

Лікування симптомів міоми матки з використанням комбінованої терапії релюголіксом

Ayman Al-Hendy¹, д-р мед. наук, д-р філософії, Andrea S. Lukes², д-р мед. наук, Alfred N. Poindexter III³, д-р мед. наук, Roberta Venturella⁴, д-р мед. наук, д-р філософії, Claudio Villarroel⁵, д-р мед. наук, Hilary O.D. Critchley⁶, д-р мед. наук, Yulan Li⁷, д-р філософії, Laura McKain⁷, д-р мед. наук, Juan C. Arjona Ferreira⁷, д-р мед. наук, Andria G.M. Langenberg⁷, д-р мед. наук, Rachel B. Wagman⁷, д-р мед. наук, Elizabeth A. Stewart⁸, д-р мед. наук

¹Кафедра акушерства та гінекології, Чиказький університет, Чикаго, США

²Жіночий науково-оздоровчий центр у Кароліні, Дарем, штат Північна Кароліна, США

³Advances in Health, Х'юстон, США

⁴Кафедра клінічної та експериментальної медицини, відділення акушерства та гінекології, Університет Великої Греції у Катандзаро, Катандзаро, Італія

⁵Інститут матері та дитини, медичний факультет, Університет Чилі, Сантьяго, Чилі

⁶Медичний дослідницький центр репродуктивного здоров'я, Единбурзький університет, Единбург, Велика Британія

⁷Myovant Sciences, Брісбен, штат Каліфорнія, США

⁸Відділення акушерства та гінекології, Медична школа клініки Мейо Алікс, Рочестер, штат Міннесота, США

Джерело: N ENGL J MED 384:7 NEJM.ORG 18.02.2021 (переклад зі скороченнями).

Міома матки є поширеною причиною тяжких менструальних кровотеч та болю. Лікування комбінацією релюголіксу (пероральний антагоніст рецепторів гонадотропін-релізінг-гормону), естрадіол та норетиндрону ацетат один раз на добу може бути ефективним у жінок з міомою матки та тяжкою менструальною кровотечею і не призводить до гіпоестрогенії.

Матеріали та методи. Ми провели два міжнародних подвійних сліпих 24-тижневих дослідження III фази з повторюваним дизайном за участю жінок із тяжкою менструальною кровотечею, пов'язаною з міомою. Учасниці були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 у групу плацебо один раз на добу, комбінованої терапії релюголіксом (40 мг релюголіксу, 1 мг естрадіолу та 0,5 мг норетиндрону ацетату) або відстроченої комбінованої терапії релюголіксом (монотерапія 40 мг релюголіксу, потім комбінована терапія релюголіксом протягом 12 тижнів).

Первинною кінцевою точкою ефективності в кожному дослідженні був відсоток учасниць, які відповідали на лікування (об'єм менструальної крововтрати <80 мл та зменшення об'єму менструальної крововтрати на ≥50% від вихідного рівня), у групі комбінованої терапії релюголіксом порівняно з групою плацебо.

Ключовими вторинними кінцевими точками були аменорея, об'єм менструальної крововтрати, дистрес від кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота, анемія, біль, розмір міоми та розмір матки. Оцінювали безпеку та мінеральну щільність кісткової тканини.

Результати. Загалом 388 жінок у дослідженні L1 та 382 жінки у дослідженні L2 були рандомізовані у групи лікування. Загалом 73% учасниць групи комбінованої терапії релюголіксом у дослідженні L1 та 71% учасниць у дослідженні L2 відповідали на лікування (первинна кінцева точка) порівняно з 19% та 15% учасниць групи плацебо відповідно (P<0,001 для обох порівнянь). В обох групах комбінованої терапії релюголіксом спостерігались суттєві покращення, порівняно з групами плацебо, у 6 з 7 ключових вторинних кінцевих точках, включаючи показники менструальної крововтрати (включаючи аменорею), біль, дистрес від кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота, анемію та розмір матки, але не розмір міоми.

Частота небажаних явищ була подібною при комбінованій терапії релюголіксом та плацебо. Мінеральна щільність кісткової тканини була подібною при комбінованій терапії релюголіксом та плацебо, але зменшувалась при монотерапії релюголіксом.

Висновки. Комбінована терапія релюголіксом один раз на добу привела до суттєвого зменшення об'єму менструальної крововтрати порівняно з плацебо та збереження мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з міомою матки.

Ключові слова: міома матки, менструальна крововтрата, біль, лікування, релюголікс.

Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy

Ayman Al-Hendy, M.D., Ph.D., Andrea S. Lukes, M.D., Alfred N. Poindexter III, M.D., Roberta Venturella, M.D., Ph.D., Claudio Villarroel, M.D., Hilary O.D. Critchley, M.D., Yulan Li, Ph.D., Laura McKain, M.D., Juan C. Arjona Ferreira, M.D., Andria G.M. Langenberg, M.D., Rachel B. Wagman, M.D., Elizabeth A. Stewart, M.D.

Uterine fibroids are a common cause of heavy menstrual bleeding and pain. Treatment with the combination of relugolix (an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist), estradiol, and norethindrone acetate, administered once daily, may have efficacy in women with uterine fibroids and heavy bleeding while avoiding hypoestrogenic effects.

Methods. We conducted two replicate international, double-blind, 24-week, phase 3 trials involving women with fibroid-associated heavy menstrual bleeding. Participants were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive once-daily placebo, relugolix combination therapy (40 mg of relugolix, 1 mg of estradiol, and 0.5 mg of norethindrone acetate), or delayed relugolix

combination therapy (40 mg of relugolix monotherapy, followed by relugolix combination therapy, each for 12 weeks). The primary efficacy end point in each trial was the percentage of participants with a response (volume of menstrual blood loss <80 ml and a $\geq 50\%$ reduction in volume from baseline) in the relugolix combination therapy group, as compared with the placebo group. Key secondary end points were amenorrhea, volume of menstrual blood loss, distress from bleeding and pelvic discomfort, anemia, pain, fibroid volume, and uterine volume. Safety and bone mineral density were assessed.

Result. A total of 388 women in trial L1 and 382 in trial L2 underwent randomization. A total of 73% of the participants in the relugolix combination therapy group in trial L1 and 71% of those in trial L2 had a response (primary end point), as compared with 19% and 15%, respectively, of those in the placebo groups ($P < 0.001$ for both comparisons). Both relugolix combination therapy groups had significant improvements, as compared with the placebo groups, in six of seven key secondary end points, including measures of menstrual blood loss (including amenorrhea), pain, distress from bleeding and pelvic discomfort, anemia, and uterine volume, but not fibroid volume. The incidence of adverse events was similar with relugolix combination therapy and placebo. Bone mineral density was similar with relugolix combination therapy and placebo but decreased with relugolix monotherapy.

