

Використання міфепристону з метою передопераційної підготовки жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки

А.Г. Корнацька, Г.В. Чубей, М.А. Флаксемберг

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: оцінювання можливостей застосування міфепристону (Гінестрил) у якості гормональної підготовки до консервативної міомектомії.

Матеріали та методи. Вивчено вплив трьохмісячного курсу міфепристону (Гінестрил) у дозі 50 мг на добу на динаміку клінічних показників, дані УЗД, перебіг оперативного лікування у 30 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки.

Результати. Використання антигестагенного препарату з метою передопераційної підготовки привело до зменшення частоти больового синдрому, порушень функції тазових органів, диспареунії у більшості хворих. Наявність аменореї у 90% жінок сприяло нормалізації рівня гемоглобіну. Позитивна динаміка розмірів лейоматозних вузлів та матки дозволила зменшити час оперативного втручання та об'єм інтраопераційної кровотрати.

Заключення. Використання антигестагенних препаратів, зокрема міфепристону (Гінестрил), з метою передопераційної підготовки дозволяє отримати максимально позитивний результат щодо органозберігального лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: лейоміома матки, репродуктивний вік, передопераційна підготовка, міфепристон, Гінестрил.

Лікування хворих на міому матки є актуальною проблемою в сучасній гінекології внаслідок її негативного впливу на репродуктивну функцію і загальний стан здоров'я жінки. Лікування міоми матки сьогодні здійснюється консервативними та оперативними методами, а також їхнім поєднанням. На жаль, консервативні методи лікування не завжди результативні, і оперативне лікування застосовується досить широко, причому частота радикальних операцій залишається високою і досягає 80%. Як відомо, даний метод хірургічного лікування має багато негативних наслідків, таких, як ускладнення під час операції, втрата репродуктивної функції, зниження якості життя [1].

Міомектомія є альтернативою гістеректомії для жінок, які хочуть зберегти матку. Проте під час органозберігальних втручань залишається високий ризик кровотрати і більшої тривалості операції, ніж під час гістеректомії. У 10–15% жінок, які перенесли міомектомію, спостерігаються рецидиви, і зрештою в подальшому необхідно проводити гістеректомію через 5–10 років [6].

Саме тому сьогодні все більше уваги приділяють медикаментозним методам лікування лейоміоми матки, покликаним вирішити наступні клінічні завдання: усунути симптоматику аномальних маткових кровотеч з метою корекції анемії у програмах підготовки до оперативного лікування; зменшити розміри симптомних лейоміом; запобігти рецидивам у післяопераційний період; дозволити жінкам реалізувати репродуктивні наміри або принаймні зберегти матку [2].

Під консервативним розуміють медикаментозне лікування агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) або блокаторами рецепторів прогестерону. У застосуванні препаратів, рекомендованих для лікування лейоміоми матки, насамперед а-ГнРГ, є певні труднощі. По-перше, патогенетична суть їхнього фармакологічного впливу полягає у встановленні медикаментозної менопаузи з усіма небажаними явищами клімактеричного синдрому, нерідко вираженого досить критично. І якщо ранні прояви у формі приливів і нестабільності настрою впливають лише на якість життя, то вже через 6 міс терапії під удар потрапляють органи-мішені – судини, серце, кісткова тканина. Не дивно, що комплаєнтність до препаратів цієї групи залишає бажати кращого. По-друге, після терапії а-ГнРГ у ході операції можуть виникнути серйозні труднощі при енуклеації міоматозного вузла, оскільки діючі речовини згладжують архітектоніку лейоміоми і прилеглих здорових тканин матки [3].

Доведена роль прогестерону і його рецепторів у розвитку лейоміоми матки дозволила осмислити клінічне використання препаратів антипрогестинного ряду, або модуляторів прогестеронових рецепторів, першим з яких став міфепристон – конкурентний інгібітор прогестерону; антагоніст андрогенів і глюкокортикоїдів, який має спорідненість до прогестеронових рецепторів у 6–10 разів вищу, ніж натуральний прогестерон, що дозволяє надійно блокувати рецептори, зменшуючи розмір лейоміоми матки [4].

