ОБЗОР
REVIEW

СЪВРЕМЕННА ФАРМАКОТЕРАПИЯ НА УТЕРИННИ ЛЕЙОМИОМИ

***Весела Карамишева*[1,2]**
[1]Втора гинекологична клиника, СБАЛАГ „Майчин дом“
[2]Катедра по акушерство и гинекология, МУ-София

CURRENT PHARMACOTHERAPY OF UTERINE LEIOMYOMAS

***Vesela Karamisheva*[1,2]**
[1]Second Gynecologic Clinic, SBALAG "Maichin dom"
[2]Department of Obstetrics and gynecology, MU-Sofia

РЕЗЮМЕ
Утеринните лейомиоми са най-честите доброкачествени тумори при жени. Най-честите симптоми включват абнормно маточно кървене, дисменорея, тазова болка и инфертилитет. Между 25 и 50% от пациентките с лейомиоми подлежат на хирургично лечение – хистеректомия или миомектомия. В последните години се търсят все повече начини за фармакологично повлияване на туморите. Класическите лекарства за контрол на миомите са прогестини и комбинирани орални контрацептиви. Значим напредък в терапията на маточните лейомиоми е използването на агонисти и антагонисти на гонадотропин освобождаващия хормон, както и на селективните модулатори на прогестероновите рецептори. За всички тях съществуват множество проучвания, доказващи ефективността им. Настоящият обзор обединява информация за всички терапии, които се използват в момента за контрол на заболяването.

Ключови думи: *фармакотерапия, утеринни лейомиоми*

ABSTRACT
Uterine leiomyomas are the most common benign tumors in women. The main symptoms include abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, pelvic pain and infertility. Between 25 and 50% of patients with leiomyomas undergo surgical treatment - hysterectomy or myomectomy. In recent years, more ways for pharmacologic treatment of these tumors are being sought. The classic drugs to control fibroids are progestins and combined estrogen-progestin drugs. Significant advances in the treatment of uterine leiomyomas have been the use of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists, as well as selective progesterone receptor modulators. There are many studies proving their effectiveness. This review brings together information on all therapies currently used to control the disease.

