

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА (АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

Т.Е. САМОЙЛОВА, Л.Т. КУЛУМБЕГОВА, В.П. СМЕТНИК

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Ул. Опарина, 4. 117998 Москва, Россия

Агонисты ГнРГ вызывают десенсибилизацию гипофиза и изменяют его функцию. Подавлению активности предшествует первичная фаза стимуляции, длящаяся 1-2 недели, во время которой ЛГ и ФСГ секретируются в сверхфизиологических количествах. Теоретически это повышение неблагоприятно при лечении эстрогензависимых состояний, таких как миома матки. Антагонисты ГнРГ, в отличие от агонистов, вызывают полную блокаду мембранных рецепторов ГнРГ клеток гипофиза, продуцирующих гонадотропины, без предварительной активации.

Ключевые слова: антагонист, гонадотропин-релизинг гормон, оргалутран.

Лейомиома матки встречается у 25-30% женщин репродуктивного возраста, и, почти у 70% женщин обнаруживаются очаги лейомиомы матки при морфологическом исследовании после гистерэктомии [29], произведенной не по поводу лейомиомы.

Лейомиома матки - самая частая причина гистерэктомий у пациенток репродуктивного возраста. Так, в США в год производится до полумиллиона гистерэктомий, при этом большая часть из них производится по поводу миомы матки или сочетания её с эндометриозом. Частота выявляемости лейомиомы матки в США составляет 12,8 на 1000 женщин репродуктивного возраста.

Лейомиома матки может являться причиной маточных кровотечений, нарушения функции соседних органов, снижения способности к зачатию. Пациентки репродуктивного возраста с множественной миомой матки страдают бесплодием приблизительно в 50% случаев. В популяции бесплодных женщин около 5% имеют лейомиому матки с субмукозным расположением узла [1].

Патогенез лейомиомы матки до настоящего времени не ясен. Традиционно считается, что лейомиома матки эстроген-зависимое образование. Это подтверждается тем, что опухоль практически не встречается до возраста менархе и редко развивается в постменопаузе [2]. Поэтому методы лекарственной терапии основывались на блокаде

функции яичников вообще или эстрогенов в частности. Однако имеется достаточно данных, указывающих и на роль прогестерона в развитии некоторых лейомиом матки.

Лечение лейомиомы матки.

Несмотря то, что лейомиома матки является наиболее часто выявляемым заболеванием, с которым ежедневно сталкивается акушер-гинеколог, в тактике введения больных с данной патологией остается много нерешенных вопросов и противоречий. В разных странах имеются различные подходы к лечению лейомиомы, отличаются и показания к радикальным операциям.

Авторы систематического литературного обзора [17], посвященного вопросам лечения лейомиомы матки, проанализировали 1084 исследования, посвященные эффективности разных методов лечения. При этом лишь 200 работ отвечало критериям качества научной работы и принципам доказательной медицины, и могли быть включены в систематический обзор. Большинство рандомизированных исследований при лейомиоме матки были посвящены применению агонистов ГнРГ и, как правило, они применялись в качестве адъювантного лечения, т.е. как подготовка к оперативному вмешательству. В целом, исследования, посвященные лечению лейомиомы матки, настолько гетерогенны и оригинальны по дизайну, что авторы не смогли объединить для мета-анализа. Поэтому с точки зрения доказательной медицины на сегодняшний день нет ясного ответа на следующие вопросы:

- 1) преимущества и недостатки гистерэктомии у пациенток с осложненной и неосложненной миомой матки;
- 2) каким группам пациенток рекомендуется проводить: медикаментозное, консервативное или радикальное хирургическое лечение;
- 3) каковы преимущества и недостатки медикаментозного лечения;
- 4) какова ценовая эффективность лечения лейомиомы матки разными методами и т.д. [17].

На основании неперспективных и нерандомизированных исследований очень трудно адекватно сравнить, например, хирургические и нехирургические методы лечения. В прошлом большинство женщин с миомой матки подвергались лишь хирургическому вмешательству. Обычно медикаментозная терапия назначается пациенткам с нетяжелым или неосложненным течением лейомиомы матки. Пациентки, которым проводилось оперативное лечение лейомиомы матки, отличались худшим качеством жизни, большими размерами лейомиоматозных узлов, осложненным течением заболевания. Очевидно, что сравнение подобных групп пациенток не показательно, хотя существуют построенные по такому принципу большие когортные исследования.

Однако до настоящего времени практически отсутствуют рандомизированные исследования, посвященные различным методикам хирургического лечения лейомиомы матки [17].

В настоящее время можно выделить три основных терапевтических подхода лечения лейомиомы матки [20]:

1. Паллиативное лечение, направленное на контроль роста лейомиомы и контроль развития симптомов заболевания. Осуществляется с помощью медикаментозного лечения.
2. Консервативная миомэктомия, применяемая при нереализованной репродуктивной функции (при лапаротомии, лапароскопии, гистероскопии) или органосохраняющие малоинвазивные методы лечения (эмболизация сосудов, миолизис и другие).
3. Гистерэктомия, применяемая при лейомиоме матки больших размеров, множественной, симптомной при реализованной репродуктивной функции.

