

# Улипристала ацетат в лечении миомы матки. Как медикаментозное лечение меняет существующие парадигмы?

Н.М. Подзолкова<sup>1</sup>, В.В. Коренная<sup>✉1</sup>, Р.Э. Кузнецов<sup>1</sup>, О.Ю. Игнатченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉[drkorennaya@mail.ru](mailto:drkorennaya@mail.ru)

## Аннотация

В статье представлены современные данные о механизмах влияния селективного модулятора прогестероновых рецепторов – улипристала ацетат на миоматозные узлы и его роли в лечении миомы матки. Освещены вопросы эффективности и безопасности применения, а также репродуктивные исходы терапии.

**Ключевые слова:** миома матки, улипристала ацетат, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов.

**Для цитирования:** Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Кузнецов Р.Э., Игнатченко О.Ю. Улипристала ацетат в лечении миомы матки. Как медикаментозное лечение меняет существующие парадигмы? Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 47–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190471

Review

## Ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids. How drug treatment changes current paradigms?

Nataliya M. Podzolkova<sup>1</sup>, Vera V. Korennaya<sup>✉1</sup>, Roman E. Kuznetsov<sup>1</sup>, Olga Yu. Ignatchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉[drkorennaya@mail.ru](mailto:drkorennaya@mail.ru)

## Abstract

The article presents current data on the mechanisms of influence of the progesterone receptor selective modulator – ulipristal acetate on myomatous nodes and its role in the treatment of uterine fibroids. Issues of efficacy and safety of use, as well as reproductive outcomes of therapy are covered.

**Key words:** fibroids, ulipristal acetate, selective progesterone receptor modulators.

**For citation:** Podzolkova N.M., Korennaya V.V., Kuznetsov R.E., Ignatchenko O.Yu. Ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids. How drug treatment changes current paradigms? Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 47–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190471

## Введение

Миома матки, сохраняя ведущие позиции по распространенности среди гинекологических заболеваний, является объектом активного изучения и поиска новых терапевтических подходов. Встречаясь у каждой 2-й женщины в возрасте 40 лет (рис. 1), миома часто становится причиной оперативного лечения [1].

Среди хирургических вмешательств у женщин репродуктивного возраста гистерэктомия занимает 2-е место, при этом в 1/3 случаев показанием для операции становится именно миома. В США вероятность выполнения данной операции по любым показаниям на протяжении жизни женщины достигает 45% [2, 3]. Несмотря на то что в последние годы в развитых странах отмечается снижение частоты гистерэктомий (в США в 1980-х годах она составляла 7,1 на 1 тыс. женщин, а к концу II декады XXI в. – 5 на 1 тыс. [2]), этот показатель все равно можно считать высоким. Для сравнения, в 2006 г. в США выполнено 168 тыс. простатэктомий, 341 тыс. аппендэктомий, в то время как число гистерэктомий составило 569 тыс. [4].

При такой высокой распространенности органоуносящих операций обращает на себя внимание недостаточная изученность их отдаленных исходов. В большинстве исследований, ограничивающихся одним годом наблюдений, продемонстрированы положительное влияние гистерэктомии на качество жизни женщин и низкий риск осложнений. В наблюдениях, продолжавшихся более 5 лет, отмечено достоверное увеличение риска развития ряда соматических заболеваний [5–8]; показана взаимосвязь между гистерэктомией и увеличением долгосрочных рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции тазового дна, переломов, деменции, депрессии и болезни Паркинсона [9–13]. Интересны данные D. Altman и соавт.

о повышении риска рака почек у женщин, перенесших гистерэктомию, особенно среди перенесших вмешательство в возрасте до 44 лет. В популяционное исследование были включены 185 тыс. женщин. Авторы показали, что в первые 10 лет после гистерэктомии относительный риск развития данного онкологического заболевания составляет 1,5 (95% доверительный интервал 1,26–1,78), с 11 по 20-е годы – 1,49 (1,22–1,82), а через 20 лет после операции – 1,51 (1,05–2,16) [14].

