Гормональная терапия у женщин с миомой матки в пери- и постменопаузе: безопасно ли это? (Обзор литературы)

Я.З. Зайдиева, д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Hormone therapy in menopausal women with fibroids: is it safe? (Literature review)

Ya.Z. Zaydieva

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является эффективным методом лечения женщин в пери- и постменопаузе, хотя есть данные, что длительное использование гормональной терапии связано с значительным повышением риска рака молочной железы, тромбозом и инсульта. Данные обзора литературы, которые оценивают эффект МГТ на размер и объем бессимптомных миом матки у женщин в пери- и постменопаузе, противоречивы. Некоторые исследования связывают увеличение размеров ранее существующих и формирование новых миом с более высокими дозами прогестогенов в комбинированной (эстроген + прогестоген) терапии. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена, обладающие тканеспецифическими эстрогенными агонистическими и антагонистическими эффектами, такие как ралоксифен, имеют благоприятный клинический профиль и могут быть вариантом лечения женщин с бессимптомными миомами матки.

Ключевые слова: миомы матки, гормональная терапия, менопауза, селективные модуляторы рецепторов эстрогена.

Summary

Hormone therapy is an effective treatment option for menopausal women, although prolonged use of hormone therapy is associated with a slightly increased risk of breast cancer, thromboembolism, and stroke. A literature search for studies evaluating the effects of hormone therapy in menopausal women with asymptomatic fibroids demonstrated variable effects of hormone therapy on the volume and size of the fibroids. Some studies have demonstrated an increase in size of pre-existing asymptomatic fibroids and formation of new fibroids with higher doses of progestogen in combination therapy. Selective estrogen receptor modulators having tissue-specific estrogen agonistic and antagonistic actions such as raloxifene have a favorable clinical profile and may be better alternatives in women with asymptomatic fibroids.

Key words: fibroids, hormone therapy, menopause, selective estrogen receptor modulators.

Менопауза — нормальное физиологическое явление, важный переходный этап в жизни женщин. Было подсчитано, что к 2030 году 1,2 миллиарда женщин во всем мире достигнут менопаузы [1]. Спонтанная менопауза наступает в среднем в 51 год, но может начаться и в возрасте от 40 до 58 лет [2]. Менопаузальный переход дает возможность женщинам и их врачам обсуждать вопросы здоровья и существующие методы лечения, а также ставить цели для продуктивных и здоровых лет после менопаузы. Снижение уровня эстрогенов с возрастом приводит к таким симптомам менопаузы, как вазомоторные (ВМС) и менопаузальные мочеполовые расстройства (ММР), к изменению состояния кожи и волос, прибавке веса, бессоннице, депрессии, потере минеральной плотности костей. ВМС беспокоят в основном во время менопаузального перехода 30–60% женщин и сохраняются в ранней постменопаузе. ММР беспокоят

примерно 60% женщин из числа тех, никогда не получавших гормональную терапию [3]. Поскольку наиболее неприятные симптомы, как считается, связаны со снижением уровня эстрогенов, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) — эффективный вариант лечения, хотя длительная гормональная терапия связана с небольшим повышением риска рака молочной железы, тромбозом и инсульта [4, 5]. К счастью, одним из немногих преимуществ менопаузы является регрессия размеров миомы матки и ее симптомов у женщин в постменопаузе. Однако из-за возможной стимуляции роста миом эстрогеном и прогестогеном вопрос о применении МГТ у женщин в пери- и постменопаузе с бессимптомными миомами остается открытым [5].

Миомы матки и менопаузальная гормональная терапия

В данной статье представлен обзор литературы на тему влияния

менопаузальной гормональной терапии и новых селективных модуляторов рецепторов эстрогена (СМРЭ) у женщин в пери- и постменопаузе с бессимптомными миомами матки.

Эстроген-прогестагенная терапия

Предметом обсуждения является применение МГТ у женщин с миомой матки, так как исследований о влиянии МГТ на миомы матки у женщин в пери- и постменопаузе недостаточно и большинство из них противоречивы. С. Н. Yang и соавт. [14] опубликовали результаты проспективного сравнительного клинического исследования, в котором изучалось влияние 3-летнего применения МГТ на рост миомы матки у 37 женщин в постменопаузе. Методом случайной выборки все участницы получали непрерывный комбинированный режим МГТ: 0,625 мг конъюгированных эквин эстрогенов (КЭЭ) и 5 мг медроксипрогестина.

