

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy



Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy w składzie:

prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Warszawa

prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski (Lublin)

prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski – Lublin

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński – Łódź,

na posiedzeniu dokonał przeglądu dostępnej literatury przedmiotu dotyczącej farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy, koncentrując się głównie na wynikach badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadą *Evidence Based Medicine*.

Przeгляд Menopauzalny 2012; 2: 73–80

Standardem terapii mięśniaków macicy nadal pozostaje leczenie operacyjne. Od kilku dekad, wraz z rozwojem wiedzy na temat etiopatogenezy mięśniaków macicy, trwają badania nad farmakologicznymi sposobami leczenia tych guzów. Pomimo tak długo trwających poszukiwań idealnego leku do zachowawczej terapii mięśniaków, preparat taki nadal nie został opracowany. Idealny lek stosowany do tego celu powinien spełniać szereg kryteriów, spośród których najważniejsze to: całkowite wyeliminowanie objawów mięśniaka, szczególnie krwotoków macicznych, zmniejszanie objętości guza, niski koszt terapii, długotrwały efekt i dobra tolerancja leczenia. Poniższe opracowanie przedstawia obecny stan wiedzy na temat ewentualnej przydatności klinicznej farmakoterapii mięśniaków macicy przy użyciu różnych leków dostępnych w Polsce.

Leki niemające zarejestrowanych wskazań do leczenia mięśniaków

W terapii farmakologicznej mięśniaków używane są liczne leki z różnych grup. Wiele z tych preparatów nie ma zarejestrowanych wskazań do leczenia mięśniaków. Poniżej scharakteryzowano leki z tej grupy.

Selektywne modulatory receptora estrogenowego

Pomimo przeprowadzenia zarówno badań klinicznych, jak i eksperymentalnych w hodowli *in vitro* wpływ selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulator* – SERM) na komórki mięśniaków gładkokomórkowych jest kontrowersyjny.

Taixiang i wsp. przeprowadzili analizę 3 badań z randomizacją kontrolowanych za pomocą placebo, oceniają-

cych zastosowanie SERM u pacjentek w wieku 18–45 lat z rozpoznanymi mięśniakami macicy, w których uczestniczyło ogółem 215 pacjentek. Zauważono tendencję do redukcji wielkości guzów, jednak nie wykazano istotności statystycznej tego efektu. Przedstawione wyniki w opinii autorów nie upoważniają do rekomendowania stosowania SERM u pacjentek z mięśniakami macicy.

Liu i wsp. w doświadczałnej pracy porównującej wpływ raloksyfenu w dużym i małym stężeniu na proliferację i apoptozę komórek mięśniaka gładkokomórkowego w hodowli pozaustrojowej wnioskuje, że związek ten w małych stężeniach może zmniejszać wzrost tych komórek, w dużych zaś odwrotnie – wpływać pobudzająco na ich wzrost.

Li i wsp. poddali analizie występowanie łagodnych schorzeń narządu rodowego u 163 pacjentek leczonych z powodu raka piersi. Okres obserwacji wynosił 12–96 miesięcy. Wśród pacjentek przyjmujących tamoksyfen mięśniaki rozpoznano u 17,6% kobiet, natomiast w grupie niestosującej SERM odsetek ten wynosił 32,7 – różnica ta była istotna statystycznie. Autorzy ci sugerują, iż tamoksyfen może być uznany za lek zmniejszający częstość występowania mięśniaków macicy u pacjentek przewlekłe nim leczonych.

Runowicz i wsp. porównali z kolei efekty stosowania tamoksyfenu w porównaniu z raloksyfenem u pacjentek po menopauzie leczonych z powodu raka piersi. Średni okres obserwacji wynosił 81 miesięcy. Poddano analizie przypadki występowania nowotworów macicy, przerostu endometrium, mięśniaków, torbieli jajników oraz polipów endometrium w tej grupie pacjentek. Autorzy ci wykazali mniejszą częstość występowania mięśniaków gładkokomórkowych u kobiet przyjmujących raloksyfen (RR – 0,55).

Baytur i wsp. przedstawili wyniki porównania wpływu stosowania raloksyfenu oraz syntetycznego analo-

gu gonadoliberyny – gosereliny w przygotowaniu do leczenia operacyjnego mięśniaków macicy. Badaniem objęto 32 pacjentki, które losowo przydzielono do dwóch równych grup. W jednej z nich podawano goserelinę w dawce 3,6 mg s.c./miesiąc, drugiej raloksyfen w dawce 60 mg p.o./dobę przez 3 miesiące poprzedzające leczenie operacyjne. Ocenie poddano zmiany objętości mięśniaków macicy oceniane w badaniu ultrasonograficznym. W obu grupach uzyskano zmniejszenie objętości mięśniaków, a różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne. Autorzy ci wnioskuje, iż raloksyfen wykazuje podobną skuteczność co goserelina w zmniejszeniu objętości mięśniaków macicy.

