

УДК 618.14-006.327  
Получена 29.06.2017

# Опыт применения долгосрочной интермиттирующей терапии улипристала ацетатом у пациенток с миомой матки и бесплодием

В.Ф. Беженарь, Т.С. Шевелева, А.А. Кондратьев, А.В. Малушко, П.М. Паластин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Миома матки (ММ) является доброкачественной моноклональной опухолью, состоящей из гладкомышечных клеток миометрия [1]. ММ встречается в популяции у 20%–40% женщин репродуктивного возраста, среди которых в возрасте моложе 30 лет данное заболевание отмечается у 3,3%–7,8% женщин [2, 3]. Миома матки зачастую оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию женщин. ММ субмукозного типа с локализацией в области трубных углов, перешейка матки нарушают транспорт, миграцию сперматозоидов и яйцеклеток [4, 5]; повышенная и/или нарушенная сократительная активность миометрия при больших интрамуральных узлах или при множественной миоме способствует нарушению имплантации и транспорта эмбриона [6–8], в родах у таких женщин повышена частота развития аномалий сократительной деятельности матки, послеродовых кровотечений [9]. Имеются данные о том, что множественные ММ увеличивают процент выкидышей по сравнению с наличием одного узла (23,6% и 8% соответственно). У 20% женщин, страдающих бесплодием, миома матки является единственной патологией репродуктивной системы, обуславливающей отсутствие беременности или ее невынашивание [10]. ММ также может быть причиной бесплодия, обусловленного изменениями в эндо- и миометрии и гормональной дисфункцией яичников. Согласно обзору Donnez J. (2002), частота наступления спонтанной беременности после миомэктомии за период 1988–2001 гг. после гистерорезектоскопии составила 45% (95% ДИ 40%–50%); миомэктомии при лапаротомии и лапароскопии – 49% (95% ДИ 46%–52%) [5]. По данным Seracchioli R. и соавторов (2000) эффективность восстановления репродуктивной функции после оперативного лечения достоверно не зависит от хирургического доступа (эндоскопического или лапаротомного) [9, 41] и, согласно данным Li T.C. и соавторов (1999), возникает приблизительно в половине случаев вне зависимости от доступа [5, 10–13]. В Европе ежегодно более 300 тыс. оперативных вмешательств в гинекологии связаны именно с миомой матки [3].

## Новые аспекты патогенеза миомы матки

Высокая распространенность миомы матки среди женского населения требует изучения тонких патогенетических механизмов с целью поиска универсального воздействия на выявленные факторы риска, прогрессии этой опухоли [7, 9], а также разработки оптимальных методов лечения без активного использования оперативного вмешательства с целью сохранения репродуктивной функции у пациенток [3].

Известно, что как рецепторы эстрогенов, так и рецепторы прогестерона (и их м-РНК) встречаются в большем количестве в клетках лейомиомы, чем в прилежащем миометрии, указывая на то, что миома матки является опухолью, зависимой от половых стероидов [3–6, 11–13]. Если ранее эстрогенам отводили ключевую роль в патогенезе миомы, то сегодня накоплена доказательная база о комплементарном (взаимодополняющем) действии эстрогенов и прогестерона в возникновении новообразования. Оба вида гормонов реализуют свое действие через специфические рецепторы [7, 11].

На клеточном уровне прогестерон вызывает рост клеток лейомиомы, на что указывает увеличение экспрессии маркеров пролиферации в миоме во время лютеиновой фазы. Действие прогестерона может быть опосредовано EGF и IGF-I, а также рецепторами эстрадиола. Прогестерон также ингибирует апоптоз в культивируемых клетках лейомиомы и может даже способствовать росту миомы [11].

Генетические исследования выявили опухолеспецифические изменения кариотипа в ткани не всех миоматозных узлов, а лишь в 50% случаев [12]. Наиболее часто абберрации затрагивают хромосомы 6, 7, 12 и 14. Однако хромосомные абберрации возникают вторично под воздействием многочисленных эпигенетических факторов [12, 39], которые под влиянием внешней среды могут приводить к изменениям генов, регулирующих основные физиологические процессы в миоцитах.

Следует отметить, что в литературе рассматриваются и другие молекулярные пути патогенеза миомы матки. Прежде всего это относится к гену мембранного белка CD4 и его медиатору гену CD24ST, которые активно экспрессируются в ткани миомы, а также к гену фумаразы (FH) [13].

Дальнейший прогресс в понимании механизмов патогенеза миомы может быть достигнут путем изучения профилей экспрессии генов-кандидатов, механизмов их регуляции.

## Методы лечения миомы матки

В настоящее время используются следующие методы лечения ММ: хирургические, радиологические и медикаментозные. Хирургические вмешательства занимают лидирующие позиции [14–16].

В последнее время появились инновационные хирургические и нехирургические подходы в лечении заболевания, включая миомэктомию лапароскопическим (в том числе роботоассистированным) доступом, миомэктомию при гистероскопии, эмболизацию маточных артерий (ЭМА), проводимые под радиологическим или ультразвуковым контролем [17–19].

