах, из которых 60,9-95,5% приходится на радикальные операции. Особенности роста частоты этого заболевания отмечается у женщин в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте, то есть на начальном этапе возрастной инволюции репродуктивной системы, когда в результате сложившихся гормональных взаимоотношений создаются предпосылки для возникновения не только фибромиомы матки, но и других гиперпластических процессов в репродуктивной системе (аденомиоза, фиброзно-кистозной мастопатии).

Вопросы особенностей клинической картины, тактики ведения, пато- и морфогенеза миомы матки подробно обсуждаются в литературе не одно десятилетие. Однако многие аспекты, посвященные данной проблеме, до сих пор остаются дискуссионными и малоизученными (1-5).

Как и много лет назад, миому матки характеризуют как доброкачественную гормонально-зависимую опухоль. Согласно современным представлениям, миома матки – это моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных

гладкомышечных клеток миометрия. Формирование зачатка роста миоматозного узла, вероятнее всего, происходит следующим образом. Во время каждого овуляторного менструального цикла, в первой фазе, на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к прогестерону и различным факторам роста (EGF, TGF бета, bFGF и др.). После овуляции под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом происходит процесс гиперплазии и гипертрофии миометрия. Прогестерон оказывает как прямое воздействие на клетки миометрия, связываясь со своими специфическими рецепторами, так и опосредованное – за счет экспрессии различных факторов роста. Гиперплазия и гипертрофия миометрия происходят равномерно, это в частности реализуется за счет сбалансированной экспрессии двух типов рецепторов прогестерона (А – блокирующий тип, В – эффекторный тип). В случае ненаступления беременности концентрация прогестерона в крови падает, и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза, за счет которого происходит элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Можно предполагать, что в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза,

и эти пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов. Повреждающим фактором может выступать ишемия, обусловленная спазмом спиральных артерий во время менструации, воспалительный процесс, травматическое воздействие вследствие медицинских манипуляций или очаг эндометриоза. С каждым менструальным циклом количество поврежденных клеток накапливается, но судьба их может быть различной. Часть клеток рано или поздно элиминируется из миометрия, из других начинают формироваться зачатки миоматозных узлов с различным потенциалом к росту. Активный зачаток роста на первых стадиях развивается за счет физиологического колебания гормонов во время менструального цикла. В дальнейшем образовавшаяся кооперация клеток активизирует аутокриннопаракринные механизмы, обусловленные факторами роста, формирует локальные автономные механизмы поддержания роста (локальная продукция эстрогенов из андрогенов и образование соединительной ткани), и значение физиологических концентраций половых гормонов для формирования миоматозного узла перестает быть основным (3).

Тем не менее, несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепринятого мнения в отношении как этиологии

и патогенеза миомы матки, так и возможностей терапевтического и оперативных подходов к лечению данного новообразования. В частности неясно, почему при низкой митотической активности может наблюдаться истинный рост миомы матки, в основе которого лежат процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов; почему наблюдается положительный эффект при циклическом или непрерывном приеме синтетических гестагенов. Кроме того, нет однозначного мнения, как корректировать сопутствующие миоме гиперпластические процессы в репродуктивной системе – аденомиоз, мастопатию.

В 70-е годы XX века исследовательским центром Романвилля во Франции была начата программа исследования стероидов с антигормональной активностью. В 1980 году в лаборатории фирмы Russel Uclaf был разработан и лицензирован первый антигестаген – мифепристон (Ru 486). В результате многолетних исследований в клиниках Франции, Великобритании, США, Швеции, Китая, Индии были разработаны оптимальные схемы применения препарата. В России зарегистрирован ряд лекарственных средств с международным непатентованным названием Мифепристон с дозой 200 мг действующего вещества для медикаментозного аборта. А с 2004 года зарегистрирован и появился на рынке низкодозированный Мифепристон (таблетки по 50,0 мг) для лечения лейомиомы матки (производство ЗАО «МИР-ФАРМ», Россия).