Wewnątrzmaciczny system uwalniania lewonorgestrelu

Nie przeprowadzono żadnych badań z randomizacją dotyczących stosowania lewonorgestrelu uwalnianego z wkładki wprowadzonej do jamy macicy w leczeniu kobiet z mięśniakami tego narządu. Większość dostępnych badań obserwacyjnych wskazuje na korzystny wpływ stosowania wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej lewonorgestrel (*levonorgestrel-releasing intrauterine device* – LNG-IUD) u pacjentek z mięśniakami macicy i towarzyszącymi im obfitymi krwawieniami z macicy, polegający na znamiennej redukcji utraty krwi miesięczkowej. Dla potrzeb tych badań utrata krwi miesięczkowej była oceniana na podstawie punktowej skali obrazowej oceny utraty krwi (*pictorial blood loss assessment chart score* – PBAC) lub bezpośredniego (metodą hematyny zasadowej) pomiaru utraty krwi miesięczkowej (*menstrual blood loss* – MBL).

W 2012 r. Kriplani i wsp. opublikowali wyniki badania oceniającego skuteczność LNG-IUD u pacjentek z mięśniakami macicy i obfitymi oraz przedłużającymi się miesięczkami. Zastosowana wkładka powodowała znamienne statystycznie redukcję utraty krwi miesięczkowej (zmniejszenie PBAC o 87% oraz MBL o 92–99% w ciągu 3–48 miesięcy obserwacji). W badaniu z randomizacją z 2011 r. Sayed i wsp. porównali skuteczność LNG-IUD i niskodawkowej złożonej antykoncepcji doustnej (*combined oral contraceptive* – COC) u pacjentek z *menorrhagia* w związku z mięśniakami macicy. Po 12 miesiącach obserwacji stwierdzono, że LNG-IUD zmniejsza objętość krwi miesięczkowej o 91%, podczas gdy w grupie COC tylko o 25%. Wskaźnik nieskuteczności leczenia wynosił 21% w grupie LNG-IUD oraz 38% w grupie COC. Podobne wyniki uzyskali w prospektywnym badaniu Murat i wsp., którzy oprócz zmniejszenia PBAC, zaobserwowali znamienne zwiększenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu, ferrytyny i żelaza. W 2005 r. opublikowano badanie wskazujące na zmniejszenie utraty krwi o ok. 90% oraz poprawę wartości hemoglobiny o ok. 3 g/dl w efekcie stosowania LNG-IUD u pacjentek z *menorrhagia* i typem II mięśniaków podśluzówkowych wg klasyfi-

kacji *European Society of Hysteroscopy*. Grigorieva i wsp. w grupie 67 pacjentek z mięśniakami macicy stwierdzili po 12 miesiącach stosowania LNG-IUD 6-krotne zmniejszenie utraty krwi. Odsetek pacjentek bez krwawień miesięczkowych wynosił w tym badaniu 10% po 3 miesiącach, 20% po 6 miesiącach i 40% po 12 miesiącach terapii LNG-IUD. Autorzy ci wykazali także w tej grupie znamienne zwiększenie stężenia hemoglobiny oraz ferrytyny w surowicy. Zwiększenie stężenia hemoglobiny obserwowano już po 3 miesiącach terapii i sukcesywnie wzrastało ono podczas okresu obserwacji. Jednocześnie w grupie 19 pacjentek z anemią podczas włączenia do badania po 3 miesiącach terapii stężenie hemoglobiny poniżej 12,0 g/dl stwierdzono tylko u 7 pacjentek, po 6 miesiącach u 2, a po 12 miesiącach tylko u 1 pacjentki. Podobny korzystny efekt dotyczył stężenia ferrytyny w surowicy. Spośród 20 pacjentek z niedoborami żelaza i małym stężeniem ferrytyny na początku badania po 12 miesiącach anemię stwierdzono tylko u 3 pacjentek. Istotne jest, że w celu leczenia anemii żadna pacjentka nie stosowała preparatów żelaza lub innych leków w czasie badania.

W badaniu Magalhães i wsp. porównującym skuteczność LNG-IUD u pacjentek z krwotocznymi miesięczkami w następstwie mięśniaków macicy odsetek kobiet z *amenorrhoea* wynosił 53,4%.

Mercurio i wsp. w badaniu obejmującym 19 pacjentek z mięśniakami macicy oceniali skuteczność LNG-IUD w leczeniu nawracających obfitych krwawień miesięczkowych. W efekcie zastosowania LNG-IUD zaobserwowano stopniowe zmniejszenie obfitych krwawień miesięczkowych (po 12 miesiącach stwierdzono zmniejszenie PBAC o 69% w porównaniu z wartościami wyjściowymi). Pomimo statystycznie istotnej redukcji wartości punktowej PBAC po kolejnych 12 miesiącach aż u 14 pacjentek obserwowano przetrwałe obfite krwawienia miesięczkowe definiowane jako wartość punktowa PBAC 100 lub powyżej. Jednocześnie po 9 i 12 miesiącach obserwacji stwierdzono znamienne obniżenie stężenia hemoglobiny, pomimo doustnej substytucji żelaza. Według tych badaczy skuteczność LNG-IUD w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych występujących w związku z mięśniakami macicy jest ograniczona.

