

Возможности гормональной терапии в лечении миомы матки

Л.А.Озолина, О.Ю.Игнатченко, И.А.Лапина, И.А.Дергачева

Российский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – проф. О.В.Макаров)

Цель исследования – оценить эффективность комплексного лечения миомы матки с использованием агониста гонадотропин-рилизинг-гормона люкрин-депо (лейпрорелин) в дозе 3,75 мг в течение 3–4 мес. Авторы изучили влияние препарата на размеры миоматозного узла, оценили переносимость препарата, особенности оперативного лечения и проанализировали результаты лечения миомы матки в течение 2 лет. Были обследованы 2 группы пациенток: 30 пациенток в позднем репродуктивном периоде и 30 – в пременопаузальном периоде. Установлено уменьшение размеров узлов миомы на 35–40%. Гипоэстрогенные эффекты не снижали трудоспособности и были обратимы. Авторы рекомендуют использование люкрин-депо в комплексном лечении миомы матки, особенно у пациенток пременопаузального периода.

Ключевые слова: миома матки, гормональная терапия, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, люкрин-депо (лейпрорелин)

Possibilities of hormonal therapy for the treatment of uterine myoma

L.A.Ozolinya, O.Yu.Ignatchenko, I.A.Lapina, I.A.Dergacheva

Russian State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. O.V.Makarov)

The aim of this study was to evaluate the effect of complex therapy of uterine myoma with agonist of gonadotropin-releasing-hormon Lucrin depot (leiprorelin) 3,75mg for 3-4 months. The authors observed the action of Lucrin depot on myoma's size, complications after treatment, possibility of surgical therapy and analyzed treatment's results in patients with uterine myoma during 2 years period. There were examined 2 groups of patients: 30 women in the late reproductive period and 30 – in the premenopausal period. The authors determined 35-40% reduction of uterine myoma's size. Hypoestrogenic effects of remedy were not serious and disappeared after abolition. It was recommended to use Lucrin depot 3,75mg in the treatment of uterine myoma especially for patients in the premenopausal period.

Key words: uterine myoma, hormonal therapy, agonist honadotropin-rilising-hormon, Lucrin depot (leiprorelin)

Миома матки в сочетании с другой гинекологической патологией является одним из наиболее распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Частота данного заболевания достигает 20–25% у пациенток репродуктивного возраста, а в возрасте старше 40 лет миома матки выявляется у 40–45% женщин [1].

Лечение больных миомой матки является актуальной проблемой в современной гинекологии вследствие ее негативного влияния на репродуктивную функцию и общее состояние здоровья женщины. Лечение миомы матки в настоящее время осуществляется консервативными и оперативными

методами, а также их сочетанием. К сожалению, консервативные методы лечения не всегда результативны и оперативное лечение применяется достаточно широко, причем частота радикальных операций остается высокой и достигает 80%. Как известно, данный метод хирургического лечения имеет много отрицательных сторон, таких как осложнения во время операции, потеря репродуктивной функции, снижение качества жизни [2–4].

В последние годы многочисленные исследования направлены на разработку комплексного лечения миомы матки, основными методами которого являются гормональная терапия и малоинвазивные, органосохраняющие операции, включая эмболизацию маточных артерий и ФУЗ-абляцию миоматозных узлов [5–8].

Клеточная пролиферация миометрия является основной характеристикой миомы матки. Опухолевый рост рассматривают как следствие нарушения тканевого гомеостаза, поддерживаемого балансом между двумя процессами – клеточной пролиферацией и апоптозом. Показано, что клетки

Для корреспонденции:

Озолина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а, корп. 8.
Городская клиническая больница №55, 2-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9661
E-mail: ozolinya@yandex.ru

Статья поступила 02.02.2009 г., принята к печати 08.04.2009 г.

миомы обладают значительно более высокой митотической активностью в обе фазы менструального цикла, чем клетки неизмененного миометрия [5, 9–11].

Поиск методов эффективного медикаментозного лечения миомы матки продолжается. Согласно рекомендациям других авторов, медикаментозную терапию можно проводить у определенных групп женщин как альтернативу и при отсутствии показаний или, наоборот, при наличии противопоказаний к хирургическому лечению. Медикаментозное лечение включает использование аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) (золадекс, бусерелин), антагонистов гонадолиберина (антГнРГ) (оргалутран), антигонадотропинов (даназол, гестринон), гестагенов и антагонистов прогестерона, комбинированных эстроген-гестагенных препаратов и др. [1, 2, 5, 9, 12, 13].