Conclusions. Once-daily relugolix combination therapy resulted in a significant reduction in menstrual bleeding, as compared with placebo, and preserved bone mineral density in women with uterine fibroids.

Keywords: *uterine fibroids, heavy menstrual bleeding, pain, treatment, relugolix.*

Міома матки є поширеною проблемою; кумулятивна захворюваність до 50 років становить приблизно 70% серед представниць європеїдної раси та 80% серед представниць негроїдної раси [1, 2]. Приблизно у 25% жінок з міомою матки спостерігаються симптоми [3, 4], як правило, тяжка менструальна кровотеча, що часто пов'язана з анемією [5–7]. Біль, пов'язаний з міомою матки, є другою за серйозністю виснажливою проблемою [8–10].

Незважаючи на те що контрацептиви є терапією першої лінії для лікування симптомів міоми матки [11], якість доказів їхнього використання низька [7, 12]. Ін'єкційні агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) тривалої дії (наприклад, леупролід ацетат) є ефективними; однак гіпоестрогенія обмежує тривалість їхнього застосування або вимагає призначення додаткової гормональної терапії для зниження ризику побічних ефектів [5, 13].

Антагоніст ГнРГ елаголікс, що застосовується разом з естрадіолом та норетиндрону ацетатом, зменшує тяжку менструальну кровотечу у жінок з міомою матки [14] та призначений для лікування міоми матки протягом 24 місяців [15].

Однак елаголікс передбачає застосування двічі на добу через його короткий період напіврозпаду [16], а його застосування було пов'язане з втратою мінеральної щільності кісткової тканини через 1 рік та з небажаними явищами з боку артеріального тиску та рівнів ліпідів та печінкових ферментів [15].

Селективний модулятор прогестеронових рецепторів улїпристалу ацетат призначений для лікування міоми матки в деяких країнах [12, 17]; однак він був пов'язаний з рідкісними випадками серйозного ураження печінки, а Європейська комісія на підставі керівних принципів Європейського агентства з лікарських засобів рекомендувала улїпристалу ацетат для лікування міоми матки лише для жінок у пременопаузі, яким хірургічне втручання (включаючи емболізацію міоми матки) протипоказане або виявилось неефективним [18].

Хірургічне втручання залишається поширеним методом лікування, хоча процедури для збереження матки передбачають повторні операції [19], а гістеректомія (як зі збереженням яєчників, так і без нього) має тривалі ускладнення, включаючи підвищений рівень смертності та ризик серцево-судинних захворювань [20–22].

Ураховуючи те, що видатки на охорону здоров'я, пов'язані з міомою, лише в США становлять 34 млрд дол. США [22], потрібен нехірургічний метод тривалого ліку-

вання [7], що враховує варіант збереження матки незалежно від репродуктивних планів жінок [4].

Релюголікс – це непептидний антагоніст рецептора ГнРГ для перорального застосування, призначений для щоденного використання. Він конкурентно зв'язується з гіпофізарними рецепторами ГнРГ, блокуючи зв'язування та сигналізацію ендogenous ГнРГ [23], що приводить до оборотного, дозозалежного зниження концентрації гонадотропіну та подальшого пригнічення вироблення естрадіолу та прогестерону в яєчниках.

У попередніх дослідженнях III фази за участю жінок із Японії із симптоматичною міомою релюголікс у дозі 40 мг привів до покращень, подібних до тих, що спостерігались при застосуванні леупроліду ацетату для лікування тяжких менструальних кровотеч, анемії та болю [24], а також до значного полегшення болю порівняно з плацебо [25].

Для досягнення ефективності, мінімізації ризику гіпоестрогенії та збереження мінеральної щільності кісткової тканини було розроблено комбіновану терапію релюголіксом (що включає 40 мг релюголіксу, 1 мг естрадіолу та 0,5 мг норетиндрону ацетату) один раз на добу для підтримання рівня естрадіолу в межах фізіологічного діапазону ранньої фолікулярної фази менструального циклу [26, 27], з додаванням прогестину для полегшення дії вільного естрогену, що може призвести до гіперплазії ендометрія [28].

Ми повідомляємо про результати двох міжнародних подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень III фази з повторюваним дизайном (LIBERTY 1 та LIBERTY 2) для оцінювання ефективності та безпеки комбінованої терапії релюголіксом один раз на добу у жінок з тяжкою менструальною кровотечею, пов'язаною з міомою. Ми також оцінили схему відстроченої комбінованої терапії релюголіксом, що включала 12-тижневу монотерапію релюголіксом, а потім 12-тижневу комбіновану терапію релюголіксом, у додатковій групі учасниць, для оцінювання користі та безпеки додавання естрадіолу та норетиндрону ацетату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У цих двох дослідженнях брали участь жінки з Африки, Європи, Північної та Південної Америки. Дослідження LIBERTY 1 (L1) було проведено у 80 дослідницьких центрах, а дослідження LIBERTY 2 (L2) – у 99 дослідницьких центрах.

Жінки у пременопаузі у віці 18–50 років, яким діагностували міому після ультразвукового дослідження та які мали тяжку менструальну кровотечу, оцінену за методом з утворенням лужного гематину [29], відповідали критеріям участі.

Метод з утворенням лужного гематину безпосередньо вимірює об'єм менструальної крововтрати шляхом порівняння гематину з менструального секрету з калібрувальними кривими, побудованими з одночасного зразка венозної крові [29]. Тяжку менструальну кровотечу визначали як об'єм менструальної крововтрати 80 мл або більше за цикл для двох циклів або об'єм 160 мл або більше протягом одного циклу.

Пацієнтів виключали з досліджень, якщо Z-показник у них був менше ніж -2,0 для мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта, кульшового суглоба або шийки стегнової кістки; за наявності інших причин тяжкої менструальної кровотечі [30]; або у разі застосування гормональної терапії.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Учасниць рандомізували у співвідношенні 1:1:1 за допомогою інтерактивного вебсайту у групу сліпої фази плацебо протягом 24 тижнів, комбінованої терапії релюголіксом протягом 24 тижнів або відстроченої комбінованої терапії релюголіксом (монотерапія релюголіксом, а потім комбінована терапія релюголіксом протягом 12 тижнів).