Сьогодні міфепристон офіційно рекомендований ВООЗ для лікування лейоміоми матки у дозі 50 мг на підставі міжнародних досліджень, у тому числі Кокранівського огляду 2012 року [7]. У числі його клінічних ефектів є наступні: сприяє регресії міоматозних вузлів у два рази; зменшує дрібні і середні міоматозні вузли на 50–60%; у чотири рази знижує ризик рецидивів лейоміоми матки після органозберігальних операцій; зменшує інтенсивність кровотеч і зумовлює досягнення аменореї (до 92% пацієнток), що покращує якість життя жінки; скорочує прояви диспареунії та тазового болю в цілому у 75% пацієнток вже через 2 міс після лікування [5].

На відміну від препаратів центральної дії (а-ГнРГ), міфепристон не спричинює стану гіпоестрогенії – рівень естрадіолу залишається у межах значень, що відповідають ранній або середній фолікуліновій фазі менструального циклу [5].

Мета дослідження: оцінювання можливостей застосування міфепристону (Гінестрилу) у якості гормональної підготовки до консервативної міомектомії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 30 хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки та наявністю лейоматозних вузлів розмірами більше 5 см у діаметрі. Усім пацієнткам проведе-

но загальноклінічні дослідження згідно з рекомендаціями ВООЗ (1995), протоколами МОЗ України. Ультразвукове сканування проводили на апараті «Esaote SA-9900 MyLabSeven» (Італія) з використанням трансабдомінального датчика з частотою 3–7 МГц та піхвального датчика з частотою 7 МГц у режимі реального часу. Оцінювали величину матки, вузлів, особливості кровопостачання та динаміку показників протягом лікування.

З метою уточнення особливостей росту вузлів, стану порожнини матки та ендометрія проводили гістероскопію з подальшим патогістологічним дослідженням отриманого матеріалу. Після виключення супутніх запальних процесів статевих органів та гіперплазії ендометрія з метою передопераційної підготовки призначали міфепристон (Гінестріл) у дозі 50 мг на добу протягом 3 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених хворих становив $35,9 \pm 0,8$ року. Серед суб'єктивних скарг жінки з лейоміомою матки найчастіше зазначали больовий синдром (60% хворих). На порушення менструального циклу скаржилися 46,7% хворих. Проте при більш детальному вивченні особливостей менструальної функції в обстежених хворих встановлено у два рази вищу частоту порушень менструального циклу, що відображено нижче. Порушення функції тазових органів діагностували у 26,7% хворих, а на сексуальні розлади скаржилися 33,3% жінок.

В обстежених жінок досить часто виявляли супутню гінекологічну патологію. Так, аденоміоз у жінок з лейоміомою матки діагностували у 26,7% випадків, тоді як зовнішній генітальний ендометріоз виявляли у незначній кількості хворих (6,7% випадків). Захворювання яєчників у формі пухлиноподібних уражень виявляли у 20% хворих. Полікістоз яєчників діагностували в обстежених хворих рідко (6,7% випадків).

Менструальна кровотрата у більшості жінок була значною (56,7%). Також майже половина хворих відзначали болочість менструацій (46,7%). Порушення менструального циклу фіксували у 80% хворих. Серед порушень менструального циклу найчастіше виявляли гіперполіменорею – у 33,3% хворих, менометрорагію – у 26,7% та великі виділення до, після та між менструаціями – у 26,7%.

Середні розміри матки в обстежених хворих до лікування були наступними: довжина матки – $106,8 \pm 4,2$ мм, передньо-задній розмір – $86,4 \pm 3,9$ мм, ширина матки – $95,7 \pm 4,6$ мм. Середній об'єм матки за наявності множинних вузлів становив $564,5 \pm 41,1$ см³. При одиничній лейоміомі об'єм матки досягав $481,2 \pm 39,7$ см³.

Зміщення М-ехо і деформацію порожнини матки за рахунок лейоміоматозних вузлів виявлено у 43,3% хворих. Діаметр вузлів коливався від 5 до 10 см. За локалізацією найчастіше фіксували змішаний інтерстиціальний ріст – у 63,4% пацієнток, субсерозний – у 13,3% та субмукозний – у 23,3%.

Під час лікування у більшості пацієнток настала аменорея: у 46,7% після першого місяця лікування до 90% – через 3 міс. Це сприяло підвищенню рівня гемоглобіну у всіх пацієнток у середньому з $110,2 \pm 9,5$ г/л до $132,6 \pm 10,4$ г/л. У процесі лікування пацієнтки відзначали хорошу або задовільну переносимість препарату, що дозволило усім хворим закінчити курс передопераційної підготовки.