Данные о лечении миомы матки гестриноном и даназолом противоречивы, но все авторы едины в том, что использование гестринона и даназола, блокирующих менструальный цикл, позволяет восстановить содержание гемоглобина, сниженное вследствие регулярной менструальной кровопотери. Поэтому данные препараты применяют у некоторых больных при подготовке к операции или при серьезных противопоказаниях к ее выполнению. Еще в 1975 г. японские исследователи установили существование андрогенных рецепторов в ткани миомы с более высокой активностью 5 α -редуктазы, чем в нормальном эндо- и миометрии. В 1984 г. другие японские ученые установили высокую ароматазную активность ткани миомы и способность к синтезу эстрогенов из андрогенов [12]. Поэтому назначение антигонадотропинов, блокирующих менструальный цикл, приводит к резкому снижению уровня эстрогенов и, соответственно, на это реагирует миома матки, уменьшаясь в размерах.

В настоящее время широкое распространение в лечении больных миомой матки получили гестагены, путь введения которых может быть как пероральным или парентеральным, так и внутриматочным. Положительный эффект при терапии миомы матки пероральными гестагенами наблюдается нечасто. Возможно, это связано с тем, что цитоплазматических прогестероновых рецепторов в миоме матки меньше, чем в нормальном миометрии. Вместе с тем у многих больных миомой матки имеется также гиперплазия эндометрия и/или аденомиоз, которые реагируют на применение гестагенов (уменьшается продолжительность менструации, величина кровопотери), поэтому состояние больных улучшается. В настоящее время терапию гестагенами рекомендуют использовать при миоме матки также в комбинации с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Применение гестагенов целесообразно продолжать при уменьшении размеров миоматозных узлов до 2 см после применения аналогов ГнРГ [4, 5, 14].

В основе терапевтического действия агонистов ГнРГ лежит связывание с рецепторами ГнРГ в гипофизе с последующей блокадой секреции гонадотропинов и, соответственно, половых стероидов, которые являются основными факторами роста миомы матки. В результате обратимого подавления продукции ФСГ и ЛГ снижается концентрация в крови эстрадиола. В последующем вероятный механизм действия аГнРГ заключается в их прямом ингибирующем влиянии на

яичники и уменьшении их чувствительности к гонадотропинам. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, сопровождается аменореей и приводит к торможению роста и обратному развитию гормонзависимых заболеваний (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия). После прекращения лечения физиологическая секреция гормонов восстанавливается. Конечная цель терапии – полная регрессия опухоли, которая назначением только агонистов ГнРГ не достигается. Таким образом, препараты данной группы целесообразно применять либо в качестве долгосрочной (до 6 мес) терапии у пациенток пременопаузального периода, либо как этап комплексного лечения [1, 5, 8, 10, 12].

На сегодняшний день для медикаментозного лечения миомы матки небольших размеров применяются синтетические аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона. В литературе имеются публикации, посвященные использованию таких препаратов, как золадекс, бусерелин, декапептил-депо [1, 5, 8, 10, 12]. В последние годы в России появился также препарат люкрин-депо, широко применяемый в качестве аналога гонадотропин-рилизинг-гормона во многих странах.

Цель исследования – оценить эффективность комплексного лечения миомы матки с использованием аГнРГ люкрин-депо и внутриматочной гормональной системы (ВМС) «Мирена» в позднем репродуктивном и пременопаузальном периодах. Для выполнения этой цели были поставлены следующие задачи:

- 1) установить влияние аГнРГ люкрин-депо и ВМС «Мирена» на размеры миоматозного узла;
- 2) оценить переносимость препарата;
- 3) определить влияние препарата на качество оперативного лечения миомы матки;
- 4) проанализировать результаты лечения миомы матки в течение 2 лет наблюдения.

