УДК: 618.14-008.64

АНТАГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Ирназарова Д.Х.

BACHADON MIOMASINI DAVOLASHDA GONADOTROPINNI CHIQARUVCHI GORMON ANTAGONISTLARI: JORIY MA'LUMOTLAR VA KLINIK NUQTAI NAZARLAR

Irnazarova D.X.

GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS: CURRENT DATA AND CLINICAL PERSPECTIVES

Irnazarova D.Kh.

Ташкентский государственный медицинский университет

PubMed, PMC, Embase, Cochrane CENTRAL, ClinicalTrials.gov, FDA va NICE da o'tkazilgan 2010-2025 yillardagi PRISMA ko'rsatmalariga muvofiq tizimli adabiyotlar sharhi GnRH antagonistlarining hayz ko'rish qon yo'qotilishini kamaytirish, mioma hajmini kamaytirish va bachadon miomasi bilan og'rigan bemorlarning hayot sifatini yaxshilashdagi yuqori samaradorligini ko'rsatdi. Qo'shimcha terapiyadan foydalanish gipoestrogenik yon ta'sirlarning og'irligini kamaytirdi va uzoq muddatli davolash paytida suyak mineral zichligini saqlab qoldi. Og'iz orqali qabul qilinadigan GnRH antagonistlari simptomatik bachadon miomasi uchun samarali va patogenetik jihatdan asoslangan terapevtik variant hisoblanadi.

Kalit so'zlar: *bachadon miomasi, gonadotropinni chiqaruvchi gormon antagonistlari, elagoliks, relugoliks, linzagoliks, qo'shimcha terapiya.*

A systematic literature review in accordance with the PRISMA guidelines for the period 2010-2025, which was conducted in PubMed, PMC, Embase, Cochrane CENTRAL, ClinicalTrials.gov, FDA, and NICE, demonstrated the high efficacy of GnRH antagonists in reducing menstrual blood loss, reducing the size of fibroids, and improving the quality of life of patients with uterine fibroids. The use of add-back therapy reduced the severity of hypoestrogenic side effects and preserved bone mineral density during long-term treatment. Oral GnRH antagonists are an effective and pathogenetically justified therapeutic option for symptomatic uterine fibroids.

Key words: *uterine fibroids, gonadotropin-releasing hormone antagonists, elagolix, relugolix, linzagolix, add-back therapy.*

Обзоры

Миома матки (ММ) является одной из наиболее распространённых доброкачественных опухолей репродуктивной системы, которая встречается у 60-70% женщин репродуктивного возраста [10,13,17]. Основные симптомы – аномальные менструальные кровотечения (АМК), тазовая боль, симптом сдавления и снижение качества жизни [12,15,19].

На протяжении десятилетий основными медикаментозными методами терапии ММ были агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), вызывающие гипоэстрогенное состояние, однако их применение ограничено выраженными побочными эффектами. Традиционные методы гормональной терапии (агонисты ГнРГ, внутриматочная система левоноргестрела) ограничены эффектом флейра, гипоэстрогенными побочными эффектами и невозможностью длительного применения [1].

Появление пероральных антагонистов ГнРГ (элаголикс, релуголикс, линзаголикс) для лечения ММ позволило достичь быстрой, предсказуемой и обратимой супрессии ГнРГ без фазы обострения, обеспечивая управляемость дозирования и улучшенный профиль переносимости для женщин, желающих отсрочить хирургическое вмешательство [2,11].

Целью обзора явился систематический анализ современных данных об эффективности и безопасности применения пероральных антагонистов ГнРГ в лечении симптомной ММ на основании результатов современных клинических исследований.

Систематический поиск оригинальных публикаций проводился в базах PubMed, PMC, Embase, Cochrane CENTRAL, а также в регистре ClinicalTrials.gov и на сайтах регулирующих органов (FDA, NICE) за 2010-2025 гг. Для поисковых запросов использовались следующие ***Ключевые слова:*** "linzagolix AND uterine fibroids", "relugolix combination therapy fibroids", "elagolix AND heavy menstrual bleeding AND leiomyoma", "GnRH antagonist fibroids randomized trial".