Лікарський засіб Релюголікс, таблетки та капсули, 40 мг, що містить естрадіол та норетиндрону ацетат, або таблетки та капсули плацебо були упаковані у блістери для супутнього застосування один раз на добу.

Група відстроченої комбінованої терапії релюголіксом включала лікарський засіб Релюголікс, таблетки, 40 мг, та капсули плацебо протягом 12 тижнів, а потім таблетки та капсули діючої речовини протягом 12 тижнів.

Групу відстроченої комбінованої терапії релюголіксом було включено для порівняння мінеральної щільності кісткової тканини та вазомоторних симптомів у групах комбінованої терапії та монотерапії протягом перших 12 тижнів дослідження.

Візити щодо дослідження відбувались на вихідному рівні та раз на 4 тижні протягом 24 тижнів.

Дослідження проводили відповідно до керівних принципів Міжнародної ради з гармонізації та принципів Гельсінської декларації. Усі учасниці підписали письмово інформовану згоду.

КІНЦЕВІ ТОЧКИ ЕФЕКТИВНОСТІ

В аналізі первинної кінцевої точки ефективності в рамках кожного дослідження відповідь передбачала як об'єм менструальної крововтрати менше 80 мл, так і зменшення об'єму менструальної крововтрати щонайменше на 50% від вихідного рівня, що вимірюється за методом з утворенням лужного гематину протягом останніх 35 днів періоду лікування. Первинним порівнянням був відсоток учасниць, які відповіли на комбіновану терапію релюголіксом порівняно з плацебо.

Ключові вторинні кінцеві точки на тижні 24 включали:

- відсоток жінок, які повідомили про аменорею;
- середній відсоток зменшення об'єму менструальної крововтрати;

- зменшення дистресу від кровотечі, виділення згустків крові та напруженості або тиску у нижній частині живота, що вимірюється за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота [31];

- відсоток жінок із рівнем гемоглобіну не більше 10,5 г/дл на вихідному рівні, підвищення у яких перевищувало 2 г/дл;

- відсоток жінок із помірним або сильним болем на вихідному рівні (бал ≥ 4 за числовою оціночною шкалою, де 0 – це відсутність болю, а 10 – найсильніший біль, що можна собі уявити), у яких спостерігався мінімальний або відсутній біль, пов'язаний з міомою, за числовою оціночною шкалою в електронному щоденнику;

- відсоткова зміна розміру найбільшої міоми;

- відсоткова зміна розміру матки.

(Дві останні кінцеві точки оцінювали за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження).

Оцінювання безпеки

Оцінювання безпеки включало відстеження життєво важливих ознак, фізикальне обстеження, спостереження на наявність небажаних явищ, вимірювання клінічних лабораторних показників та електрокардіографія у 12 відведеннях.

Зміни мінеральної щільності кісткової тканини оцінювали за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на вихідному рівні та раз на 3 місяці під час досліджень. Біопсію ендометрія проводили на вихідному рівні та на тижні 24 або наприкінці періоду лікування (тобто після введення останньої дози комбінованої терапії релюголіксом або плацебо).

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Ми виявили, що включення приблизно 390 учасниць у кожне дослідження забезпечить 90% можливість виявлення різниці принаймні на 30 процентних точок у первинній кінцевій точці при двосторонньому рівні значущості 0,05 між групами комбінованої терапії релюголіксом та групами плацебо, враховуючи, що 25% учасниць групи плацебо відповідатимуть на лікування та що 20% учасниць будуть виключені з дослідження.

Аналіз ефективності та безпеки проводився в модифікованій популяції з призначенням лікуванням, що включала всіх учасниць, які були рандомізовані у групи лікування та отримали принаймні одну дозу релюголіксу (в рамках комбінованої терапії або монотерапії) або плацебо.

Порівняння первинної кінцевої точки між комбінованою терапією релюголіксом та плацебо аналізували за допомогою критерію Кохрана–Мантеля–Гензеля для пропорцій із стратифікацією відповідно до середнього об'єму менструальної крововтрати на вихідному рівні (< 225 мл та ≥ 225 мл) та географічного регіону (Північна Америка та інші країни світу).

Правила опрацювання відсутніх даних були введені для отримання відповіді на тижні 24 або наприкінці періоду лікування (останні 35 днів періоду лікування) з урахуванням тривалості ефекту лікування або плацебо, дотримання правил збору менструального секрету та записів в електронному щоденнику (тобто кількість днів з відновленням менструального секрету, поділе-

на на кількість днів із повідомленими кровотечами та застосуванням лікарського засобу на основі даних з електронного щоденника).

У учасниць, у яких спостерігалась повна прихильність до лікування, відповідь на лікування ґрунтувалась на спостережуваному об'ємі менструальної крововтрати. Учасниці, які повідомили про аменорею або «мажучі виділення або незначну кровотечу», що підтверджено даними з електронного щоденника, вважались учасницями, які відповіли на лікування. Вважалося, що учасниці, які отримували лікування або плацебо протягом менше 4 тижнів або які відмовились від хірургічного втручання з приводу міоми матки, не відповіли на лікування. Були попередньо визначені правила щодо опрацювання відсутніх даних.

Аналізи первинних та ключових вторинних кінцевих точок ефективності проводили при загальному рівні значущості 0,05 (двосторонньому) для порівняння комбінованої терапії релюголіксом з плацебо. Для підтримки групової ймовірності помилки першого роду застосовували метод поетапного вхідного контролю зі змішаною послідовністю.

У кожному дослідженні спочатку аналізували первинну кінцеву точку; якщо значення *p* було меншим за 0,05, ключові вторинні кінцеві точки ефективності аналізували, як попередньо визначено в планах статистичного аналізу.

У дослідженні L1 перші 4 ключові вторинні кінцеві точки аналізували послідовно в порядку, зазначеному вище, а 3 інші вторинні кінцеві точки необхідно було проаналізувати за методом Гогберга.

У дослідженні L2 послідовно аналізували першу, другу, третю та п'яту вторинні кінцеві точки з подальшим аналізом інших 3 ключових вторинних кінцевих точок (четвертої, шостої та сьомої) за методом Гогберга. (Цю зміну в багаторівневому порядку аналізу було внесено на основі результатів дослідження L1 до розсліплення та аналізу даних у дослідженні L2.)