Nieliczne opublikowane dotychczas doniesienia dotyczą wpływu LNG-IUD na wielkość i wzrost mięśniaków, a ich wyniki są niejednoznaczne. W badaniach opublikowanych w latach 2007 i 2012 dotyczących pacjentek stosujących LNG-IUD z powodu objawowych mięśniaków macicy nie stwierdzono po kilkuletniej obserwacji znamiennej redukcji objętości mięśniaków. Również inni autorzy nie odnotowali istotnych zmian objętości macicy w czasie stosowania LNG-IUD. Odmiennie wyniki uzyskali Grigorieva i wsp., stwierdzając po 12 miesiącach stosowania LNG-IUD w grupie 61 pacjentek z mięśniakami macicy znamienne statystycznie redukcję średniej wielkości macicy oraz zmniejszenie

całkowitej objętości mięśniaków o ok. 33%. Porównując skuteczność LNG-IUD i wkładki wewnątrzmacicznej TCu 380AG, stwierdzono, że u kobiet, u których zastosowano wkładkę uwalniającą lewonorgestrel, wskaźnik wzrostu mięśniaków był niższy i rzadziej konieczne było przeprowadzanie operacji po 5 latach terapii.

Według Maruo i wsp. wewnątrzmaciczne stosowanie lewonorgestrelu nie zawsze prowadzi do zmniejszenia objętości mięśniaków, a wręcz może powodować proliferację komórek mięśniaka – indywidualna odpowiedź na takie leczenie może zależeć od miejscowych auto- i parakrynych czynników wzrostu w otoczeniu danego mięśniaka. Teoria ta może przynajmniej częściowo wyjaśnić zróżnicowany międzyosobniczo wpływ progestagenów na wzrost mięśniaków.

Pomimo tego, że LNG-IUD ma rejestrację do leczenia jedynie idiopatycznych przypadków nadmiernych krwawień macicznych, wg najnowszych zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use* z 2010 r. nie ma przeciwwskazań do stosowania wkładki wewnątrzmacicznej u kobiet z mięśniakami macicy, które nie powodują zmiany kształtu jamy macicy. Z kolei obecność mięśniaków macicy zniekształcających jamę macicy jest przeciwwskazaniem do stosowania LNG-IUD. Grigorieva i wsp. uważają, że stosowanie LNG-IUD jest skuteczne zarówno antykoncepcyjnie, jak i w leczeniu nieprawidłowych krwawień u pacjentek z mięśniakami macicy, jeśli całkowita wielkość macicy nie przekracza 12 tygodni ciąży.

W badaniu pilotażowym zaobserwowano, że podawanie pacjentkom z mięśniakami macicy octanu medoksyprogesteronu w formie *dépôt* przez 6 miesięcy (150 mg/miesiąc) skutkuje redukcją obfitych krwawień z macicy o 30–70%, jakkolwiek po odstawieniu leku krwotoki maciczne nawracają. Ponadto brakuje badań z randomizacją potwierdzających skuteczność MPA w leczeniu mięśniaków macicy.

Doustna antykoncepcja hormonalna

Nie przeprowadzono badań z randomizacją dotyczących stosowania dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej (DTA) w leczeniu mięśniaków macicy. Dostępne dane pochodzą z kilku dużych badań kohortowych, nie dostarczając wiarygodnych dowodów na skuteczność DTA w leczeniu mięśniaków. Niestety, błędy metodologiczne dotyczące zarówno doboru kobiet, jak i rozpoznawania mięśniaków ograniczają przydatność tych wyników. Brak dowodów na to, aby niskodawkowa DTA powodowała wzrost mięśniaków i w związku z tym mięśniaki macicy nie są przeciwwskazaniem do zastosowania DTA.

Kwas traneksamowy

Kwas traneksamowy (*tranexamic acid* – TA) jest syntetycznym aminokwasem o właściwościach antyfi-

brynolitycznych. Łącząc się z plazminogenem, odwracalnie blokuje miejsca wiązania lizyny i w konsekwencji osłabia fibrynolityczne działanie plazminy. Kwas traneksamowy, bezpośrednio hamując osoczowe oraz pośrednio tkankowe aktywatory plazminogenu, blokuje konwersję plazminogenu w plazminę, w konsekwencji stabilizuje skrzep i zmniejsza krwawienie. Od ponad 40 lat TA znajduje zastosowanie w ginekologii, a wytyczne NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) rekomendują jego stosowanie w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych. Uważa się, że zastosowanie TA redukuje utratę krwi miesięczkowej od 34 do 59%. Kwas traneksamowy jest polecany głównie u pacjentek z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi, które deklarują ciężę w krótkiej perspektywie czasowej, u których leczenie hormonalne jest przeciwwskazane lub nieakceptowane. W literaturze tematu dostępne są nieliczne badania oceniające skuteczność kwasu traneksamowego w leczeniu *menorrhagia* towarzyszącej mięśniakom.