Критериями включения в исследование явились рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) II-III фаз, данные о безопасности длительного применения, регуляторные документы FDA/NICE, систематические обзоры и мета-анализы, проспективные исследования 100 пациенток и более.

Критерии исключения: исследования in vitro/in vivo без клинической части, серии случаев менее 20 человек, публикации без рецензирования, нерелевантные данные (эндометриоз, мужское здоровье).

Систематический поиск научных публикаций был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). На этапе идентификации в результате поиска в электронных базах данных PubMed, PMC и Embase было выявлено 812 записей, дополнительно 14 публикаций были идентифицированы в реестре ClinicalTrials.gov. Общее количество найденных источников – 826 (рис. 1).

На этапе скрининга после анализа названий и аннотаций было исключено 522 публикации из-за несоответствия тематике исследования, дублирования данных или отсутствия релевантных клинических исходов. Для последующей полнотекстовой оценки было отобрано 178 статей.

В ходе полнотекстового анализа 126 публикаций были исключены из-за несоответствия критериям включения, в том числе из-за неподходящего дизайна исследования, отсутствия данных об эффектив-

ности или безопасности антагонистов ГнРГ, а также нерелевантной популяции пациентов.



Рис. 1. PRISMA-диаграмма отбора исследований для систематического обзора эффективности антагонистов ГнРГ при ММ.

В итоговый систематический обзор было включено 39 источников, из которых 25 представляли собой рандомизированные контролируемые исследования II-III фазы, 8 – систематические обзоры и мета-анализы, 6 – регуляторные документы международных организаций (FDA и NICE). Отобранные исследования были использованы для качественного анализа эффективности, безопасности и клинического значения применения пероральных антагонистов ГнРГ в лечении симптомной ММ.

Ключевые препараты и клинические данные (таблица).

Линзаголикс (Linzagolix). Исследования PRIMROSE 1-2 (n=1049) показали дозозависимое снижение кровопотери ≥50%, которое было достигнуто у 56-94% пациенток с ММ [7].

Исчезновения фазы flare-up у препарата данной группы улучшает качество жизни женщин с ММ. Flare-up-эффект представляет собой транзиторное усиление секреции гонадотропинов и эстрогенов в начальной фазе терапии агонистами ГнРГ, приводящее к временному ухудшению клинических симптомов. Данный эффект не характерен для селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и пероральных антагонистов ГнРГ.

По данным авторов, цель лечения женщин с ММ и АМК антагонистами ГнРГ add-back-терапии (представляет собой назначение низких доз эстрогенов в комбинации с прогестином) заключается в профилактике потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ), снижении выраженности вазомоторных симптомов, сохранении качества жизни пациенток, обеспечении возможности длительного лечения без утраты клинической эффективности [7,8]. Ключевым принципом add-back-терапии у женщин с симптомной ММ является достижение частичной эстрогенной поддержки, достаточной для защиты органов-мишеней, но недостаточной для стимуляции роста миоматозных узлов PRIMROSE.

Исследования PRIMROSE I и II показали, что прием линзаголикса приводит к значительному снижению менструальной кровопотери (до ≥50% у большинства пациенток), особенно в дозе 200 мг [7].

Элаголикс (Elagolix). В рандомизированных исследованиях (Elaris UF-1 и UF-2) препарат элаголикс продемонстрировал ответ у 76-84% женщин с ММ (уменьшение АМК) [17]. Согласно полученным данным, применение комбинации элаголикса с эстрадиолом и норетистерона ацетатом (Oriahnn) у женщин с миомой (add-back-терапия) снижает гипоэстрогенные побочные эффекты данного препарата. При приеме препарата доказано также улучшение качества жизни женщин с ММ и АМК и переносимости препарата, снижение симптомов гипоэстрогении, стабилизация плотности костной ткани [17].