Пациенты и методы

Для решения поставленных задач было проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение за больными миомой матки в течение 2 лет. Всего в исследовании приняли участие 60 больных миомой матки. В 1-ю группу вошли 30 больных миомой матки позднего репродуктивного периода, получавших люкрин-депо в течение 3–4 мес. Вторую группу составили 30 больных миомой матки пременопаузального периода, получавших аналогичную гормональную терапию. В качестве второго этапа лечения в 40 наблюдениях использовались ВМС «Мирена» или пероральные гестагены (дюфастон 20–30 мг/сут).

Средний возраст пациенток 1-й группы составил $40,0 \pm 1,2$ года (от 38 до 44 лет), 2-й группы – $47,1 \pm 1,3$ года (от 45 до 50 лет). Длительность заболевания в обеих группах колебалась от 4 до 11 лет, причем в 37% случаев у наблюдаемых нами больных миома матки сочеталась с аденомиозом и в 40% – с гиперплазией эндометрия.

В план обследования входило изучение анамнеза, клинико-лабораторное исследование, ультразвуковое сканирование органов малого таза, кольпоскопия, цитологическое исследование материала из эндо- и экзоцервикса, аспираци-

онная биопсия эндометрия, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание.

Анализ анамнестических данных показал, что клинические проявления заболевания отсутствовали у 17% и 20% женщин в обеих группах соответственно. У остальных ведущими жалобами были нарушения менструального цикла, которые наблюдались в 83% и 80% случаев в обеих группах пациенток.

Препарат люкрин-депо (лейпрорелина ацетат) в дозе 3,75 мг, согласно инструкции, вводили внутримышечно, на 1–3-й день менструального цикла, а далее – с интервалом в 28 дней. Продолжительность лечения составляла 3–4 мес в 1-й группе женщин и не более 6 мес во 2-й группе, что связано с возможным побочным действием препарата в виде эстрогендефицитных состояний (нейровегетативные симптомы и опасность возникновения остеопении, остеопороза и др.).

Результаты исследования и их обсуждение

После первого месяца лечения аменорея наблюдалась примерно у половины женщин – у 13 (44,8%) пациенток 1-й группы и у 17 (56,7%) пациенток 2-й группы ($p > 0,05$). У 14 (45%) пациенток 1-й группы и у 13 (43,3%) пациенток 2-й группы сохранялись скудные кровяные выделения в течение первых 7–10 дней после введения препарата ($p > 0,05$). Подобные выделения носили скудный характер и самостоятельно исчезали без гемостатической терапии. По данным литературы, после введения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона отмечается транзиторное повышение содержания ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови, достигающее максимума через 4 ч после введения препарата, и в дальнейшем происходит снижение уровня гонадотропинов и эстрадиола к 7–17 дням лечения, при этом уровень эстрогенов снижается до уровня эстрадиола (E2) у женщин в постменопаузе. Таким образом, аГнРГ уже к 4-й неделе после первого введения блокирует гипофизарно-яичниковую систему, а продолжение его введения предупреждает появление новых рецепторов в количестве, достаточном для синтеза и секреции ЛГ [5, 8, 10, 12]. По окончании 3 мес лечения аменорея наблюдалась у 29 из 30 женщин 1-й группы и у всех пациенток 2-й группы ($p > 0,05$).

Согласно результатам исследования, гипоэстрогенные эффекты имели прогрессирующий характер и отмечались у пациенток обеих групп в 60–62% случаев (достоверных различий между группами пациенток не наблюдалось). Наиболее характерными были жалобы на приливы жара, повышенное потоотделение, сухость во влагалище. Также отмечались более выраженное снижение либидо, депрессивные состояния и бессонница в группе больных позднего репродуктивного периода. Для уменьшения интенсивности данных проявлений пациенткам назначали витаминотерапию, седативную терапию, гомеопатические (климактоплан, климадинон) препараты.

Ни в одном случае мы не выявили местных реакций на введение препарата. Других нежелательных эффектов – прибавки массы тела, повышения артериального давления, признаков андрогенизации или задержки жидкости – также

отмечено не было. Через 6–8 нед от начала терапии люкрин-депо у 6 (20%) пациенток 1-й группы была проведена миомэктомия, у остальных 24 пациенток продолжали консервативное лечение: введение препарата в течение 1–2 мес с последующим введением ВМС «Мирена» или назначением пероральных гестагенов (дюфастона 20–30 мг/сут в циклическом режиме).