При изучении долгосрочных последствий гистерэктомии детально рассматривалось ее влияние на функцию яичников. Было продемонстрировано, что даже при сохранении гонад возможно наступление более ранней менопаузы [15–17]. Значимый интерес к последствиям электрической симультанной билатеральной аднексэктомии также оправдан в связи с высокой частотой ее выполнения. По статистике, в США в 2006 г. она составила 73% (14,0/10 тыс. против 19,1/10 тыс.) [4]. С одной стороны, расширение объема вмешательства нивелирует риск развития рака яичников, с другой – приводит к увеличению смертности от таких более распространенных состояний, как коронарная болезнь и перелом шейки бедренной кости. В больших когортных исследованиях установлено, что гистерэктомия, выполненная в возрасте до 50 лет, сама по себе приводит к повышению вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, а удаление яичников дополнительно увеличивает эти риски [18]. С наступлением менопаузы, несмотря на угасание активности яичников и прекращение выработки ими эстрогенов, продолжается синтез небольшого количества андрогенов, которые подвергаются конверсии в эстрогены в периферических тканях и могут оказывать положительное влияние на психоэмоциональный фон и либидо [19]. Принимая это во вни-

мание, в современных «моделях принятия решения» рекомендуется сохранение яичников среди пациенток в возрасте до 65 лет с общепопуляционным риском развития овариального рака [18].

Накопленные знания об отдаленных последствиях гистерэктомии наравне с растущей потребностью большего числа женщин в сохранении репродуктивного потенциала заставляют искать альтернативные пути лечения миомы матки. Для пациенток репродуктивного возраста миомэктомия долгое время оставалась «золотым стандартом» лечения, позволяя удалить опухоль любой локализации, сохранив при этом орган и элиминировав симптомы болезни [20]. Во время операции возможно одномоментно провести лечение по поводу сопутствующих заболеваний и получить гистологическое подтверждение структуры опухоли; избежать нарушений функции яичников, которые описаны, например, при проведении эмболизации маточных артерий (ЭМА) [21]. Последняя в сравнительных рандомизированных исследованиях показала сопоставимое с миомэктомией положительное влияние на качество жизни пациенток и симптомы миомы матки [22]. В то же время проведение ЭМА сопряжено с риском снижения овариального резерва, что подтверждено в более ранних исследованиях на примере формирования аменореи, а в более поздних – путем оценки уровня маркеров овариального резерва, который был сопоставим с изменениями после гистерэктомии [23].

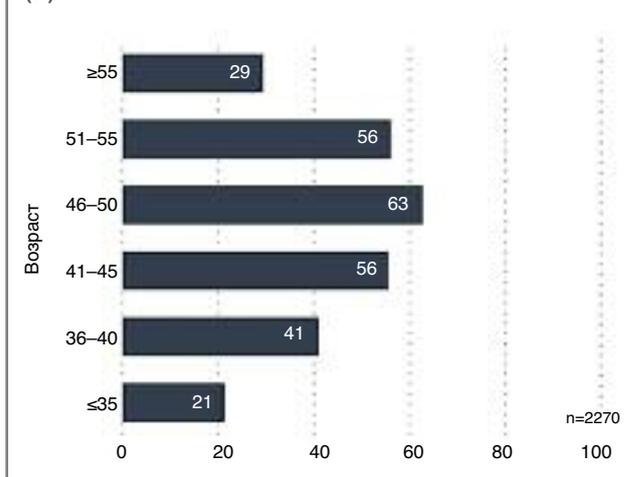
Еще одним консервативным методом лечения при миоме матки является фокусная ультразвуковая абляция под МРТ-навигацией (фокусированная ультразвуковая абляция) [24, 25]. Согласно немногочисленным результатам оценки репродуктивных исходов считается, что фокусированная ультразвуковая абляция положительно сказывается на исходах беременностей и не сопряжена с развитием аменореи в отличие от ЭМА. Однако методика имеет ряд существенных ограничений и не нашла широкого применения в рутинной практике.

Помимо развития и совершенствования инвазивных техник, ведется работа по разработке и внедрению новых консервативных методов лечения миомы матки, таких как ингибиторы ароматазы и селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР). К группе последних относится улипристала ацетат (УПА), впервые одобренный для использования при миоме матки с целью предоперационной подготовки в 2012 г., а для курсовой самостоятельной терапии – в 2015 г. СМПР представляют собой стероиды, оказывающие агонистическое и/или антагонистическое действие на рецепторы прогестерона. Тип эффекта зависит от присутствия в конкретном типе тканей корепрессоров или коактиваторов [26] (рис. 2).