Мифепристон – синтетический 19-норстероидный препарат, обладающий высоким сродством к рецепторам прогестерона. Рецептор прогестерона относится к суперсемейству ядерных рецепторных белков S/T/A1. К данному суперсемейству относятся рецепторы глюкокортикоидов (ГР), минералокортикоидов (МР), прогестина (ПР), андрогенов (АР), эстрогенов (ЕР), диоксидина D3 (ДР), экдизонов (ЭР), трийодтиронина (ТР), ретиноидов

(А1Р). В составе суперсемейства выделяют два семейства, представители каждого из них характеризуются наибольшим сходством структуры и свойств всех доменов и соответствующих гормоночувствительных элементов. К первому семейству относятся ГР, МР, ПР, АР, ко второму – ЕР, ТР, ДР, ЭР, А1Р. Гормонорецепторные комплексы семейств могут давать перекрестные реакции. Известно, что Мифепристон обладает не только антигестагенным, но и антиандрогенным, антиглюкокортикоидным действием, а также, предположительно, антиминералокортикоидной активностью. Это объясняется его способностью взаимодействовать не только с ПР, но и с МР, ГР, АР (4, 5).

Мифепристон связывается с рецептором прогестерона, что ведет к его конформационной перестройке, и дальнейшие транскрипционные эффекты становятся невозможными. Таким образом, Мифепристон блокирует эффекты прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора.

Мифепристон и сходные с ним антипрогестины связываются с прогестероновыми и глюкокортикоидными рецепторами и в меньшей степени с андрогенными рецепторами. И хотя основными свойствами мифепристона являются антипрогестиновые, он может оказывать модифицирующее действие на эстрогенозависимые изменения в эндометрии и миометрии – действовать как антиэстроген, что связано с блокадой ингибирующего действия прогестерона на синтез рецепторов эстрадиола.

Данные литературы о возможном антиэстрогенном действии антипрогестинов у человека минимальны. Терапия антипрогестинами в фолликулиновую фазу

цикла не будет иметь никакого прямого эффекта при воздействии на эндометрий. При использовании антипрогестинов в раннюю секреторную фазу менструального цикла они ингибируют

Мифепристон влияет на вступление клетки в миотическую фазу клеточного цикла и поэтому мог бы предотвращать гиперплазию эндометрия. У женщин в постменопаузе, получающих эстроген-гестагенную терапию, мифепристон проявляет свойства антагониста прогестерона, а у некоторых пациенток в постменопаузе, получающих заместительную гормонотерапию только эстрогенами, мифепристон проявляет свойства агониста прогестерона.

ют понижение уровня эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, вызванное прогестероном и множеством ростовых факторов, цитокинов и веществ, ответственных за имплантацию. Терапия антипрогестинами в среднюю фазу секреции в отличие от прогестерона приводит к кровотечению и отторжению эндометрия. Результаты исследований, проведенных у молодых женщин, принимавших ежедневно низкие дозы (2 мг/сут.) Мифепристона, показали, что Мифепристон влияет на вступление клетки в миотическую фазу клеточного цикла и поэтому мог бы предотвращать гиперплазию эндометрия. У женщин в постменопаузе, получающих эстроген-гестагенную терапию, Мифепристон проявляет свойства антагониста прогестерона, а у некоторых пациенток в постменопаузе, получающих заместительную гормонотерапию только эстрогенами, Мифепристон проявляет свойства агониста прогестерона (4-6).



Первоначально препарат был разработан для медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках (до 49 дней задержки менструации). В дальнейшем изучение мифепристона в ведущих клиниках мира показало, что препарат может применяться и для лечения лейомиомы матки.

Первоначально препарат был разработан для медикаментозного прерывания беременности ранних сроков. В дальнейшем изучение мифепристона в ведущих клиниках мира показало, что препарат может применяться и для лечения лейомиомы матки. Однако каково будет влияние мифепристона на другие сопутствующие гиперпластические процессы в репродуктивной системе (в эндометрии, в молочных железах), как видно из представленных данных, остается до конца не ясным.

Целью исследования явилось выяснение возможностей применения препарата Мифепристон у женщин пременопаузального возраста с сочетанными гиперпластическими процессами в репродуктивной системе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета УГМА, МУ ГКБ № 40 городского эндокринологического центра нами было обследовано 16 женщин 42-49 лет, имеющих сочетание фибромиомы матки (от 1 до 6 узлов, средний размер фиброматозных узлов – $3,4 \pm 1,46$ см) с аденомиозом I-II степени (8 обследованных) и/или с фиброзно-кистозной мастопатией (14 пациенток) на протяжении 6 месяцев, получающих Мифепристон по 50 мг в день.