Keywords: *pharmacotherapy, uterine leiomyomas*

Въведение

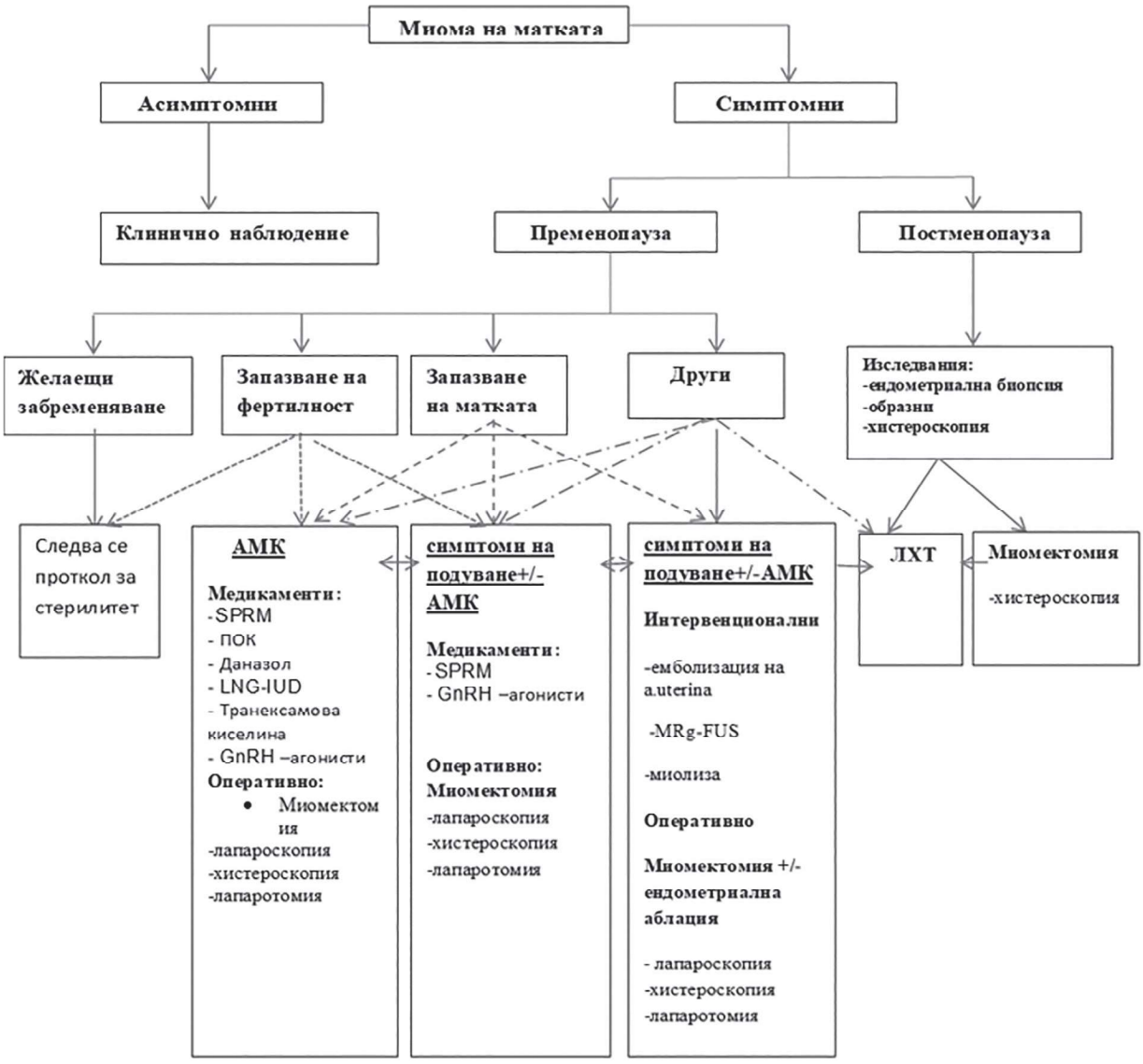
Утеринните лейомиоми са най-честите доброкачествени тумори при жени. Честотата им до 50-годишна възраст достига 70% при жени от европеидната раса и 80% при жени от афро-американски произход (1). Причината за появата им все още не е напълно изяснена (2). Смята се, че процесът започва от една клетка на миометриума, която се отклонява от нормалните сигнални пътища на развитие (3). Като цяло, етиологията на тези тумори е комплексна и включва генетични, хормонални и биологични фактори. Лейомиомите са естроген-зависими тумори, които експресират определени рецептори за естроген и прогестерон, различни от тези на клетките на нормалния миометриум (4). Най-честите симптоми включват абнормни маточни кръвотечения, дисменорея, болка, несвързана с менструация, инфертилитет и др (5).

Поради високата им честота в женската патология, лейомиомите са били обект на множество опити за лечение през годините (6). Някои от тях се отдалечават от традиционната медицина и липсват научни доказателства за ефективността им (6, 7). Освен това, миомите са водеща причина на хистеректомия, което спомага това да е третата най-честа хирургична интервенция в световен мащаб (8). Тази опция е неприемлива за жени, които все още не са изпълнили репродуктивните си планове. Освен това, премахването на матката има сериозно психологическо отражение върху оперираните. Към момента има голям брой лекарствени препарати, които осигуряват запазване на фертилитета и избягване на инвазивните процедури, а същевременно осигуряват ефикасност и имат минимални странични ефекти (9).

Цел

Целта на този обзор е да обобщи информацията за фармакологично лечение на лейомиоми от раз-

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ



Фиг. 1. Алгоритъм за лечение на утеринни лейомиоми (източник: Българското дружество по Акушерство и гинекология)

лични източници, като се включат както класическите лекарства, така и новите. Крайната цел е да се открият доказателства за тяхната ефективност в повлияването на симптомите на миомите.

Методология

Беше направено обстойно търсене в базите данни PubMed, Scopus и Google Scholar по ключови думи „leiomyoma“, „uterine fibroids”, „pharmacologic“ и „treatment“. В обзора се включва и алгоритъмът за лечение, предложен от Българското дружество по Акушерство и гинекология (Фигура 1).

Нехормонално лечение

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

НСПВС се използват от години за повлияване на дисменорея и абнормно маточно кървене. Те блокират ензима циклооксигеназа и спират продукцията на простагладини. Ефективността им по отношение на контрола на кървенето е по-добра от плацебо, но е по-малка в сравнение с други препарати (10). Рандомизирано контролирано проучване показва 36% намаляване на абнормното утеринно кръвотечение, но няма значимо повлияване при кръвотеченията, дължащи се на миоми (11).