Lakhani i wsp. oceniali skuteczność TA w leczeniu nieprawidłowych krwawień z macicy w grupie kobiet z mięśniakami macicy o średnicy > 2 cm. Nie stwierdzono statystycznie istotnego zmniejszenia objętości krwi traconej podczas miesiączki u pacjentek z mięśniakami macicy w czasie terapii TA. Lukes i wsp. w badaniu z randomizacją z 2010 r. przedstawili odmienne wyniki. Według tych autorów, TA znacząco zmniejsza obfitych krwawień miesięczkowych u kobiet z mięśniakami macicy. U ponad 2/3 badanych kobiet zaobserwowano znaczącą poprawę jakości życia. Ip i wsp. również sugerują, że zastosowanie TA może stanowić jedną z metod leczenia obfitych krwawień związanych z mięśniakami macicy. Według tych autorów TA zmniejsza obfitych krwawień miesięczkowych, a u 15% badanych kobiet obserwowano również martwicę mięśniaków. Odnotowano jednak skutki uboczne terapii, takie jak gorączka czy bóle brzucha.

Nieliczne badania wskazują na skuteczność TA w redukcji krwawienia podczas zabiegu wyluszczenia mięśniaków macicy. Dożylnie podawanie leku istotnie zmniejsza krwawienie podczas zabiegu, skracając jednocześnie czas jego trwania. Wykazano jednak, że nie powoduje to zmniejszenia częstości pooperacyjnych transfuzji krwi. Nie wpływa również znacząco na stężenie hemoglobiny i hematokrytu w okresie pooperacyjnym.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą istotnie zmniejszać obfitych nieprawidłowych krwawień z macicy, brak jednak dowodów na skuteczność leków z tej grupy u pacjentek z mięśniakami macicy. Badania Makarinen i wsp. (2006) i Pekonen i wsp. (2006) nie wykazały korzyści klinicznych u pacjentek z mięśniakami stosujących ibuprofen lub naproksen. Nie stwierdzono także zmian w zakresie wzrostu i objętości mięśniaków.

A zatem o ile NLPZ mogą być przydatne w leczeniu idiopatycznych przypadków *menorrhagia*, o tyle brak dowodów na ich skuteczność w terapii mięśniaków.

Danazol

Danazol wykazuje większe powinowactwo do receptora progesteronowego niż progesteron, z tego też powodu bywał badany w kontekście farmakologicznego leczenia mięśniaków macicy. Wprawdzie nie ma wiarygodnych dowodów w postaci badań klinicznych z randomizacją dotyczących skuteczności danazolu w leczeniu mięśniaków macicy, opublikowano jednak szereg prac o mniejszej sile dowodowości sugerujących istnienie korzyści takiego leczenia w niektórych sytuacjach klinicznych.

Pierwsze doniesienie na temat leczenia mięśniaków macicy z wykorzystaniem danazolu pochodzi z 1983 r. – wykazano w nim istotne zmniejszenie wielkości guzów macicy w 3. miesiącu terapii. Według De Leo i wsp. leczenie dawką 100–400 mg/dobę przez 4–6 miesięcy powoduje redukcję objętości macicy średnio o 30%, a objętości mięśniaka o 37%. Wielkość mięśniaka wzrosła po upływie 3 i 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, ale nie osiągnęła wartości sprzed terapii. Terapia danazolem powodowała również wzrost oporu naczyniowego w obrębie mięśniaków. Podobne obserwacje poczynili Le Marca i wsp., stwierdzając zależność pomiędzy redukcją objętości mięśniaka a wzrostem oporu naczyniowego w tętnicach macicznych, jako efekt leczenia danazolem.

Innym sposobem wykorzystania danazolu w leczeniu mięśniaków macicy jest stosowanie go przed zabiegami histeroskopowego usunięcia guzów podśluzówkowych. W badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby porównywano przydatność danazolu podawanego dopochwowo (400 mg) i doustnie (600 mg) w okresie przedoperacyjnym. Pochwowa droga podawania miała bardziej wyraźny wpływ na endometrium, co skutkowało skróceniem zabiegu i większą jego skutecznością.

Danazol bywał również stosowany jako leczenie uzupełniające po zakończeniu terapii analogami GnRH. Wyniki badania przeprowadzonego na nielicznej grupie 21 kobiet, które po zakończeniu kursu 6 comiesięcznych iniekcji analogów GnRH otrzymały danazol w dawce 100 mg/dobę, wykazało zahamowanie wzrostu objętości macicy po odstawieniu GnRH. Tak więc danazol może być stosowany w celu przedłużenia efektu analogów GnRH bez objawów ubocznych typowych dla analogów gonadoliberyny. Jednak danazol również wykazuje dokuczliwe i źle tolerowane przez pacjentki działania uboczne, takie jak wzrost masy ciała, łojotok, obrzęki stóp i płamienia.

