

Актуальное консервативное лечение миомы матки. Улипристала ацетат и повреждение печени: надуманная трагедия?

А.Л.Тихомиров

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова»

Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

pacificoff@mail.ru

Миома матки является наиболее часто встречающимся опухолевидным тазовым образованием у женщин и самым распространенным показанием к гистерэктомии. Ранее была доказана эффективность долгосрочного интермиттирующего применения улипристала ацетата (УА) у больных с миомой матки. В мае 2018 г. способность УА вызывать лекарственное поражение печени (drug-induced liver injury – DILI) была опровергнута, Европейская комиссия утвердила положительное решение. По заключению Экспертызы Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) соотношение польза/риск остается благоприятным. Выпущены рекомендации, направленные на уменьшение риска развития повреждения печени. УА остается 1-й линией лечения большинства миом.

Ключевые слова: лейомиома матки, гистерэктомия, регрессионные методы лечения, острая печеночная недостаточность, улипристала ацетат.

Для цитирования: Тихомиров А.Л. Актуальное консервативное лечение миомы матки. Улипристала ацетат и повреждение печени: надуманная трагедия? Гинекология. 2018; 20 (6): 4–7. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000053

Review

Current conservative treatment of uterine fibroids. Ulipristal acetate and liver damage: contrived tragedy?

A.L.Tikhomirov

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation,

Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

pacificoff@mail.ru

Abstract

Uterine fibroids are the most common pelvic tumor formation in women and the most common indication for hysterectomy. The effectiveness of long-term intermittent use of ulipristal acetate (UA) in patients with uterine myoma has been proven earlier. In May 2018, the ability of UA to cause a drug-induced liver injury (drug-induced liver injury, DILI) was disproved, and the European Commission approved a positive decision. According to the conclusion Expertise of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) the benefit/risk ratio remains favorable. Published recommendations are aimed at reducing the risk of liver damage. UA remains the 1st line of treatment for most myomas.

Key words: uterine leiomyoma, hysterectomy, regression treatment methods, acute liver failure, ulipristal acetate.

For citation: Tikhomirov A.L. Current conservative treatment of uterine fibroids. Ulipristal acetate and liver damage: contrived tragedy? Gynecology. 2018; 20 (6): 4–7. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000053

Лейомиомы матки широко распространены, к моменту наступления менопаузы до 80% женщин имеют рентгенологические или патоморфологические признаки миомы матки (ММ) [1, 2]. Проблема ММ до настоящего времени является актуальной вследствие высокой частоты хирургического радикализма [3–5]. При этом этиология и патогенез лейомиомы матки остаются не до конца ясными [6, 7]. В зависимости от расположения и размеров ММ симптомы различаются по частоте возникновения и интенсивности и включают такие проявления, как тазовые боли и давление, болезненная менструация, анемия, вызванная сильным кровотечением, снижение качества жизни и бесплодие [3, 4].

Несмотря на то что гистерэктомия является радикальным решением в случае «симптомной» ММ, многие женщины предпочитают не удалять матку с целью сохранения фертильности или по другим причинам [8]. В течение последнего десятилетия отмечается сокращение частоты гистерэктомий при увеличении частоты альтернативных подходов к лечению ММ и маточных кровотечений [9].

Альтернативные методы лечения, такие как фокусированный ультразвук под управлением магнитно-резонансной томографии или эмболизация маточных артерий, обладают определенными преимуществами и недостатками в сравнении с хирургическими операциями. Вместе с тем существует потребность в медикаментозном лечении ММ, позволяющем отсрочить операцию или избежать ее, если это соответствует желанию пациентки. С помощью медикаментозно-регрессионного метода лечения ММ возможно добиваться сокращения размеров миоматозных узлов и матки, а также нивелировать симптомы заболевания.

Актуальными терапевтическими индукторами регрессии ММ являются агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ) и селективный модулятор рецепторов прогестерона (РП).

Уменьшать размеры миоматозных узлов и снижать интенсивность кровотечения могут аГнРГ. При сочетанных доброкачественных поражениях матки (ММ, гиперплазия эндометрия, аденомиоз) преимуществом гормональной абляции под влиянием аГнРГ является их способность не только регрессировать ММ, но и вызывать атрофические процессы в эктопическом и эутопическом эндометрии. Однако применение данных препаратов ограничено сроком от 3 до 6 мес в связи с выраженной супрессией синтеза эстрогенов, что ведет к появлению симптомов, схожих с симптомами менопаузы, и другим нежелательным явлениям.

Интерес к изучению возможности лечения ММ с использованием селективного модулятора РП был вызван тем, что натуральный прогестерон – основной гормон, стимулирующий рост ММ: клетки миомы экспрессируют функциональные РП; уровень не связанных РП в миомах выше, чем в миометрии; связывание с РП – в 3 раза выше в миомах, чем в миометрии; клетки миомы митогенно и пролиферативно чувствительны к действию прогестерона [6, 10, 14, 15].