Показаниями к операции явились менометроррагии, приводящие к анемии при центрипетальном росте миоматозного узла. По нашим результатам, предоперационное применение люкрин-депо у больных миомой матки обеспечило коррекцию анемии с одновременным контролем сопутствующей меноррагии, повышало показатель резистентности маточных артерий и уменьшало интенсивность артериального кровотока в матке. Подобные изменения способствовали снижению кровопотери в среднем на 25% при операциях со вскрытием полости матки и оптимизировали условия операции – отмечалось более легкое вылушивание узлов миомы и уменьшение размера рубца на теле матки. Во время операции после осуществления тщательного гемостаза и удаления промывной жидкости из брюшной полости на поврежденный участок миометрия накладывался рассасывающийся противоспаечный барьер «интерсид» с целью профилактики образования спаек, особенно при преимущественном расположении миоматозных узлов по задней стенке матки. Вместе с тем, по данным литературы, применение аГнРГ уменьшает синтез эстрогензависимых факторов роста и, тем самым, уменьшает спайкообразование [8, 10, 12], что немаловажно в свете профилактики спаечной болезни после операции.

При отсутствии оперативного лечения через 4 мес от начала введения препарата люкрин-депо в обеих группах пациенток мы наблюдали следующие изменения начальных показателей: средний диаметр узла после 3 инъекций составлял $2,4 \pm 0,4$ см, что оказалось в 1,5 раза меньше, чем до лечения ($p < 0,05$). Толщина эндометрия в среднем уменьшилась на 3,5 мм. Комплексная оценка этих данных позволяет утверждать, что регресс миоматозных узлов составлял не менее 35% и не сопровождался рецидивом гиперпластического процесса ни в одном из случаев.

Агонист ГнРГ люкрин-депо был использован нами в качестве консервативной терапии миомы матки у пациенток в позднем репродуктивном периоде в течение 3–4 мес. Дальнейший прием подобных препаратов нецелесообразен в связи с появлением побочных эффектов. Вместе с тем, известно, что в репродуктивном возрасте через 6–12 мес после окончания курса медикаментозной терапии размеры миоматозных узлов могут вновь увеличиваться. В связи с этим, после окончания курса лечения агонистами ГнРГ, должен быть решен вопрос дальнейшей тактики ведения. Если пациентка заинтересована в беременности, то проведенное лечение агонистами ГнРГ после его отмены, как правило, повышает способность к зачатию и ей может быть рекомендовано планирование беременности сразу после окончания гормонотерапии. Если же пациентка позднего репродуктивного периода реализовала репродуктивную функцию и не заинтересована в беременности, ей необходимо продолжить гормональную терапию другими препаратами.

Дальнейшая терапия пациенток позднего репродуктивного периода была направлена на стабилизацию размеров миоматозных узлов на максимально длительный срок. С этой целью были использованы микро- и низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК), пероральные гестагены в циклическом режиме и внутриматочная гормональная система «Мирена». Больным, заинтересованным в репродуктивной функции в течение ближайших 1–2 лет, назначался курс КОК и пероральных гестагенов на срок до 6–12 мес. Остальным пациенткам, не заинтересованным в беременности, вводилась внутриматочная гормональная система «Мирена», обеспечивающая профилактику рецидива роста миоматозных узлов и гиперпластических процессов эндометрия, а также способствующая снижению кровопотери и длительности менструации.