Гистерорезектоскопические операции возможны при субмукозном расположении узла (тип 0 или I) [20] и являются эффективными в контроле кровотечений [21, 22]. В отношении результатов гистерорезектоскопии имеются данные о степени постхирургического наступления беременности на уровне 16,7%–76,9% со средним показателем в 45% [5, 23].

Миомэктомия является оптимальным методом для пациенток, не реализовавших свои репродуктивные планы [4], а что касается эмболизации маточных артерий, данная процедура не является методом выбора, а лишь может выступать в качестве обратимого этапа операции [24–27].

Данные фундаментальных и клинических исследований последних лет свидетельствуют о том, что прогестерон и рецепторы прогестерона играют важную роль в увеличении размеров ММ [28–30]. Прогестагены влияют на деление клеток, апоптоз, маточный кровоток или оказывают косвенное влияние на уменьшение секреции эстрогенов и прогестерона посредством центрального гипоталамо-гипофизарного ингибирования [31, 32].



Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) относятся к числу наиболее эффективных фармакологических видов лечения ММ [33–36]. Однако терапевтический эффект данной группы препаратов сопровождается гипостроенией, потерей костной массы, а также лечение ограничено шестимесячным курсом и, в основном, может использоваться лишь в качестве предоперационной подготовки.

Рядом фундаментальных исследований на культуре клеток миомы было определено, что улипристала ацетат (УПА) снижал экспрессию факторов ангиогенеза, таких как сосудисто-эндотелиальный фактор роста и его рецепторы; подавлял пролиферацию и активировал апоптоз; повышал экспрессию матриксных металлопротеиназ и снижал экспрессию их тканевых ингибиторов; воздействовал на количество изоформ А и В рецепторов прогестерона; подавлял экспрессию ростовых факторов [16, 24, 31].

Результаты базовых исследований и контролируемых исследований с применением УПА подтверждают возможное использование данных лекарственных субстанций для лечения ММ [33–36]. Терапевтический эффект, который приводит к аменореи и уменьшению объема ММ, расширил диапазон индивидуального и, что самое главное, органосохраняющего лечения [37, 38].

Важно подчеркнуть, что эстрадиол при приеме УПА 5 мг и 10 мг остается на уровне середины фолликулярной фазы, что позволяет избежать симптомов менопаузы, которые часто наблюдаются в группе агонистов ГнРГ.

Особого внимания заслуживают полученные данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PEARL I (PGL4001 (Ulipristal Acetate) Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata). Исследование проводилось для определения влияния терапии УПА в дозировках 5 и 10 мг в сутки на маточные кровотечения и объем узлов у женщин с симптоматическими миомами, у которых планировалось хирургическое лечение. Пациентки методом рандомизации были распределены в группы в соотношении 2:2:1, одна группа получала 5 мг улипристала ацетата в сутки, другая – 10 мг улипристала ацетата в сутки, третья – плацебо. Результаты исследования PEARL I показали, что действие УПА в дозировке 5 мг в сутки в течение 3 месяцев характеризовалось следующими эффектами [2]:

- контроль над маточными кровотечениями (достигнут у 91% пациенток, получавших 5 мг УПА, по сравнению с 19% пациенток, получавших плацебо);
- статистически и клинически значимое уменьшение объема миом в обеих группах УПА по сравнению с группой плацебо;
- быстрый контроль над кровотечением (на 8-й день – более чем у 75% пациенток, получавших УПА, по сравнению с 6% пациенток, получавших плацебо);
- повышение уровня гемоглобина и гематокрита (значительно выше в обеих группах УПА по сравнению с группой плацебо);
- уменьшение выраженности боли (в особенности умеренной или выраженной степени боли по данным опросника МакГилла);
- аменорея через 4 недели приема (отмечалась у большинства пациенток, получавших УПА, и лишь у незначительного числа пациенток в группе плацебо);
- аменорея была достигнута в первые 10 дней у 50% пациенток в группе получавших 5 мг УПА;
- менструации появились в среднем через 30 дней после окончания лечения УПА [2].

Также имеются данные о долгосрочной интермиттирующей терапии: в исследовании PEARL III четко показано, что повторные курсы максимизируют эффект от данного лекарственного средства. Если после двух курсов по 3 месяца регрессия миомы (более 50%) позволяет пациентке избавиться от симптомов, то пациентку продолжают наблюдать до возобновления симптомов. Затем можно предложить повторные курсы УПА.

Частота аменореи увеличивается с каждым дополнительным курсом. С каждым последующим курсом все более значительное число пациенток демонстрируют уменьшение объема миомы матки более чем на 50%. Действительно, медианное уменьшение объема трех наибольших миом матки составляло 49,9% после первого курса и 72,1%

после четвертого курса. Так как миома имеет более-менее сферическую форму (объем равен  $4/3 \cdot \pi R^3$ ), уменьшение диаметра на 30% соответствует примерно уменьшению объема на 65%.