Современное паллиативное лечение включает применение агонистов и более широкое использование антагонистов ГнРГ. Развившиеся на фоне лечения эстроген-дефицитные состояния купируются с помощью «возвратной» (add-back) терапии, включающая препараты для гормонотерапии в климактерии.

Применение аналогов ГнРГ для лечения лейомиомы матки.

В 1971 году в Сан-Франциско А. Schally с соавторами была расшифрована структура ГнРГ (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-NH₂). Эта работа позднее (1977) была отмечена вручением Нобелевской премии в области медицины [94]. На основе химической структуры природного ГнРГ было создано много лекарственных препаратов. В настоящее время выделяют два класса аналогов ГнРГ – агонисты и антагонисты (ант-ГнРГ). Агонисты и антагонисты ГнРГ были получены одновременно, в 1972 году. Однако внедрение последних в клиническую практику началось значительно позже, в связи с тем, что антагонисты ГнРГ первого поколения обладали недостаточно выраженным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения, плохой растворимостью и вызывали аллергические реакции. Аллергические реакции (от простого покраснения до анафилактического шока) возникали из-за стимуляции рецепторов тучных клеток и высвобождения гистамина [30]. Только третье поколение антагонистов ГнРГ оказалось лишенным этих недостатков.

Итак, основные перспективные направления в лечении лейомиомы связаны с развитием фармакотерапии. Применение аналогов ГнРГ произвело революцию в подходах к лечению лейомиомы матки.

По своей структуре аналоги ГнРГ близки к гонадолиберину, но отличаются более высоким сродством к рецепторам ГнРГ. При связывании с рецепторами ГнРГ в гипофизе агонисты ГнРГ активизируют их и таким образом повышают секрецию ЛГ и ФСГ, но при повторном назначении (используя ежедневную форму агониста ГнРГ) или при применении депо-препаратов наступает фаза блокады гипофиза (десенситизация), связанная с уменьшением числа рецепторов к ГнРГ на гонадотрофах [97]. Для десенситизации гипофиза и снижения уровня гонадотропинов требуется длительное, не менее недели, применение агонистов ГнРГ.

В последние годы ставится под сомнение положение о том, что механизм эффективности агонистов ГнРГ при лейомиоме состоит в их воздействии только на гипофиз [39]. Скорее всего, аналоги ГнРГ действуют на опухолевую ткань не только путем подавления синтеза эстрогенов и скорости клеточных делений (13), но и непосредственно местно через межклеточный механизм. Эта точка зрения основана на таких фактах, как наличие рецепторов к ГнРГ в тканях опухоли, а также местная продукция ГнРГ клетками лейомиомы матки. Также известны связанные с аналогами ГнРГ изменения в лейомиоме матки на клеточном и молекулярном уровне: 1) снижение уровня рецепторов эпидермального фактора роста, 2) снижение выработки пролактина непосредственно в ткани лейомиомы матки посредством торможения синтеза эстрадиола, 3) подавление продукции как активного трансформирующего ростового фактора бета, так и прогестерона, 4) повышение уровня протеина-1 хемотаксиса моноцитов, 5) а также повышение уровня матриксной металлопротеиназы в ткани лейомиомы и снижение экспрессии тканевого ингибитора металлопротеиназы. Все эти факторы роста считаются ключевыми в формировании и прогрессивном росте лейомиоматозного узла [13].

Впервые опыт использования агонистов ГнРГ при лейомиоме матки был описан группой под руководством М. Filicori. Научные данные, накопленные в последние 20 лет, показывают, что агонисты ГнРГ являются эффективными препаратами при подготовке пациенток с миомой матки к оперативному лечению, так как позволяя существенно снизить кровопотерю, сократить длительность операции и восстановительного периода, в ряде случаев отказаться от радикальной тактики в пользу консервативной, и, в конечном итоге, улучшить показатель стойкой эффективности [6]. У пациенток с выраженными симптомами лейомиомы матки применение аналогов ГнРГ также позволяет улучшить качество жизни. Хотя наибольший опыт лечения лейомиомы матки накоплен с агонистами ГнРГ, ожидается, что антагонисты постепенно станут препаратами первого выбора.

Механизм действия антагонистов ГнРГ отличаются от агонистов. После введения антагонисты ГнРГ непосредственно конкурентно блокируют рецепторы ГнРГ в гипофизе [31]. Активации рецепторов при этом не происходит и количество рецепторов ГнРГ в гипофизе не снижается. В отличие от агонистов ГнРГ, антагонисты действуют немедленно (снижение уровня ЛГ наблюдается уже через несколько часов) и прочно связываясь с рецепторами ГнРГ, блокирует их, не вызывая активации синтеза Гн-РГ. Благодаря удачной химической формуле рецептор-связывающая активность антагониста Гн-РГ (ганиреликса, например) превосходит активность природного ГнРГ в 9 раз при минимальной, по сравнению с другими антагонистами ГнРГ, способности связываться с рецепторами гистамина. Таким образом, преимуществом действия антагонистов является, следующее:

- торможение гонадотропной функции гипофиза становится более контролируемым. Степень подавления секреции гонадотропинов напрямую зависит от дозы антагониста ГнРГ;

- действие антагонистов ГнРГ обратимо, т.к. после отмены препаратов функция гипофиза быстро восстанавливается. Например, после последней инъекции ганиреликса функция гипофиза восстанавливается в течение 2-х суток.