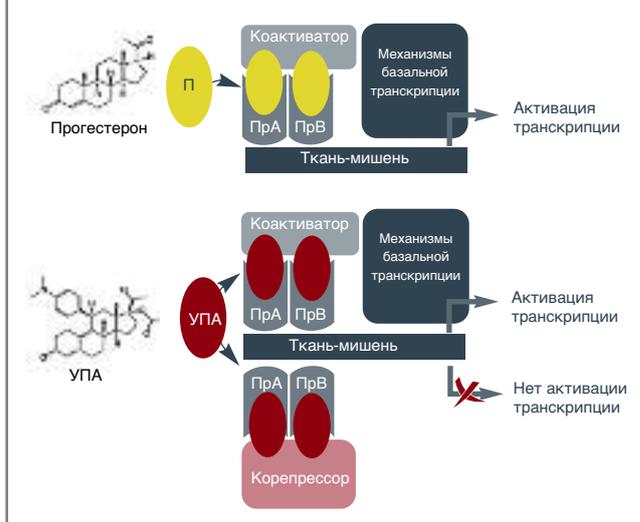
В отличие от агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), которые воздействуют только на гипофиз, вызывая подавление и десенсибилизацию рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона с последующим снижением уровней эстрадиола и прогестерона в сыворотке, СМПР оказывают более сложное влияние на организм женщины. Основные точки приложения СМПР имеются в гипофизе, эндометрии и непосредственно в узлах миомы. Прямое воздействие на гипофиз приводит к подавлению овуляции приблизительно у 80% пациенток и последующей аменорее. При этом уровень эстрадиола сохраняется на уровне середины фолликулиновой фазы менструального цикла. Влияние УПА на эндометрий выражается в доброкачественной специфичной для СМПР обратимой трансформации, что выражается в структурной перестройке, утолщении и клинически проявляется остановкой маточного кровотечения.

Уменьшение размеров миоматозных узлов при применении СМПР связывают преимущественно с подавлением пролиферации клеток опухоли и индукцией их апоптоза [27], а также с ремоделированием экстрацеллюлярного

**Рис. 1. Распространенность миомы матки в различные возрастные периоды (%).**  
Fig. 1. The prevalence of uterine fibroids in different age periods (%).



**Рис. 2. Наличие в тканях-мишенях корепрессоров или коактиваторов.**  
Fig. 2. The presence in the target tissues of corepressors or coactivators.



матрикса. Последнее напрямую сопряжено с влиянием УПА на экспрессию матричной металлопротеиназы (ММП)-2. В исследовании G. Courtoy и соавт. образцы тканей миоматозных узлов, которые хорошо отвечали на терапию УПА по сравнению с контрольными образцами и миомами, резистентными к лечению, показали значительно более высокие уровни экспрессии ММП-1 ( $p < 0,0001$ ) и ММП-2 ( $p = 0,009$ ) и более низкие уровни экспрессии тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 ( $p = 0,040$ ) [28].

В последней работе G. Courtoy и соавт. у пациенток, получавших УПА, в тканях миом также обнаружены значительные изменения экспрессии ряда генов. Отмечалась супрессия субъединицы  $\beta 4$ -интегрина (кратность изменения –  $KI = -12,50$ ,  $p < 0,001$ ,  $q < 0,001$ ), тенасцина-С ( $KI = -2,50$ ,  $p = 0,010$ ,  $q = 0,090$ ) и сурвивина ( $KI = -7,69$ ,  $p < 0,001$ ,  $q = 0,010$ ) [29]. Полученные данные отчетливо свидетельствуют о том, что применение УПА влияет на размеры узлов, не меняя паттерна экспрессии рецепторов к прогестерону и кофакторов к ним, а это, в свою очередь, указывает на то, что молекулярные механизмы регуляции роста узлов более сложны, чем предполагалось ранее. Возможно, уменьшение размеров узлов, сохраняющееся после прекращения терапии УПА, является результатом стойкого снижения объема экстрацеллюлярного матрикса.

Вместе с тем отмечено, что на фоне терапии УПА в 20% наблюдений миоматозные узлы не отвечают на терапию и сохраняют стабильный размер или даже продолжают рост. В ряде клинических наблюдений отмечались рост и развитие кистозной дегенерации узлов [30]. В указанных случаях отсутствие выраженного терапевтического эффекта связывают с низкой активностью в узлах ММП и более выраженной экспрессией  $\beta$ -катенина, который может стимулировать пролиферацию посредством активации генов WNT [31]. В резистентных к терапии опухолях также повышена экспрессия  $\delta 2$ -катенина ( $FC=+7,36$ ,  $p<0,001$ ,  $q=0,010$ ) [29], механизм действия которого аналогичен  $\beta$ -катенину.