#### Материал и методы исследования

В статистический анализ были включены 47 пациенток с миомой матки, проходивших обследование и лечение на базе клиники акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова МЗ РФ в период с января 2015 г. по май 2017 г.

В исследование были включены 47 женщин в возрасте 29–45 лет (средний возраст  $35,9 \pm 2,2$  года) с различными формами лейомиомы матки, среди которых имелись узлы с интрамуральной (12 пациенток – 25,5%), интрамурально-субсерозной (27 пациенток – 57,4%), интрамурально-субмукозной (8 пациенток – 17,1%) локализацией. Размер доминирующего узла при этом варьировал от 4 до 9 см. Клинические проявления миомы матки выражались в циклических маточных кровотечениях со снижением уровня гемоглобина в крови максимальное до 68 г/л, а также ростом миоматозных узлов более 2 см в год.

Показатели гемоглобина составили:

- гемоглобин более 120 г/л – 8 (17%) женщин,
- анемия легкой степени ( $90 \text{ г/л} < \text{Hb} < 120 \text{ г/л}$ ) – 26 (55,4%) женщин,
- анемия средней степени ( $70 \text{ г/л} < \text{Hb} < 90 \text{ г/л}$ ) – 11 (23,4%) женщин,
- анемия тяжелой степени ( $\text{Hb} < 70 \text{ г/л}$ ) – 2 (4,2%) женщины,  $p > 0,05$ .

Всем пациенткам планировалось органосохраняющее хирургическое лечение, учитывая заинтересованность женщин в будущей беременности, а также наличие бесплодия у 17 (38%) пациенток.

В исследование не вошли пациентки с сочетанными заболеваниями женской половой системы и сопутствующей тяжелой соматической патологией, являющейся противопоказанием к проведению хирургического лечения лапароскопическим доступом.

Все пациентки прошли курс предоперационного лечения УПА 5 мг в непрерывном режиме по 1 таблетке в сутки в течение 3 месяцев. Перед началом курса терапии УПА, а также после окончания лечения проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза с целью оценки локализации, количества и размеров миоматозных узлов. Также до и после курса терапии осуществлялась пайпель-биопсия эндометрия для исключения патологических процессов слизистой полости матки.

#### Результаты исследования

У 40 (85%) женщин с момента начала лечения (1 курс УПА) в течение 7–9 дней наступила аменорея. У 7 (15%) пациенток сохранялись умеренные менструации после окончания приема 1-й упаковки препарата, у 4 (8,5%) – после окончания приема 2-й упаковки УПА. На протяжении всего лечения (2 курса) менструация не прекратилась лишь у 1 (2,1%) женщины.

После окончания первого курса лечения отмечилось отчетливое уменьшение степени тяжести анемии:

- анемия легкой степени – 13 (27,7%) женщин,
- нормальный уровень гемоглобина – 34 (72,3%) женщины,  $p < 0,05$ .

После окончания трехмесячного курса лечения УПА была оценена динамика уменьшения размеров матки, миоматозных узлов, состояние стенок полости матки и биопсия эндометрия. Среднее значение уменьшения размеров миоматозных узлов составило 35,4% (минимальное – 17,9%, максимальное – 52,9%). У 2 (4,2%) женщин размеры матки и миоматозных узлов остались прежними, при этом существенного их роста также отмечено не было, и нормализовался уровень гемоглобина. По результатам пайпель-биопсии эндометрия после окончания первого курса лечения УПА у 38 (80%) пациенток были зафиксированы доброкачественные и обратимые изменения в эндометрии, обозначаемые как РАЕС. Семи пациенткам (15%) с деформацией полости матки (ДПМ) в связи с положительной динамикой уменьшения размеров интрамурально-субмукозного узла и уменьшением площади деформации полости матки после первого трехмесячного курса терапии был назначен второй курс УПА 5 мг еще на 3 месяца. В результате размеры узлов после повторного курса в среднем уменьшились дополнительно на 13,4%, при этом лишь



у 3 больных сохранялась незначительная ДПМ, что послужило показанием к проведению оперативного лечения.

40 (85%) пациенткам в течение 1 месяца после завершения одного курса терапии УПА 5 мг и 3 (6,4%) больным в течение 1–2 месяцев после завершения двух курсов терапии УПА 5 мг было успешно произведено органосохраняющее хирургическое лечение в объеме лапароскопии, миомэктомии (табл. 1). У 4 (8,5%) пациенток после окончания двух курсов лечения УПА удалось избежать оперативного лечения в связи с уменьшением размеров миомы матки в среднем на 49,5%, отсутствием деформации полости матки и маточных кровотечений, нормальными показателями гемоглобина. При контрольной пайпель-биопсии эндометрия был исключен патологический процесс слизистый.

Всем пациенткам, которым было проведено хирургическое лечение, операции выполнены лапароскопическим доступом с интракапсулярной техникой миомэктомии: вылушивание узлов проводилось при помощи ультразвуковой энергии с предварительной их гидропрепаровкой сосудосуживающими растворами, без удаления псевдокапсулы.