При миоме матки возможна также непосредственная стимуляция аналогами ГнРГ процессов апоптоза в опухолевой ткани. При культивировании *in vitro* клеток нормального лейомиометрия и клеток, полученных из лейомиоматозного узла, Магуо с соавторами [2] изучал экспрессию рецепторов Fas и их лигандов, а также выраженность апоптоза при добавлении в культуральную среду эстрогенов и при их отсутствии в питательной среде. Интересно, что добавление эстрогенов блокировало появление маркеров апоптоза. При этом добавление агонистов ГнРГ подавляло рост клеток, их пролиферацию, а также запускало процессы апоптоза, о чем свидетельствовало повышение экспрессии рецепторов Fas и их лигандов.

При исследовании ткани лейомиоматозных узлов, полученных у пациенток, как получавших агонисты ГнРГ, так и не получавших, оценивали содержание некоторых маркеров клеточной дифференцировки (десмин, виментин, м-катгерин), а также маркер пролиферации Ki-67. Regidor с соавторами [1] показали, что содержание маркеров дифференцировки не отличается между этими группами женщин. Было получено небольшое, но достоверное снижение содержания Ki-67 в миоматозных узлах в группе женщин, получавших до операции агонисты ГнРГ. Также было показано, что агонисты ГнРГ снижают тканевой уровень трансформирующего ростового фактора бета [22] и максимально повышается концентрация медиатора – протеина хемотаксиса моноцитов.

Возможно, что непосредственное действие аналогов ГнРГ на клетки лейомиоматозных узлов связано с подавлением экспрессии белков теплового шока, в частности секретируемого белка теплового шока первого типа (s-FRP-I). Функция белков теплового шока заключается в защите клетки от повреждений в стрессовых ситуациях, в том числе при тканевой гипоксии. В позднюю фолликулиновую фазу при повышении уровня эстрогенов нарастает тканевая гипоксия в клетках лейомиомы и повышается секреция s-FRP-I. В клетках лейомиоматозного узла также повышается секреция этого белка, видимо, в связи с тканевой гипоксией внутри узла. При добавлении же агонистов к культуре лейомиоматозных клеток отмечается снижение секреции s-FRP-I, что может приводить к снижению адаптационных способностей клеток и их гибели в условиях низкой васкуляризации в лейомиоматозном узле [5].

В клетках лейомиоматозного узла обнаружены рецепторы не только к эстрадиолу и прогестерону, но также специфические рецепторы ГнРГ. Так было показано, что спустя 4 месяца применения агонистов ГнРГ число рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в клетках лейомиоматозного узла резко увеличивается. Это объясняет, почему после отмены препаратов наблюдается вновь рост лейомиомы [11].

В первых исследованиях нередко сообщалось о полной регрессии лейомиоматозных узлов при использовании агонистов ГнРГ, особенно если речь шла о лейомиоме малых размеров. Скорее всего, это было связано с низкой разрешающей способностью ультразвуковых аппаратов восьмидесятых годов. Если применять методы визуализации высокой разрешающей способности, например, метод ядерно-магнитного резонанса, то становится ясно, что миоматозные узлы не исчезают полностью при назначении агонистов ГнРГ, а лишь существенно уменьшаются в размерах, а также меняется их консистенция [3].

Сравнительные исследования медикаментозного лечения лейомиомы матки с применением аналогов ГнРГ или плацебо показали, что в группе плацебо размер лейомиоматозных узлов и матки не изменяется, в отличие от группы принимающей агониста ГнРГ [18]. И обычно для контроля размера лейомиоматозного узла используется метод повторных измерений размеров матки или самого узла при УЗИ. При этом объем образования рассчитывается по формуле для эллипса: $V = \pi \times A \times B \times C / 6$, где А, В, С – три диа-

метра матки или узла. Общеизвестно, что наибольшие изменения в размере лейомиоматозного узла наблюдаются в первый месяц лечения, затем на второй и третий месяц применения агониста ГнРГ размер лейомиомы уменьшается, но медленнее. В течение четвертого и пятого месяцев терапии размеры лейомиоматозных узлов практически не меняются у большинства женщин [3]. При этом замечено, что происходит сравнительно одинаковое, в процентном выражении, уменьшение всех лейомиоматозных узлов, и степень их регрессии не зависит от объема матки [6]. Большинство исследований показали, что объем лейомиомы или матки уменьшается на 40-50% за три месяца лечения. Дальнейшее назначение агонистов ГнРГ не приводит к значительному изменению размеров опухоли, потому рекомендуемое время подготовки к миомэктомии составляет 3 месяца. За этот период удастся достигнуть максимального уменьшения опухоли в размерах. Если миомэктомия не будет осуществлена, то практически во всех случаях наблюдается возобновление роста узлов, и они достигают первоначальных размеров через 4-12 месяцев после отмены агониста ГнРГ [6].