Ефективність лікування оцінювали на підставі скарг, загального стану хворої, клінічних проявів захворювання, даних інструментальних та лабораторних обстежень. Після

трьох місяців терапії міфепристонем (Гінестрілом) у дозі 50 мг на добу біль унизу живота турбував тільки 10% жінок, що у шість разів менше, ніж до лікування. Порушення функції тазових органів у динаміці лікування відзначали 3,3% пацієнток, а сексуальні розлади – 6,7%. Як бачимо, розроблений комплекс лікування був ефективний у 66,7% хворих.

За даними УЗД відзначали зменшення середніх розмірів матки. Так, довжина матки становила $85,3 \pm 2,2$ мм, передньо-задній розмір – $65,4 \pm 2,1$ мм, ширина матки – $75,7 \pm 3,2$ мм. Середній об'єм матки за наявності множинних вузлів у середньому становив $423,3 \pm 28,1$ см³. При одиничній лейоміомі середні розміри в об'ємі досягали $363,1 \pm 26,6$ см³.

Залежно від локалізації вузлів, їхніх розмірів та кількості у динаміці лікування змінювалися не тільки форма, розміри і структура матки, але також розташування і характер серединних маткових структур (зі зниженням ступеня деформації, зменшенням зсуву порожнини матки). Зміщення М-ехо і деформація порожнини матки піддалися регресу за рахунок зменшення діаметра інтрамуральних вузлів з центропетальним ростом. Деформація порожнини матки після лікування виявлена у 26,7% хворих. Товщина ендометрія у пролікованих жінок з лейоміомою матки становила від 4,5 до 10 мм, що більше відповідало фазам менструального циклу, ніж до лікування. В однієї жінки, що становило 3,3%, за результатами ехографії діагностований гіперпластичний процес ендометрія.

Діаметр лейоміоматозних вузлів за даними УЗД зменшився і коливався від 1,5 до 6,5 см при множинній лейоміомі матки, при цьому розміри домінуючого вузла варіювали від 3,5 до 6,5 см (до лікування – 9 см). Діаметр вузла при ізольованій лейоміомі матки був у межах від 2,0 до 6,0 см. За характером росту лейоміоми за даними УЗД змішаний інтерстиціальний ріст після лікування перейшов в інтрамуральний за рахунок зменшення вузлів у 46,7% жінок.

Після трьох місяців терапії 6 жінок відмовилися від оперативного лікування у зв'язку зі значним позитивним ефектом лікування: розміри вузлів зменшилися на 50–66% і не перевищували 3 см в діаметрі. Інші 24 хворі через 10–15 днів після вживання останньої таблетки міфепристону (Гінестрілу) були прооперовані в об'ємі консервативної міомектомії шляхом лапаротомії. У жодному з оперативних втручань не було відзначено проникнення у порожнину матки.

Дані ефективності медикаментозної терапії підтверджені результатами оперативного втручання: тривалість оперативного втручання – $89,4 \pm 8,5$ хв; обсяг крововтрати – $140,5 \pm 21,3$ мл, що було значно коротше і менше, ніж у хворих, яким не проводили медикаментозну підготовку ($129,6 \pm 9,5$ хв, $212 \pm 18,6$ мл відповідно). Після відновлення менструального циклу більшості хворим було рекомендовано використання препарату Гінестріл (міфепристон) у дозі 50 мг на добу протягом 3 міс з метою профілактики рецидивів.

ВИСНОВКИ

Отже, використання антигестагенних препаратів, зокрема Гінестрілу (міфепристону), у якості передопераційної підготовки хворих репродуктивного віку з лейоміомою матки має наступні переваги: зумовлює регрес клінічної симптоматики і сприяє підвищенню гемоглобіну; зменшує об'єм матки і розміри міоматозних вузлів; скорочує тривалість оперативного втручання і об'єм інтраопераційної крововтрати. Запропонована тактика ведення дозволяє отримати максимально позитивний результат у лікуванні жінок з безплідністю або невиношуванням вагітності, які зумовлені наявністю лейоміоми матки.