В 80% случаев молекулярно-генетические особенности строения миоматозных узлов делают их чувствительными к терапии. В клинических исследованиях II и III фазы в Европе (PEARL) продемонстрировано, что к окончанию 3-го месяца приема 5 мг УПА объем опухоли уменьшается на 35% и сохраняется на этом уровне на протяжении минимум 6 мес без лечения [32]. При более длительном применении УПА тенденция к сокращению размеров опухоли сохраняется. В среднем объем миом уменьшается на 54 и 67% к концу 2 и 4-го 3-месячного курса лечения соответственно. Отмечено также положительное влияние УПА на миоассоциированные маточные кровотечения. Среднее время прекращения кровотечения – 5–7 дней, что превосходит аГнРГ, при использовании которых сроки составляют 30 дней. Аменорея развивается у 75 и 87% женщин к концу 2 и 4-го курса соответственно.

Интересны данные самого крупного ретроспективного когортного исследования [33], в которое с января 2013 г. по август 2015 г. были включены 134 пациентки, получавшие УПА в дозировке 5 мг. На основании анкетирования 80% обследованных сообщили о субъективном улучшении симптомов после первого курса; у 45,5% развилась аменорея или произошло выраженное сокращение объема кровотечений. После лечения с 33,6 до 8,2% уменьшилось число пациенток с анемией (гемоглобин менее 110 г/л). Повторный курс прошли 20 (15%) женщин, избежали хирургического вмешательства 2/3 пациенток, получавших терапию по поводу симптомной миомы матки. Интересно, что у женщин с размерами матки более 16 нед и диаметром узлов более 10 см происходило более выраженное сокращение их объема на фоне лечения. Резистентность к терапии отмечена у 25% пациенток. В данном исследовании не выявлено разницы в эффективности лечения в зависимости от этнической принадлежности или возраста пациенток.

В США на данный момент УПА проходит локальные клинические исследования и не внедрен в повседневную практику. Результаты первого крупного исследования УПА в лечении миомы матки в США – VENUS I опубликованы недавно [34, 35]. Результаты второго – VENUS II пока не опубликованы, но недавно представлены компанией-производителем и подтверждают данные, полученные в VENUS I. VENUS I представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с критериями включения, аналогичными европейским в исследовании PEARL. Результаты показали превосходство УПА в отношении скорости прекращения маточных кровотечений и улучшения показателей качества жизни. Отмечен хороший профиль безопасности с минимальным количеством побочных эффектов [34]. В этой работе продемонстрировано, что в группе женщин с избыточной массой тела эффективность УПА не менялась.

Вариабельность результатов применения препаратов в разных подгруппах пациенток особо интересует исследователей, так как знания в этой области лежат в основе персонализированной медицины. Одной из причин такой вариабельности могут быть этнические особенности, определяющие патоморфоз болезни. Так, например, известно,

что у африканок миомы встречаются чаще, имеют тенденцию дебютировать в более раннем возрасте и чаще протекают симптомно. У таких пациенток частота рецидивов через 4–5 лет после миомэктомии может достигать 59% [36]. В исследовании S. Peddada и соавт. показано, что скорость роста миомы у представительниц негроидной расы не снижается с наступлением менопаузы, как в других этнических группах [37].

В исследованиях PEARL I и II 90% изучаемых пациенток были представительницами европеоидной расы, что заставило задуматься о возможности экстраполяции результатов на другие этнические группы. Это было учтено в исследовании VENUS I, в котором 68% из 157 пациенток составляли афроамериканки. Результаты исследования не выявили отличий терапевтической эффективности УПА. В то же время, A. Murgji и соавт. [38] в 2016 г. сделали вывод о том, что у чернокожих пациенток реже развивается аменорея, и они с большей вероятностью будут неудовлетворены результатами лечения. Авторы объясняют это этническими особенностями состава экстрацеллюлярного матрикса узлов, сывороточной концентрации эстрогенов и 25-(ОН) витамина D.

Особенности ответа на терапию у представительниц монголоидной расы описаны в работе M. Lee и соавт. В исследовании была включена 101 кореянка с симптомной миомой матки [39]. Согласно полученным данным в этой этнической группе УПА уступал аГнРГ по эффективности, а резистентность к терапии отмечена у 37% пациенток.