В то же время только девять из известных 33 рандомизированных исследований [17] по применению агонистов ГнРГ показали, что использование препаратов не только уменьшает размеры опухоли, но и снижает выраженность симптомов. В некоторых работах симптомы, связанные с миомой матки, исчезали полностью. Однако при отмене препаратов наблюдается рецидив заболевания у 24% пациенток.

Для пациенток с лейомиомой матки характерны следующие три группы симптомов: синдром сдавления, синдром тазовых болей и кровотечение. Тазовые боли и дисменорея являются обычными, но не специфичными симптомами для пациенток с миомой матки. При назначении аналогов ГнРГ боли во время менструации значительно снижаются. Это связано с уменьшением размеров лейомиомы матки, но в большей степени с аменореей, наступающей у пациенток на фоне применения аналогов ГнРГ [6].

Важной особенностью действия аналогов ГнРГ на лейомиому матки является снижение кровоснабжения узла, что снижает не только кровопотерю при оперативном вмешательстве, но и длительность операции.

Повторные циклические менструально подобные кровотечения при лейомиоме матки, особенно при субмукозном расположении узла, приводят к значительной хронической кровопотере, потере железа и снижению уровня гемоглобина. При железодефицитной анемии у пациенток с миомой матки назначение аналогов ГнРГ приводило к аменорее, что через три месяца терапии сопровождалось значительным повышением уровня гемоглобина в крови и концентрации железа. Таким образом, назначение аналогов ГнРГ позволяет во многих случаях избежать гистерэктомии у пациенток с осложненной миомой матки, особенно в перименопаузальном возрасте. Доказано положительное влияние агонистов ГнРГ на проведение последующего оперативного лечения:

- уменьшение размеров узлов;
- сокращение объема вмешательства;
- восстановление уровня гемоглобина (до операции);
- снижение кровопотери во время операции;
- сокращение длительности операции.

Однако отдаленные последствия этого лечения не исследовались [17].

Имеется связь между миомой матки и бесплодием. По данным контролируемых исследований показано, что назначение аналогов ГнРГ пациенткам с множественной субмукозной миомой матки при бесплодии может избавить от необходимости хирургического лечения, при уменьшении размеров узлов уменьшается и величина их не более 1,5-2 см. Нередко для дальнейшего восстановления репродуктивной функции целесообразна предоперационная подготовка аналогами ГнРГ. Уменьшение размеров лейомиомы и снижение кровопотери ведут к меньшей травматичности операции и формированию менее выраженного спаечного процесса в брюшной полости после операции. Однако нет данных об отдаленных результатах по восстановлению фертильности после данного лечения лейомиомы матки. Показано, что аналоги ГнРГ влияют на экспрессию многих факторов роста, сдвигают баланс между факторами роста в сторону подавляющих рост лейомиомы, тем самым вызывая обратное развитие лейомиомы и уменьшение ее в размерах почти в два раза. Следовательно, основываясь на этих данных, лечение аналогами ГнРГ влияет не на процессы дифференцировки клеток, а подавляет пролиферацию дифференцированных опухолевых клеток лейомиомы, т.е. аналоги ГнРГ не влияют на образование опухоли, но активно влияют на ее рост. Таким образом, в настоящий момент аналоги ГнРГ относятся к препаратам выбора при лейомиоме матки. В то же время методы лечения миомы разнообразны и вопросы тактики ведения больных по настоящее время очень спорны.

Недостатком применения агонистов ГнРГ является необходимость поддержания длительного эстроген-дефицитного состояния, что ведет к появлению симптомов эстроген-дефицита и к снижению минеральной плотности костной ткани. После отмены препарата минеральная плотность костной ткани восстанавливается в течение 12 месяцев [6].

Предотвратить эстроген-дефицитные симптомы можно с помощью «add-back» («возвратной») (гормонозаместительной) терапии. Как правило, необходимость в ней возникает при применении агонистов ГнРГ, более 3 месяцев [23]. Наиболее обоснованно применение тканеспецифических модуляторов эстрогенной активности [20,23]. С учетом некоторых побочных эффектов агонистов Гн-РГ и длительности их применения активно разрабатывались антагонисты Гн-РГ.

Антагонисты ГнРГ - теоретические и клинические аспекты.

В последние годы активно изучается препарат оргалутран, содержащий активное действующее вещество – ганиреликс. Это синтетический декапептид, обладающий высокой активностью антагониста по отношению к гонадотропин-рилизинг гормону.

ГнРГ состоит из 10 аминокислот, из которых ключевыми для функции гормона являются аминокислоты в 1, 2, 3, 6 и 10 положениях. В молекуле ганиреликса, по сравнению с естественным ГнРГ, произведена замена аминокислот в позициях 1, 2, 3, 6, 8 и 10. Аминокислота в 6-м положении нужна для инактивации гормона ферментами, 2 и 3 аминокислоты создают активный центр в молекуле, взаимодействуют с рецептором и стимулируют секрецию гонадотропинов, а аминокислоты 1, 6 и 10 обеспечивают правильность трехмерной структуры гормона.