Таблица 1

**Основные показатели лапароскопической миомэктомии (n = 43)**

Показатели	Число операций (n=43)
	N ± n
Количество удаленных миоматозных узлов, абс.	2,9 ± 1,9
Диаметр удаленных миоматозных узлов, см	5,6 ± 2,3
Количество швов, абс.	4,7 ± 2,7
Количество рядов швов, абс.	1,5 ± 0,7
Вскрытие полости матки при вылушивании узлов	3 (7,5%)
Время операции, мин	69,2 ± 21,6
Объем кровопотери, мл	87,1 ± 12,4

У 34 (72%) пациенток миома матки была множественной формы, общее количество удаленных узлов было 87 (табл. 2).

Таблица 2

**Локализация миоматозных узлов у пациенток, которым выполнена лапароскопическая миомэктомия после трехмесячного курса УПА 5 мг**

Локализация узлов	(n=87)	
	n	%
Передняя стенка матки, абс., %	23	26,4%
Задняя стенка матки, абс., %	17	19,5%
Левая боковая стенка матки, абс., %	5	5,7%
Правая боковая стенка матки, абс., %	7	8%
Дно матки, абс., %	18	20,6%
Область трубных углов, абс., %	6	6,8%
Перешеечная область, абс., %	5	5,7%
Интралигаментарная локализация, абс., %	3	3,4%
Субмукозная форма, абс., %	3	3,4%

В послеоперационном периоде с целью профилактики рецидива миомы матки, снижения риска роста мелких (клинически незначимых) миоматозных узлов (менее 3 см без деформации полости матки) и обеспечения оптимальных условий для репарации зоны послеоперационного рубца на матке всем больным в течение 6–8 месяцев назначали гормономодулирующую терапию. В случае наличия послеоперационной анемии, а также при клинически незначимых миоматозных узлах препаратом выбора был УПА, с рекомендацией барьерной контрацепции в первый месяц приема препарата.

22 (46,8%) пациенткам назначен третий курс терапии УПА по интермиттирующей схеме (3 месяца терапии, затем два месяца перерыв и затем 3 месяца терапии). 18 (45%) пациенткам проведен шестимесячный курс КОК (этинилэстрадиола 0,020 мг, дезогестрела 0,150 мг) в контрацептивном режиме (21/7).

По данным УЗИ/МРТ рубца на матке у пациенток обеих групп через 6 месяцев после операции признаков несостоятельности (значимого истончения) рубца выявлено не было. Данные курсы лечения в течение первых 3 месяцев позволили достоверно снизить частоту таких симптомов, как дисменорея, тазовая боль и повысить уровень гемоглобина.

### Выводы

Современные возможности гормономодулирующей терапии позволяют персонализировать лечение миомы матки у каждой пациентки в соответствии с типом, размером и локализацией миоматозных узлов, особенностями метаболических процессов организма, эпигенетическими факторами. Наиболее позитивное впечатление по результатам проведенного исследования сложилось от применения препарата группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) – улипристала ацетата у больных с компрометированной узлами миомы полостью матки при наличии узлов типа G1-2.

Использование УПА привело к существенному регрессу миомы матки, формированию отчетливой псевдокапсулы для интрамуральных узлов миомы позволило проводить хирургическое лечение с минимальным воздействием на полость матки, что существенно улучшает репродуктивный прогноз и процессы репарации стенки матки в послеоперационном периоде [4]. Полученные результаты свидетельствуют, что использование препаратов группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов в качестве предоперационной подготовки у больных с миомой матки целесообразно у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность или преодолевающих бесплодие. При этом у 8,5% обследованных пациенток проведение долгосрочного лечения УПА (2 цикла терапии) позволило воздержаться от проведения миомэктомии перед планированием беременности в связи с отсутствием показаний к ней.

В связи с высокой частотой и ростом заболеваемости миомой матки у молодых женщин репродуктивного возраста существует необходимость в проведении дальнейших фундаментальных исследований и переходе к персонализированному подходу в лечении миомы матки с использованием инновационных методов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Проблемы репродукции. 2017; 3 (23) (спецвыпуск): 466–515, 516–568.
2. Адамьян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Проблемы репродукции. 2015; 6 (21) (спецвыпуск): 300–349, 348–402.
3. Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Шевелева Т.С., Кондратьев А.А. Терапия миомы матки: от хирургии к медикаментозной стратегии. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016; 4 (33): 147–156.
4. Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ярмолинская М.И., Дедуль А.Г., Шевелева Т.С., Малушко А.В. и др. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки. Акушерство и гинекология. 2016; 1: 80–87.
5. Беженарь В.Ф., Цыгурдеева А.А., Долинский А.К. и др. Опыт применения стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 4 (LXI): 23–32.
6. Долинский А.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Беженарь В.Ф. Молекулярная оценка миогенеза и состояния рубца на матке после миомэктомии при различных хирургических доступах. Молекулярная медицина. 2014; 1: 22–27.
7. Коган И.Ю., Беженарь В.Ф., Долинский А.К., Чмаро М.Г. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 4 (LXI): 113–118.