Транексамова киселина

Транексамовата киселина предотвратява фибриновата деградация като компетативно блокира лизин-свързващите места в плазминогена. Ефикастността й за лечение на лейомиома-асоциирано кървене е спорна (12). Важно е да се каже, че използването й повишава риска от некроза и инфаркт на лейомиомата, което би довело до болка и потенциално инфектиране на мястото (13). Американската агенция по храните и лекарствата е одобрила използването на транексамова киселина за лечение на утеринно кървене, свързано с овулаторни нарушения, но не и поради лейомиома (14).

Хормонално лечение

Комбинирани орални контрацептиви (КОК)

До неотдавна се смяташе, че КОК са рисков фактор за развитие на утеринни фиброиди. Днес анализите отричат това твърдение и сочат 17% намаляване в случаите на миоми при жените на дългосрочна терапия (15). КОК могат да действат в две направления – да предотвратят появата на миоми и да повлияят вече съществуващи такива (16). И за двете твърдения има доста противоречиви данни (17-19).

За момента може да се каже, че краткосрочният прием на КОК се препоръчва при тежко кръвотечение, причинено от миоми, тъй като те потискат ендометриалната пролиферация. Въпреки това, те нямат ефект върху намаляване на размера и обема на миомите (13, 20). Фактът, че много нови лекарства превъзхождат КОК по отношение на лечението на лейомиоми на матката, не бива да е причина за отричането им като възможност за лечение. Те са лесно достъпни, имат ниска цена и се приемат през устата, което ги прави удобни за използване от пациентките (21).

Прогестини

Прогестините имат инхибиторен ефект върху пролиферацията на ендометриума и поради това отдавна се използват за лечение на перименопаузалнни кръвотечения и кръвотечения, свързани с ендометриална хиперплазия (9). Проучванията върху използването им в случаи на утеринни лейомиоми са противоречиви – някои показват свиване на тумора при лечение, а други – уголемяване (22-24).

Влиянието на прогестините върху миомите има две страни – те стимулират растежа им чрез повишаване на експресията на EGF и Bcl-2, а го инхибират чрез потискане на инсулиноподбния растежен фактор (25). Този двойствен ефект може да доведе до хистопатологични промени, подобни на лейомиосаркома или други малигнени тумори на гладката мускулатура (9).

Ароматазни инхибитори

Те потискат активността на ензима ароматаза, който е отговорен за превръщането на андрогените в естрогени. Клетките на утеринните лейомиоми секретират естрогени под влиянието на ароматаза и това е причината за използването на тези препарати за лечението им (26). Няколко проучвания посочват добър отговор към лечение с ароматазни инхибитори (27,28). Рандомизирано проучване, сравняващо ефективността на ароматазния инхибитор летрозол с агониста на гонадотропин освобождаващия хормон (GnRH-a) трипторелин, показва намаляване на обема на туморите в еднаква степен при лечение с двата препарата (29). В групата на използвалите летрозол са регистрирани по-малко странични ефекти и са избегнати първоначалните проблеми, свързани с лечение с GnRH-a.

Аналози на гонадотропин освобождаващия хормон (GnRH-a)

Гонадотропин освобождаващият хормон стимулира отделянето на фоликулостимулиращия и лутеинизиращия хормон от хипофизата, които от своя страна стимулират продукцията на полови хормони

от яйчника. Терапиите, контролиращи отделянето на гонадотропни хормони, са ключови в лечението на хормон-зависими заболявания, каквито са лейомиомите на матката.

GnRH-а предизвикват състояние на хипоестрогенизъм, характерно за менопаузата, което води до бързо намаляване на обема на лейомиомите (14). Въпреки добрия им ефект върху туморите, те са свързани и с редица нежелани реакции - промени в настроението, вагинална сухота, промяна в липидния профил, депресия, топли вълни, урогенитална атрофия и загуба на костна плътност (30,31). Всички положителни и негативни ефекти на GnRH-а са обратими и продължават докато тече лечението (21,32).

Обзор на 26 рандомизирани контролирани проучвания доказват ефективността на GnRH-а върху туморите преди хистеректомия или миомектомия (33). Отбелязва се подобряване на нивото на хемоглобин и обема на миомите. Освен това, приложени предоперативно, те намаляват продължителността на операцията, кръвозагубата и нуждата от кръвопреливане.

