

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ

Миома матки считается наиболее распространенной доброкачественной моноклональной опухолью. Частота миомы матки составляет 20–35% у женщин репродуктивного возраста и достигает 70% после 50 лет. Современная стратегия лечения миомы матки в значительной степени индивидуализирована, зависит от возраста пациентки, ее желания сохранить репродуктивную функцию, а также от размеров, локализации, темпов роста узлов, возможности проведения гормонотерапии. В последние годы в литературе стало появляться все больше публикаций об успешном использовании селективного модулятора прогестероновых рецепторов – улипристала ацетата (УПА) для лечения миомы матки. Важно заметить, что интерес к проблеме лечения миомы матки селективными модуляторами прогестероновых рецепторов связан не только с их ингибирующим влиянием на рост и размеры миомы матки, но и с воздействием на эндометрий, механизмами возникновения аменореи и ановуляции без снижения эндогенной секреции эстрогенов. Проведение медикаментозной терапии дает возможность отсрочить или избежать хирургического лечения. С этих позиций длительная терапия прерывистыми курсами УПА в настоящее время рассматривается как наиболее перспективная. Она позволяет расширить возможности консервативного лечения миомы матки, обеспечивая регресс симптомов заболевания и сохранение эффекта после завершения терапии.

Ключевые слова: миома, улипристала ацетат, селективный модулятор прогестероновых рецепторов.

G.E. CHERNUKHA, MD, Prof., M.R. DUMANOVSKAYA, PhD in medicine, G.I. TABEEVA, PhD in medicine

Academician Kulakov Scientific Obstetrics, Gynecology and Perinatology Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

POSSIBILITIES TO APPLY PROGESTERONE RECEPTOR SELECTIVE MODULATORS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE MYOMA

Uterine myoma is the most common benign monoclonal tumor. The frequency of uterine myoma is 20–35% in women of reproductive age and reaches 70% after the age of 50. Modern strategy of treatment of uterine myomas are largely individualized and depends on the patient's age, her desire to preserve reproductive function, as well as the size, location, nodes growth rate, hormone therapy possibility. In recent years more and more articles have been published about the successful use of the progesterone receptor selective modulator progesterone - ulipristal acetate (UPA) for the treatment of uterine myoma. It is important to note that the interest in the problem of uterine myoma therapy by progesterone receptor selective modulators is not only associated with their inhibiting effect on the growth and size of uterine myoma, but with the effect on the endometrium, the mechanisms of occurrence of amenorrhea and anovulation without reducing endogenous secretion of estrogen. Drug therapy gives a possibility to postpone or to avoid surgical treatment. In this respect long-term intermittent courses of UPA therapy are currently regarded as the most promising. They allow you expanding the possibilities of conservative treatment of uterine myoma, providing a regression of symptoms of the disease and maintaining the effect after completion of therapy.

Keywords: myoma, ulipristal acetate, progesterone receptor selective modulator.

Миома матки считается наиболее распространенной доброкачественной моноклональной опухолью, возникающей из гладкомышечных клеток, которая состоит из неупорядоченных миофибробластов, расположенных в объемном внеклеточном матриксе. Частота миомы матки составляет 20–35% у женщин репродуктивного возраста и достигает 70% после 50 лет [1, 2]. Клинические проявления миомы матки во многом зависят от локализации и размеров миоматозных узлов. Общеизвестно, что при субмукозном и интерстициальном расположении узлов доминируют аномальные маточные кровотечения (АМК-Л, согласно классификации PALM-COEFIN), проявляющиеся в виде обильных,

длительных менструаций, зачастую сопровождающихся снижением уровня гемоглобина и развитием железодефицитной анемии. При больших размерах миомы появляются «объемные» симптомы, такие как сдавление органов малого таза, тазовая боль и прочие. При миоме матки возможно также нарушение репродуктивной функции и снижение фертильности [3, 4]. Вместе с тем у многих женщин заболевание может протекать бессимптомно, в этих случаях миома диагностируется случайно при плановом обследовании. Наличие АМК – наиболее частая причина обращаемости женщин к гинекологу за медицинской помощью и одно из главных показаний для оперативного лечения, которое до сих пор рассматривается в качестве

основного способа лечения «симптомной» миомы матки. При выборе тактики ведения следует учитывать, что проведение консервативной миомэктомии может задерживать наступление беременности. Это имеет немаловажное клиническое значение, учитывая современную тенденцию к поздней реализации репродуктивной функции. Следует отметить также высокую частоту рецидивов, возникающих после миомэктомии, по некоторым данным, она может превышать 30% [5].