Молекулярная масса ганиреликса составляет 1570.4. Химическая формула этого декапептида выглядит следующим образом: [N-Ac-D-Nal(2)1,D-pCлPhe2,D-Pal(3)3,D-hArg(Et2)6,L-hArg(Et2)8, D-Ала10]-GnRH.

Синтетические аналоги ГнРГ, у которых произведена замена или удаление гистидина во втором положении, обладают свойствами антагониста по отношению к естественному гормону. Они связываются с рецептором ГнРГ, немедленно блокируя его. Последующая

замена аминокислот в молекуле ГнРГ в позициях 1, 3, 6, 8 и 10 приводит к повышению антагонистической активности и улучшению физико-химических свойств препарата. Ганиреликс удачно сочетает в себе свойства антагониста ГнРГ, минимальную способность вызывать выброс гистамина в месте инъекции, высокую растворимость в воде. По сравнению с естественным ГнРГ, ганиреликс обладает в 9 раз большей связывающей способностью с рецептором ГнРГ. В отличие от агонистов ГнРГ, антагонист ганиреликс действует немедленно (в течение нескольких часов) и прочно связывается с рецептором ГнРГ, не вызывая его активации.

С помощью антагониста ГнРГ торможение гипофиза становится более контролируемым. Например, степень подавления секреции гонадотропинов напрямую зависит от дозы антагониста ГнРГ [15].

Фармакокинетика Оргалутрана изучалась как на добровольцах, так и на женщинах, проходящих контролируемую стимуляцию суперовуляции.

В открытом исследовании двум параллельным группам из 15 добровольцев подкожно ежедневно в течение 14 дней вводились дозы Оргалутрана 0.125, 0.25 и 0.5 мг [15]. Концентрации препарата в плазме крови изучались на 2-3-й день терапии. Оказалось, что фармакокинетические параметры сопоставимы с обнаруженными при введении Оргалутрана однократно. Период полувыведения составлял 13, 16 и 16,3 часа для доз 0.125, 0.25 и 0.5 мг, соответственно. Максимальная концентрация препарата в крови достигается уже через 1 час после введения.

Во время контролируемой стимуляции яичников Оргалутран назначался один раз в день в течение 5 дней в различных дозах. По данным этого исследования период полувыведения Оргалутрана составил 10 часов и не зависел от введенной дозы.

Оргалутран обладает способностью быстро и полностью всасываться после подкожного введения и попадать в системный кровоток. Биодоступность Оргалутрана превышает 90%. Период полужизни составляет почти 13 часов. На протяжении курса применения Оргалутрана его концентрация в крови сохраняется достаточной для торможения гонадотропной активности гипофиза и предупреждения преждевременного выброса ЛГ. После многократного введения концентрация Оргалутрана в крови сохраняется в эффективных пределах в течение 2-3 дней.

Фармакокинетика Оргалутрана предсказуема и пропорциональна введенной дозе. После назначения Оргалутрана в дозе 0.25 мг снижение уровня ФСГ и ЛГ составило 26% через 4 часа после инъекции, а через 16 часов - 68%. После отмены препарата происходило быстрое восстановление способности гипофиза к секреции гонадотропинов, что связано с быстрым выведением ганиреликса из организма и немедленной обратимостью его действия на рецепторы.

При применении антагонистов ГнРГ происходит снижение не только лютеинизирующего гормона, но и фолликулостимулирующего гормона, что показано при лечении пациенток с миомой матки [9].

В последние годы рецепторы ГнРГ обнаружены в клетках гладкомышечного миометрия и в тканях миоматозных узлов, а также в эндометрии, в яичниках. Поэтому предполагается, что антагонисты ГнРГ оказывают непосредственное прямое действие на рецепторы ГнРГ не только в гипофизе, но и в ткани миоматозного узла. Также было показано на примере культуры клеток опухолей яичников и предстательной железы, что добавление антагонистов ГнРГ подавляет пролиферацию клеток. Известно, что клетки лейомиомы чувствительны к эпидермальному и инсулин-подобному факторам роста. В эксперименте показано, что антагонист ГнРГ цетрореликс подавляет секрецию этих факторов роста и/или их рецепторов [10]. Поэтому не исключено непосредственное, прямое антагонистическое действие ганиреликса на клетки лейомиомы матки и торможение роста опухолевых клеток через местные факторы роста и цитокины. Такой механизм действия может объяснить, почему снижение размеров миоматозного узла наблю-

дается даже у тех пациенток, у которых различия в концентрации эстрадиола не столь существенны [4].

Также показано, что аналоги ГнРГ подавляют активность ароматаз в клетках лейомиомы, тем самым уменьшается местное образование эстрадиола [26].

Ганиреликс стал первым антагонистом ГнРГ, получившим разрешение на применение в США (в июле 1999 года). В европейских странах клинические испытания Оргалутрана завершились в январе 2000 года, и препарат поступил в продажу в мае 2000 [14]. Первоначально препарат разрабатывался для применения в программах вспомогательной репродукции в протоколах стимуляции овуляции для предупреждения преждевременного выброса лютеинизирующего гормона и лютеинизации фолликулов. В 1998 году было сообщено о первой беременности после применения ганиреликса, к настоящему моменту таких беременностей десятки тысяч. Кроме того, проводятся клинические испытания эффективности антагониста ГнРГ при гормонозависимых опухолевых процессах, в том числе и при лейомиоме матки.