Релуголикс (Relugolix). Программа LIBERTY (и связанные исследования LIBERTY 1-2 и исследования продлённой терапии) показала, что комбинированная терапия релуголикс + эстрадиол + норетистерона ацетат позволяет поддерживать значительное снижение кровопотери и стабилизацию МПКТ на протяжении до двух лет [11]. Тогда как выраженное снижение МПКТ при монотерапии высока (до 71,2% пациенток достигают критерия ответа).

Таблица

Сравнительная эффективность антагонистов ГнРГ при лечении ММ

Препарат	Основные РКИ	↓ АМК, %	Изменение МПКТ	Преимущества
Линзаголикс	PRIMROSE 1-2	56-94	умеренное ↓	гибкие дозы 100/200 мг
Элаголикс	UF-1/UF-2	76-84	минимальное ↓	хорошая переносимость
Релуголикс	LIBERTY	71-73	стабильная	1 таб/сут, ↑ приверженность

Представленные в таблице данные отражают сравнительную клиническую эффективность пероральных антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) – линзаголикса, элаголикса и релуголикса – в лечении миомы матки на основании результатов ключевых рандомизированных клинических исследований III фазы.

Линзаголикс, изученный в исследованиях PRIMROSE 1-2, продемонстрировал наиболее выраженное уменьшение частоты АМК, достигающее 56-94%. Существенное уменьшение частоты АМК сопровождается умеренным снижением МПКТ, что отражает выраженный гипоэстрогенный эффект препарата. Важным клиническим преимуществом линзаголикса является возможность применения гибких доз (100 и 200 мг), что позволяет индивидуализировать терапию в зависимости от выраженности симптомов и необходимости назначения add-back-терапии.

Элаголикс, эффективность которого оценивалась в исследованиях UF-1 и UF-2, характеризуется снижением АМК в пределах 76-84%. При этом изменение МПКТ носит минимальный характер, что указывает на более щадящее влияние на костный метаболизм. Данный профиль безопасности, наряду с хорошей переносимостью, делает элаголикс предпочтительным вариантом для пациенток, у которых приоритетом является минимизация гипоэстрогенных побочных эффектов при сохранении клинической эффективности.

Релуголикс, исследованный в программе LIBERTY, обеспечивает стабильное снижение АМК на уровне 71-73% при отсутствии клинически значимого снижения МПКТ. Отличительной особенностью релуголикса является удобство режима приёма (одна таб. в сут), что способствует повышению приверженности пациенток к длительной медикаментозной терапии и улучшению реальных клинических исходов.

Таким образом, все три антагониста ГнРГ демонстрируют высокую эффективность в снижении АМК у пациенток с ММ, однако отличаются по степени влияния на минеральную плотность костной ткани и фармакологическим характеристикам. Это подчёркивает необходимость индивидуального выбора препарата с учётом клинической картины, репродуктивных планов и профиля безопасности, а также целесообразность применения add-back-терапии при длительном лечении.

Безопасность применения антагонистов ГнРГ+add-back-терапии при лечении женщин с ММ и АМК отмечается следующими показателями:

- гипоэстрогенные симптомы – монотерапия вызывает у женщин приливы, бессонницу, снижение либидо, сухость (20-45%);

- потеря МПКТ при монотерапии – важный риск, особенно при длительном курсе, однако add-back-терапия почти полностью предотвращает потерю МПК;

- существуют тромбоэмболические риски при применении антагонистов ГнРГ+add-back-терапии схем, особенно у пациенток с факторами риска [21].

Клинические рекомендации по применению антагонистов ГнРГ:

FDA одобрила элаголикс+add-back для тяжёлых АМК вследствие миомы [21].

NICE (Великобритания) рекомендовала линзаголикс для лечения умеренно и тяжело выраженных симптомов миомы [16].