Критериями исключения из исследования на момент назначения препарата явились следующие: наличие опухолей яичников или гиперпластического процесса эндометрия, субму-

козное расположение фиброматозных узлов, воспалительные заболевания органов малого таза, надпочечниковая недостаточность или длительная глюкокортикоидная терапия, нарушения гемостаза, анемия, тяжелая экстрагенитальная патология.

Всем пациенткам при первичном осмотре и в динамике наблюдения проводилось комплексное обследование, включавшее: общую оценку состояния женщин, УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком с оценкой маточного кровотока (на 5-7-й день менструального цикла или произвольно при отсутствии менструации), гистероскопию с исследованием биоптата эндометрия (на 5-7-й день менструального цикла или произвольно при отсутствии менструации), осмотр маммолога с УЗИ молочных желез и/или маммографией по необходимости (на 8-15-й день менструального цикла или произвольно при отсутствии менструации), а также оценку переносимости препарата (т. е. наличие побочных эффектов и осложнений, в том числе с использованием модифицированного менопаузального индекса Куппмана в модификации Уваровой).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения менструальной функции при первичном обследовании пациенток можно было охарактеризовать как наличие обильных менструаций, это отмечали почти все женщины (75,0%), увеличение длительности менструального кровотечения – больше половины больных (62,5%), альгодисме-

нореею и тазовые боли различной интенсивности – 11 пациенток (68,8%). Уже через 1 месяц приема Мифепристона на изменения менструального цикла указали все женщины: отсутствие менструации выявлено у большинства обследованных (81,3%), а у остальных (18,8%) – ациклические кровянистые выделения; исчезновение или снижение выраженности болевого синдрома – более чем у половины больных (62,5%). К завершению шестого месяца использования Мифепристона менструация и боли в области малого таза отсутствовали у всех пациенток.

На основании УЗИ органов малого таза до начала лечения и через 1, 3 и 6 месяцев терапии Мифепристоном установлено следующее. Исходно состояние яичников соответствовало или норме (75,0%), или мелкокистозной дегенерации (25,0%); через 1 месяц применения препарата нормальный фолликулярный аппарат был диагностирован у 68,8%, мелкокистозная дегенерация яичников – у 18,8%, у 1 обследованной – снижение выраженности фолликулярного аппарата, и у 1 больной установлена функциональная киста яичника (диаметром 2,8 см); к завершению третьего месяца терапии увеличилось количество женщин, имеющих снижение выраженности фолликулярного аппарата (до 18,8%), а к концу наблюдения нормальная структура яичников, их мелкокистозная дегенерация и уменьшение выраженности фолликулярного аппарата отмечались примерно с одинаковой частотой (31,3%, 37,5% и 31,3% соответственно). Со стороны матки и эндометрия установлено, что уменьшение размеров фиброматозных узлов за 1, 3 и за 6 месяцев – от $3,4 \pm 1,46$ см в среднем, соответственно на 16,1% (1,0%-31,7%), на 39,9% (15,9%-69,2%) и на 44,8% (22,0%-84,9%), причем динамика изменения диаметра разных фиброматозных узлов у одной и той

Можно предполагать, что в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза и эти пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов.



МИФЕПРИСТОН (50.0 мг)

(mifepristone 50.0 mg)

Новые возможности консервативной терапии миомы матки

(размером до 12 недель беременности)

Высокая эффективность

- уменьшение размеров матки и миоматозных узлов до 40%
- уменьшение интенсивности кровообращения в миоматозных узлах на 35-40%

Хорошая переносимость

Отсутствие отрицательного влияния на эстрогензависимые органы

Возможность сохранить репродуктивную функцию

Производитель:

ЗАО «Мир-Фарм», Россия, 249030, Калужская область,
г. Обнинск, ул. Королева, д.4
Тел./факс: (48439) 6-47-41.

Отдел продвижения:

117997, г. Москва, ул. Акад. Опарина, 4.
Здание НЦАГиП
Тел./факс: (495) 789-83-41/42

www.mirpharm.ru



Несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепринятого мнения в отношении как этиологии и патогенеза миомы матки, так возможностей терапевтического и оперативных подходов к лечению данного новообразования. В частности неясно, почему при низкой митотической активности может наблюдаться истинный рост миомы матки, в основе которого лежат процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов.