Антагонисты ГнРГ при лейомиоме матки.

С появлением антагонистов ГнРГ появилась альтернатива применению ставших традиционными агонистов ГнРГ в различных областях: вспомогательных репродуктивных технологиях, при онкологических процессах в женской и мужской репродуктивных системах, при эндометриозе и лейомиоме матки.

Первое сообщение о применении антагонистов при лейомиоме матки принадлежит Kettel и соавторам [12]. Было показано, что применение антагониста ГнРГ Nal-Glu приводит к уменьшению размеров лейомиомы через 1 месяц лечения. В последние годы был накоплен относительно небольшой опыт применения антагонистов ГнРГ при лейомиоме матки. В нескольких исследованиях описано применение антагониста ГнРГ цетрореликса.

Так, цетрореликс применялся у направляемых на гистерэктомию пациенток с миомой матки, сопровождавшейся менометроррагиями [4]. В первые два дня цетрореликс применялся по 5 мг каждые 12 часов, затем два раза в день в дозе 0,8 мг в течение не менее 3 месяцев. После начала применения препарата менструальноподобное кровотечение наблюдалось через 4-5 дней и продолжалось 7-9 дней. До начала лечения средний объем матки у 18 пациенток составлял 410 мл, после 3 месяцев лечения – 230 мл. У 13 из 18 пациенток наиболее значимое уменьшение миомы матки в размерах происходило в первый месяц лечения. У 12 из 14 пациенток с анемией наблюдалась нормализация уровня гемоглобина в крови спустя 3 месяца лечения. В большинстве случаев применение цетрореликса продолжалось до дня гистерэктомии. У 5 пациенток стало возможным обойтись без гистерэктомии, менструальная функция восстановилась у них спустя 1 месяц после отмены препарата.

В первом исследовании происходило назначение депонированной формы цетрореликса 3 мг каждые четыре дня, всего было назначено четыре введения препарата десяти женщинам, начиная с первого дня менструации. Исследователи отмечают быстрое снижение концентрации эстрадиола, к седьмому дню лечения его уровень был ниже 30 пг/мл, также отмечалось значительное уменьшение размеров миоматозного узла к 16 дню лечения. По данным ядерно-магнитного резонанса к концу лечения общий объем матки уменьшился в среднем на 31% от исходного. Также была отмечена быстро развивающаяся атрофия эндометрия, наблюдаемая уже к 7-у дню лечения. Авторы заключили, что назначение антагониста ГнРГ в течение 16 дней приводит, приблизительно, к тому же эффекту, что и назначение агонистов ГнРГ в течение 3 месяцев [8]. Был неожиданно тот факт, что у четырех из 10 пациенток не наблюдалось значительного уменьшения размеров миомы. Из работ с агонистами ГнРГ известно, что приблизительно в 10% случаев их назначение при миоме матки оказывается неэффективным.

В другом исследовании [9] 16 пациенток получали разные дозы цетрореликса: 1 мг, 3 мг или 5 мг с интервалом в неделю. Длительность терапии составила 8 недель. Прово-

дился ультразвуковой мониторинг размеров миоматозных узлов, а также гормональный мониторинг. Показано, что режим введения один раз в неделю, в дозе 5 мг является наиболее адекватным, т.к. наблюдалось более постоянное снижение концентрации эстрадиола в крови, чем при назначении 3 мг. При дозе 1 мг уровни эстрадиола постоянно колебались. Доза 5 мг оказывала также более выраженный эффект на размер миомы -- опухоль уменьшалась на 25% за первые две недели лечения, на 50% за четыре недели лечения. После четвертой недели лечения размеры миомы практически не изменялись. При дозах 1 и 3 мг размеры миомы уменьшались на 45% к концу 8-й недели лечения. Таким образом доза 5 мг еженедельно является наиболее эффективной в лечении миомы матки, максимальный эффект достигается к 4-й неделе применения препарата. Результаты применения дозы 5 мг раз в 7 дней практически совпадают с применением дозы 3 мг/раз в 4 дня [8].

При испытаниях применения депонированной формы цетрореликса при миоме матки показана хорошая переносимость препарата, достаточное подавление секреции гонадотропинов и эстрадиола. Уменьшение размеров миомы на 50-70% к 14-у дню лечения и приблизительно у 60% пациенток лечение расценивалось как эффективное. В то же время 15% пациенток не ответили стойким снижением уровня эстрадиола, а у 37% пациенток не отмечалось существенного уменьшения размеров матки. Высокую частоту неэффективности связывают с недостаточной обработкой дозы препарата в этом пилотном исследовании. Применялось введение 60 мг цетрореликса на второй день менструального цикла, с последующим введением 30 или 60 мг препарата на 21 или 28 день цикла в зависимости от степени подавления уровня эстрадиола. Через 6-8 недель после начала лечения производилась операция. В этом исследовании также отмечено, что повышение числа рецепторов к эстрадиолу в клетках миомы матки наблюдаются не только при использовании агонистов ГнРГ, но и при применении антагонистов ГнРГ. При этом количество рецепторов возрастает практически одинаково как у пациенток с хорошим ответом на лечение, так и у пациенток с недостаточно выраженным клиническим ответом. Это свидетельствует о том, что при отмене антагонистов рост миомы должен восстанавливаться достаточно быстро.