Hormonalna terapia zastępcza

Literatura przedmiotu zawiera nieliczne wyniki badań dotyczące wpływu hormonalnej terapii zastępczej

(HTZ) na rozwój mięśniaków. W jednym z badań z randomizacją, którym objęto kobiety po okresie menopauzy z małymi, bezobjawowymi mięśniakami, porównywano wpływ, jaki na wielkość mięśniaków wywiera podawanie w sposób ciągły przezskórnie estrogenów (50 μg E_2/d) i 5 mg octanu medroksyprogesteronu oraz 0,625 mg estrogenów skoniugowanych z 2,5 mg medroksyprogesteronu w sposób ciągły doustnie. Po roku stwierdzono zmniejszenie wielkości mięśniaków w wyniku leczenia za pomocą plastrów, nie zaobserwowano jednak istotnych zmian po doustnym podawaniu estrogenów. W innych badaniach wykazano odwrotny trend, a mianowicie powiększanie się mięśniaków w trakcie przezskórnej HTZ, szczególnie w pierwszych 2 latach terapii.

W badaniu z randomizacją porównywano wpływ tibolonu i placebo na wzrost mięśniaków u 40 kobiet po okresie menopauzy, niezgłaszających żadnych objawów, z co najmniej 1 mięśniakiem o średnicy przekraczającej 20 mm. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie wielkości mięśniaków po leczeniu tibolonem i placebo. O ile obecność mięśniaków macicy nie jest przeciwwskazaniem do HTZ, terapia ta nie ma racjonalnych podstaw do jej zastosowania w leczeniu tych guzów.

Leki mające zarejestrowane wskazania do leczenia mięśniaków

Zarejestrowane wskazania do farmakoterapii mięśniaków macicy u pacjentek zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego mają jedynie analogi gonadoliberyny oraz octan ulipristalu.

Analogi gonadoliberyny

Analogi gonadoliberyny (GnRH-a) były pierwszymi lekami, które uzyskały rejestrację do terapii farmakologicznej mięśniaków macicy. Mechanizm ich działania polega na wywołaniu stanu przewlekłego hipoestrogenizmu poprzez supresję hormonalnej czynności przysadki i w konsekwencji również jajników. Ponieważ mięśniaki macicy są guzami estrogenozależnymi, mechanizm ten prowadzi do zmniejszenia ich objętości i unaczynienia. W trakcie terapii GnRH-a dochodzi do zwiększenia oporu przepływu krwi w tętnicach macicznych i znacznego spadku przepływu krwi przez naczynia miednicy mniejszej. Ponadto GnRH-a powodują zmniejszenie ekspresji lokalnych czynników wzrostu, takich jak insulinopodobne czynniki wzrostu I i II (*insulin-like growth factors*) – IGF-I i IGF-II, transformacyjny czynnik wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF- β) i nabłonkowy czynnik wzrostu (*epithelial growth factor* – EGF). Analogi GnRH mogą również oddziaływać bezpośrednio na komórki mięśniaków, poprzez receptory dla gonadoliberyny.

Efektom klinicznym trwającej 3–6 miesięcy terapii GnRH-a jest zmniejszenie objętości mięśniaków i macicy o ok. 50%. Ponadto dochodzi do zmniejszenia ob-

jawów uciskowych, zlikwidowania obfitych miesiączek oraz złagodzenia dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej. Niestety, efekty leczenia GnRH-a bardzo szybko ustępują po przerwaniu terapii.

Terapia GnRH-a nie powinna trwać dłużej niż 6 miesięcy, ponieważ długotrwały stan hipostrogenemii prowadzi do gwałtownej demineralizacji kości. Ponadto pojawiają się objawy wypadowe, głównie w postaci uderzeń gorąca i suchości w pochwie, które mogą znacznie pogorszyć jakość życia. Ze względu na istotne objawy niepożądane i brak trwałego efektu leczenia, terapię analogami GnRH stosuje się przede wszystkim jako przygotowanie do operacyjnego usunięcia mięśniaków macicy, szczególnie w przypadkach głębokiej niedokrwistości przedoperacyjnej lub znacznie powiększonej macicy.

Efekty 3–4-miesięcznej przedoperacyjnej terapii GnRH-a oceniono w metaanalizie z bazy Cochrane. U pacjentek otrzymujących przed operacją GnRH-a stwierdzono podwyższenie wartości hemoglobiny i hematokrytu (zarówno przed zabiegiem, jak i po operacji), zmniejszenie objętości mięśniaków i macicy oraz złagodzenie objawów spowodowanych przez mięśniaki. Czas operacji oraz hospitalizacji uległ skróceniu. Utrata krwi w czasie zabiegu była mniejsza. Zabiegi w ocenie operatorów były łatwiejsze technicznie, większy odsetek operacji można było przeprowadzić drogą pochwową lub z cięcia poprzecznego.