прогестерона ацетата (МПА). Группу контроля составили 35 женщин в постменопаузе с миомой матки, которые не получали МГТ. Объем узлов измерялся аппаратом ультразвуковой диагностики (УЗИ) с использованием трансвагинального датчика исходно, а затем ежегодно в течение 3 лет. Клинически значимый рост миомы был определен как увеличение объема более чем на 25 % по сравнению с исходным уровнем. Результаты: объем миомы значительно увеличился после 1 года как в группе принимавших препараты МГТ, так и в группе контроля. Это увеличение продолжалось в течение второго года на фоне МГТ, но не в группе контроля. Тем не менее объемы узлов уменьшились на третьем году до исходных значений в группе контроля. Хотя объем миомы значительно увеличился на третьем году лечения МГТ в сравнении с исходными значениями, различий в объеме миомы со вторым годом не выявлено. В конце третьего года лечения у 1 из 34 и у 3 из 34 женщин объем миомы увеличился более чем на 25 % по сравнению с исходным уровнем у больных в группе контроля и на фоне МГТ соответственно. Авторы считают, что МГТ статистически достоверно не увеличивает объем миомы матки.

В проспективном исследовании Colacurci N. *et al.* [13] был изучен эффект непрерывной гормональной терапии трансдермальным пластырем, содержащим 17 β -эстрадиол 0,05 мг в сутки + номегестерола ацетат 5,00 мг в сутки, на размеры миомы и индекс пульсации (ИП) маточных артерий. ИП является переменной, измеряемой при доплеровском исследовании артерий матки, которая отражает сопротивление кровотоку. Обнаружение высокого значения ИП отражает повышенную устойчивость к потоку в маточных артериях. Оценка маточных артерий миоматозной матки свидетельствует о низком показателе ИП и низком удельном сопротивлении из-за повышенной перфузии [15]. Шестьдесят женщин были рандомизированы в три группы: в группу А вошли 20 женщин, у которых не было миомы

матки, в группе В были 20 женщин с одним бессимптомным узлом миомы менее 3 см, а в группу С попали 20 женщин с одним бессимптомным узлом миомы более 3 см. Из-за повышенного риска кровотечения в исследование были включены только пациентки с интерстициальным и субсерозным расположением узлов миомы. Средний объем миомы рассчитывался исходно, а УЗИ проводилось каждые три месяца в течение года. ИП маточных артерий были получены с помощью доплеровского анализа, и учитывался самый низкий показатель.

После года гормональной терапии 6 из 8 растущих миом были обнаружены у женщин с миомами с изначальным размером более 3 см, хотя увеличение среднего объема миомы (средний объем $24,14 \pm 20,02$ см³, увеличилось до $28,81 \pm 30,02$ см³) не было значительным. Исходный ИП маточных артерий у женщин без миом (группа А) был значительно выше, чем в группах В (миомы менее 3 см) и С (миомы более 3 см). Группы В и С были далее разделены на подгруппы В1, В2, С1 и С2 на основании роста миомы в процессе гормонотерапии. Миомы матки в группах В1 и С1 не менялись, тогда как миомы в группах В2 и С2 увеличивались в объеме в процессе гормональной терапии. Исходный уровень ИП в В1 и С1 был выше, чем в В2 и С2. После гормональной терапии ИП в группе С2 (растущие миомы) был значительно ниже, чем ИП в С1 (большие миомы без признаков роста). Таким образом, очень низкий показатель сопротивления в маточных артериях у женщин с миомой матки, по-видимому, указывает на повышенный риск роста узла на фоне гормональной терапии. Таким образом, ИП маточных артерий может служить в качестве инструмента скрининга для того, чтобы определять, какие миоматозные узлы имеют повышенный риск роста миом на фоне комбинированной (эстроген + прогестин) МГТ. Это исследование классифицировало субъектов исследования на основании исходного размера миом, что привело к выявлению тенденции

к росту миом размером более 3 см у этих больных. Это единственное исследование, в котором ИП маточных артерий рассматривают как инструмент скрининга для выявления миом матки с риском роста при МГТ. Однако для подтверждения или расширения результатов необходимы больший размер выборки и последующее наблюдение в течение более длительного периода времени.

Роль прогестинов

Роль прогестерона (прогестинов) в развитии миомы матки была освещена в исследовании Palomba S. и др. Тридцать женщин в постменопаузе с миомой матки были включены в исследование и получали лечение микронизированным эстрадиолом 2 мг в сутки. Затем эти женщины были рандомизированы в две группы, одна получала медроксипрогестерона ацетат (МПА) в дозах 2,5 мг, другая — 5 мг в день в циклическом режиме в течение 14 дней. Размеры миомы измеряли исходно и после года лечения. После года лечения у женщин, получавших более высокие дозы МПА (5 мг в сутки), наблюдались значительные изменения среднего размера миомы матки по сравнению с исходными значениями (увеличение с $169,7 \pm 85,1$ до $201,0 \pm 93,8$ мм). У женщин, получавших 2,5 мг МПА, статистически значимого увеличения среднего размера миом матки не наблюдалось [16]. Сила этого исследования включала использование различных доз МПА, увеличение размеров миом при более высоких дозах прогестогена и подчеркнуло основную роль прогестинов в росте миомы. К сожалению, в отсутствие более крупной выборки эффект более высокой дозы МПА на размер миомы остается неопределенным.