Практический подход предполагает: оценку риска (МПК, тромботический риск), подбор дозы, мониторинг в процессе лечения.

Обсуждение

Антагонисты рецептора ГнРГ как пероральные препараты (релуголикс, элаголикс, линзаголикс) являются значительным прогрессом в фармакотерапии миомы за последние 20 лет, открыв новую страницу в медикаментозном лечении ММ. Эффективность доказана крупными РКИ, причём переносимость существенно улучшена благодаря add-back-терапии.

Клиническими преимуществами антагонистов рецептора ГнРГ являются пероральные формы, отсутствие flare-up, предсказуемая супрессия, возможность индивидуализированного режима дозирования, эффективный контроль АМК у пациентов с миомой и, самое главное, альтернатива хирургии у женщин, планирующих фертильность.

Пероральные антагонисты ГнРГ явились качественным скачком в терапии миомы: они сочетают эффективность, удобство, быстрое действие и гибкость дозировки. Добавление низкодозовой гормональной терапии (add-back) существенно улучшает безопасность и переносимость, делая длительную терапию реалистичной опцией. Однако остаются важные вопросы: долгосрочные эффекты на кости, возможные риски при длительном приёме, критерии отбора пациенток, особенно с факторами риска тромбоэмболии. Необходимы также независимые исследования и данные об эффективности применения данных препаратов.

Клинически важно использовать индивидуальный подход: оценка риска → выбор режима (доза+наличие add-back) → мониторинг МПК и симптомов.

Ограничениями использования антагонистов рецептора ГнРГ у женщин с ММ являются необходимость мониторинга АМК, осторожность при наличии факторов риска тромбоэмболических состояний, высокая стоимость препаратов данной группы.

Патогенетический механизм действия антагонистов ГнРГ при ММ. Антагонисты ГнРГ, включая линзаголикс, релуголикс и элаголикс, реализуют свой терапевтический эффект за счёт прямой конкурентной блокады рецепторов ГнРГ, локализованных в передней доле гипофиза [3,5]. В отличие от агонистов ГнРГ, препараты данной группы не вызывают транзиторного повышения секреции гонадотропинов и связанного с ним эффекта «flare-up», обеспечивая немедленное, дозозависимое и обратимое подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [9,20] (рис. 2).

Блокада рецепторов ГнРГ приводит к снижению секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), что, в свою очередь,

обусловливает уменьшение синтеза эстрогенов и прогестерона в яичниках [17]. Снижение концентрации половых стероидов нарушает гормонозависимую стимуляцию миометрия и миоматозных узлов, рост которых тесно связан с эстроген-прогестероновым сигнальным каскадом [14,15].

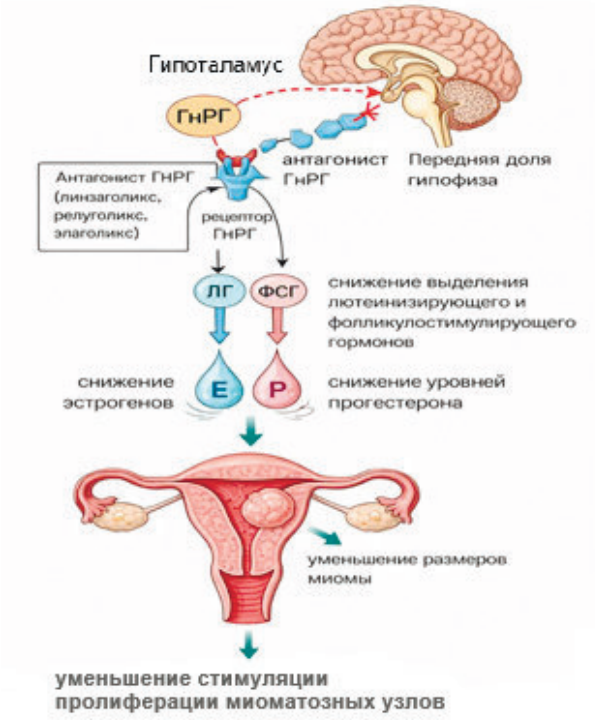


Рис. 2. Патогенетический механизм действия антагонистов ГнРГ при ММ.