8. *Осиновская Н.С., Иващенко Т.Э., Долинский А.К., Султанов И.Ю., Гимбовская С., Хоффман Э. и др.* Мутации гена MED12 у женщин с миомой матки. *Генетика*. 2013; 49 (12): 14–26.
9. *Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф., Долинский А.К., Кахиани М.И., Чмаро М.Г.* Эффективность дифференцированной гормональной терапии после лапароскопической миомэктомии. *Акушерство и гинекология*. 2013; 8: 108–112.
10. *Baschinsky D.Y., Isa A., Niemann T.H. et al.* Diffuse. Leiomyomatosis of the uterus. A case report with clonality analysis. *Hum. Pathol.* 2000; 31 (11): 1430–1432.
11. *Bejenar V.F., Komlichenko E.V., Dedul A.G., Sheveleva T.S., Malushko A.V., Kalinina E.A. et al.* Innovative approaches in the treatment of the uterine myoma to restore reproductive function. *Gynecological Endocrinology*. 2015; 31 (S1): 22–26.
12. *Bosteels J., Kasius J., Weyers S., Broekmans F.J., Mol B.W., D'Hooghe T.M.* Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; CD009461. DOI: 10.1002/14651858.CD009461.pub3.
13. *Cardozo E.R., Clark A.D., Banks N.K., Henne M.B., Stegmann B.J., Segars J.H.* The estimated annual cost of uterine leiomyoma in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206 (3): 211.1–211.9. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.002.
14. *Cha P.C., Takahashi A., Hosono N. et al.* A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat. Genet.* 2011; 43: 447–450. DOI: 10.1038/ng.974.
15. *Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard P., Spitz I.M.* Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum. Reprod. Update*. 2005; 11 (3): 293–307. DOI: 10.1093/humupd/dmi002.
16. *Chwalisz K., Perez M.C., Demanno D., Winkel C., Schubert G., Elger W.* Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr. Rev.* 2005; 26 (3): 423–438. DOI: 10.1210/er.2005-0001.
17. *Clark N.A., Mumford S.L., Segars J.H.* Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014; 26 (3): 151–161. DOI: 10.1097/GCO.000000000000070.
18. *De Wilde R.L., Hucke J.* Brauchen wir die Uterusarterien Embolisation. *Frauenarzt*. 2006; 47: 415.
19. *Donnez J., Jadoul P.* What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum. Reprod.* 2002; 17: 1424–1430.
20. *Donnez J., Pirard C., Smets M. et al.* Unusual growth of a myoma during pregnancy. *Fertil. Steril.* 2002; 78 (3): 632–633.
21. *Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N.F., Ivanova T. et al.* for the PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 409–420.
22. *Donnez J., Jadoul P.* What are the implications of myomas on fertility? *Hum. Reprod.* 2002; 17 (6): 1424–1430. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1424>.
23. *Dubuisson J.B., Chapron C., Fauconnier A., Babaki-Fard K.* Laparoscopic myomectomy fertility results. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2001; 943: 269–275.
24. *Duhan N., Sirohriwal D.* Uterine myomas revisited. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010; 152: 119–125. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.010.
25. *Filicori M., Hall D.A., Longhlin J.S. et al.* A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 147: 726–727.
26. *Goni A.Z., Lacruz R.L., Paricio J.J., Hernandez Rivas F.J.* The levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy for the treatment of idiopathic menorrhagia. *Gyn. Endocrinol.* 2009; 25 (9): 581–586. DOI: 10.1080/09513590902972034.
27. *Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A., Hickey M.* Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 5: CD005073.
28. *Hurskainen R., Teperi J., Rissanen P., Aalto A.M., Sirkku V., Yliskoski M. et al.* Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. *JAMA*. 2004; 291 (12): 1503–1504. DOI: 10.1001/jama.291.12.1456.
29. *Hurskainen R., Teperi J., Rissanen P., Aalto A.M., Grenman S., Kivelä A. et al.* Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia; a randomized trial. *Lancet*. 2001; 357 (9252): 273–277. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03615-1.
30. *Ingraham S.E., Lynch R.A., Kathiresan S., Buckler A.J., Menon A.G. hREC2, a RAD51-like gene, is disrupted by t(12;14)(q15;q24.1) in a uterine leiomyoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1999; 115 (1): 56–61.*
31. *Levens E.D., Potlog-Nahari C., Armstrong A.Y. et al.* CDB- 2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111 (5): 1129–1136. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181705d0e.
32. *Maruo T.* Translational research in women's health: From bedside to bench and from bench to bedside. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2010; 109 (2): 83–83. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.01.003.
33. *Metwally M., Cheong Y.C., Horne A.W.* Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 11: CD003857. DOI: 10.1002/14651858.CD003857.pub3.
34. *Nieman L.K., Blocker W., Nansel T., Mahoney S., Reynolds J., Blithe D. et al.* Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (2): 767.e1-772.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.059.
35. *Oliveira F.G., Abdelmassih V.C., Diamond M.P., Dozortsev D., Melo N.R., Abdelmassih R.* Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intra-cytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 582–587. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.034.
36. *Osinovskaya T.S., Ivaschenko A.K., Dolinskii I.U., Sultanov S.D., Ghimbovskaya, E.P., Hoffman et al.* MED-12 Gene mutations in women with uterine myoma. *Genetica*. 2013; 49 (12): 1426–1431.
37. *Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons.* Myomas and reproductive function. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (5 Suppl): S125–130. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.012.
38. *Pritts EA.* Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001; 56 (8): 483–491.
39. *Thomas R.L., Winkler N., Carr B.R., Doody K.M., Doody K.J.* Abdominal myomectomy – a safe procedure in an ambulatory setting. *Fertil. Steril.* 2010; 94 (6): 2277–2280. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.019>.
40. *Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D., Stewart E.A., Adams-Campbell L.L. et al.* Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159 (2): 113–116.