Полученные результаты межэтнических особенностей ответа на терапию УПА базируются на немногочисленной выборке пациенток, и делать на их основании обобщающие выводы неоправданно. Целесообразно продолжить работу в таком направлении, так как новые данные могут не только оптимизировать терапию миомы, но и дать толчок новым молекулярно-генетическим исследованиям в этой области.

Результатом антипрогестеронового действия СМПП может становиться утолщение эндометрия. В апреле 2006 г. в Бетесде (США) проведено совещание, на котором эксперты-патоморфологи представили рекомендации по интерпретации гистологических образцов эндометрия у пациенток, получавших СМПП. В 85–90% случаев образцы гистологически соответствуют обычному строению эндометрия. В оставшихся случаях изменения носят доброкачественный характер, но их невозможно отнести к какому бы то ни было виду патологии. Принято решение выделить отдельную группу изменений и классифицировать ее как «изменения эндометрия, связанные с применением модуляторов прогестероновых рецепторов» (РАЕС) [40]. Эти изменения самостоятельно исчезают после прекращения лечения и, как полагают, не имеют каких-либо отсроченных последствий, в том числе не увеличивают риска развития аденокарциномы. С учетом вероятности развития РАЕС терапию УПА проводят в интермиттирующем режиме курсами по 3 мес с интервалом в 2 мес. Рекомендации по скринингу для таких женщин не меняются. По окончании терапии выполнение ультразвукового исследования органов малого таза рекомендовано им 1 раз в год.

На сегодняшний день также не установлена связь между консервативной терапией УПА и развитием саркомы матки. Имеется только одно сообщение о лейомиосаркоме, выявленной после лапароскопической гистерэктомии у пациентки, ранее получавшей УПА. С учетом того, что морцелляция выполнена в «замкнутом контуре», отдаленные прогнозы в данном наблюдении благоприятные [41].

Среди побочных эффектов УПА отмечают головные боли, тошноту и усталость, иногда приливы, также регистрируются головокружение, запоры, болезненность молочных желез и формирование функциональных кист яичников с частотой, не превышающей 1–4%. При длительном наблю-

дени отмечена тенденция к снижению частоты побочных эффектов с каждым следующим курсом лечения [42].

Назначения УПА рекомендуется избегать у пациентов с тяжелой астмой, не рекомендуется пациентам, принимающим производные Р-гликопротеина (например, дигоксин), умеренные или сильные ингибиторы СYP3A4 (например, эритромицин) и индукторы СYP3A4 (например, рифампицин).

Назначения УПА следует избегать и у пациенток с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью. В 2018 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) совместно с Комитетом фармаконадзора (PRAC) провели оценку безопасности о серьезных гепатотоксических эффектах УПА (ЕМА/97889/2018, 2018). Комиссия пришла к выводу, что у 8 пациенток в развитии этих случаев могло иметь место влияние УПА. До выяснения всех фактов применение УПА было приостановлено, но на сегодняшний день оно возобновлено при условии соблюдения следующих рекомендаций [43]:

- Женщины с нарушением работы печени не должны принимать лекарственное средство на основе УПА 5 мг.
- Перед началом каждого курса лечения необходимо провести оценку функции печени. Лечение не следует начинать, если активность печеночных ферментов более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы.
- Мониторинг функции печени необходимо проводить 1 раз в месяц в течение первых двух курсов лечения и через 2–4 нед после прекращения терапии. Если активность печеночных ферментов более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, необходимо прекратить прием препарата и проводить тщательное наблюдение за пациентом.
- Женщинам, которым не показано хирургическое вмешательство, можно проводить более одного курса терапии. Пациентам, которым запланировано оперативное вмешательство, следует использовать только один курс.

Комитет пришел к выводу, что вновь рекрутируемым пациентам можно назначать лекарственный препарат Эсмия® (УПА 5 мг) в соответствии с приведенными рекомендациями, и снял все ограничения, введенные ранее. Стоит также отметить, что по приблизительным оценкам на сегодняшний день курс лечения препаратом Эсмия® прошли не менее 765 тыс. пациентов, что говорит об экстремально низкой вероятности развития гепатотоксических осложнений.

В рамках оценки профиля безопасности УПА показано, что даже при долгосрочном использовании (4 курса) параметры свертываемости крови не меняются, что дополнительно подтверждается отсутствием зарегистрированных случаев венозных тромбозов [44]. На фоне приема УПА не отмечено изменений минеральной плотности костной ткани [45], так как сывороточная концентрация эстрадиола на фоне лечения сохраняется на уровне середины фолликулярной фазы цикла. Отмечалось незначительное повышение уровней холестерина и триглицеридов, но соотношение «общий холестерин/липопротеины высокой плотности» оставалось неизменным [46, 47].