Аналіз ефективності, у якому порівнювали групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом із групами плацебо, не було попередньо визначено для будь-яких кінцевих точок, окрім відсотка учасниць, які відповіли на лікування менструальної крововтрати (що не була включена до ключових вторинних кінцевих точок у методі статистичного поетапного вхідного контролю з поправкою на кратність). Отже, дані груп відстроченої комбінованої терапії релюголіксом щодо вторинних кінцевих точок вважаються допоміжними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У період з квітня 2017 року по жовтень 2018 року загалом 388 жінок були рандомізовані у групи лікування в рамках дослідження L1; у період з червня 2017 року по грудень 2018 року загалом 382 жінки – в рамках дослідження L2. Загалом 308 жінок (79%) у дослідженні L1 та 302 жінки (79%) у дослідженні L2 завершили лікування. Відсоток учасниць, які завершили дослідження, був подібним в усіх групах дослідження (від 77 до 82%).

У кожному дослідженні демографічні та клінічні характеристики учасниць на вихідному рівні були подібними в усіх групах дослідження (табл. 1).

ПЕРВИННА КІНЦЕВА ТОЧКА ЕФЕКТИВНОСТІ

У групах комбінованої терапії релюголіксом 73% учасниць у дослідженні L1 та 71% учасниць у дослідженні L2 відповіли на лікування порівняно з 19% та 15% учасниць в групах плацебо ($P < 0,001$ для обох порівнянь) відповідно (рис. 1). У кожному дослідженні спостережувані ефекти лікування виявилися подібними незалежно від раси або інших характеристик учасниць на вихідному рівні. У групах відстроченої комбінованої терапії релюголіксом відсоток учасниць, які відповіли на лікування, був подібним у двох дослідженнях: 80% у дослідженні L1 та 73% у дослідженні L2.

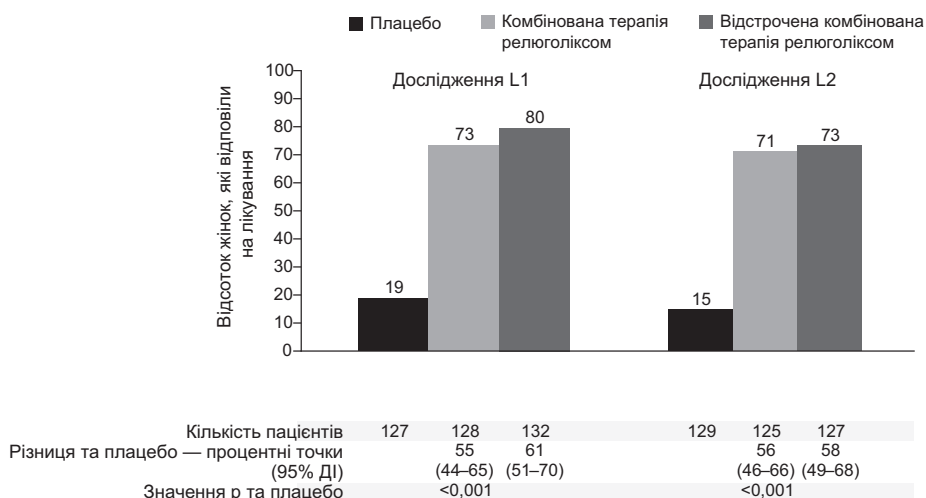


Рис. 1. Учасниці зі зменшенням тяжкої менструальної кровотечі

Відображений відсоток жінок, які мали відповідь, що визначалася як об'єм менструальної крововтрати менше 80 мл і зменшення об'єму менструальної крововтрати щонайменше на 50% від вихідного рівня, що вимірюється за методом з утворенням лужного гематину, протягом останніх 35 днів періоду лікування. Аналізом первинної кінцевої точки в рамках кожного дослідження було порівняння комбінованої терапії релюголіксом з плацебо. ДІ означає довірчий інтервал, L1 – дослідження LIBERTY 1, L2 – дослідження LIBERTY 2.

Демографічні та клінічні характеристики учасниць на вихідному рівні*

Характеристика	Дослідження L1			Дослідження L2		
	Плацебо (N = 127)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 128)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 132)	Плацебо (N = 129)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 125)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 127)
Вік, роки	42,2 ± 5,7	42,5 ± 5,0	41,3 ± 5,4	41,8 ± 5,3	42,4 ± 5,4	42,1 ± 5,3
Раса або етнічна група, – кількість (%)†						
Представниці європеїдної раси	56 (44)	64 (50)	53 (40)	49 (38)	58 (46)	50 (39)
Представниці негроїдної раси	65 (51)	59 (46)	67 (51)	74 (57)	62 (50)	66 (52)
Інші	6 (5)	5 (4)	12 (9)	5 (4)	2 (2)	8 (6)
Представниці латиноамериканського походження†	23 (18)	34 (27)	33 (25)	32 (25)	18 (14)	34 (27)
Індекс маси тіла‡	32,3 ± 7,5	31,4 ± 7,6	31,4 ± 7,3	32,1 ± 7,6	31,0 ± 6,6	30,8 ± 5,7
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см ²						
Поперековий відділ хребта§	1,23 ± 0,17	1,16 ± 0,17	1,21 ± 0,19	1,24 ± 0,16	1,22 ± 0,17	1,22 ± 0,18
Кульшовий суглоб	1,07 ± 0,15	1,03 ± 0,15	1,06 ± 0,15	1,07 ± 0,13	1,06 ± 0,14	1,06 ± 0,15
Менструальна крововтрата						
Об'єм, мл	218,8 ± 125,0	239,4 ± 180,3	228,9 ± 159,6	211,8 ± 129,9	246,7 ± 186,0	227,4 ± 134,4
Розподіл, кількість (%)						
< 225 мл	85 (67)	84 (66)	86 (65)	86 (67)	80 (64)	80 (63)
≥ 225 мл	42 (33)	44 (34)	46 (35)	43 (33)	45 (36)	47 (37)
Концентрація гемоглобіну, г/дл	11,4 ± 1,4	11,2 ± 1,6	11,1 ± 1,7	11,1 ± 1,6	11,3 ± 1,5	11,1 ± 1,6
Розмір міоми матки, см ³	71,8 ± 124,0	71,9 ± 128,1	93,8 ± 143,8	74,1 ± 123,0	73,7 ± 126,7	78,9 ± 157,5
Розмір матки, см ³	397,8 ± 324,9	379,1 ± 316,8	469,9 ± 427,9	407,9 ± 402,0	387,7 ± 344,0	402,7 ± 371,1
Бал за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота [¶]	71,4 ± 21,3	66,8 ± 22,1	68,5 ± 22,9	70,0 ± 20,3	70,7 ± 20,8	72,0 ± 22,9
Максимальний бал ≥ 4 за числовою оціночною шкалою болю, пов'язаного з міомою матки, бал (%)	95 (75)	84 (66)	89 (67)	95 (74)	93 (74)	92 (72)

Примітки: * Приблизні значення є середніми значеннями ± СВ. L1 – LIBERTY 1, а L2 – LIBERTY 2.