Голямо проучване, свързано с редуциране на размерите на лейомиоми при терапия с GnRH-а, сравнява ефективността на лепролид ацетат и плацебо (34). Регистрирано е 36% намаляване на размера на миомите след 12-седмично лечение и 45% намаляване при 24-седмично лечение с 3,75мг лепролид ацетат. 24-седмици след прекъсването на лечението лейомиомите възвръщат първоначалния си размер.

Поради значимите странични ефекти, до които води дългосрочната употреба на GnRH-а, Американската асоциации по акушерство и гинекология препоръчва употребата на лепролид ацетат да се ограничи до жените със симтоми, на които предстои операция в рамките на шест месеца (30,35). При нужда от по-дълго лечение, се препоръчва намаляване на дозата и включване на допълнителна хормонална терапия за предотвратяване на нежеланите реакции.

Антагонисти на гонадотропин освобождаващия хормон (GnRH-антагонисти)

GnRH-антагонистите не се използват рутинно в лечението на утеринни лейомиоми (26). Основно предимство, което имат пред GnRH-а е липсата на flare-up ефект и по-бързото повлияване на миомите. Рандомизирано проучване с две рамена – плацебо и цетрореликс, показва значимо намаляване на туморите при пациентките, лекувани с GnRH-антагониста в продължение на четири седмици (36). Липсват проучвания относно дългосрочния прием на GnRH-антагонисти. Един от проблемите при тяхната употреба е приложението им само като инжекционен разтвор и нуждата от приложение на всеки 1 до 4 дни, поради липсата на депо форми (14).

Селективни модулатори на прогестеронови-те рецептори (СМПР)

СМПР са структурно сходни с антипрогестина мифепристон, но могат да действат както като агонисти, така и като антагонисти. Тези лекарствени препарати са обещаваща терапия за контрол и лечение на утеринни лейомиоми и множество проучвания са провеждани за доказване на тяхната ефективност.

Рандомизирано проучване сред 129 жени показва добър контрол на абнормно маточно кръвотечение след 12-седмично лечение с асоприснил в доза 5-25мг (37). Също така се отбелязва намаляване на обема на туморите с 36% и минимални нежелани реакции.

Друг СМПР улипристал в дози 5 и 10 мг е сравнен с ефективността на GnRH-а лепролид (37). След три месеца е установено подобрение в маточното кръвотечение с 90% в групата с 5 мг улипристал, 98% в групата с 10мг улипристал и 89% в групата, лекувана с лепролид. Намаляването на обема на тумора е било съответно 36%, 42% и 53%.

СМПР имат висок потенциал да бъдат използвани за лечение на маточни лейомиоми. Пред да бъдат официално вписани в алгоритъма на лечение на тези тумори трябва да се събере още информация относно дългосрочния им ефект върху маточните структури (26).

Дискусия

Високата честота на утеринните лейомиоми показва, че тяхното лечение трябва да бъде прецизно, добре контролирано и индивидуализирано спрямо особеностите на пациентките. Лекуващите специалисти трябва да познават възможностите на различните медикаментозни терапии, техните особености и не на последно място страничните им ефекти. Винаги трябва да се вземат предвид проявените симптоми, възрастта на жените и тяхното желание за репродукция. Важно е да се определени дали пациентката ще бъде лекувана само фармакологично или е необходимо редуциране на тумора за бъдеща хирургична интервенция. Няма консенсус относно зависимостта на размера и скоростта на тумора и нуждата от оперативна намеса. Затова решението за типа на лечението и евентуалната му промяна с течение на времето се взима от лекуващия лекар за всеки индивидуален случай.

Заключение

Фармакологичната терапия на утеринните лейомиоми дава възможност за подобряване на симптоматиката и запазване на възможностите за репродукция. Съществуват различни препарати, които се използват в практиката или са все още в етап на клинично проучване. Към момента най-добър ефект за намаляване размерите на тумора и купиране на симптомите показват GnRH-a и СМПР. Кое лекарство ще бъде използвано обаче зависи от избора на лекаря, чиято задача е да прецени каква е целта на лечението, каква би била ефективността му и дали има нужда от оперативна намеса.