На тканевом уровне происходязие изменения сопровождаются снижением пролиферативной активности гладкомышечных клеток миомы, уменьшением экспрессии факторов роста и ангиогенеза, а также индукцией апоптоза в клетках миоматозных узлов [1,8]. В клиническом аспекте это проявляется уменьшением размеров миоматозных узлов, снижением объёма матки и выраженности симптомов заболевания, прежде всего тяжёлых менструальных кровотечений и тазового болевого синдрома, что подтверждено в исследованиях PRIMROSE, LIBERTY и UF-1/UF-2 [10,11].

Резюмируя систематический обзор по основным клиническим исследованиям пероральных антагонистов ГнРГ в терапии ММ, мы выделили три основных значимых РКИ для обсуждения (рис. 3).

На схеме представлены три крупные программы РКИ:

1 - PRIMROSE I и PRIMROSE II (linzagolix). Фаза III RCT, оценивающая эффективность линзаголикса с и без add-back-терапии у женщин с тяжёлой АМК вследствие ММ. Основные результаты: статистически значимое снижение АМК ≥50%, уменьшение объёма узлов, улучшение качества жизни по сравнению с плацебо [7].

2 - LIBERTY (relugolix). Фаза III программа с комбинированным режимом релуголикс + эстрадиол + норетистерон ацетат для контроля АМК при миоме. Основные результаты: значительное снижение кровопотери, поддержание МПК при длительном применении, высокая переносимость [11].

3 - UF-1/Uf-2 (elagolix). Фаза III исследования, оценивающего эффективность элаголикс с add-back-терапией у пациентов с АМК и ММ. Основные результаты: 76-84% пациенток достигли критериев ответа по снижению маточнқх кровотечений, улучшение симптомов при комбинации с гормональной терапией [17,18].

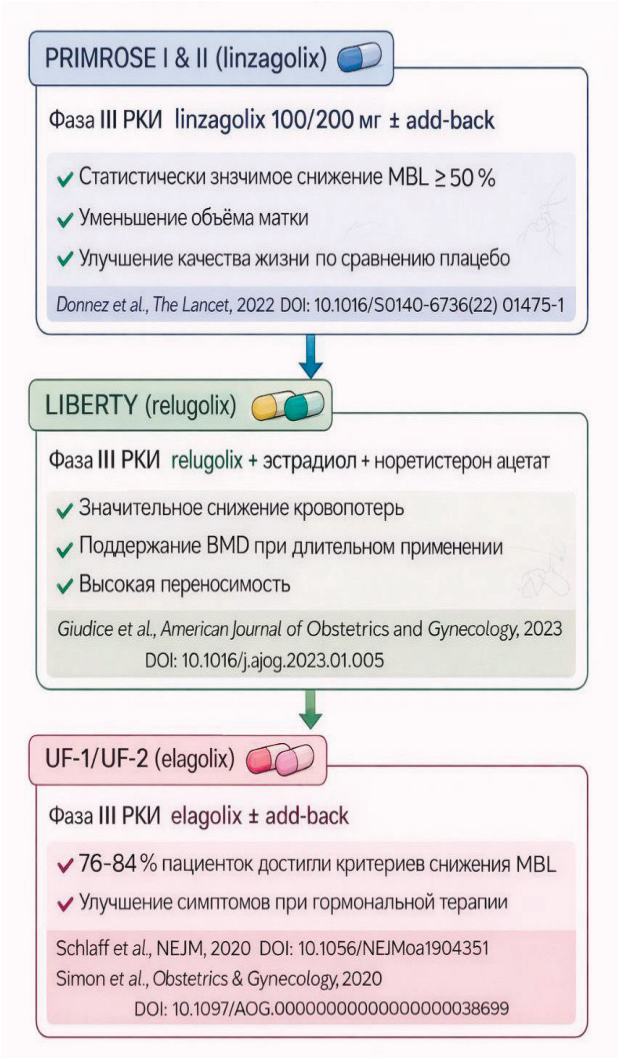


Рис. 3. Основные клинические исследования пероральных антагонистов ГнРГ в терапии ММ.