† Учасниця повідомила про расу та етнічну групу. Інша раса або етнічна група включала жителів Азії, американських індіанців або корінних жителів Аляски, іншу расу або етнічну групу, а також кілька рас або етнічних груп. Відсотки можуть не дорівнювати 100 через округлення або через відсутні дані: у дослідженні L2 расу або етнічну групу не вказала 1 учасниця групи плацебо, 3 учасниці групи комбінованої терапії релюголіксом та 3 учасниці групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом. У дослідженні L1 про представників латиноамериканського походження не повідомила 1 учасниця групи плацебо та 2 учасниці групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом; у дослідженні L2 про представників латиноамериканського походження не повідомила 1 учасниця групи плацебо, 2 учасниці групи комбінованої терапії релюголіксом та 2 учасниці групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом.

‡ Індекс маси тіла – це маса в кілограмах, поділена на квадрат зросту в квадратних метрах.

§ Мінеральну щільність кісткової тканини в поперековому відділі хребта оцінювали у відділах L1-L4.

¶ Бал за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота розраховується як сума балів для трьох симптомів (тяжка менструальна кровотеча, виділення згустків крові під час менструального циклу та напруженість або тиск у нижній частині живота), кожен з яких оцінюється від 1 до 5 балів, причому вищі бали вказують на більшу тяжкість симптомів. Первинні бали варіюються від 3 до 15 та нормуються шляхом ділення різниці між отриманим балом та найнижчим можливим первинним балом (тобто 3) на діапазон первинних балів (тобто 12), а потім помножуються на 100.

|| Бали за числовою оціночною шкалою болю, пов'язаного з міомою матки, коливаються від 0 (відсутність болю) до 10 (найсильніший біль, що можна собі уявити). Бали реєстрували в електронний щоденник. Бал за числовою оціночною шкалою на вихідному рівні визначали як максимальний бал за 35 днів даних, зібраних до дати введення першої дози релюголіксом або плацебо. У групах плацебо та групах комбінованої терапії релюголіксом бали за числовою оціночною шкалою на вихідному рівні були відсутні для 1 учасниці та 1 учасниці відповідно у дослідженні L1 та для 3 та 2 учасниць відповідно у дослідженні L2. У жодної учасниці групи відстроченої терапії релюголіксом у жодному дослідженні не було відсутніх балів.

Ключові вторинні точки ефективності

Комбінована терапія релюголіксом була більш ефективною, ніж плацебо, щодо 6 з 7 ключових вторинних кінцевих точок, що були проаналізовані у багаторівневому аналізі в рамках досліджень L1 та L2 (табл. 2). Аменорея протягом останніх 35 днів періоду лікування спостерігалась у 52% та 50% учасниць, які отримували комбіновану терапію релюголіксом у дослідженнях L1 та L2 відповідно, порівняно з 6% та 3% відповідно у групі плацебо (P < 0,001 для обох порівнянь).

Середнє зниження менструальної крововтрати від вихідного рівня до тижня 24 у групах комбінованої терапії релюголіксом становило 84,3%, як у дослідженні L1, так і в дослідженні L2, порівняно з 23,2% та 15,1% відповідно в групах плацебо (P < 0,001 для обох порівнянь). Зменшення крововтрати спостерігалось на тижні 4 та зберігалось до тижня 24. В обох дослідженнях бали за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота значно покращилися порівняно з вихідним рівнем у групах комбінованої терапії релюголіксом, порівняно з групами плацебо та більше

Ключові вторинні точки ефективності з поправкою на кратність*

Кінцева точка	Дослідження L1			Дослідження L2		
	Плацебо (N = 127)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 128)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 132)	Плацебо (N = 129)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 125)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 127)
Аменорея протягом останніх 35 днів періоду лікування, кількість (%)	7 (6)	67 (52)	76 (58)	4 (3)	63 (50)	63 (50)
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		47 (37-56)			47 (38-57)	
Значення р та плацебо		< 0,001			< 0,001	
Відсоткова зміна об'єму менструальної крововтрати від вихідного рівня до тижня 24	-23,2 ± 4,6	-84,3 ± 4,7	-88,2 ± 4,6	-15,1 ± 5,5	-84,3 ± 5,5	-89,4 ± 5,7
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		-61,1 (від -73,5 до -48,6)			-69,2 (від -84,1 до -54,3)	
Значення р та плацебо		< 0,001			< 0,001	
Зміна бала за шкалою оцінки кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота від вихідного рівня до тижня 24	-16,1 ± 2,8	-45,0 ± 2,9	-51,3 ± 2,9	-18,3 ± 2,9	-51,7 ± 2,9	-48,9 ± 3,0
Різниця та плацебо (95% ДІ)		-28,9 (від -36,3 до -21,5)			33,4 (від -41,2 до -25,5)	
Значення р та плацебо		< 0,001			< 0,001	
Учасниці з анемією на вихідному рівні та підвищеним рівнем гемоглобіну > 2 г/дл на тижні 24, кількість (%) [†]	5/23 (22)	15/30 (50)	18/32 (56)	2/37 (5)	19/31 (61)	18/31 (58)
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		28 (4-53)			56 (37-75)	
Значення р та плацебо		0,04			< 0,001	
Максимальний бал ≤1 за числовою оціночною шкалою протягом останніх 35 днів періоду лікування серед учасниць підгрупи оцінки болю, кількість (%) [‡]	7/69 (10)	25/58 (43)	27/65 (42)	14/82 (17)	32/68 (47)	24/58 (41)
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		33 (18-48)			30 (16-44)	
Значення р та плацебо		< 0,001			< 0,001	
Відсоткова зміна розміру первинної міоми матки від вихідного рівня до тижня 24	-0,3 ± 5,4	-12,4 ± 5,6	-22,7 ± 5,5	-7,4 ± 5,9	-17,4 ± 5,9	-30,2 ± 6,3
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		-12,1 (від -26,3 до 2,0)			-10,0 (від -25,8 до 5,8)	
Значення р та плацебо [§]		0,09			0,22	
Відсоткова зміна розміру первинної міоми матки від вихідного рівня до тижня 24	2,2 ± 3,0	-12,9 ± 3,1	-17,9 ± 3,0	-1,5 ± 3,4	-13,8 ± 3,4	-17,7 ± 3,5
Різниця та плацебо (95% ДІ), процентні точки		-15,1 (від -23,0 до -7,3)			-12,2 (від -21,3 до -3,2)	
Значення р та плацебо		< 0,001			0,008	