Литература

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. American journal of obstetrics and gynecology. 2003;188(1):100-7.
2. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2008;22(4):571-88.
3. Barjon K, Mikhail LN. Uterine Leiomyomata. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
4. Benassayag C, Leroy MJ, Rigourd V, Robert B, Honoré JC, Mignot TM, et al. Estrogen receptors (ERalpha/ERbeta) in normal and pathological growth of the human myometrium: pregnancy and leiomyoma. The American journal of physiology. 1999;276(6):E1112-8.
5. Spasova V, Karamisheva V, Nachev A, Koleva L, Todorov Y, Toncheva D. Clinical case - giant uterine leiomyoma, mimicking an ovarian cancer. Redki bolesti i lekarstva siraci. 2019;10(4):5-7.
6. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. Hormone research. 1989;32 Suppl 1:125-33.
7. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:157-78.
8. El-Balat A, DeWilde RL, Schmeil I, Tahmasbi-Rad M, Bogdanyova S, Fathi A, et al. Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. Biomed Res Int. 2018;2018:4593875-.
9. Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR. Current medical treatment of uterine fibroids. Obstetrics & gynecology science. 2018;61(2):192-201.
10. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(1):Cd000400.
11. Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. Obstetrics and gynecology. 1986;68(1):10-2.
12. Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2012;91(5):529-37.
13. Ip PP, Lam KW, Cheung CL, Yeung MC, Pun TC, Chan QK, et al. Tranexamic acid-associated necrosis and intralesional thrombosis of uterine leiomyomas: a clinicopathologic study of 147 cases emphasizing the importance of drug-induced necrosis and early infarcts in leiomyomas. The American journal of surgical pathology. 2007;31(8):1215-24.
14. Lewis TD, Malik M, Britten J, San Pablo AM, Catherino WH. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. Biomed Res Int. 2018;2018:2414609.
15. Qin J, Yang T, Kong F, Zhou Q. Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: a meta-analysis based on cohort and case-control studies. Archives of gynecology and obstetrics. 2013;288(1):139-48.
16. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:157-78.
17. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. British medical journal (Clinical research ed). 1986;293(6543):359-62.
18. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR, 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. American journal of public health. 1996;86(6):858-62.
19. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. Reproductive biomedicine online. 2002;5 Suppl 1:1-7.
20. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2012;165(2):156-64.
21. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Obstetrics and gynecology. 2008;112(2 Pt 1):387-400.
22. Harrison-Woolrych M, Robinson R. Fibroid growth in response to high-dose progestogen. Fertility and sterility. 1995;64(1):191-2.
23. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. 2004;24(7):798-800.
24. Hoffman BL, Williams JW. Williams gynecology: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2012.
25. Xu Q, Ohara N, Liu J, Amano M, Sitruk-Ware R, Yoshida S, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. Molecular human reproduction. 2008;14(3):181-91.
26. Moroni R, Vieira C, Ferriani R, Candido-Dos-Reis F, Brito L. Pharmacological treatment of uterine fibroids. Annals of medical and health sciences research. 2014;4(Suppl 3):S185-92.

27. Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Inoue M. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. Fertility and sterility. 2003;79(3):628-31.
28. Hilário SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. Fertility and sterility. 2009;91(1):240-3.
29. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. Fertility and sterility. 2010;93(1):192-8.
30. ACOG Practice Bulletin No. 96: Alternatives to Hysterectomy in the Management of Leiomyomas. Obstetrics & Gynecology. 2008;112(2 Part 1):387-400.
31. Spasova V, Karamisheva V, Staneva R, Hadjidekova S, Antonova O, Koleva L, Tonchev D. Endometriosis – review of current therapeutic appraches for disease control. Annual for Hospital Pharmacy. 2019;5(1):27-37.
32. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Non-surgical management of leiomyoma: impact on fertility. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2004;16(3):239-43.
33. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. The Cochrane database of systematic reviews. 2001(2):Cd000547.
34. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. Obstetrics and gynecology. 1991;77(5):720-5.
35. ACoP B-G. ACOG practice bulletin. No. 73: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Obstetrics and gynecology. 2006;107(6):1453-72.
36. Engel JB, Audebert A, Frydman R, Zivny J, Diedrich K. Presurgical short term treatment of uterine fibroids with different doses of cetrorelix acetate: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2007;134(2):225-32.
37. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. Fertility and sterility. 2007;87(6):1399-412.

Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р Весела Карамишева, дм
Медицински университет – София
Медицински факултет
Катедра по акушерство и гинекология
ул. "Св. Георги Софийски" № 1
гр. София 1431
e-mail: vkaramisheva@abv.bg
Тел.: 088 841 8076

ORCID: 0000-0003-0073-3303