Каждое исследование показано как отдельный блок с указанием препарата, дизайна, ключевых результатов и ссылок на публикации. Схема подчёркивает различия в комбинациях терапии, подходах к add-back и влиянии на ключевые клинические исходы (рис. 3). Таким образом, антагонисты ГнРГ обеспечивают патогенетически обоснованное, контролируемое и потенциально длительное медикаментозное лечение ММ. Применение препаратов в комбинации с add-back-терапией позволяет минимизировать гипоэстрогенные побочные эффекты и сохранить минеральную плотность костной ткани без утраты клинической эффективности [3,4,6].

Заключение

Пероральные антагонисты ГнРГ представляют собой современный и патогенетически обоснованный класс препаратов для медикаментозного лечения ММ. Данная группа препаратов рекомендуется как первая линия фармакотерапии тяжёлых кровотечений при миоме у пациенток, желающих сохранить матку. Их механизм действия, основанный на прямой конкурентной блокаде рецепторов ГнРГ в гипофизе, обеспечивает быстрое, дозозависимое и обратимое подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси без развития начального эффекта «flare-up», характерного для агонистов ГнРГ.

Результаты ключевых рандомизированных клинических исследований III фазы (PRIMROSE, UF-1/UF-2, LIBERTY) свидетельствуют о высокой клинической эффективности линзаголикса, элаголикса и релуголикса в снижении АМК, уменьшении выраженности симптомов и улучшении качества жизни пациенток с ММ. При этом препараты данной группы демонстрируют различия в степени гипоэстрогенного воздействия и влиянии на минеральную плотность костной ткани, что позволяет индивидуализировать выбор терапии.

Применение антагонистов ГнРГ в комбинации с add-back-терапией позволяет существенно снизить риск гипоэстрогенных побочных эффектов, сохранить минеральную плотность костной ткани и обеспечить возможность длительного применения без утраты клинической эффективности. Это расширяет показания к использованию данной группы препаратов как альтернативы хирургическому лечению, особенно у пациенток репродуктивного возраста и женщин, заинтересованных в сохранении матки.

Таким образом, антагонисты ГнРГ занимают важное место в современной стратегии ведения ММ, обеспечивая персонализированный, эффективный и безопасный подход к лечению. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку долгосрочных исходов, оптимизацию режимов дозирования и определение роли данных препаратов в комбинированных терапевтических стратегиях.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

АНТАГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Ирназарова Д.Х.

Систематический обзор литературы в соответствии с рекомендациями PRISMA за период 2010-2025 гг., который проводился в базах PubMed, PMC, Embase, Cochrane CENTRAL, Clinical Trials.gov, FDA, NICE, показал высокую эффективность антагонистов ГнРГ в снижении объёма менструальной кровопотери, уменьшении размеров миоматозных узлов и улучшении качества жизни пациенток с миомой матки. Применение add-back-терапии позволило снизить выраженность гипоэстрогенных побочных эффектов и сохранить минеральную плотность костной ткани при длительном лечении. Пероральные антагонисты ГнРГ являются эффективной и патогенетически обоснованной терапевтической опцией при симптоматической миоме матки.

Ключевые слова: *миома матки, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), элаголикс, релуголикс, линзаголикс, add-back-терапия.*

Сведения об авторе

Ирназарова Динара Хамидилоевна, PhD, асс., DSc докторант каф. акушерства и гинекологии ТГМУ. Тел: +998903504631, e-mail: dinara.obg@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-9889-024X