Также было проведено исследование применения иного антагониста ГнРГ - ганиреликса при миоме матки [10]. В открытом исследовании участвовало 20 женщин с миомой матки, которым назначался ганиреликс в дозе 2 мг в течение 21 дня, в 14 случаях проводили серийное измерение размеров миоматозных узлов. К концу лечения (на 21-й день) наблюдалось максимальное уменьшение размеров миоматозных узлов. Уменьшение составило 40% от первоначального размера при ультразвуковом исследовании и 28% при применении ядерно-магнитного резонанса. Исследование показало, что ганиреликс был не менее эффективен, чем цетрореликс и достаточно быстро и значительно уменьшал размеры узлов миомы и, собственно, матки. Исследование также показало, что эффект аналогов ГнРГ при применении ультразвуковых методов исследований может быть преувеличен из-за снижения точности метода по мере уменьшения размеров объекта. Золотым стандартом визуализации является ядерно-магнитная томография.

Хотя антагонисты показывают ряд преимуществ перед агонистами для применения в предоперационном периоде, предполагается, что в плане отсроченных эффектов различий между этими группами препаратов не будет [20].

У пациенток с нереализованной репродуктивной функцией применение антагонистов при миоме матки может позволить отказаться от оперативного лечения или ограничиться консервативной миомэктомией. Восстановление менструальной функции у таких пациенток происходит спустя 1 месяц после отмены препарата, так как гипофиз остается интактным. Это позволяет надеяться на наступление беременности в первые месяцы после окончания лечения, пока размеры миоматозных узлов не вернулись к прежним. При длительном использовании агонистов ГнРГ восстановление овуляторных менструальных циклов происходит в течение 2-3 месяцев по причине десенситизации гипофиза.

Недостатком использования антагонистов ГнРГ следует признать их высокую стоимость, а также необходимость в частых (ежедневных или раз в три дня) инъекциях. Уже сообщалось, что длительное введение ежедневных форм препаратов плохо переносится пациентками [4].

Управляемость действия антагонистов на рецепторы аденогипофиза может обернуться и нежелательным эффектом. После отмены препарата происходит более быстрое восстановление секреции гонадотропинов, приводящее к более быстрому восстановлению синтеза эстрадиола. Следовательно, период последствия при применении антагонистов ГнРГ значительно короче, чем у агонистов ГнРГ.

В настоящее время ожидается внедрение в клиническую практику новых депонированных форм антагонистов ГнРГ. В частности, уже зарегистрирована в России форма антагониста ГнРГ цетрореликса в дозе 3 мг, которая позволяет делать инъекцию раз в 3-4 дня.

Таким образом, немногочисленные исследования, посвященные применению антагонистов ГнРГ при лейомиоме матки, показали обнадеживающие результаты. Как показывают эти работы, антагонисты позволяют достигать того же эффекта, что и агонисты, но за значительно меньший период времени. Так, максимальное уменьшение лейомиомы матки в размерах агонистами происходит только через 3 месяца, схожий эффект при использовании антагонистов достигается за 3-4 недели приема. Еще не получены ответы на вопросы:

- о снижении минеральной плотности костной ткани;
- о влиянии ант-ГнРГ на величину кровопотери и длительность госпитализации, о частоте рецидивов и отдаленных результатах.

Следовательно, в настоящий момент можно с уверенностью говорить об эффективности антагонистов ГнРГ в отношении уменьшения размеров лейомиомы матки в более короткие сроки, по сравнению с другими препаратами, и о более коротком периоде эстроген-дефицитного состояния. Актуальным представляется также продолжение работ по применению антагонистов стероидных гормонов, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов [24], препаратов интерферонов, действующих через ростовые факторы, генной терапии [25].

Литература

1. Оргалутран (ганиреликс). Научная монография. Органон, 2002. – 45 с.
2. Hernandez E.R. Embryo implantation: the rubicon for GnRH antagonists. Hum Reprod 2000;15:1211-16
3. Blok D., Oberye J. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist. 6th Symposium of GnRH Analogues 2001; 43
4. Chagini N., Tang X.M., Ma C. Regulation of transforming growth factor-beta1 expression by granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. J Clin Endocrinol Metab 84 (1999), 4138-4143. DeWaay D.J., Syrop C.H., Nygaard I.E., Davis W.A., Voorhis B.J. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. Obstet Gyn 2002; 100: 3-7
5. Fakuwara K., Kariya M., Kita M., Shime H., Kanamori T., Orii A., Fujata J., Fujii S. Over expression of secreted frizzled related protein 1 in human uterine fibroids and its down regulation during GnRH agonists treatment. 6th Symposium of GnRH Analogues 2001; 47
6. Felderbaum W., Kupker W., Krapp M., Diedrich K. The use of Cetrotide in benign gynaecological diseases. 6th Symposium of GnRH Analogues 2001; 42.
7. Friedman A.J., Thomas P.P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas?. Obstet Gynecol 85 (1995), 631-635
8. Gregoriou O., Vitoratos N., Papadias C., Konidaris S., Costomenos D., Chrysikopoulos A. Effect of tibolone on postmenopausal woman with myomas. Maturitas 27 (1997), 187-191.