Примітки: * Приблизні значення є середньоквадратичними середніми значеннями ± СВ. У дослідженні L1 перші 4 ключові вторинні кінцеві точки аналізували послідовно в порядку, зазначеному вище, а 3 інші вторинні кінцеві точки необхідно було проаналізувати за методом Гогберга. У дослідженні L2 послідовно аналізували першу, другу, третю та п'яту вторинні кінцеві точки з подальшим аналізом інших 3 ключових вторинних кінцевих точок (четвертої, шостої та сьомої) за методом Гогберга. ДІ – довірчий інтервал.

[†] Відсотки учасниць, які відповіли на лікування, були розраховані в підгрупі учасниць з анемією (рівень гемоглобіну ≤ 10,5 г/дл) на вихідному рівні та учасниць, які повідомили дані про гемоглобін на тижні 24. Ця кінцева точка була проаналізована четвертою в дослідженні L1 та п'ятою в дослідженні L2.

[‡] Відсотки учасниць, які відповіли на лікування, були розраховані в підгрупі учасниць, які мали рейтинги болю, що можна було оцінити (максимальний бал за числовою оціночною шкалою ≥ 4 на вихідному рівні, з ≥ 28 днями [80% протягом останніх 35 днів періоду лікування] балів за шкалою оцінки болю з електронного щоденника). Ця кінцева точка була проаналізована п'ятою в дослідженні L1 та четвертою в дослідженні L2.

[§] Значення р для порівняння відсоткової зміни розміру первинної міоми матки від вихідного рівня до тижня 24 не відповідало порогу статистичної значущості за методом Гогберга.

Небажані явища*

Явище	Дослідження L1			Дослідження L2		
	Плацебо (N = 127)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 128)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 132)	Плацебо (N = 129)	Комбінована терапія релюголіксом (N = 126)	Відстрочена комбінована терапія релюголіксом (N = 126)
	Кількість учасниць, у яких виникло явище (відсоток)					
Будь-яке небажане явище	84 (66)	79 (62)	96 (73)	76 (59)	76 (60)	90 (71)
Небажане явище, що призвело до дострокового завершення лікування	5 (4)	7 (5)	16 (12)	6 (5)	3 (2)	14 (11)
Серйозне небажане явище	2 (2)	7 (5)	3 (2)	4 (3)	1 (1)	2 (2)
	Небажане явище, про яке повідомили > 5% учасниць будь-якої групи					
Припливи	10 (8)	14 (11)	47 (36)	5 (4)	7 (6)	44 (35)
Головний біль	19 (15)	14 (11)	14 (11)	15 (12)	11 (9)	28 (22)
Артеріальна гіпертензія	0	7 (5)	3 (2)	4 (3)	5 (4)	7 (6)
Артралгія	4 (3)	4 (3)	7 (5)	4 (3)	1 (1)	8 (6)
Кашель	7 (6)	1 (1)	0	4 (3)	0	1 (1)
Нудота	6 (5)	4 (3)	5 (4)	10 (8)	6 (5)	4 (3)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	3 (2)	1 (1)	7 (5)	7 (5)	6 (5)	3 (2)
Анемія	6 (5)	4 (3)	0	8 (6)	2 (2)	2 (2)
Втомлюваність	5 (4)	4 (3)	6 (5)	2 (2)	1 (1)	7 (6)

Примітка. * Небажані явища кодувались за Медичним словником термінів для регуляторної діяльності, версія 22.0. Серйозність небажаних явищ оцінював дослідник відповідно до загальних критеріїв небажаних явищ Національного інституту раку США, версія 5.0. У жодній групі в жодному дослідженні частота гіпергідрозу або нічної пітливості не перевищувала 3%. Летальних випадків не спостерігалось.

ніж у 50% учасниць, у яких була анемія на вихідному рівні; спостерігалось підвищення рівня гемоглобіну більш ніж на 2 г/дл при комбінованій терапії релюголіксом порівняно з плацебо.

Крім того, серед приблизно 50% учасниць з помірним або сильним болем на вихідному рівні, які відповідали вимогам оцінки болю в дослідженні, відсоток учасниць, у яких біль полегшився до мінімального або був відсутнім (максимальний бал за числовою оціночною шкалою ≤ 1) протягом останніх 35 днів періоду лікування, був значно більший в групах комбінованої терапії релюголіксом, ніж у групах плацебо (43% у дослідженні L1 та 47% у дослідженні L2 та 10% у дослідженні L1 та 17% у дослідженні L2; $P < 0,001$ для обох порівнянь).

Загальний розмір матки зменшувався більшою мірою при комбінованій терапії релюголіксом, ніж при застосуванні плацебо ($P < 0,001$). Однак зміни розміру найбільшої міоми при комбінованій терапії релюголіксом суттєво не відрізнялись від змін у групі плацебо (див. табл. 2).

БЕЗПЕКА

У дослідженні L1 загальна частота небажаних явищ становила 66% у групі плацебо, 62% у групі комбінованої терапії релюголіксом та 73% у групі відстроченої комбінованої терапії релюголіксом; у дослідженні L2 частота становила 59%, 60% та 71% відповідно (табл. 3). Про серйозні небажані явища повідомляли нечасто; кожне повідомлене серйозне небажане явище спостерігалось в однієї учасниці цієї групи дослідження. Летальних випадків не відзначено.

Про припливи найчастіше повідомляли в обох дослідженнях. У дослідженні L1 припливи спостерігались у 8% учасниць групи плацебо, 11% у групі комбі-

нованої терапії релюголіксом та 36% у групі відстроченої комбінованої терапії релюголіксом; у дослідженні L2 частота становила 4%, 6% та 35% відповідно.

У дослідженні L1 про артеріальну гіпертензію не повідомила жодна учасниця групи плацебо, повідомили 5% учасниць групи комбінованої терапії релюголіксом та 2% учасниць групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом. У дослідженні L2 частота становила 3%, 4% та 6% відповідно.