#### Аннотация

Миома матки (ММ) – доброкачественная моноклональная опухоль, которая встречается у 20%–40% женщин репродуктивного возраста, при этом существенно снижает репродуктивную функцию женщин, в 20% случаев являясь единственной причиной бесплодия. Хирургический метод является основным в лечении ММ у пациенток репродуктивного возраста. Также ММ – наиболее частая причина гистерэктомии во всем мире.

**Материал и методы.** В исследование включены 47 пациенток 29–45 лет с симптомной миомой матки, страдающих бесплодием или планирующих беременность, которым было показано оперативное лечение. Пациентки получали препарат группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов улипристала ацетат (УПА) 5 мг в течение одного курса 3 месяца перед планируемым хирургическим лечением. После гормональной терапии выполнена оценка уменьшения размеров миоматозных узлов, а также уровня гемоглобина, на основании которой было проведено оперативное лечение или продолжена гормональная терапия по интермиттирующей схеме.

**Результаты исследования.** У 40 (85%) женщин в течение 7–9 дней первого курса терапии наступила аменорея. После лечения отмечилось уменьшение анемии (легкой степени – у 13 (27,7%) женщин, нормальный уровень гемоглобина – у 34 (72,3%) женщин,  $p > 0,05$ ). Среднее значение уменьшения размеров миоматозных узлов после первого курса терапии составило 35,4%. У 2 (4,2%) пациенток размеры миоматозных узлов значительно не уменьшились, но удалось скорректировать предоперационную анемию. У 40 (85%) пациенткам была успешно произведена лапароскопия, миомэктомия. У 3 (6,4%) пациенток выполнена гистероскопическая миомэктомия (гистерорезектоскопия). У 4 (8,5%) пациенток после окончания курса лечения удалось избежать оперативного лечения,  $p > 0,05$ . У 22 (46,8%) больных в качестве послеоперационной реабилитации была продолжена терапия УПА в качестве противорецидивного лечения. У 18 (45%) пациенткам проведен 6-месячный курс КОК (этинилэстрадиола 0,020 мг, дезогестрела 0,150 мг) в контрацептивном режиме (21/7).

**Выводы.** Инновационный подход в использовании УПА привел к существенному регрессу миомы матки, оказал выраженный эффект терапии анемии и в некоторых случаях позволил избежать оперативного лечения. Данные схемы терапии позволили провести хирургическое лечение с минимальным воздействием на полость матки, избежать возможной гемотрансфузии, а также улучшить репродуктивный



прогноз. Реабилитация больных после миомэктомии с помощью УПА эффективна.

**Ключевые слова:** миома матки, бесплодие, интермиттирующая гормональная терапия, улипристала ацетат, лапароскопия, миомэктомия.

### **Сведения об авторах:**

**Беженарь Виталий Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия; e-mail: bez-vitaly@yandex.ru;

**Шевелева Татьяна Сергеевна**, заведующая отделением оперативной гинекологии, ассистент каф. акушерства, гинекологии и неонатологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия; e-mail: sheveleva.t@bk.ru;

**Кондратьев Антон Александрович**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия;

**Малушко Антон Викторович**, ассистент каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия; e-mail: allegator4@bk.ru;

**Паластин Петр Михайлович**, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия.

### **Для контактов:**

Беженарь Виталий Федорович, e-mail: bez-vitaly@yandex.ru.

### **Как цитировать:**

*Беженарь В.Ф., Шевелева Т.С., Кондратьев А.А., Малушко А.В., Паластин П.М.* Опыт применения долгосрочной интермиттирующей терапии улипристала ацетатом у пациенток с миомой матки и бесплодием. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017; (2):58-64.

### **Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received 29.06.2017

# Experience of use long-term intermitting therapy of ulipristal acetate in patients with uterine fibroids and infertility

V.F. Bezhenar, T.S. Sheveleva, A.A. Kondratyev, A.V. Malushko, P.M. Palastin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

**Aim:** to determine the effect of long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate of symptomatic uterine fibroids.