Влияние более высоких доз прогестогена на миомы изучалось F. Polatti и др. Для участия в проспективном рандомизированном исследовании, которое длилось в течение 2 лет, были отобраны 240 женщин в постменопаузе. Среди этих женщин у 160, по данным УЗИ, не было миомы, и у 80 женщин при УЗИ были обнаружены ми-

омы матки от 2 до 4 см. Женщины с миомами и без них были рандомизированы в две разные лечебные группы. Женщины в группе А без признаков миомы, по данным УЗИ, получали перорально циклическую комбинацию 2 мг эстрадиола и 1 мг ципротерона ацетата в течение 21 дня. В группе В женщины, у которых не было миомы, получали в циклическом режиме препарат, состоящий из трансдермального эстрадиола 50 мг в день в течение 21 дня и МПА 10 мг перорально с 10-го по 21-й день. Женщины в группах С и Д имели ранее существовавшие миомы и их лечили с помощью тех же схем гормональной терапии. Всем женщинам проводили трансвагинальное УЗИ исходно, через 12 и 24 месяца для определения объема миомы и толщины эндометрия. У участниц группы А, не имевших миом и получавших циклический препарат (эстрадиол плюс ципротерон), по прошествии 2 лет исследования не отмечено появление миом, в то время как у женщин без миом, получавших трансдермальный эстрадиол плюс пероральный МПА (группа В), после 12 месяцев наблюдения было отмечено четыре случая развития миом средним размером до $25,4 \pm 1,2$ см³, по данным УЗИ. У женщин с миомами, которые получали перорально эстрадиол + ципротерона ацетат (группа С) было отмечено незначительное увеличение размеров миом после 12 месяцев с $18,60 \pm 1,40$ до $19,20 \pm 1,16$ см³ и на 4,8% после 24 месяцев. У женщин с существовавшими ранее миомами матки, которые получали трансдермальный эстрадиол + пероральный МПА (группа Д), был отмечен значительный рост размеров миом на 23,3 и 25,5% (с 19,3 до 23,8 и 24,2 см³) после 12 и 24 месяцев соответственно. Это исследование свидетельствует о негативном действии комбинированной гормональной терапии с повышенной дозировкой прогестина на рост миом [17]. Силу этого исследования обеспечивает большая выборка и рандомизация на четыре подгруппы, позволяющие изучить не только рост ранее существовавших миом, но также заре-

гистрировать формирование новых образований. К сожалению, длительное наблюдение не проводилось. Основным ограничением исследования является использование различных эстрогенных компонентов в двух терапевтических группах, что, возможно, также сыграло определенную роль в различиях характера роста миом в разных группах.

Считается, что размер миомы матки, число рецепторов к эстрогену, дозы эстрогенов, а также пути введения препарата следует учитывать при назначении МГТ. В крупных исследованиях обсуждаются последствия влияния трансдермального эстрогена на рост миомы матки [13, 17]. По данным некоторых из них, размер миомы матки не увеличивается при использовании трансдермального пластыря, содержащего 17 β-эстрадиол. С другой стороны, существуют данные, доказывающие, что размеры миомы матки чаще имеют тенденцию к росту на фоне трансдермального эстрогена в сравнении с группой женщин, принимающих эстроген перорально [23]. Однако в этих исследованиях пока не доказано, что увеличение размера миомы матки обусловлено чрезмерной секрецией эстрогена или прогестогена, поскольку в различных протоколах исследования изучалось влияние перорального или трансдермального непрерывного комбинированного режима МГТ (прогестоген в комбинации с эстрогеном). Sener A. B. и соавт. утверждают, что увеличение размера миомы матки вызвано различными дозами прогестогена (5,0 мг МПА против 2,5 мг), а не различными путями введения эстрогена, так как уровень эстрогенов в крови в обеих группах был одинаковым [43].

Тиболон

Тиболон, хотя и не получил одобрения Управления по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) в Соединенных Штатах, является часто назначаемым лекарством во многих развитых странах для лечения симптомов менопаузы. Он является селективным

регулятором активности эстрогенной ткани, структурно похожим на производные 19-нортестостерона. Тиболон после превращения в печени в активные метаболиты (3α-ОН tibolone, 3β-ОН tibolone, Δ4-изомер) проявляет слабую эстрогенную, прогестогенную и андрогенную активность и тканеспецифические эффекты. Эстрогенные метаболиты действуют на кости, поддерживая минеральную плотность костной ткани, и вместе с метаболитами андрогенов снимают ВМР и улучшают сексуальную функцию. Прогестогенный Δ4-изомер тиболона связывается в матке только с рецепторами прогестерона, оказывая антипролиферативный эффект, предотвращает стимуляцию эндометрия, что приводит к уменьшению числа мажущих и нерегулярных кровотечений [18, 19]. Тем не менее тиболон, по-видимому, увеличивает риск рецидива у больных раком молочной железы [20].