Современная стратегия лечения миомы матки в значительной степени индивидуализирована, зависит от возраста пациентки, ее желания сохранить репродуктивную функцию, а также от размеров, локализации, темпов роста узлов, возможности проведения гормонотерапии [4, 6]. В настоящее время, помимо хирургических методов лечения миомы матки (миомэктомия гистероскопическим, лапароскопическим или лапаротомическим доступом), используются методы альтернативного лечения – эмболизация маточных артерий, фокусированная ультразвуковая абляция [7–9], а также медикаментозная терапия, проводимая преимущественно в предоперационном периоде. Подход к лечению миомы матки должен быть основан на принципах доказательной медицины.

Согласно российским клиническим рекомендациям, которые были подготовлены в 2014 г., к методам медикаментозной терапии миомы матки больших размеров или миомы, манифестирующейся АМК, относят: аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестагены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР) [9]. Все эти методы до настоящего времени рассматривались преимущественно в качестве предоперационной подготовки с целью уменьшения размеров миоматозных узлов и купирования АМК. В 2015 г. клиницистам были предложены рекомендации, разработанные экспертами общества акушеров-гинекологов Канады [10]. В них представлены подходы к медикаментозной терапии миомы матки с уровнями доказательности, помогающими практическому врачу выбрать наиболее эффективный метод терапии. К лекарственным препаратам, имеющим уровень доказательности I (доказательства эффективности, основанные минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании), отнесены аналоги ГнРГ (аГнРГ), СМПР, левоноргестрел-выделяющая внутриматочная спираль. В категорию лекарственных препаратов с уровнем доказательности II (доказательства, полученные в ходе проспективных, ретроспективных когортных или случай-контроль-исследований) включены оральные контрацептивы, прогестины и даназол. Отдельно отмечено, что при наличии «объемных» симптомов миомы матки с уровнем доказательности I эффективны две группы препаратов – аГнРГ и СМПР.

В клинической практике в качестве предоперационного лечения при больших размерах миоматозных узлов (более 3 см), постгеморрагической анемии, а также при необходимости отсрочки операции или отказе от нее наиболее широко применяются аГнРГ. В настоящее время это единственная группа лекарственных средств, одобренная FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарствен-

ных препаратов), для лечения миомы матки. При лечении аГнРГ размер миомы матки за 3 месяца удается уменьшить на 30–50% [11–13]. Как известно, возобновление роста миоматозных узлов обычно происходит в течение 12 недель после окончания лечения. Это обосновывает проведение длительной супрессивной гормонотерапии. Однако безопасное использование аГнРГ возможно только короткими курсами (не более 6 месяцев) ввиду возникновения гипозестрогении и ассоциированных с ней побочных эффектов, ведущим из которых является снижение минеральной плотности костной ткани [11, 12]. Длительное лечение аГнРГ возможно лишь в сочетании с препаратами для менопаузальной гормонотерапии (add-back-терапия или возвратная терапия) [13]. Однако такой подход нельзя рассматривать как рациональный в виду отсутствия доказанных его преимуществ.

Генез миомы матки до настоящего времени остается темой научных дискуссий, что затрудняет разработку патогенетически обоснованных методов медикаментозной терапии. Известно, что половые стероидные гормоны, в частности, прогестерон играет важную роль в увеличении клеточной пролиферации, повышении образования внеклеточного матрикса, индукции роста миомы матки. Результаты клинических исследований показали, что дополнительное назначение прогестагенов нивелирует ингибирующий эффект аГнРГ на рост миомы матки [14]. Это косвенно свидетельствует об активирующем влиянии прогестерона на рост миомы матки, которое было выявлено в экспериментальных исследованиях. Модуляцию «прогестеронового пути» в настоящее время можно считать одним из наиболее перспективных направлений таргетной терапии миомы матки [15, 16].