**Material and methods.** We examined 47 non pregnant women of reproductive age with symptomatic uterine fibroids and infertility, who received Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs) ulipristal acetate 5 mg 1 course of 3 months before the planned surgical treatment.

**Results of investigation.** In 40 (85%) women, amenorrhea occurred within 7-9 days of the first course of therapy. After treatment, there was a decrease in anemia (mild in 13 (27.7%) women, normal hemoglobin level in 34 (72.3%) women,  $p > 0.05$ ). The average reduction in size of myoma nodes after two courses of therapy was 55.4%. In 2 (4.2%) patients, the size of myoma nodes did not decrease significantly, but preoperative anemia was corrected. 40 (85%) patients successfully underwent laparoscopic myomectomy. Hysteroscopic myomectomy (hysteroscopy) was performed in 3 (6.4%) cases. In 4 (8.5%) patients after the termination of the course of treatment, surgical treatment was avoided,  $p > 0.05$ . 22 (46.8%) patients as postoperative rehabilitation continued therapy of UPA as an anti-relapse treatment. 18 (45%) patients underwent a 6-month course of COC (ethinylestradiol – 0.020 mg, desogestrel – 0.150 mg) in a contraceptive regimen (21/7).

**Key words:** Uterine fibroids, infertility, ulipristal acetate, intermitting hormonal therapy, laparoscopic myomectomy.

## REFERENCES

1. Adamyan L.V., Serov V.N., Sukhikh G.T., Filippov O.S. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. Reproduction problems. 2017; 3 (23 Suppl): 466–515, 516–568. Russian.
2. Adamyan L.V., Serov V.N., Sukhikh G.T., Filippov O.S. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. Reproduction problems. 2015; 6 (21 Suppl): 300–349, 348–402. Russian.
3. Bezhenar V.F., Komlichenko E.V., Sheveleva T.S., Kondratyev A.A. Therapy of uterine fibroids: from surgery to drug strategy. StatusPraesens. Ginekologija, akusherstvo, besplodnyj brak. 2016; 4 (33): 147–156. Russian.
4. Bezhenar V.F., Komlichenko E.V., Yarmolinskaya M.I., Dedul A.G., Sheveleva T.S., Malushko A.V. et al. Innovative approaches to the restoration of reproductive function in patients with uterine myoma. Akusherstvo i ginekologija. 2016; 1: 80–87. Russian.
5. Bezhenar V.F., Tsyurdeeva A.A., Dolinsky A.K. The experience of using the standardized technique of laparoscopic myomectomy. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2012; 4 (LXI): 23–32. Russian.
6. Dolinsky A.K., Tolibova G.H., Tral T.G., Bezhenar V.F. Molecular evaluation of myogenesis and scar status on the uterus after miomectomy with various surgical approaches. Molekuljarnaja medicina. 2014; 1: 22–27. Russian.
7. Kogan I.Yu., Bezhenar V.F., Dolinsky A.K., Chmaro M.G. The effectiveness of assisted reproduction methods in patients with uterine myoma. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2012; 4 (LXI): 113–118. Russian.
8. Osinovskaya N.S., Ivashchenko T.E., Dolinsky A.K., Sultanov I.Yu., Gimbovskaya S., Hoffman E. et al. Mutations of the MED12 gene in women with uterine myoma. Genetika. 2013; 49 (12): 14–26. Russian.
9. Yarmolinskaya M.I., Bezhenar V.F., Dolinsky A.K., Kakhiani M.I., Chmaro M.G. The effectiveness of differentiated hormone therapy after laparoscopic myomectomy. Akusherstvo i ginekologija. 2013; 8: 108–112. Russian.
10. Baschinsky D.Y., Isa A., Niemann T.H. et al. Diffuse. Leiomyomatosis of the uterus. A case report with clonality analysis. Hum. Pathol. 2000; 31 (11): 1430–1432.
11. Bejenar V.F., Komlichenko E.V., Dedul A.G., Sheveleva T.S., Malushko A.V., Kalinina E.A. et al. Innovative approaches in the treatment of the uterine myoma to restore reproductive function. Gynecological Endocrinology. 2015; 31 (S1): 22–26.
12. Bosteels J., Kasius J., Weyers S., Broekmans F.J., Mol B.W., D'Hooghe T.M. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; CD009461. DOI: 10.1002/14651858.CD009461.pub3.
13. Cardozo E.R., Clark A.D., Banks N.K., Henne M.B., Stegmann B.J., Segars J.H. Theestimated annual cost of uterine leiomyoma in the United States. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206 (3): 211.1–211.9. DOI: 10.1016/j.jog.2011.12.002.
14. Cha P.C., Takahashi A., Hosono N. et al. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. Nat. Genet. 2011; 43: 447–450. DOI: 10.1038/ng.974.
15. Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard P., Spitz I.M. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. Hum. Reprod. Update. 2005; 11 (3): 293–307. DOI: 10.1093/humupd/dmi002.
16. Chwalisz K., Perez M.C., Demanno D., Winkel C., Schubert G., Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. Endocr. Rev. 2005; 26 (3): 423–438. DOI: 10.1210/er.2005-0001.
17. Clark N.A., Mumford S.L., Segars J.H. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2014; 26 (3): 151–161. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000070.
18. De Wilde R.L., Hucke J. Brauchen wir die Uterusarterien Embolisation. Frauenarzt. 2006; 47: 415.
19. Donnez J., Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? Hum. Reprod. 2002; 17: 1424–1430.
20. Donnez J., Pirard C., Smets M. et al. Unusual growth of a myoma during pregnancy. Fertil Steril. 2002; 78 (3): 632–633.
21. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N.F., Ivanova T. et al. for the PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 409–420.
22. Donnez J., Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? Hum. Reprod. 2002; 17 (6): 1424–1430. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1424.
23. Dubuisson J.B., Chapron C., Fauconnier A., Babaki-Fard K. Laparoscopic myomectomy fertility results. Ann. N.-Y. Acad. Sci. 2001; 943: 269–275.
24. Duhan N., Sirohriwal D. Uterine myomas revisited. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010; 152: 119–125. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.010.
25. Filicori M., Hall D.A., Longhlin J.S. et al. A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 147: 726–727.
26. Goni A.Z., Lacruz R.L., Paricio J.J., Hernandez Rivas F.J. The levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy for the treatment of idiopathic menorrhagia. Gyn. Endocrinol. 2009; 25 (9): 581–586. DOI: 10.1080/09513590902972034.
27. Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A., Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 5: CD005073.
28. Hurskainen R., Teperi J., Rissanen P., Aalto A.M., Sirkku V., Yliskoski M. et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. JAMA. 2004; 291 (12): 1503–1504. DOI: 10.1001/jama.291.12.1456.
29. Hurskainen R., Teperi J., Rissanen P., Aalto A.M., Grenman S., Kivela A. et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia; a randomised trial. Lancet. 2001; 357 (9252): 273–277. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03615-1.