W przypadku istnienia przeciwwskazań do operacyjnego usunięcia mięśniaków macicy możliwa jest próba długotrwałej terapii GnRH-a. Celem poprawy tolerancji leczenia GnRH-a dodatkowo podaje się estrogeny i progestageny (tzw. terapia *add-back*). W wyniku takiego postępowania uzyskuje się pewną kontrolę działań niepożądanych przy jednoczesnym utrzymaniu zmniejszenia objętości mięśniaków i macicy.

Octan ulipristalu

Ostatnie lata przyniosły dużo informacji naukowych potwierdzających kluczową rolę, jaką odgrywa progesteron i jego receptory w etiopatogenezie mięśniaków macicy. Wnioski z tych badań zwróciły uwagę klinycystów na stosowanie w leczeniu mięśniaków leków z grupy selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (*selective progesterone receptor modulators* – SPRM). Po wielu latach badań nad różnymi lekami z tej grupy zarejestrowano do stosowania w tym wskazaniu pierwszy lek. W lutym bieżącego roku Komisja Europejska (KE) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu octanu ulipristalu (UPA) w pojedynczej doustnej dawce dobowej 5 mg do stosowania w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy powodujących umiarkowane do znacznie nasilonych objawy kliniczne u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym. Decyzja ta obowiązuje we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej.

Octan ulipristalu jest doustnym, syntetycznym, selektywnym modulatorem receptora progesteronowego, wykazującym działanie tkankowo swoiste i częściowo antagonistyczne dla progesteronu. Jest to pierwszy w swojej klasie SPRM, który jest aktywny po podaniu doustnym. Lek ten w sposób odwracalny blokuje receptory progesteronu w tkankach docelowych, moduluje transkrypcję w sposób tkankowo-swoisty. Na działanie biologiczne UPA składają się następujące kierunki:

- zapobiega pikowi hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone* – LH) i hamuje owulację,
- wykazuje bezpośrednie działanie antyproliferacyjne i proapoptotyczne na komórki mięśniaka,
- brak efektu estrogenowego i androgenowego.

Zaleca się rozpoczynać leczenie w ciągu pierwszego tygodnia cyklu miesiączkowego. Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia trwającego dłużej niż 3 miesiące.

Skuteczność UPA poddano ocenie w dwóch 13-tygodniowych badaniach fazy III z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (PEARL I oraz PEARL II). Do badań tych włączono pacjentki, u których występowały bardzo obfite miesiączki związane z mięśniakami macicy.

Badanie PEARL I było badaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanym za pomocą placebo. Kryterium włączenia pacjentek do badania stanowiła towarzysząca niedokrwistość ($Hb < 10,2$ g/dl). Wszystkie pacjentki otrzymywały doustnie żelazo w dawce 80 mg Fe^{2+} poza badanym lekiem.

Badanie PEARL II to badanie kliniczne fazy III z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i podwójnego pozorowania, porównujące UPA z podawanym pozajelitowo agonistą GnRH (octan leuprolidu w dawce 3,75 mg *i.m.* raz w miesiącu)

W przypadku obu badań utratę krwi miesiączkowej oszacowano za pomocą obrazowego wykresu oceny krwawienia (*pictorial bleeding assessment chart* – PBAC). Wartość PBAC > 100 w ciągu pierwszych 8 dni miesiączki uznawano za nadmierną utratę krwi miesiączkowej. Kluczowe wyniki obu tych badań przedstawiono poniżej:

PEARL I wykazało:

- zahamowanie krwawienia z macicy u 91% kobiet przyjmujących UPA w dawce 5 mg i u 92% pacjentek stosujących UPA w dawce 10 mg oraz u 19% przyjmujących placebo ($p < 0,001$);
- wtórny brak miesiączki, który u większości pacjentek przyjmujących UPA występował w ciągu 10 dni, wystąpił odpowiednio u 73%, 82% i 6%;
- średnie zmiany ogólnej objętości włókniaków wynosiły -21% , -12% i $+3\%$ ($p = 0,002$ dla porównania UPA w dawce 5 mg vs placebo i $p = 0,006$ – UPA w dawce 10 mg vs placebo);
- w porównaniu z placebo obie dawki UPA zmniejszały dolegliwości bólowe (zwłaszcza w bólach umiarkowanych lub silnych), mierzone na podstawie uproszczonego kwestionariusza oceny bólu McGill;

- nie odnotowano znaczących różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3 grupach, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem UPA były bóle głowy i tkliwość piersi, które jednak nie występowały znacząco częściej niż przy podawaniu placebo.