В исследовании Gregoriou O. и др. 40 женщин с естественной менопаузой и по меньшей мере одной бессимптомной миомой диаметром менее 20 мм были рандомизированы на две группы по 20 женщин в каждой. Женщины в группе А получали тиболон 2,5 мг в день в течение года, тогда как женщины в группе В не получали никакой терапии. Ультразвуковое исследование для измерения объема отдельных опухолей проводилось до и после лечения. Средний объем миомы в группе А составлял 102,6 см³ в начале лечения, а после лечения тиболоном в течение года средний объем составил 98,2 см³, что свидетельствует о статистически незначимом уменьшении среднего объема миом ($p > 0,05$). У трех женщин группы, получавших тиболон, наблюдалось небольшое увеличение объема миомы, в то время как у других трех — уменьшение объема миомы на 15–20%. В группе В (плацебо) средний объем миомы показал сходные незначительные изменения в объеме миомы ($p > 0,05$). Три из 20 женщин группы А сообщили о нерегулярных мажущих кровотечениях, но ни одна из них не прекратила участие в исследовании [21]. Это было одно

из исследований, подтверждающих влияние тиболона на объем миомы и их рост при применении у женщин в менопаузе, хотя больший размер выборки и более длительный период наблюдения был бы полезен для определения безопасности применения тиболона.

Тиболон против эстроген-прогестиновой терапии

В исследовании de Aloysio D. и др. 50 женщин в постменопаузе с 1–4 подслизистыми или внутримышечными бессимптомными миомами были рандомизированы в две группы. Женщины в группе А получали тиболон 2,5 мг в сутки, а женщины в группе В получали конъюгированный лошадиный эстроген 0,625 мг в день + МПА 5 мг в сутки в течение 12 циклов. Всем женщинам проводили УЗИ и биопсию эндометрия в начале исследования и через 12 месяцев. Одна женщина прекратила исследование в группе тиболона, две — в группе комбинированной гормональной терапии. Это исследование показало, что применение тиболона у женщин в постменопаузе с бессимптомными миомами приводило к меньшему количеству эпизодов нерегулярных кровотечений, в том числе мажущих (22,6 и 2,4 % всех циклов соответственно) по сравнению с комбинированным режимом (эстроген + прогестин) (29,7 и 4,7 % циклов соответственно) наравне со статистически незначимыми изменениями размеров миом и толщины эндометрия [22] ($p > 0,05$). Это исследование было первым, где напрямую сравнивали тиболон с лечением эстрогенами и прогестагенами в непрерывном режиме, однако больший размер выборки мог бы продемонстрировать изменения в размерах миоматозных узлов.

В исследовании Fedele L. и др. 38 женщин в постменопаузе с миомой матки, которые получали медикаментозное лечение до менопаузы, были рандомизированы в две группы. В одной группе женщинам назначали трансдермальную систему, высвобождающую эстрадиол 50 мг в день непрерывно в сочетании с перораль-

ным приемом МПА 10 мг в день, во второй группе — перорально тиболон 2,5 мг в день. Средний объем матки, средний размер миом, наибольший размер миом и толщину эндометрия измеряли изначально, через 6 и 12 месяцев. Было обнаружено, что в группе эстрадиола плюс МПА наблюдалось бессимптомное, но статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение объема матки, размера миомы и их количества в первые 6 месяцев, но позже 6 месяцев была отмечена тенденция к стабилизации. В группе принимавших тиболон такой рост не наблюдался [23]. Это исследование, сравнивающее тиболон с трансдермальной гормональной системой, продемонстрировало значительное увеличение размера и объема миом в группе женщин, лечение которым проводилось трансдермальным эстрадиолом и пероральным МПА; возможно, более длительный период наблюдения выявил бы долгосрочные эффекты МПА на рост миомы.