Данные о репродуктивных исходах после применения УПА представляют большой интерес, особенно с учетом того, что возможно проведение терапии без последующего хирургического вмешательства. В 2014 г. M. Luysck и соавт. [48] представили результаты ретроспективного ретроспективного анализа данных 52 женщин, принимавших участие в исследованиях PEARL I и II, из них беременность планировала 21 пациентка. Самопроизвольно беременность наступила у 15 (71%) женщин, а суммарное количество беременностей и родов составило 18 и 12 соответственно. Большинство пациенток родоразрешены оперативно. Если соединить все опубликованные и неопубликованные данные (статьи, тезисы конгрессов и симпозиумов), то общее чис-

ло беременностей, наступивших после терапии, составляет более 100. На сегодняшний день ни у одной из пациенток не зафиксировано акушерских осложнений со стороны матери или увеличения размеров миомы во время беременности. В единственном случае, когда среди родившихся детей выявлен врожденный порок развития (эктопия почки), связь с приемом УПА не была подтверждена. В работе Z. Hrgovic и соавт. [49] описывается клинический случай наступления беременности на фоне терапии УПА, закончившейся рождением здорового ребенка.

В тех клинических наблюдениях, когда после назначения УПА сохраняется потребность в хирургическом лечении, важно понимание того, как предоперационная подготовка скажется на ходе операции. В проспективном нерандомизированном исследовании N. Bizzarri и соавт. [50] за 3 мес до резектоскопического удаления субмукозных узлов пациенткам назначали летрозол, трипторелин или УПА. Работа не доказала положительного влияния УПА на длительность операции. В то же время ретроспективный анализ S. Ferrero и соавт. [51] показал более высокую вероятность выполнения успешной гистероскопической миомэктомии при сложных узлах после предварительной подготовки пациенток УПА в течение 3 мес. Эта же группа ученых опубликовала данные нерандомизированного исследования по применению УПА в подготовке к лапароскопической миомэктомии [52]. Лечение назначалось 77 пациенткам на 3 мес и приводило к сокращению общего времени операции за счет сокращения времени выделения узла, не влияя на время ушивания раны на матке.

В двух других независимых исследованиях M. Aref-Adib и соавт. [53] и M. Wais и соавт. [54] отмечали сложности при выделении узла из окружающих тканей в связи со «стиранием» границ опухоли. Других особенностей хода операции и исходов ученые не описывают.

В наших наблюдениях не выявлено отрицательного влияния УПА на этап энуклеации миоматозных узлов ни у одной из пациенток (n=54) при лапаротомных, лапароскопических операциях. При проведении резектоскопии (n=9) мы отмечали снижение плотности узлов и их более легкую фрагментацию, хотя на общем операционном времени это не сказалось.

При анализе медико-экономической целесообразности назначения УПА продемонстрировано, что в период 2013–2015 гг. во Франции среди женщин с показаниями к хирургическому лечению затраты были снижены на 13,6 млн евро за счет уменьшения числа выполняемых операций. Дополнительное снижение затрат может нести и гемостатический эффект терапии у пациенток с обильными менструальными кровотечениями, вызванными миомой [55].

В заключение стоит еще раз сказать, что эффективность УПА с точки зрения уменьшения размера миомы и улучшения симптомов больше не оспаривается, о чем свидетельствует недавний Кокрановский обзор [56]. Кроме того, использование УПА потенциально открывает новые горизонты в лечении миомы матки. Как когда-то при внематочной беременности рассматривался только хирургический подход, а теперь до 30% пациенток могут получать лечение медикаментозно [57], так и при миоме матки становится возможным более широкое применение консервативных методов.

Показания к применению УПА можно сформулировать следующим образом:

- Необходимость купирования симптомов миомы матки у женщин в пременопаузе с целью избежать хирургического лечения.
- Необходимость сохранения фертильности у женщин при отложенном планировании реализации репродуктивной функции.
- Профилактика рецидивов миомы после операции у женщин, которые хотят отложить создание семьи.

- Лечение женщин, имеющих противопоказания к операции или отказывающихся от нее.