9. Gross K, Morton C., Stewart E. Finding genes for uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 95(1) (2000), 60.
10. Jiang G., Stalewski J., Galyean R., Dykert J., Schteingart C. et al. GnRH antagonists: a new generation of long-acting analogues incorporating urea functions at positions 5 and 6. *JMed Chem* 2001;44:453-67.
11. Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J. Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin releasing hormone antagonist. *Fertility Sterility* 1993; 60: 642-646.
12. Ligon A.H., Morton C.C. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. *Hum Reprod Update* 7 (2001), 8-14.
13. Maruo T., Matsuo H., Wang Y., Gao Z., Kurachi O. Molecular mechanism of GnRH regulation of leiomyoma growth and apoptosis. 6th Symposium of GhRH Analogues 2001; 57
14. Myer E.R., Barber M.D., Gustilo-Ashby T., Couchman G., Matchar D.B., McCrory D.C. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obsts Gynecol* 2002; 100: 8-17.
15. Obery E.J.L., Mannaerts B.M.J.L., Huisman J.A.M., Timmer C.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Orgalutran) Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril* 1999; 72: 1006-1012.
16. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 70 (1998), 111-118.
17. Regidor P.A., Wagner K., Yildiz R., Reidor M. GnRH agonists reduce cell proliferation and do not induce the differentiation of uterine leiomyomata. 6th Symposium of GhRH Analogues 2001; 56
18. Rein M.S., Friedman A.J., Stuart J.M. Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertility Sterility* 1990; 53: 1018-1023.
19. River J. GnRH antagonists: the future. In Lunenfeld B, ed. *GnRH Analogues - The State of the Art* 2001. UK: Parthenon Publishing Group, 2002: 01-13.
20. Rivier J. GnRH analogues towards the next millenium. In Lunenfeld B, ed. *GnRH Analogues - The State of the Art at the Millennium*. Camforth, UK: Parthenon Publishing, 1999:31-45
21. Shaw R. An update on the treatment of uterine fibroids with GnRH analogues. In: *GnRH analogues – state of the art*. 2001; 135-148.
22. Shozu M., Sumitani H., T. Segawa, H.J. Yang, K. Murakami, Inoue M. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuporelin acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001), 5405-5411
23. Sozen I., Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Ferility Sterility* 2002; 78(1): 1-18.
24. Sozen I., Senturk L.M., Arici A. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on monocyte chemotactic protein-1 production and macrophage infiltration in leiomyomatous uterus. *Fertil Steril* 76 (2001), 792-796.
25. Steward E.A. Uterine fibroids. *The Lancet* 2001; 357: 293-298.
26. Tsibris J.C.M., Segars J., Coppola D., Mane S., Wilbanks G.D., oBrien W.F., Spellacy W.N. Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata. *Fertility Sterility* 2002; 78(1): 114-119.
27. Valencia J.C., Matsui K., Bondy C., Zhou J., Rasmussen A., Cullen K. Distribution and mRNA expression of insulin-like growth factor system in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Investig Med* 49 (2001), 421-433
28. Walker C.L., Burroughs K.D., Davis B., Sowell K., Everitt J.I., Fuchs-Young R. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma. *J Soc Gynecol Invest* 7 (2000), 249-256.
29. Williams I.A., Shaw R.W. Effect of nafarelin on uterine fibroids measured by ultrasound and magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gyn* 1998; 34: 111-117.
30. Yano T., Minaguchi H., Taketani Y., Mori H., terakawa N. Cetrorelix in the treatment of uterine leiomyomas. 6th Symposium of GhRH Analogues 2001; 46.

**EFFICIENCY OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONES ANALOGUES
(AGONISTS AND ANTAGONISTS) IN THE TREATING OF UTERINE LEIOMYOMAS**

T.E. SAMOILOVA, L.T. KULUMBEGOVA, V.P. SMETNIK

Scientific centre of obstetrics and gynecology MSAR

4, Oparina st., Moscow 117998, Russia

Gonadotropin-releasing hormones agonists induce pituitary modulation and desensitization. Suppression is generally preceded by an initial stimulatory phase lasting 1 to 2 weeks in which luteinizing as well as follicle-stimulating hormones are secreted in supraphysiologic amounts. In theory, this increase may be disadvantageous when treating estrogen-dependent conditions such as uterine leiomyomas. Gonadotropin-releasing hormones antagonists act differently from agonists, causing competitive blockade of the gonadotropic cell membrane GnRH receptors without intrinsic agonist activity; this blockade avoids the initial "flare-up" phenomenon.