30. *Ingraham S.E., Lynch R.A., Kathiresan S., Buckler A.J., Menon A.G.* hREC2, a RAD51-like gene, is disrupted by t(12;14) (q15;q24.1) in a uterine leiomyoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1999; 115 (1): 56–61.
31. *Levens E.D., Potlog-Nahari C., Armstrong A.Y. et al.* CDB- 2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111 (5): 1129–1136. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181705d0e.
32. *Maruo T.* Translational research in women's health: From bedside to bench and from bench to bedside. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2010; 109 (2): 83–83. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.01.003.
33. *Metwally M., Cheong Y.C., Horne A.W.* Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 11: CD003857. DOI: 10.1002/14651858.CD003857.pub3.
34. *Nieman L.K., Blocker W., Nansel T., Mahoney S., Reynolds J., Blithe D. et al.* Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (2): 767.e1-772.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.059.
35. *Oliveira F.G., Abdelmassih V.C., Diamond M.P., Dozortsev D., Melo N.R., Abdelmassih R.* Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 582–587. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.034.
36. *Osinovskaya T.S., Ivaschenko A.K., Dolinskii I.U., Sultanov S.D., Ghimbovskaya, E.P., Hoffman et al.* MED-12 Gene mutations in women with uterine myoma. *Genetica.* 2013; 49 (12): 1426–1431.
37. *Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons.* Myomas and reproductive function. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (5 Suppl): S125–130. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.012.
38. *Pritts EA.* Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001; 56 (8): 483–491.
39. *Thomas R.L., Winkler N., Carr B.R., Doody K.M., Doody K.J.* Abdominal myomectomy – a safe procedure in an ambulatory setting. *Fertil. Steril.* 2010; 94 (6): 2277–2280. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.019>.
40. *Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D., Stewart E.A., Adams-Campbell L.L. et al.* Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159 (2): 113–116.

**Authors:**

**Bezhenar Vitaliy F.**, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology; Chief of Hospital of Obstetrics and Gynecology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: bez-vitaly@yandex.ru;

**Sheveleva Tatiana S.**, Head of the Department of Operative Gynecology, assis. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: sheveleva.t@bk.ru;

**Kondratyev Anton A.**, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology; of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia;

**Maluchko Anton V.**, assis. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology; the Chief of Obstetrics and Gynecology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: allegator4@bk.ru;

**Palastin Peter.M.**, assis. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology; of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia.

**Corresponding author:**

Bezhenar Vitaliy F., e-mail: bez-vitaly@yandex.ru.

**Suggested citation for this article:**

*Bezhenar V.F., Sheveleva T.S., Kondratyev A.A., Malushko A.V., Palastin P.M.* Experience of use long-term intermitting therapy of ulipristal acetate in patients with uterine fibroids and infertility. *Akusherstvo i ginecologija Sankt-Peterburga.* 2017; (2):58-64.

**Conflicts of Interest:**

The authors declare no conflict of interest.