К 2013 г. в западных странах *in vitro* уже было доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибротическое действие улипристала ацетата (УА) на миоматозные узлы [16, 17, 20, 21]. Также *in vitro* была продемонстрирована способность УА снижать в ММ экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), аденомедулина и их рецепторов, повышать деградацию экс-

трацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) путем увеличения матриксных металлопротеиназ и уменьшения их тканевых ингибиторов и коллагена [18, 21]. Однако исследования *in vitro* исключают важное значение аутокринно-паракринных патогенетических механизмов, которые являются неотъемлемыми звеньями сложных сигнальных путей, а оценка индекса апоптоза без сопоставления с уровнем митотической активности и пролиферации не вполне информативна. Именно поэтому на I этапе изучения УА целью нашего анализа стало проведение клинико-морфологического исследования с учетом основных показателей роста ММ. Нами была отобрана клинически примерно однородная группа пациенток с ММ по возрасту (37–42 года), размерам ММ (соответственно 16 нед беременности) и доминантного узла (10 см в диаметре), его локализации (интерстициальная с деформацией полости матки), симптоматике (меноррагии). Трехмесячный предоперационный курс лечения УА приводил к быстрому прекращению менометроррагий и уменьшению объема ММ без риска развития гиперплазии эндометрия. Такие же клинические результаты были отмечены в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях за рубежом. В проведенном нами исследовании были зарегистрированы индукция апоптоза и угнетение пролиферативной и митотической активности клеток ММ. Однако уменьшение только объема паренхимы ММ не позволяет объяснить значительное сокращение размеров, так как в «простых» ММ более 1/3 их объема представлено стромой – ЭЦМ [6]. Кроме этого, в росте ММ большую роль играют процессы неоангиогенеза [19]. Проведенное нами исследование показало, что, как и предполагалось по результатам работ с использованием культур тканей, УА и в клинических условиях вызывает уменьшение объема ММ не только вследствие индукции апоптоза, снижения пролиферативной и митотической активности, но и благодаря подавлению ангиогенеза, продукции факторов роста (VEGF, эпидермальный фактор роста – EGF, фактор роста фибробластов – FGF-2, трансформирующий фактор роста – TGF- β 1) в сочетании с повышением продукции матриксных металлопротеиназ (MMP-2, 10, 12) и снижением их тканевых ингибиторов (TIMP-1, 2, 3). Это приводит к редукции сосудистого русла, ремоделированию и уменьшению объема ЭЦМ ММ. Одновременное подавляющее влияние на паренхиматозный компонент, ангиогенез и ЭЦМ объясняет механизм быстрого, выраженного и пролонгированного уменьшения объема ММ под влиянием УА [7]. Последующие европейские исследования механизма регрессирующего воздействия УА на ММ объясняют еще более тонкие механизмы [22]. Безусловно, ММ гормонально зависима, а

прогестерон играет критическую роль в ее развитии и росте. Но стероидно зависимый рост ММ локально опосредуется цитокинами и факторами роста. В ЭЦМ ММ, в основном обеспечивающим ее рост, повышена экспрессия активина А – фактора роста из семейства TGF- β , активирующего синтез фибронектина (одной из самых значимых составляющих ЭЦМ ММ) и VEGF-A. В культуре гладкомышечных клеток ММ *in vitro* показана способность УА блокировать активин А, его рецепторы и VEGF-A при отсутствии подобного воздействия на неизмененный миометрий. То есть дополнительной изученной важной мишенью в сокращении объема ММ при использовании УА может быть активин А.

УА не только оказывает прямое действие на миоматозные узлы: подавляет пролиферацию, гипертрофию, митотическую активность, антиапоптотические механизмы, индуцирует апоп-

тоз, снижает экспрессию VEGF, вызывает склероз и гиалиноз, обеспечивает антифибротический эффект, – но и действует на гипоталамо-гипофизарном уровне – супрессирует гонадотропную функцию и фолликулогенез, сохраняя концентрацию эстрадиола на уровне средней фолликулярной фазы (60–150 пг/мл), не вызывая аменорею [23–25]. УА провоцирует аменорею в первые 7–10 дней применения, способствуя вместе с препаратами железа полному купированию анемии за 13 нед [26, 27]. Аменорея объясняется прямым действием на эндометрий, выраженным спазмом спиральных артерий [22], супрессией VEGF и частично связана с отсутствием овуляции [23].