В исследовании Simsek T. и др. [24] принимали участие 56 женщин в постменопаузе с миомой матки. Десять женщин были исключены из исследования из-за потери наблюдения либо по причине прекращения лечения. Размер миомы измеряли исходно при трансвагинальном УЗИ, измерения повторяли через 6 месяцев. В группе тиболона средний размер миомы вырос с 18,6 до 20,1 см³. В группе трансдермальной гормональной терапии средний размер миомы увеличился с 23,1 до 27,2 см³. В 60 случаях миом (32 — из группы получавших тиболон, и 28 — гормональную терапию трансдермально) в группе принимавших гормональную терапию из 28 у 6 (21,4 %) больных миомы увеличились в размере; в группе получавших тиболон увеличение в размере миом отмечено у 4 из 32 (12,5 %). Хотя чаще миомы увеличивались в размерах в группе трансдермальной гормональной терапии, эти изменения были статистически незначимыми. В этом исследовании три женщины в группе получавших тиболон и две в группе трансдермальной гормональной терапии сообщили о нерегулярных

кровотечениях. По данным биопсии эндометрия патологии не было обнаружено у четырех женщин, в то время как у одной женщины в группе тиболона выявлен полип [24]. Это было исследование с самой большой выборкой, в котором изучали тиболон, однако более длительный период наблюдения мог бы оказаться полезным. Таким образом, исследования, изучающие эффекты тиболона, показали, что использование этих препаратов не вызывает значительного увеличения размеров бессимптомных миом и может даже уменьшить размер миом у пациенток в постменопаузе, в то время как лечение препаратами, содержащими эстроген и прогестаген, могут вызывать рост миомы (см. табл.).

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена

СМРЭ — класс соединений, которые обладают тканеспецифической и направленной эстрогенной агонистической или антагонистической активностью, которая определяется их взаимодействием с рецепторами эстрогенов — рецепторами эстрогена альфа (РЭ-α) или бета (РЭ-β) [25]. Исследования показали, что благодаря лучшей переносимости в отношении некоторых симптомов менопаузы эти препараты реже прекращают принимать, чем, например, гормональную терапию [26, 27]. Исследований, которые специально изучали влияние СМРЭ на миому у женщин в менопаузе, немного, однако было сообщено о нескольких испытаниях на людях и животных.

Тамоксифен

Тамоксифен — это СМРЭ первого поколения, разработанный в 1970 году, проявляющий антагонистическую активность в отношении эстрогена в молочной железе, что делает его основой для лечения и профилактики рака молочной железы. Тамоксифен также оказывает сильную агонистическую активность в костях, что дает ему дополнительное преимущество в поддержании минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе. Однако из-за того, что

Таблица

Обзор исследований, посвященных изучению влияния менопаузальной гормональной терапии на миому матки у женщин в перименопаузе и постменопаузе

Исследование	Описание	Комбинация гормонов	Прием, мес.	Заключение
Colacurci <i>et al.</i> ¹³	N = 60 женщин в менопаузе, рандомизированных в группу А = нет миомы, группа В = миома <3 см, группа С = миома > 3 см	Непрерывный трансдермальный 17-бета-эстрадиол 0,05 мг в день + номегестрола ацетат 5 мг последовательно	12	Нет статистически значимого увеличения объема между группами, хотя увеличение размера миомы отмечено в группе С. Индекс низкого сопротивления в маточных артериях женщин с миомой может указывать на риск роста миомы с МГТ
Palomba <i>et al.</i> ¹⁶	N = 30 женщин в менопаузе	N = 14 микронизированный эстрадиол 2 мг в день МПА 2,5 мг в сутки для 14 дней N = 13 микронизированный эстрадиол 2 мг в день + МПА 5 мг в сутки в течение 14 дней	12	Статистически значимое увеличение размера миомы по сравнению с исходным уровнем отмечено в группе, получавшей МПА 5 мг в сутки, хотя статистически значимая разница не отмечалась между двумя группами 12 месяцев
Polatti <i>et al.</i> ¹⁷	N = 240 женщин: группы А и В — 160 женщин без миомы; группы С и D — 80 женщин с миомой	Группа А и С: пероральный эстрадиол валерат 2 мг + ципротерона ацетат 1 мг в течение 21 дня; группы В и D: эстрадиол 50 мг трансдермально в течение 21 дня + пероральный МПА 10 мг с 10-го по 21-й день	24	Группы В и D, леченные высокими дозами МПА 10 мг в сутки, показали рост новой миомы и значительное увеличение объема ранее существовавших миом от исходного
Gregoriou <i>et al.</i> ²¹	N = 40 женщин в менопаузе, рандомизированных на две группы (А и В)	Группа А: тиболон 2,5 мг в сутки; группа В: нет терапии	12	Никакой статистически значимой разницы не отмечено между двумя группами в течение 12 месяцев
De Aloysio <i>et al.</i> ²²	N = 50 женщин в менопаузе с одной-четырьмя бессимптомными миомами, рандомизированные на две группы (А и В)	Группа А (n = 24): тиболон 2,5 мг в сутки; группа В (n = 23): КЛЭ 0,625 + МПА 5 мг в сутки	12	Нет существенной разницы в размере миом через 12 месяцев между двумя группами. Частота нерегулярных мажущих выделений и кровотечений больше в группе В (P < 0,02)
Fedele <i>et al.</i> ²³	N = 38 женщин в менопаузе с одной или несколькими бессимптомными миомами, по меньшей мере одна более 3 см	Группа А (n = 20): трансдермальный непрерывный эстрадиол 50 мг в день + пероральный МПА 10 мг в сутки в течение 12 дней; группа В (n = 18): тиболон 2,5 мг в сутки	12	Никакой статистически значимой разницы между двумя группами через 12 месяцев, хотя в группе А отмечено значительное увеличение размера, объема и числа миом по сравнению с исходным
Simsek <i>et al.</i> ²⁴	N = 56 женщин в менопаузе	N = 24 — тиболон 2,5 мг в день, N = 22 — трансдермальный эстрадиол 0,05 мг 4 недели + трансдермальный норэтистерона ацетат 0,25 мг на 2 недели	6	Хотя увеличение размера миомы часто встречалось в трансдермальной группе, нет статистически значимой разницы между двумя группами