Современная стратегия лечения миомы матки в значительной степени индивидуализирована, зависит от возраста пациентки, ее желания сохранить репродуктивную функцию, а также от размеров, локализации, темпов роста узлов, возможности проведения гормонотерапии

В последние годы в литературе стало появляться все больше публикаций об успешном использовании СМПР – улипристала ацетата (УПА) для лечения миомы матки. УПА оказывает как агонистический, так и антагонистический эффект на прогестероновые рецепторы (PR), которые являются факторами транскрипции. По имеющимся данным, экспрессия PR в миоматозных узлах в 3–4 раза выше, чем в интактном миометрии [2, 17, 18]. Достаточно хорошо изучена структура и функция 2 изоформ PR – А (PR-A) и В (PR-B), они экспрессируются одним геном, но различаются структурно и функционально. В отличие от PR-A в структуре PR-B есть N-терминальный фрагмент, состоящий из 164 аминокислот. PR-B имеет три домена (AF-1, AF-2 и AF-3) и, вероятно, является более сильным активатором транскрипции, оказывающим более долгосрочный эффект, чем PR-A, имеющий два домена (AF-1 и AF-2). Считается, что PR-A в большей степени отвечают за

краткосрочные эффекты, а при определенных условиях могут быть неактивными и выступают в качестве лиганд-зависимого репрессора для других стероидных рецепторов, в т. ч. PR-B. Ответ тканей на действие половых стероидов зависит от соотношения в них PR-A и PR-B [19].

Действие СМПР опосредуется конкурентным связыванием с PR. Это вызывает промежуточные конформационные изменения рецепторов, способствует их взаимодействию с коактиваторами и/или корепрессорами, усиливающими или блокирующими процессы транскрипции. Реализация антагонистических или агонистических эффектов СМПР зависит от изменения структуры PR. СМПР оказывают тканеспецифические эффекты, зависящие также от физиологического состояния организма (например, беременность) [19].

Исследования *in vitro* показали, что прогестерон способен стимулировать пролиферацию клеток миомы, в то время как СМПР ингибируют клеточную пролиферацию и селективно индуцируют апоптоз в клетках миомы матки путем снижения антиапоптотических факторов и уменьшения экспрессии факторов роста [20–22]. Это способствует уменьшению размеров миоматозных узлов и клинических проявлений заболевания.

Важно заметить, что интерес к проблеме лечения миомы матки СМПР связан не только с их ингибирующим влиянием на рост и размеры миомы матки, но и с воздействием на эндометрий, механизмами возникновения аменореи и ановуляции без снижения эндогенной секреции эстрогенов.

Общепризнано, что в условиях сохраняющегося влияния эстрогенов СМПР оказывают специфическое влияние на эндометрий. Под их воздействием происходит умеренное кистозное расширение желез, схожее с таковым при ановуляции. Первоначально эти изменения были интерпретированы как простая гиперплазия эндометрия. Впоследствии подобные изменения эндометрия, возникающие под воздействием УПА, были отнесены к новой морфологической категории – РАЕС (PRM-associated endometrial changes – изменения эндометрия, ассоциированные с использованием модуляторов прогестероновых рецепторов) [23, 24]. Морфологические изменения РАЕС, одобренные Европейским медицинским агентством (European Medicine Agency), представлены в специальном руководстве патологоанатомов, подготовленном в 2012 г. А. Williams и М. Glant [24]. РАЕС характеризуются неактивным или слабопролиферирующим эпителием, сочетающимся с асимметрией роста стромального и эпителиального компонента, аномальной васкуляризацией. Это приводит к кистозно-расширенным диффузно расположенным извитым железам со смешанными эстрогенными и прогестероновыми изменениями эпителия в виде слабовыраженной пролиферации и секреторной трансформации. Патогенез формирования РАЕС до конца не изучен. Полагают, что в его основе могут лежать как антипролиферативные и проапоптотические эффекты СМПР, так и их модулирующее влияние на продукцию факторов роста (EGF, VEGF, TGF β , IGF1), сочетающееся с сохраненным уровнем эстрогенов [24].

Начиная с 2008 г. в научных журналах начали появляться публикации об опыте использования различных доз УПА при миоме матки [25]. Так, в 2011 г. были опубликованы результаты исследования по сравнительной оценке 3-месячного курса терапии 10 и 20 мг УПА. Уменьшение объема миоматозного узла на 17% зарегистрировано у 77% больных при приеме УПА 10 мг и на 24% у 85% при приеме 20 мг. В заключение авторы подчеркивают эффективность УПА в лечении миомы матки (уменьшение размеров миоматозных узлов, аменорея, улучшение качества жизни), однако вывод о преимуществах приема 10 или 20 мг УПА не делается ввиду отсутствия достоверных различий [26].