Последующее наблюдение подгруппы женщин, которые не подверглись хирургическому вмешательству после 3-месячного исследования, показали, что УА оказывает сохраняю-

Рис. 1. Обзор по безопасности PRAC: случаи повреждений печени при терапии Эсмия, которые привели к трансплантации.

1. Пациентка **55 лет** – текущий **гепатит** после прекращения приема Эсмия (нетипично для лекарственной гепатотоксичности). Сопутствующее применение **цефуросима** не может быть исключено.
2. Пациентка **58 лет** – патогистологическое исследование печени показало наличие ранее существовавшего хронического поражения печени вследствие **цирроза**.
3. Пациентка **45 лет** – нельзя исключить **фульминантный гепатит** вследствие **инфекции HHV6**.
4. Пациентка **46 лет** – нельзя исключить **гепатит E** (известно, что иногда течение болезни носит фульминантный = мгновенный характер).

Примечание. HHV6 – герпес-вирус человека 6-го типа.

щийся эффект (до 6 мес) после окончания лечения. Исследование PEARL III, проведенное в 18 исследовательских центрах в четырех странах Европы с одобрения Руководства по надлежащей клинической практике (GCP) Международной конференции по гармонизации, включало женщин репродуктивного возраста как минимум с одной ММ ≥ 3 см в диаметре, но не более 10 см, обильными менструальными кровотечениями и размером матки менее 16 нед беременности, которые имели показания к операции по поводу ММ [13]. Пациентки в возрасте 18–48 лет (n=132) с индексом массы тела от 18 до 40 кг/м² и регулярным менструальным циклом в 22–35 дней с уровнем фолликулостимулирующего гормона 20 МЕ/л и менее подходили для участия в исследовании с использованием интермиттирующих четырех курсов 3-месячного лечения УА. Период вне лечения между каждым курсом УА включал одно менструальное кровотечение и начало второго. Конечные точки эффективности и безопасности оценивались после первого курса лечения, после каждого последующего курса терапии и через 3 мес после завершения последнего курса лечения. Результаты III этапа многоцентровых клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность повторных курсов терапии УА. Так, после первого 3-месячного курса терапии аменорея развивалась в среднем через 4 сут у 79% женщин, а объем ММ уменьшался на 45% (от 25 до 66%). После четырех 3-месячных курсов частота аменореи достигала 90%, а размеры ММ уменьшались на 72% объема, что позволило у части пациенток отказаться от хирургического вмешательства в связи со значительным и пролонгированным регрессом миоматозных узлов. В эндометрии у большинства женщин под влиянием УА развиваются обратимые (в течение нескольких недель даже после четырех курсов терапии) доброкачественные изменения только функционального слоя эндометрия, получившие название PRAC (PRM-Associated Endometrial Changes – изменения эндометрия, ассоцииро-

ванные с применением модуляторов РП), лежащие наряду с ановуляцией в основе аменореи [24, 25]. После прекращения лечения менструация обычно возвращается через 4–5 нед, и РАЕС больше не регистрируется. Кроме этого, лечение УА уменьшает боль, связанную с ММ, улучшает качество жизни [13].

По данным постмаркетинговых исследований, после регистрации препарат получали более 765 тыс. пациенток, при этом были описаны спорадические случаи повреждения печени и печеночной недостаточности. В феврале 2018 г. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA) объявило о временных ограничительных мерах в отношении применения улипристала, после того как были зарегистрированы 5 случаев лекарственного поражения печени (drug-induced liver injury – DILI), 4 из которых завершились трансплантацией органа, связанных с приемом Эсмия. После этого Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) выступил с рекомендациями для врачей, согласно которым не следовало назначать или продолжать лечение данным препаратом. В мае 2018 г. способность УА вызывать DILI не была подтверждена. Основанием для этого послужил подробный анализ этих 4 наблюдений (рис. 1).

Также было отмечено, что УА не относится к фармакотерапевтическим группам препаратов, ассоциированным с повышенным риском развития DILI; его химическая структура не схожа со структурой соединений, включенных Группой по лекарственноиндуцированному повреждению печени в список химических подгрупп/типов молекул, способных повышать риск развития DILI, особенно со структурой соединений, входящих в первые 100 позиций данного списка. Препараты, применение которых сопряжено с большим риском повреждения печени, включают комбинации амоксициллина и клавуланата, противотуберкулезные препараты, кетолиды, макролиды, производные триазола, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеинкиназы, нестероидные противовоспалительные препараты – производные фенилацетиловой кислоты, а также интерфероны.

Однако в итоге PRAC выпустил рекомендации, направленные на уменьшение риска развития повреждения печени, что позволило врачам и пациенткам продолжить использование УА в качестве 1-й линии лечения ММ (рис. 2).