Примечание: КЛЭ — конъюгированный лошадиный эстроген; МПА — медроксипрогестерона ацетат.

он обладает выраженным агонистическим действием на эндометрий, повышается вероятность гиперплазии эндометрия и риск развития карциномы эндометрия при длительном применении (более 5 лет), и этот препарат в настоящее время не используется исключительно для лечения симптомов менопаузы [25, 28]. Это агонистическое и антагонистическое действие тамоксифена в разных тканях, вероятно, связано с дифференциальным вовлечением корегуляторов с целевыми промоторами гена РЭ [29]. Тамоксифен из-за его антиэстрогенных эффектов также вызывает беспокойные побочные эффекты в виде приливов и повышенного риска тромбоза

глубоких вен, эмболии легочной артерии и тромбоза сетчатки [30]. Существует несколько доклинических исследований, изучающих влияние тамоксифена на клетки миомы, которые обнаружили ингибирующий эффект тамоксифена на размер и объем миомы [31, 32]. Тем не менее в других отчетах и исследованиях на людях сообщалось о росте новых миом и увеличении размера ранее существовавших миом при использовании тамоксифена [33–35]. Таким образом, влияние тамоксифена на миомы матки неубедительно, необходимы более крупные исследования для определения безопасности использования тамоксифена у женщин с миомами в менопаузе.

Ралоксифен

Ралоксифен — СМРЭ второго поколения с антагонистической активностью в отношении эстрогена в молочной железе и агонистической активностью, подобной тамоксифену. В отличие от тамоксифена, ралоксифен оказывает нейтральный эффект на эндометрий у людей. Ралоксифен одобрен для использования в профилактике менопаузального остеопороза, и исследования показали, что этот препарат поддерживает минеральную плотность костей у женщин в менопаузе [36, 37]. Он также снижает частоту переломов позвонков у этих женщин, но не показал статистически значимого снижения частоты переломов других костей скелета [25].

Из-за его антиэстрогенного эффекта в молочной железе ралоксифен снижает частоту инвазивного рака молочной железы, хотя его эффект не превосходит эффекта тамоксифена. Использование ралоксифена связано с небольшим увеличением числа случаев ММР, судорог ног, а в редких случаях — с повышенным риском тромбоза глубоких вен [28]. Ралоксифен продемонстрировал сильное ингибирующее действие на клеточном уровне в узлах миомы как в эксперименте, так и в исследованиях на животных [32, 38]. Несколько исследований на людях также подтвердили эффективность ралоксифена в уменьшении размера и объема миомы у женщин как в перименопаузе, так и в постменопаузе [39, 40], и, таким образом, это делает его безопасной альтернативой у женщин с миомами матки в перименопаузе и постменопаузе.

Обсуждение

Миомы матки являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями репродуктивного тракта у женщин. Миомы матки имеют рецепторы к эстрогенам и прогестерону, что делает их восприимчивыми к колебаниям уровня гормонов, высокая экспозиция этих гормонов приводит к увеличению объема и размера миом. Аналогичным образом из-за этой зависимости от гормонов миомы обычно уменьшаются в размерах и становятся бессимптомными у большинства, но не у всех женщин в менопаузе. Таким образом, использование менопаузальной гормональной терапии, назначаемой по другим показаниям, ставит под угрозу пациентов с миомой матки. Несмотря на то что есть исследования, изучающие влияние гормонального лечения женщин с бессимптомными миомами в период перименопаузы и постменопаузы, большинство из них — небольшие исследования с ограниченным периодом наблюдения.

Многочисленные исследования, изучающие эффекты воздействия МГТ на миому матки, обнаружили [14, 41, 43] следующее.

- Различные гормональные лечебные средства у женщин в перименопаузе и постменопаузе с бессимптом-

ными миомами матки демонстрируют переменные эффекты в отношении объема и размера миомы матки.