Badanie PEARL II wykazało:

- zahamowanie krwawienia z macicy u 90% pacjentek przyjmujących UPA w dawce 5 mg i u 98% pacjentek przyjmujących UPA w dawce 10 mg oraz u 89% przyjmujących octan leuprolidu;
- statystycznie istotną różnicę w szybkości hamowania nadmiernego krwawienia, które następowało szybciej u pacjentek przyjmujących albo 5 mg UPA, albo 10 mg UPA w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi octan leuprolidu;
- średni czas do wystąpienia wtórnego braku miesiączki wynosił 7 dni u kobiet przyjmujących UPA w dawce 5 mg, 5 dni u przyjmujących UPA w dawce 10 mg i 21 dni u przyjmujących octan leuprolidu;
- każda z terapii powodowała zmniejszenie 3 największych mięśniaków, przy średniej redukcji w 13. tygodniu wynoszącej 36% w grupie otrzymującej UPA w dawce 5 mg, 42% w grupie przyjmującej UPA w dawce 10 mg oraz 53% w grupie przyjmującej octan leuprolidu;
- u pacjentek, u których nie przeprowadzono histerektomii ani miomektomii, UPA wykazywał trwalsze niż octan leuprolidu działanie redukujące objętość mięśniaków w 6-miesięcznym okresie kontrolnym po zakończeniu leczenia;
- 11% kobiet przyjmujących UPA w dawce 5 mg, 10% przyjmujących UPA w dawce 10 mg oraz 40% przyjmujących octan leuprolidu ($p < 0,001$ dla każdej dawki UPA w stosunku do octanu leuprolidu) zgłaszało umiarkowanie do silnie nasilonych uderzenia gorąca;
- nie było istotnych różnic między grupami pacjentek przyjmujących UPA i octan leuprolidu pod względem odsetka pacjentek zgłaszających inne zdarzenia niepożądane lub przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Powyższe badania wykazały, iż UPA wywiera bezpośredni wpływ na endometrium. W przypadku rozpoczęcia leczenia podczas cyklu miesięczkowego przy dawce dobowej wynoszącej 5 mg u większości pacjentek pierwsza miesiączka będzie występowała aż do jej zakończenia, jednak kolejna pojawi się dopiero po zaprzestaniu leczenia. Bardzo ważne z punktu widzenia tolerancji leczenia jest to, stan *amenorrhea* podczas kuracji UPA ma miejsce przy normalnych stężeniach estradiolu. Po zakończeniu leczenia za pomocą UPA cykle menstruacyjne powinny powrócić w ciągu 4 tygodni. Bezpośrednie działanie na endometrium skutkuje wystąpieniem swoistych tkankowo zmian histologicznych, zwanych zmianami endometrium związanymi z modulatorem receptora progesteronowego (*progesterone receptor*

modulator associated endometrial changes – PAEC). Obraz histologiczny charakteryzuje się zwykle obecnością nieaktywnych i słabo proliferujących komórek nabłonka związanych z asymetrią rozrostu zrębu i nabłonka, wywołującą torbielowate rozszerzenie gruczołów. Zmiany takie odnotowano u ok. 60% pacjentek leczonych za pomocą UPA przez 3 miesiące. Zmiany te ustępują po zaprzestaniu leczenia. Nie należy mylić ich z przerostem endometrium. U ok. 5% pacjentek w wieku rozrodczym, u których występowały obfite miesiączki, nastąpił wzrost grubości endometrium powyżej 16 mm. U ok. 10–15% pacjentek leczonych za pomocą UPA endometrium może ulec pogrubieniu > 16 mm, a u ok. 5% > 16 mm podczas trwania leczenia. Po zakończeniu leczenia pogrubienie to ustępuje, a miesiączka powraca.

Zarejestrowanie UPA do stosowania w leczeniu mięśniaków macicy może stanowić przełom w terapii tych częstych guzów. Lekami z wyboru i jednocześnie złotym standardem w tym wskazaniu przestają być GnRH-a, ponieważ na rynek trafia preparat o porównywalnej skuteczności do GnRH-a, a jednocześnie lepiej tolerowany podczas długiego stosowania (stosowanie doustne oraz korzystniejszy profil działań niepożądanych) i dający trwalszy efekt.

Piśmiennictwo

1. Aleem FA, Predanic M. The hemodynamic effect of GnRH agonist therapy on uterine leiomyoma vascularity: a prospective study using transvaginal color Doppler sonography. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 253-8.
2. Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric* 2001; 4: 284-92.
3. Baytur YB, Ozbilgin K, Cilaker S, et al. A comparative study of the effect of raloxifene and gosereline on uterine leiomyoma volume changes and estrogen receptor, progesterone receptor, bcl-2 and p53 expression immunohistochemically in premenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 94-103.
4. Berntorp E, Folrud C, Lethagen S. No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thromb Haemost* 2001; 86: 714-5.
5. Caglar GS, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 227-31.
6. De Leo V, la Marca A, Morgante G. Short-term treatment of uterine fibromyomas with danazol. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 258-62.
7. De Leo V, Morgante G, Lanzetta D, et al. Danazol administration after gonadotrophin-releasing hormone analogue reduces rebound of uterine myomas. *Hum Reprod* 1997; 12: 357-60.
8. Dębski R. Zastosowanie analogów GnRH w terapii mięśniaków macicy. *Post Nauk Med* 2008; 4: 253-7.
9. Donnez J, Tatarчук TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409-20.
10. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421-32.
11. Dou Q, Zhao Y, Tarnuzzer RW, et al. Suppression of transforming growth factor-beta (TGF beta) and TGF beta receptor messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3222-30.
12. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57: 1005-32.