же женщины могла значительно отличаться; отсутствие достоверных отклонений толщины эндометрия: так среднее М-эхо находилось в пределах $4,7 \pm 0,53$ мм – $5,0 \pm 0,41$ мм – $4,6 \pm 0,78$ мм – $5,0 \pm 0,60$ мм соответственно до начала лечения, через 1 месяц, через 3 месяца и через 6 месяцев терапии.

При проведении гистероскопии и гистологического исследования эндометрия обнаружено, что к завершению шестого месяца приема Мифепристона эндометрий морфологически более соответствовал эстрогенному воздействию (т. е. преобладал эндометрий в фазе ранней или средней пролиферации), но с другой стороны, не было никаких очевидных подтверждений гиперплазии эндометрия; кроме этого, у пациенток с имевшимся при первичном обследовании аденомиозом на фоне приема Мифепристона выявлено или уменьшение видимых эндометриоидных ходов (у 25%), или исчезновение эндометриоидных ходов и восстановление нормального рельефа слизистой (у 25%).

По данным субъективного, объективного и инструментального маммологического обследования за все полгода применения Мифепристона, ни у одной из женщин, имевших при первичном обследовании диф-

фузную фиброзно-кистозную мастопатию (87,5%) и масталгию (50,0%), не было выявлено отрицательной динамики. Более того, уже через 1 месяц наблюдения жалобы на болевые ощущения в области молочных желез исчезли у 4 пациенток, а к окончанию шестого месяца отсутствовали у всех больных.

Что касается переносимости препарата Мифепристон, то из возможных побочных эффектов можно отметить: возникновение тошноты – у 5 женщин в течение первых двух месяцев приема препарата; ощущение дискомфорта в низу живота (особенно в предполагаемые дни менструации) – у 3 пациенток; нарушение менструального цикла (а именно – кровастые выделения через 5-7 дней от начала приема препарата и продолжающиеся в течение 3-5 дней – у 4 обследованных (причем все эти женщины начали прием Мифепристона не в первый день цикла, как остальные пациентки, а на 4-8-й день менструального цикла); ощущения «приливов» жара, повышенная потливость, головная боль, чувство нехватки воздуха, сухость в области наружных половых органов – возникли на 3-6-м месяце приема препарата, оценивались пациентками на 1 или максимум на 2 балла и их появление не при-

вело к отмене Мифепристона. В целом, использование препарата Мифепристон оставило у пациенток самые благоприятные впечатления, кроме того, 2 женщины указали на снижение сальности кожи (возможно, благодаря антиандрогенному эффекту), а 7 – на улучшение роста волос на голове и качество ногтей (очевидно, за счет восстановления уровня железа в организме).

Таким образом, результаты шести месячного применения препарата Мифепристон у женщин в менопаузе позволяют нам не только сделать заключение об его эффективности (достоверное уменьшение диаметра фиброматозных узлов в среднем на $44,8 \pm 9,22\%$) и безопасности (прежде всего отсутствие гиперплазии эндометрия и других осложнений, а также несущественность побочных эффектов), но и открывают определенные перспективы использования препарата при наличии других гиперпластических процессов в репродуктивной системе, которые часто сопутствуют миоме у данного контингента больных (снижение выраженности аденомиоза по данным гистероскопии и субъективное улучшение в состоянии молочных желез на фоне стабилизации течения фиброзно-кистозной мастопатии).

Обнаруженные нами существенные отличия в изменении размеров различных фиброматозных узлов на фоне Мифепристона у одной и той же женщины, вероятно, обусловлены особенностями рецепторного аппарата лейомиомы, что требует проведения дальнейших, более детальных исследований для подбора терапии миомы матки с учетом рецепторного аппарата опухоли. 

Список литературы:

1. Виляева Е.М., Железнов Б.И. и др. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицинское информационное агентство 2002:424-487.
2. Сидорова И.С. и др. Миома матки. М: Медицинское информационное агентство 2002:256.
3. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Новый принцип лечения миомы матки: Методическое руководство для врачей акушеров-гинекологов. М 2006:48.
4. Rein M.S. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. Environ Health Persp 2000; 108: Suppl 5: 791-3.
5. Heikinheimo O., Kekkonen R., Lahteenmaki P. The pharmacokinetics of mifepristone in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogesterin action. Contraception 2003 Dec; 68 (6): 421-426.
6. Murphy A.A., Castellano P.Z. RU486: pharmacology and potential use in the treatment of endometriosis and Leiomyomata uteri. Curr Opin Obstet Gynecol 1994 Jun; 6(3): 269-278.