Відсоткові зміни мінеральної щільності кісткової тканини в поперековому відділі хребта (L1–L4) та кульшовому суглобі порівняно з вихідним рівнем до тижнів 12 та 24 були подібними в групі комбінованої терапії релюголіксом та плацебо в обох дослідженнях (рис. 2А та 2В).

Як і очікувалося, у групі відстроченої комбінованої терапії релюголіксом мінеральна щільність кісткової тканини в поперековому відділі хребта та кульшовому суглобі зменшилась порівняно з вихідним рівнем на тижні 12 монотерапії релюголіксом, після чого було досягнуто плато після початку комбінованої терапії релюголіксом (див. рис. 2А та 2В).

Лабораторні аналізи та відстеження життєво важливих ознак, включаючи систолічний та діастолічний артеріальний тиск, були подібними в групах. Не спостерігалось суттєвих відмінностей у середніх змінах від вихідного рівня або у відсотках учасниць, які досягли заздалегідь визначених меж змін для будь-якого аналізу, включаючи печінкові проби та рівні вмісту ліпідів.

На тижні 24 не повідомлялось про випадки гіперплазії або раку ендометрія в групах релюголіксу (тобто в групі комбінованої терапії релюголіксом та групі відстроченої комбінованої терапії релюголіксом). Гіперплазія ендометрія без атиpii спостерігалася у 2

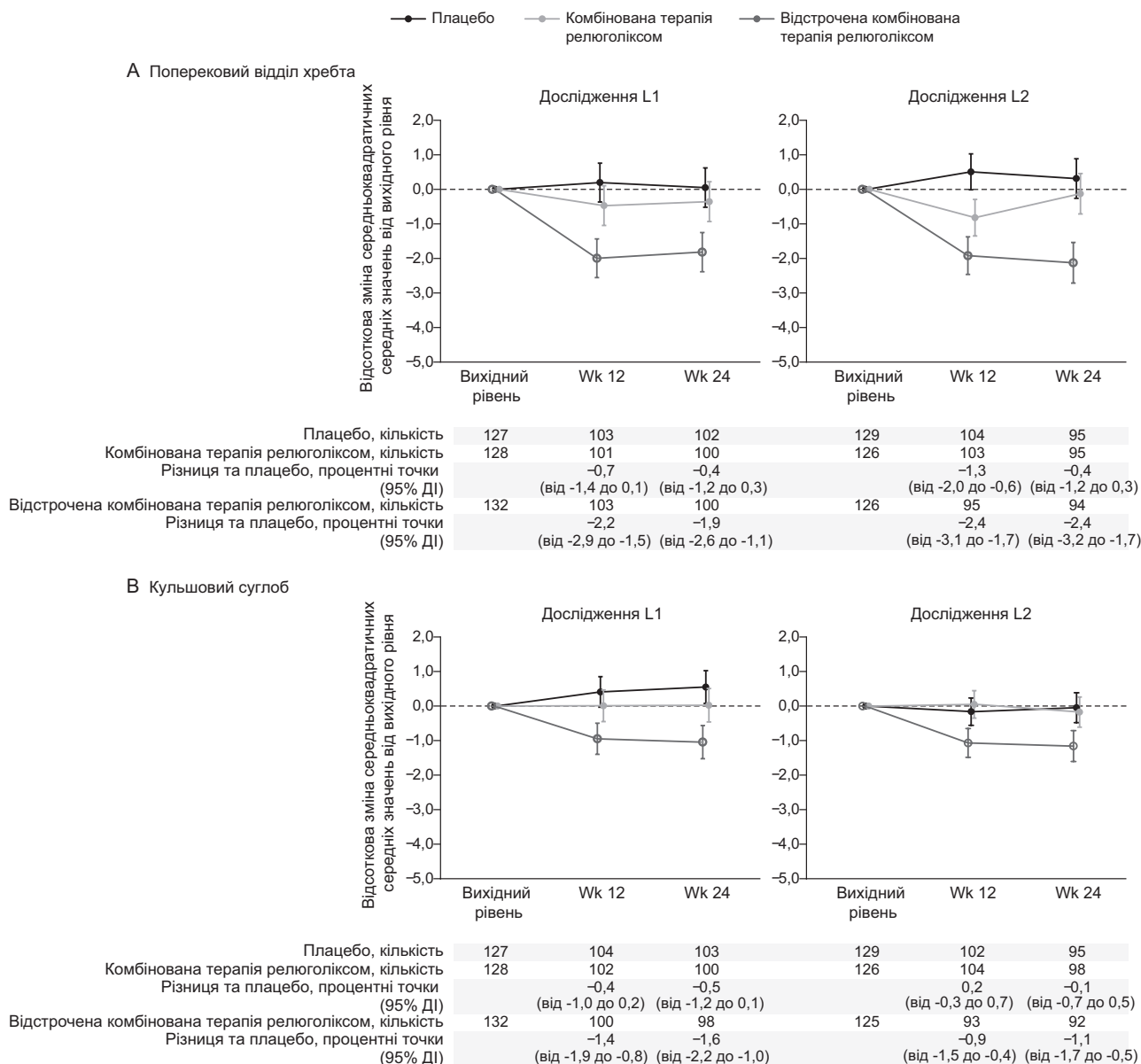


Рис. 2. Зміна мінеральної щільності кісткової тканини

Середньоквадратичні середні значення були засновані на моделях зі змішаними ефектами із об'ємом менструальної крововтрати на вихідному рівні, географічним регіоном, віком на вихідному рівні, індексом маси тіла на вихідному рівні, мінеральною щільністю кісткової тканини на вихідному рівні, расою, візитами та взаємодією група дослідження/візит як фіксовані ефекти. Пунктирна лінія вказує на вихідний рівень, а смужки I – 95% довірчі інтервали.

учасниць групи плацебо в дослідженні L1. У жодному дослідженні не повідомлялось про випадки вагітності у групах релюголіксу.

У цих 2 рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази за участю жінок із симптоматичною міомою матки відсоток учасниць, які відповідали на лікування (тобто об'єм менструальної крововтрати < 80 мл та зменшення об'єму на ≥ 50% від вихідного рівня), був значно вище при комбінованій терапії релюголіксом, ніж при застосуванні плацебо.

Крім того, спостерігались переваги комбінованої терапії релюголіксом для 6 із 7 ключових вторинних кінцевих точок, включаючи аменорею у половини учасниць; середнє (середньоквадратичне середнє значення) зменшення менструальної крововтрати на

84,3%, при цьому зменшення вперше спостерігалось через 4 тижні та зберігалось протягом 24 тижнів; покращення рівня гемоглобіну в учасниць з анемією; полегшення болю у учасниць з помірним або сильним болем на вихідному рівні.