- Некоторые исследования, где изучали комбинированную гормональную терапию, содержащую эстрогены и прогестины, продемонстрировали увеличение размера прежде существовавших миом и повышение частоты формирования новых узлов, особенно это было связано с более высокими дозами МПА (5 мг в день). Поэтому следует принимать во внимание, что по мере возможности следует использовать наименьшую дозировку эстрогена и прогестина.
- Корреляция между сопротивлением потока в маточной артерии и темпом роста миомы матки у женщин, получающих МГТ, показала, что низкий показатель сопротивления в маточных артериях у женщин с миомой матки может указывать на повышенный риск роста при применении МГТ. Поэтому у женщин с бессимптомными миомами матки в дальнейших исследованиях ИП маточных артерий может использоваться в качестве метода скрининга для выявления повышенного риска роста миомы матки на фоне менопаузальной гормональной терапии.
- Использование тиболона для облегчения симптомов постменопаузы обычно связано с меньшим количеством эпизодов нерегулярных мажущих кровотечений и значительных изменений объема или размера миомы по сравнению с непрерывным комбинированным режимом (эстроген + прогестин). Тем не менее FDA не одобрило тиболон для лечения симптомов менопаузы в США.
- На основании существующих данных, ралоксифен — СМРЭ с нейтральным эффектом в отношении эндометрия — продемонстрировал последовательное ингибирующее действие на клетки узлов миомы как у животных, так и в исследованиях у женщин. Поэтому ралоксифен, по-видимо-

му, относительно безопасен для женщин с бессимптомными миомами в перименопаузе и постменопаузе, у которых имеется высокий риск остеопороза или рака молочной железы.

Заключение

Представленные в обзоре литературных источников результаты влияния МГТ у женщин в перименопаузе и постменопаузе на размер и объем миомы матки противоречивы. Некоторые исследования связывают увеличение размеров ранее существующих миом и формирование новых с более высокими дозами прогестогенов в комбинированной терапии. Низкий индекс сопротивления в маточных артериях у женщин с бессимптомными миомами связан с повышенным риском роста миомы матки, что позволяет предложить измерение индекса пульсации маточных артерий в качестве метода скрининга перед началом гормональной терапии у женщин с миомами в перименопаузе и постменопаузе. Есть данные, что ралоксифен имеет некоторые преимущества перед МГТ и может быть лучшим вариантом лечения женщин с бессимптомными миомами матки.

Следует отметить, что женщины имеют широкий выбор вариантов лечения менопаузальных симптомов. Тем не менее для женщин с миомами матки в анамнезе, особенно у тех, у кого они были симптомными в период менопаузального перехода и перименопаузы, следует позаботиться о выборе подходящего режима лечения. Женщины с миомами матки, получающие МГТ, также имеют преимущества в связи с более частым наблюдением врачом в целях своевременного выявления побочных симптомов. Похоже, что для этих женщин идеальным выбором для лечения являются препараты, которые обладают минимальной агонистической активностью в отношении эндометрия. При назначении гормонального лечения также нужно учитывать, что применение препаратов с более высокой дозой МПА может быть вредным и по возможности от этого следует отказаться.

Согласно EMAS position statement (2014) МГТ не противопоказана при наличии бессимптомной миомы матки. Данные по этому вопросу малочисленны, однако практически во всех не установлено достоверного увеличения объема миоматозных узлов на фоне непрерывного комбинированного режима МГТ. При субмукозном росте миомы матки МГТ увеличивает риск аномальных маточных кровотечений [42].

Обзор подготовлен в рамках некоммерческого исследования. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