13. Edlund M. Nonhormonal treatments for heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 1645-53.
14. Eldar-Geva T, Healy DL. Other medical management of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 269-88.
15. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A, et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 125-40.
16. Florio P, Filippeschi M, Imperatore A, et al. The practicability and surgeons' subjective experiences with vaginal danazol before an operative hysteroscopy. *Steroids* 2012; 77: 528-33.
17. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, et al. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod* 1994; 9: 1618-25.
18. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112:126-30.
19. Grigoriova V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2011; 79: 1994-8.
20. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, et al. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1-year follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 735-8.
21. Ip PP, Lam KW, Cheung CL, 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. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1215-24.
22. Kaunitz AM. Progestin-releasing intrauterine systems and leiomyoma. *Contraception* 2007; 75: 130-3.
23. Ke LQ, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007692.
24. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD005355.
25. Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, Agarwal N. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 116: 35-38.
26. La Marca A, Musacchio MC, Morgante G, et al. Hemodynamic effect of danazol therapy in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2003; 79: 1240-2.
27. Lakhani KP, Marsh MS, Purcell W, Hardiman P. Uterine artery blood flow parameters in women with dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids: the effects of tranexamic acid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 283-5.
28. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD000249.
29. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD000547.
30. Li L, Wang SZ, Zhang ZY, et al. [Follow-up of benign gynecologic diseases in patients treated with tamoxifen for breast cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90: 1735-8.
31. Liu J, Matsuo H, Xu Q, et al. Concentration-dependent effects of a selective estrogen receptor modulator raloxifene on proliferation and apoptosis in human uterine leiomyoma cells cultured in vitro. *Hum Reprod* 2007; 22: 1253-9.
32. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 865-75.
33. Lumsden MA, Wedisinghe L. Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2089-95.
34. Magalhães J, Aldright JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007; 75: 193-8.
35. Mäkääräinen L, Ylikorkala O. Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 974-8.
36. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003855.
37. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 207-20.
38. Matta WH, Shaw RW, Nye M. Long-term follow-up of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 200-6.
39. Mercorio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 2003; 67: 277-80.
40. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, et al. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study(1). *Contraception* 2002; 188: 325-8.
41. Murat Naki M, Tekcan C, Ozcan N, Cebi M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes. *Fertil Steril* 2010; 1: 371-4.
42. Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 10: 1-9.
43. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy Menstrual Bleeding. London: RCOG Press; 2007. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG44>.
44. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding: NICE clinical guidance 44 (online). Available from URL: <http://www.nice.org> Accessed 2007 Jan 15.
45. Pekonen F, Nyman T, Lähteenmäki P, et al. Intrauterine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein-1 production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 75: 660-4.
46. Xu Q, Qiu L, Zhu L, et al. Levonorgestrel inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Contraception* 2010; 82: 301-8.
47. Rosa e Silva JC, de Sá Rosa e Silva AC, Cândido dos Reis FJ, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device for the symptomatic treatment of uterine myomas. *J Reprod Med* 2005; 50: 613-7.
48. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 535.e1-5.
49. Sankaran S, Manyonda IT. Medical management of fibroid. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 655-76.
50. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 112: 126-30.
51. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraceptives. *Minerva Ginecol* 2010; 62: 319-29.
52. Sikorski R, Paszkowski T. Profil hormonalny surowicy krwi pacjentek z mięśniakami macicy leczonych gosereliną. *Ginekol Pol* 1997; 68:132-5.
53. Singer A, Ikomi A. Successful treatment of uterine fibroids using an intrauterine progesterone device. *Int J Obstet Gynecol* 1994; 46 (Suppl.): 55.
54. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR). *Fertil Steril* 1994; 61: 70-7.
55. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 29-35.
56. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 67: 277-80.
57. Starczewski A, Iwanicki M. [Intrauterine therapy with levonorgestrel releasing IUD of women with hypermenorrhoea secondary to uterine fibroids]. *Ginekol Pol* 2000; 71: 1221-5.
58. Su Y, Lian QQ, Ge RS. Contraceptives with novel benefits. *Expert Opin Investing Drugs* 2012; 21: 83-90.
59. Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptors modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD005287.
60. Telimaa S, Puolakka J, Rönneberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 13-23.
61. Victory R, Roman W, Bennet J. Mięśniaki macicy. Dębski R (red). Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2009.
62. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs* 2003; 63: 1417-33.

63. Winkler UH. The effect of tranexamic acid on the quality of life of women with heavy menstrual bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99: 238-43.
64. WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th edition. WHO; 2010.
65. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 798-800.
66. Wildemeersch D, Schacht E. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 74-9.
67. Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2006; 68: 10-2.