Популяція дослідження була репрезентативною для жінок із симптоматичною міомою в загальній популяції [5, 8, 13, 32]. Приблизно половина жінок були представницями негроїдної раси. Загалом, середній індекс маси тіла (маса в кілограмах, поділена на квадрат зросту в квадратних метрах) учасниць знаходився на межі ожиріння (≥ 30,0), а середній об'єм менструальної крововтрати (218,8–239,4 мл у групах у дослідженні L1 та 211,8–246,7 мл у групах у дослідженні L2) майже втричі перевищував верхню межу нормального діапазону.

Більшість жінок відчували помірний або сильний біль, пов'язаний з міомою матки, та у більшості спостерігався виражений дистрес через свої симптоми та суттєве погіршення якості життя. Ефект комбінованої терапії релюголіксом щодо зменшення менструальної кровотечі був постійним, незалежно від раси або інших характеристик учасниць або міоми.

Біль є поширеним явищем у жінок з міомою матки, а дистрес від кровотечі та болю є недооціненим [33]. Однак вплив лікування на біль, пов'язаний з міомою, нечисто оцінюється в клінічних дослідженнях. Дослідження III фази LIBERTY продемонструвало полегшення болю, пов'язаного з міомою матки, за допомогою електронного щоденника та підтвердженого вимірювання результатів болю. Цей результат підтверджено у 12-тижневому дослідженні III фази монотерапії релюголіксом [25].

Учасниці 2 досліджень вказали на значний дискомфорт та дистрес від міоми матки на вихідному рівні, причому учасниці групи комбінованої терапії релюголіксом повідомили про значно менший дистрес від кровотечі, виділення згустків крові та напруженості або тиску у нижній частині живота наприкінці періоду лікування, ніж у групі плацебо.

Не спостерігалось значного зменшення розміру найбільшої міоми, але зменшення розміру матки, виміряне за допомогою ультразвукового дослідження, свідчить про зменшення розміру міоми. Частота серйозних та несерйозних небажаних явищ була загалом однаковою в групах комбінованої терапії релюголіксом та плацебо.

Ріст міоми та вироблення позаклітинного матриксу стимулюються естрогеном та прогестероном за рахунок паракринних механізмів [34]. Незважаючи на можливу пряму антипроліферативну дію антагоністів ГнРГ на клітини міоми людини [35], нещодавній огляд лікування міоми матки демонструє, що пряма дія агоністів та антагоністів рецепторів ГнРГ на міому, ймовірно, в кращому випадку помірні [36].

Гіпотеза існування порогової дози естрогену передбачає, що підтримка концентрації естрадіолу на рівні 20 та 50 пг/мг (70 та 180 пмоль/л) може зменшити ріст міоми, мінімізуючи ризик гіпоестрогенії [26]. У дослідженні I фази середня мінімальна концентрація естрадіолу була стабільно меншою за 10 пг/мл (40 пмоль/л) при застосуванні 40 мг релюголіксу окремо протягом 6 тижнів, але залишалась вище 20 пг/мл, коли релюголікс застосовували у комбінації з 1 мг естрадіолу та 0,5 мг норетиндрону ацетату [37].

Включення групи відстроченої комбінованої терапії релюголіксом у дослідження LIBERTY дозволило

порівняти ефекти комбінованої терапії з монотерапією. Ми виявили, що 12-тижнева монотерапія призвела до втрати мінеральної щільності кісткової тканини та вищої частоти вазомоторних небажаних явищ порівняно з комбінованою терапією релюголіксом, але незважаючи на те, що перехід на комбіновану терапію релюголіксом запобіг подальшій втраті мінеральної щільності кісткової тканини, це не привело до зворотної зміни кісткової маси.

Початок комбінованої терапії релюголіксом порівняно з монотерапією релюголіксом (з подальшою комбінованою терапією релюголіксом) суттєво не вплинув на ефективність щодо об'єму менструальної крововтрати. Ці дослідження продемонстрували, що комбінована терапія релюголіксом зменшувала менструальну кровотечу та полегшувала біль, пов'язаний з міомою, більшою мірою, ніж плацебо, без суттєвого ризику гіпоестрогенії протягом 6 місяців.

Ці дослідження мали обмеження. Багато жінок із тяжкою менструальною кровотечею та міомою матки, які повідомляли про тяжку менструальну кровотечу, не пройшли скринінг через суворі критерії оцінювання, що може обмежити узагальнення, а тривалість схеми лікування становила лише 6 місяців.

Учасницям, які завершили ці дослідження, було запропоновано взяти участь у 28-тижневому додатковому відкритому дослідженні комбінованої терапії релюголіксом та подальшому 52-тижневому дослідженні рандомізованої відміни; ці дослідження можуть надати більше інформації щодо довгострокових переваг та ризиків терапії релюголіксом.

ВИСНОВКИ

У цих дослідженнях комбінована терапія релюголіксом один раз на добу привела до суттєвого зменшення тяжкої менструальної кровотечі у жінок з міомою матки, зникнення анемії, полегшення болю та зменшення дистресу від кровотечі та дискомфорту у нижній частині живота зі збереженням щільності кісткової тканини та мінімізацією частоти припливів, пов'язаних із монотерапією релюголіксом.

За підтримки Myovant Sciences.

Форми дозволу на розкриття інформації, надані авторами, представлені разом із повним текстом цієї статті на вебсайті NEJM.org.

Заява про обмін даними, надана авторами, представлена разом із повним текстом цієї статті на вебсайті NEJM.org.

(Список джерел за посиланням <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2008283>)

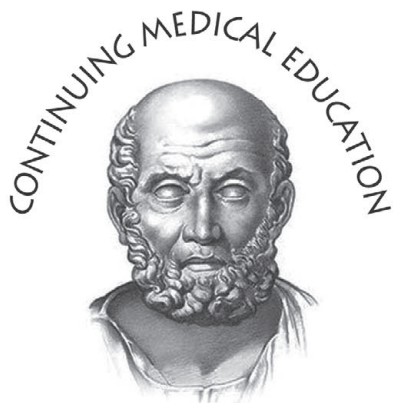


**ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

**«ГІППОКРАТ» –
сучасна електронна платформа
післядипломної медичної освіти
для лікарів**



HIPPOCRATES

**Навчання доступне в будь-якій точці
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

www.hippocrates.org.ua