- World Health Technical Report Series. Research on the Menopause. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
- Menopause: A primer for the perimenopausal. North American Menopause Society. Available at: www.menopause.org/for-women/menopauseflashes/menopause-symptoms-and-treatments/menopause-101-a-primer-for-the-perimenopausal. Accessed February 10, 2018.
- Santoro N. Perimenopause: from research to practice. J Womens Health (Larchmt) 2016; 25: 332–339.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. The Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. JAMA 2013; 310: 1353–1368.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2017; 24: 728–753.
- Manta L, Suciu N, Toader O, Purcra R, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. J Med Life 2016; 9: 39–45.
- Moravsek MB, Bulun SE. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. Curr Opin Obstet Gynecol 2015; 27: 276–283.
- Plewka D, Marczyński J, Morek M, Bogunia E, Plewka A. Receptors of hypothalamic-pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. Biomed Res Int 2014; 2014: 521313.
- Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. Arch Toxicol 2012; 86: 1491–1504.
- Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, et al. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 545–551.
- Sui Y-X, Sun C, Lv S-L, et al. Perineal leiomyoma in a postmenopausal woman: a case report. Oncol Lett 2016; 12: 2045–2047.
- Tsai YM. A postmenopausal woman with sciatica from broad ligament leiomyoma: a case report. J Med Case Rep 2016; 10: 304.
- Colacurci N, De Franciscis P, Cobellis L, Nazaro G, De Placido G. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. Maturitas 2000; 35: 167–173.
- Yang C. H., J. N. Lee, S. C. Hsu, C. H. Kuo, E. M. Tsai. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women — a 3-year study. // Maturitas, 2002, Vol. 43, Issue 1, P. 35–39.
- Idowu BM, Ibitoye BO, Adetiloye VA. Uterine artery Doppler velocimetry of uterine leiomyomas in Nigerian women. Rev Bras Ginecol Obstet 2017; 39: 464–470.
- Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 102: 199–201.
- Polatti F, Viazzi F, Colleoni R, Nappi RE. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. Maturitas 2000; 37: 27–32.
- Huang KE, Baber R; Asia Pacific Tibolone Consensus Group. Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. Climacteric 2010; 13: 317–327.
- Garefalakis M, Hickey M. Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: a review of the clinical evidence. Clin Interv Aging 2008; 3: 1–8.
- Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. Breast Cancer Res 2012; 14: R13.
- Gregoriou O, Vitoratos N, Papadakis C, Konidaris S, Costomenos D, Chrysikopoulos A. Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas. Maturitas 1997; 27: 187–191.
- De Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, Salgarallo M, Ventura V. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. Maturitas 1998; 29: 261–264.
- Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanonato G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 88: 91–94.
- Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period: tibolone versus transdermal hormonal replacement system. Maturitas 2002; 42: 243–246.
- An K-C. Selective estrogen receptor modulators. Asian Spine J 2016; 10: 787–791.
- Del Pup L. Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20: 3934–3944.
- Johnson K, Hauck F. Conjugated estrogens/bazedoxifene (Duavee) for menopausal symptoms. Am Fam Physician 2016; 93: 307–314.
- Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. Curr Clin Pharmacol 2013; 8: 135–155.
- Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (review). Oncol Lett 2015; 9: 1495–1501.
- Kataria PSC, Kendre PP, Patel AA, Bohra MZ, Tahiliani N. Tamoxifen induced pancreatitis: an unusual complication of commonly used drug. J Clin Diagn Res 2017; 11: XD05–XD06.
- Howe SR, Pass HI, Ethier SP, Matthews WJ, Walker C. Presence of an insulin-like growth factor I autocrine loop predicts uterine fibroid responsiveness to tamoxifen. Cancer Res 1996; 56: 4049–4055.
- Fuchs-Young R, Howe S, Hale L, Miles R, Walker C. Inhibition of estrogen-stimulated growth of uterine leiomyomas by selective estrogen receptor modulators. Mol Carcinog 1996; 17: 151–159.
- Schwartz LB, Rutkowski N, Horan C, Nachtigall LE, Snyder J, Goldstein SR. Use of transvaginal ultrasonography to monitor the effects of tamoxifen on uterine leiomyoma size and ovarian cyst formation. J Ultrasound Med 1998; 17: 699–703.
- Kang J, Baxi L, Heller D. Tamoxifen-induced growth of leiomyomas. A case report. J Reprod Med 1996; 41: 119–120.
- Kimya Y, Cengiz C, Tolunay S. Endometrial polyps, cystic glandular hyperplasia and atypical leiomyoma associated with tamoxifen therapy. Int J Gynaecol Obstet 1994; 46: 69–70.
- Um MJ, Cho EA, Jung H. Combination therapy of raloxifene and alendronate for treatment of osteoporosis in elderly women. J Menopausal Med 2017; 23: 56–62.
- Faverani LP, Polo TOB, Ramalho-Ferreira G, et al. Raloxifene but not alendronate can compensate the impaired osseointegration in osteoporotic rats. Clin Oral Investig 2018; 22: 255–265.
- Porter KB, Tsibris JCM, Porter GW, et al. Tampa, Florida, and Indianapolis, Indiana—effects of raloxifene in a guinea pig model for leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 1283–1287.
- Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of raloxifene on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Fertil Steril 2005; 84: 154–161.
- Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. Fertil Steril 2004; 81: 132–136.
- Srinivasan V., Martens M. G. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2018, Vol. 25, No. 8, pp. 1–9 by The North American Menopause Society.
- EMAS position statement: Management of uterine fibroids. Pérez-López F.R., Ornat L., Ceausu I., Depypere H., Tamer Erel C., Lambrinoudaki I., Schenck-Gustafsson K., Simoncini T., Tremolieres F., Rees M. // Maturitas.— 2014.— Vol. 79.— Issue 1.— P. 106–116.
- Sener A. B., Seckin N. C., Ozmen S., Gökmen O., Doğu N., Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. Fertil Steril. 2006; 65: 354–357.

Для цитирования. Зайдиева Я. З. Гормональная терапия у женщин с миомой матки в пери- и постменопаузе: безопасно ли это? (Обзор литературы) // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 38–44.