В этом качестве пациенткам ранее обычно предлагалась ЭМА. В исследовании «случай–контроль» Р. Czuczwaг и соавт. сравнили результаты ЭМА и терапии УПА. В обеих группах отмечено уменьшение размеров узлов, но снижение кровоснабжения опухолей после ЭМА было более выражено [58].

## Заключение

Введение в клиническую практику УПА оказало неоспоримое влияние на наше отношение к лечебным подходам при миоме матки. В статье 2017 г. в журнале «Fertility and Sterility» Жак Донне указывает на то, что «при интрамуральной миоме, деформирующей полость матки, выполняется слишком много хирургических вмешательств» и что УПА может уменьшить их число и число хирургических осложнений. К сожалению, в настоящее время нет никаких доказательств того, что УПА позволит полностью избежать хирургических вмешательств, но это дает повод для проведения более масштабных исследований в данной области. Наилучшим способом продвижения вперед будет включение всех пациенток с миомой матки, нуждающихся в лечении, в клинические исследования, либо в рандомизированные, либо в хорошо спланированные обсервационные. Тогда мы сможем выяснить, каковы реальные краткосрочные и долгосрочные результаты для женщин, получающих лечение по поводу миомы матки, что позволит обладать научно обоснованными данными при планировании лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Ahrendt HJ, Tylkoski H, Rabe T et al. Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (6): 1243–53.
2. Merrill RM. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med Sci Monit* 2008; 14 (1): CR24–31.
3. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000–2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (1): 34.e1–7.
4. Buie VC, Owings MF, DeFrances CJ, Golosinsky A. National Hospital Discharge Survey: 2006 summary. National Center for Health Statistics. 2010. Available at: [www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_13/sr13\\_168.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_168.pdf)
5. Howard BV, Kuller L, Langer R et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Womens Health Initiative Observational Study. *Circulation* 2005; 111 (12): 1462–70.
6. Phung TK, Waltoft BL, Laursen TM et al. Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2010; 30 (1): 43–50.
7. Read MD, Edey KA, Hapeshi J, Foy C. The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause Int* 2010; 16 (2): 56–9.
8. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011; 32 (6): 745–50.
9. Melton LJ, Achenbach SJ, Gebhart JB et al. Influence of hysterectomy on long-term fracture risk. *Fertil Steril* 2007; 88 (1): 156–62.
10. Blandon RE, Bharucha AE, Melton LJ et al. Incidence of pelvic floor repair after hysterectomy: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (6): 664, e1–e7.
11. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69 (11): 1074–83.
12. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008; 15 (6): 1050–9.
13. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008; 70 (3): 200–9.
14. Altman D, Yin L, Johansson A et al. After Hysterectomy. *Arch Intern Med* 2010; 170 (22): 2011–6. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.425
15. Chan CC, Ng EH, Ho PC. Ovarian changes after abdominal hysterectomy for benign conditions. *J Soc Gynecol Invest* 2005; 12 (1): 54–7.
16. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG* 2005; 112 (7): 956–62.

17. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM et al. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet Gynecol* 2011; 118 (6): 1271–9.
18. Parker WH, Broder MS, Liu Z et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (2): 219–26.
19. Rocca WA, Ulrich LG. Oophorectomy for whom and at what age? *Primum non nocere. Maturitas* 2012; 71 (1): 1–2.
20. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода. *Трудный пациент*. 2013. [Lebedev V.A., Davydov A.I., Pashkov V.M. Spornye i nereshennyye voprosy lecheniya i profilaktiki miomy матки u bol'nykh reproduktivnogo perioda. *Trudnyi patsient*. 2013 (in Russian).]
21. Ариничева А.В. Влияние эмболизации маточных артерий на функциональное состояние яичников и эндометрия у женщин репродуктивного возраста с миомой матки. Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2006. [Arinicheva A.V. The effect of uterine artery embolization on the functional state of the ovaries and endometriometry in women of reproductive age with uterine myoma. Dis. ... kand. med. nauk. Barnaul, 2006 (in Russian).]
22. Van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (4): 317.e1–18.
23. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Broekmans FJ et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod* 2007; 22 (7): 1996–2005.
24. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85 (1): 22–9.
25. Gomy KR, Woodrum DA, Brown DL et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22 (6): 857–64.
26. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BCJM. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: Pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011; 96 (5): 1175–89. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.021
27. Коренная В.В., Подзолкова Н.М. Улипристала ацетат в лечении миомы матки. *Гинекология*. 2013; 15 (6): 58–61. [Korennaya V.V., Podzolkova N.M. Ulipristalacetat v lechenii miomy матки. *Gynecology*. 2013; 15 (6): 58–61 (in Russian).]
28. Courtoy GE, Henriot P, Marbaix E et al. Matrix Metalloproteinase Activity Correlates With Uterine Myoma Volume Reduction After Ulipristal Acetate Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (4): 1566–73. DOI: 10.1210/clinem.2017-02295
29. Courtoy GE, Donnez J, Ambroise J et al. Gene expression changes in uterine myomas in response to ulipristal acetate treatment. *Reprod Biomed Online* 2018; 37 (2): 224–33. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.04.050
30. Raga F, Pascual C, Boigues D. Cystic degeneration of uterine leiomyoma during ulipristal acetate treatment. *Uterus Ovary* 2016; 2: e1077.
31. Donnez J, Courtoy GE, Donnez O, Dolmans M. Ulipristal acetate for the management of large uterine fibroids associated with heavy bleeding: a review. *Reprod Biomed Online* 2018; 37: 216–23.
32. Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27: 422–31.
33. Woodhead N, Pounds R, Irani S, Pradhan P. Ulipristal acetate for uterine fibroids: 2 years of real world experience in a UK hospital. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38 (6): 813–7. DOI: 10.1080/01443615.2017.1405926
34. Simon JA, Catherino W, Blakesley R. Ulipristal acetate treatment of uterine fibroids in black and obese women: VENUS I subgroup analyses [28G]. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 78S–79S.
35. Simon J, Catherino WH, Segars J. First US-based phase 3 study of ulipristal acetate (UPA) for symptomatic uterine fibroids (UF): results of VENUS-I. *Fertil Steril* 2016; 106 (3): e376.
36. Malone LJ. Myomectomy: recur ence after removal of solitary and multiple myomas. *Obstet Gynecol* 1969; 34 (2): 200–3.
37. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008.
38. Murji A, Crosier R, Chow T. Role of ethnicity in treating uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 106 (5): 1165–9.
39. Lee MJ, Yun BS, Seong SJ. Uterine fibroid shrinkage after short-term use of selective progesterone receptor modulator or gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60 (1): 69–73.
40. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21 (5): 591–8.
41. Laursen JB, Istre O. Unexpected uterine leiomyosarcoma during laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Surg* 2016; 32 (5): 280–5.
42. Donnez J, Donnez O, Matule D et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105: 165–73.e4.
43. PRAC recommends new measures to minimize risk of rare but serious liver injury with Esmya for fibroids. Regular liver function testing required during treatment EMA/289137/2018 18 May 2018. <http://www.ema.europa.eu/>
44. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J et al. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. 2014. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.e1–18.
45. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F et al. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
46. 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.e3.
47. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Safety of treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1679–86.
48. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014; 102 (5): 1404–9.
49. Hrgovic Z, Habek D, Cerkez Habek J et al. Spontaneous pregnancy during ulipristal acetate treatment of giant uterine leiomyoma. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 121–3.
50. Bizzarri N, Ghirardi V, Remorgida V. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 192: 22–6.
51. Ferrero S, Racca A, Tafi E. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23 (3): 390–5.
52. Ferrero S, Alessandri F, Vellone VG. Three-month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205: 43–7.
53. Aref-Adib M, Oliver R, Odejimi F. Esmya and its effects: laparoscopic myomectomy after using ulipristal acetate. *Gynecol Surg* 2016; 13 (3): 215–80.
54. Wais M, Lee S, Liu G. Surgical experience with ulipristal acetate or gonadotropin releasing hormone agonists for uterine fibroids. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23 (7): S1–S252.
55. Fernandez H, Schmidt T, Powell M et al. Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: premya study results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 208: 91–6.
56. Murji A, Whitaker L, Chow TL. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD010770.
57. Odejimi F, Huff KO, Oliver R. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210: 69–75.
58. Czuczwar P, Wozniak S, Szkodziak P. Influence of ulipristal acetate therapy compared with uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by three-dimensional ultrasound: prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45 (6): 744–50.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Подзолкова Наталия Михайловна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

**Коренная Вера Вячеславовна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>

**Кузнецов Роман Эдуардович** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Игнатченко Ольга Юрьевна** – зав. отд. гинекологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

**Nataliya M. Podzolkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

**Vera V. Korennaya** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>

**Roman E. Kuznetsov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Olga Yu. Ignatchenko** – Head of the Department of Gynecology, Botkin City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019