Использование мифепристона с целью предоперационной подготовки женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки
А.Г. Корнацкая, Г.В. Чубей, М.А. Флаксемберг

Use of mifepristone for preoperative preparation of reproductive age women with uterine leiomyoma
A. Kornatska, G. Chubei, M. Flaksemberg

Цель исследования: оценка возможностей применения мифепристона (Гинестрил) в качестве гормональной подготовки к консервативной миомэктомии.

Материалы и методы. Изучено влияние трехмесячного курса мифепристона (Гинестрил) в дозе 50 мг в сутки на динамику клинических показателей, данные УЗИ, результаты оперативного лечения у 30 женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки.

Результаты. Использование антигестагенного препарата с целью предоперационной подготовки привело к уменьшению частоты болевого синдрома, нарушений функции тазовых органов, диспареунии у большинства больных. Наличие аменореи у 90% женщин способствовало нормализации уровня гемоглобина. Положительная динамика размеров лейоматозных узлов и матки позволили уменьшить время оперативного вмешательства и объем интраоперационной кровопотери.

Заключение. Использование антигестагенных препаратов, в частности мифепристона (Гинестрил), с целью предоперационной подготовки позволяет получить максимально положительный результат органосохраняющего лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: лейомиома матки, репродуктивный возраст, предоперационная подготовка, мифепристон, Гинестрил.

The objective: was to evaluate the possibility of using mifepristone (Gynestril) as a hormonal preparation for conservative myomectomy.

Patients and methods. The effect of a three-month course of mifepristone (Gynestril) at a dose of 50 mg per day on the dynamics of clinical indicators, ultrasound, the results of surgical treatment in 30 women of reproductive age with uterine leiomyoma was studied.

Results. The use of an antigestagenic drug for preoperative preparation led to a decrease in the incidence of pain syndrome, dysfunction of the pelvic organs in most patients. The presence of amenorrhea in 90% of women contributed to the normalization of hemoglobin. The positive dynamics of the mioma nodes sizes and the uterus made it possible to reduce the time of operative intervention and the volume of intraoperative blood loss.

Conclusion. The use of antigestagen preparations, in particular mifepristone (Gynestril), for the purpose of preoperative preparation, allows obtaining the most positive result of organ-preserving treatment of uterine myoma in reproductive age women.

Key words: leiomyoma of the uterus, reproductive age, preoperative preparation, mifepristone, Gynestril.

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-47-41

Чубей Галина Валериевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61

Флаксемберг Майя Аркадьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; гинекологическое отделение Хмельницкой областной больницы, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1; тел.: (0382) 65-76-81

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гриценко Я.В. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Я.В. Гриценко, О.Д. Константинова, С.В. Черкасов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2012. – № 3. – 23 с.
2. Корнацкая А.Г. Сучасні підходи до комплексного лікування лейомиоми матки в поєднанні з аденomioзом у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією / А.Г. Корнацкая, І.Б. Вовк, Л.І. Іванюта, Г.В. Чубей // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здоров'я. Труды Крымского государственного университета им. С.И. Георгиевского. – 2009. – Т. 145, Ч. III. – С. 43–45.
3. Озолиня Л.А. Возможности гормональной терапии в лечении миомы матки / Л.А. Озолиня, О.Ю. Игнатченко, И.А. Лапина, И.А. Дергачева // «Вестник РГМУ». – 2009. – № 4. – С. 20–23.
4. Буянова С.Н. Тактика ведения пациенток с миомой матки от раннего репродуктивного до постменопаузального возраста / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян, Е.Н. Шейна // РМЖ. – 2015. – № 1. – С. 3–5.
5. Гиперпластический синдром репродуктивной системы у женщин в перименопаузе: тактика консервативной терапии и реабилитации / М.А. Звычайный, А.В. Воронцова, А.Л. Чилова, И.В. Федотовских // Гинекология. ? 2014. – № 1. – С. 44–48.
6. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Longterm treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate / Donnez J., Vazquez F., Tomaszewski J. [et al.] // Fertil Steril, 2014. – Vol. 101 (6). – P. 1565–1573.
7. Mifepristone for uterine fibroids / M. Tristan, L.J. Orozco, A. Steed [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Issue 8. CD007687.

Статья поступила в редакцию 24.05.17