Эффективность и безопасность применения более низких доз УПА при лечении миомы матки была тестирована в ряде исследований, получивших название PEARL (The PGL4001 [Ulipristal Acetate] Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata). В 2012 г. в журнале *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты первых 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований – PEARL I и II [27, 28]. В исследовании PEARL I оценивалась эффективность и безопасность ежедневного приема УПА в дозах 5 и 10 мг в сравнении с плацебо в течение 13 недель перед хирургическим лечением «симптомной» миомы матки [27]. Все пациентки дополнительно принимали 80 мг препарата железа. Показано уменьшение объема узлов в среднем на 21,2 и 12,3% на 5 и 10 мг УПА, в группе плацебо наблюдался средний рост объема миомы на 3% ($p < 0,01$). По результатам балльной шкалы менструальной кровопотери (pictorial blood loss assessment chart – PБАС) отмечалось значительное уменьшение объема кровопотери. Ее величина < 75 баллов наблюдалась у 91% женщин, принимавших 5 мг УПА, у 92% – 10 мг, и только у 19% пациенток – в группе плацебо. Аменорея отмечалась у 6% больных, принимавших плацебо, у 73% – 5 мг УПА и у 82% – 10 мг УПА. Аналогичная закономерность прослеживалась при оценке коррекции анемии. К концу курса лечения уровень гемоглобина > 12 г/дл наблюдался у 85–89% больных, принимавших УПА, в сравнении с 77% – в группе плацебо. Эти результаты оказались клинически значимы. С учетом полученных результатов в 2012 г. Европейская комиссия одобрила 5 мг УПА в качестве адекватной дозы для предоперационного лечения миомы матки (не более трех месяцев) у женщин репродуктивного возраста.

В исследовании PEARL II тестировалась эффективность УПА в сравнении с агНРГ (лейпролида ацетатом – ЛА), длительность наблюдения составила 13 недель [28]. УПА оказался не менее эффективным, чем агНРГ, при лечении миомы матки и АМК. Аменорея наблюдалась у 90% больных, принимавших 5 мг УПА, у 98% – принимавших 10 мг УПА и у 89% больных, пролеченных ЛА. На фоне последнего объем матки уменьшился на 53%, на 10 мг УПА – на 42%, на 5 мг УПА – на 36%. Существенных различий в уровне гемоглобина к концу лечения не наблюдалось. Однако вазомоторные симптомы, среди которых доминировали приливы жара от средней до тяжелой степени

тяжести, значительно чаще отмечались на фоне терапии агНРГ (в 65% случаев), чем при лечении 5 мг УПА (26%) или 10 мг (24%) ($p < 0,001$). Среди побочных эффектов агНРГ были отмечены изменения настроения, потеря либидо и снижение МПКТ. Восстановление менструального цикла после окончания лечения УПА происходило на 31–34-й день, после агНРГ – в среднем на 43-й день. Преимущества УПА в сравнении с агНРГ были выявлены не только в меньшем числе побочных эффектов, но и в большей длительности сохранения лечебного воздействия препаратов, что имеет немаловажное значение с клинической точки зрения. Так, после окончания лечения УПА у пациенток, которым не была произведена операция, эффект терапии сохранялся до 6 месяцев, в то время как после лечения агНРГ через 2–3 месяца миоматозные узлы возвращались к первоначальным размерам.

Вопросы эффективности предоперационного лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста освещены в целом ряде зарубежных и отечественных публикаций последних лет. Подтверждена схожая эффективность агНРГ и УПА при разном профиле безопасности. По совокупным данным международных исследований, объем узлов за 3 месяца уменьшается в среднем на 50%, что сопоставимо с эффектом агНРГ, которые рассматриваются как стандарт предоперационной подготовки.