Эти поправки соответствуют закону Хая (руководство Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов по ведению DILI от июля 2009 г.), согласно которому маркерами DILI являются повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН), что указывает на гепатоцитолитиз, и подъем уровня общего билиру-

Рис. 2. Долгосрочная курсовая терапия Эсмия с учетом новых предписанных мер мониторинга печени.



1. Donnez J et al. Fertil Steril 2016; 105: 165–73.e4.
2. ESMYA SmpC. June 2018.

бина в 2 раза и более по сравнению с ВГН. Закон Хая в большей степени предсказывает риск развития летального исхода/трансплантации печени [28, 29]. Повышение активности АЛТ в 3 раза по сравнению с ВГН и увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2 раза по сравнению с ВГН встречаются редко в популяции пациентов без заболеваний печени (0,5%) и могут считаться тревожными сигналами [28, 29]. Билирубин сам по себе рассматривается как биохимический показатель функции печени, однако для того чтобы исключить начальные признаки холестаза, следует проверить, выполняется ли условие: АЛТ ВГН/ЩФ ВГН < 2. Более этого, в случае своевременного (очень быстрого) прекращения приема препарата наблюдается быстрое разрешение симптомов DILI в большинстве случаев потенциального медикаментозного повреждения печени.

В заключение необходимо отметить, что учитывая развитие острой печеночной недостаточности с трансплантацией печени у 4 из 765 тыс. пациентов вне Российской Федерации и отсутствие случаев развития острого повреждения печени при использовании УА у пациенток с ММ в нашей стране, в протоколе обследования которых четко прописано требование оценки биохимического анализа крови (в том числе печеночные пробы) перед любым методом лечения и в его динамике, можно утверждать, что исключение пациентов с нарушением функции или заболеваниями печени на этапе обследования и контроль активности печеночных ферментов во время курсов лечения УА способны минимизировать риски DILI.

Преимущества использования УА для лечения ММ очевидны. Женщины в репродуктивном периоде желают сохранить свою репродуктивную функцию. Пациентки в перименопаузальном периоде тоже желают сохранить матку. УА представляет собой единственную интернационально (более 80 стран мира) зарегистрированную долгосрочную альтернативу гистерэктомии для женщин с симптомной ММ.

Литература/References

- Day Baird D, Dunson DB, Hill MC et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (1): 100–7.
- Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94 (4): 435–8.
- Stewart EA, Nicholson WK, Bradley L et al. The burden of uterine fibroids for African-American women: results of a national survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22 (10): 807–16.
- Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424–30.
- 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–S130.
- Тихомиров АЛ. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М., 2013. / Tikhomirov AL. Mioma, patogeneticheskoe obosnovanie organosokhraniayushchego lecheniya. M., 2013. [in Russian]
- Тихомиров АЛ, Манухина ЕИ, Вученович ЮД, и др. Миома матки. Дифференцированный лечебный подход. Учебное пособие для врачей акушеров-гинекологов. М., 2015. / Tikhomirov AL, Manukhina EI, Vuchonovich Yu.D. i dr. Mioma matki. Differentsirovannyy lechebnyy podkhod. Uchebnoye posobie dlia vrachei akusherov-ginekologov. M., 2015. [in Russian]
- Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L et al. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209 (4): 319.e1–20.
- Wright JD, Herzog TJ, Tsui J et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (2 Pt 1): 233–41.
- Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358: 223–31.
- PEARL I Study Group. Donnez J, Tatarcbuk TF, Boucbar P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
- PEARL II Study Group. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
- PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–27.
- Tsigkou A, Reis FM, Lee MH et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril* 2015; 104: 170–5.
- Xu Q, Takekida S, Obara N et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly (adenosine 5'-diphosphateteribose)polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 953–61.
- Horne FM, Blithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 567–80.
- Koji T, Chedid M, Rubin JS et al. Progesterone-dependent expression of keratinocyte growth factor mRNA in stromal cells of the primate endometrium: keratinocyte growth factor as a progestomedin. *J Cell Biol* 1994; 125: 393–401.
- Xu Q, Obara N, Wei C et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod* 2006; 21: 2408–16.
- Reinsch RC, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. The effects of RU 486 and leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus: a prospective, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1623–27.
- Courtoy G, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril* 2015; 104: 426–34.
- Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C et al. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007; 87: 1399–412.
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low-dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3582–9.
- Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 556–69.
- Musallam KM, Tamim HM, Richards T et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in noncardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396–407.
- Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril* 2014; 102: 640–8.
- Islam MS, Protic O, Giannubilo SR et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 921–34.
- Chen M, Susuki A, Thakkar S et al. The largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today* 2016; 21: 648–53.
- Lammert C, Einarsson S, Saba C et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008; 47: 2003–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Тихомиров Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».
E-mail: pacificoff@mail.ru