Пациенткам старше 48 лет в пременопаузальном периоде после проведенного лечения в течение 3–4 мес аналогами ГнРГ назначали перорально или внутримышечно гестагены в непрерывном режиме (до 6 мес), чтобы закрепить достигнутый эффект медикаментозной менопаузы. Больным в возрасте 45–47 лет при отсутствии противопоказаний рекомендовали внутриматочную систему «Мирена», которую вводили на срок до 5 лет, или гестагены в циклическом режиме: с 5-го или с 16-го по 25-й дни менструального цикла на 6 мес. При выборе схемы назначения гестагенов принимали во внимание не только возраст пациенток, но и данные анамнеза, а именно, срок наступления менопаузы у ближайших родственников по материнской линии.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы: использование препарата люкрин-депо в лечении миомы матки приводит к уменьшению размеров миоматозных узлов на 35%. Результатами предоперационного применения препарата являются техническое облегчение процесса вылуцивания миоматозных узлов, снижение кровопотери на 25% во время операции и отсутствие необходимости в гемотрансфузиях, уменьшение размера рубца на матке. Короткий курс использования аГнРГ не приводит к развитию стойкой аменореи, а побочные эффекты не снижают трудоспособности и имеют обратимый характер (в течение 1–1,5 мес после отмены препарата).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности гормонального лечения миомы матки у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста, особенно при сочетанной гормонзависимой патологии (миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия). Как показали результаты двух лет наблюдения за больными, размеры миоматозных узлов удалось стабилизировать. Клинические проявления заболевания (меноррагии, менометроррагии, приводящие к анемизации, рост миоматозных узлов, болевой синдром) отсутствуют в 98% случаев. Оперативного лечения по поводу миомы матки не проведено ни в одном из наблюдений. Эмболизация маточных артерий как метод лечения множественной миомы матки с центрипетальным ростом одного из узлов и сохраняющимися меноррагиями была успешно проведена в одном случае.

Учитывая вышеизложенное, считаем возможным рекомендовать применение комплексной гормональной терапии

миомы матки как у пациенток пременопаузального, так и позднего репродуктивного периода в качестве альтернативы оперативному лечению.

Литература

1. Кроткова Л.Л., Саркисов С.Э. Комплексный подход к подготовке больных к гистероскопическим миомэктомиям // Трудный пациент. Гинекология. – 2007. – №9. – Т.5. – С.7–10.
2. Ландеховский Ю.Д., Фадеев И.Е. Отраслевой стандарт (протокол) ведения больных миомой матки // Акуш. и гин. – 2002. – №5 – С.39–42.
3. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. и соавт. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки. Пособие для врачей. – М., 2004. – 12 с.
4. Тихомиров А.Л., Гришин Г.П., Кочарян А.А. и др. Рациональное лечение миомы матки // Трудный пациент. Гинекология. – 2008. – №8. – Т.6. – С.37–41.
5. Самойлова Т.Е. Лейомиома матки: современный взгляд на этиопатогенез, новые медикаментозные методы лечения. Информационный материал АГЭ. – М., 2006. – 5 с.
6. Лядов К.В., Сидорова И.С., Курашвили Ю.Б. и соавт. Возможности технологии дистанционной абляции тканей фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении миомы матки // Акуш. и гин. – 2008. – №4. – С.61–68.
7. Сухих Г.Т., Самойлова Т.Е., Максимова Д.Ж. и соавт. Опыт применения фокусированной ультразвуковой абляции при лейомиоме матки // Акуш. и гин. – 2008. – №4. – С.24–28.
8. Тихомиров А.Л. Органосохраняющее лечение миомы матки. Современные достижения // Трудный пациент. Гинекология. – 2007. – №9. – Т.5. – С.4–6.
9. Schwartz S.M. Epidemiology of uterine leiomyoma // Clin. Obstet. Gynecol. – 2001. – №44 (2). – P.316–326.
10. Wang Y., Matsuo H., Kurachi O. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin – releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells // Eur. J. Endocrin. – 2002. – V.146. – P.447–456.
11. Wyllie A.N. Apoptosis (the 1992 Frank Rose Memorial Lecture) // Br. J. Cancer. – 1993. – №67. – P.205–208.
12. Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки // Пробл. репродукции. – 2003. – №3. – С.27–31.
13. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Ал-Сейкал Т.С. Применение мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы II Российского Конгресса по менопаузе и гинекологии. – М., 2004. – С.35.
14. Тихомиров А.Л., Залева Е.В. Применение левоноргестрел-рилизинг системы в комплексном лечении миомы матки // Гинекология. – 2005, экстр. выпуск. – С.20–22.

Информация об авторах:

Игнатченко Ольга Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а. Городская клиническая больница №55, 8 корп., 2-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9661
E-mail: olgalyon@yandex.ru

Лапина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а. Городская клиническая больница №55, 8 корп., 2-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9661
E-mail: doklapina@mail.ru

Дергачева Ирина Анатольевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а. Городская клиническая больница №55, 8 корп., 2-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9661