В 2014 г. Л.В. Адамян и соавт. были представлены результаты сравнительной оценки 3-месячного курса терапии 5 мг УПА и 3,75 мг бусерелина ацета. Аменорея отмечена у 98% пациенток, получавших 5 мг УПА, и у 79% – агНРГ. Обе схемы лечения способствовали уменьшению размеров максимальных миоматозных узлов, в группе УПА оно составило 23,9%, в группе бусерелина ацетата – 11,25%. Авторы статьи делают заключение, что УПА позволяет лучше подготовить пациентку к операции, создает условия для проведения органосохраняющих операций, минимизирует объем оперативного вмешательства [29].

Европейская комиссия одобрила 5 мг УПА в качестве адекватной дозы для предоперационного лечения миомы матки (не более трех месяцев) у женщин репродуктивного возраста

Высокая эффективность УПА при лечении миомы матки и отсутствие гипоэстрогенных эффектов инициировали вопрос о возможности долгосрочного применения УПА. Наиболее актуальным аспектом этой проблемы было решение вопроса о безопасности воздействия УПА на эндометрий. Это инициировало проведение еще одного, не менее важного многоцентрового исследования – PEARL III с пролонгацией в PEARL III extensio, проведенного в странах Западной Европы [30]. В 2014 г. были представлены результаты этого проекта, в котором изучалась возможность применения УПА для долгосрочного лечения «симптомных» миом матки. В исследование PEARL III вошли 209 женщин репродуктивного возраста с миомой матки размерами до 16 недель беременности, размерами

узлов от 3 до 10 см в диаметре. Все пациентки получали 10 мг УПА 3-месячными курсами (максимальное число курсов – 4, PEARL III extension), каждый из которых заканчивался приемом 10 мг норэтистерона ацетата или плацебо (интервал между курсами УПА включал одно менструальное кровотечение). На 10–18-й день после 1-го и 4-го курса терапии, а также через 3 месяца после окончания лечения проводилась биопсия эндометрия.

Результаты исследования еще раз показали, что УПА является эффективным средством лечения АМК за счет высокой частоты наступления аменореи (79,5; 88,5; 88,2 и 89,7% после каждого курса терапии соответственно). По данным этого исследования, уменьшение объема доминантных узлов миомы ≥ 25 и 50% было достигнуто у 82,3 и 69,8% пациенток. Общее уменьшение размеров трех доминантных узлов миомы после 1-го курса УПА составило в среднем 49,9%, после 4 повторных курсов – 72,1%, достигнутый эффект сохранялся через 3 месяца после окончания лечения. Важно отметить, что по данным исследования биоптатов эндометрия на фоне долгосрочной монотерапии УПА 3-месячными курсами гиперплазия эндометрия выявлена лишь в единичных случаях, т. е. ее частота была даже ниже популяционной. Дополнительный прием норэтистерона ацетата способствовал лишь более раннему возобновлению менструаций и не имел существенных преимуществ, в т. ч. по влиянию на морфологическую структуру эндометрия. Таким образом, результаты исследования PEARL III extension свидетельствуют о том, что длительное применение УПА для лечения «симптомной» миомы матки безопасно, приводит к быстрому купированию АМК, значительному и стойкому уменьшению размеров миоматозных узлов и не оказывает негативного влияния на эндометрий. При приеме УПА в 10–15% может наблюдаться утолщение эндометрия (≥ 16 мм). В тех случаях, когда оно сохраняется между курсами терапии или в течение 3 месяцев после отмены лечения, рекомендуется проведение пайпель-биопсии эндометрия для уточнения морфологического состояния эндометрия. По результатам проведенных исследований РАЕС не является предшественником или фактором риска развития рака тела матки. Однако согласно рекомендациям SPC (Summary of Product Characteristics) каждый цикл лечения УПА не должен быть более 3 месяцев, при более длительном лечении эффект на эндометрий пока неизвестен [31].

Последующие исследования возможности использования УПА в качестве медикаментозной терапии миомы матки были направлены преимущественно на изучение частоты нежелательных явлений (НЯ) и общей переносимости препарата при многократном его назначении. В 2015 г. были опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования (PEARL IV), проведенного в 46 исследовательских центрах 11 европейских стран [32]. Они подтвердили эффективное влияние 4 последовательных курсов УПА на размер миоматозных узлов, купирование АМК и показали спектр возможных НЯ. После 1-го и 4-го курсов лечения 5 мг УПА они были отмечены у 44,3 и 23,9%, 10 мг – у 44,3 и 19,0% соответственно. В 97% случаев НЯ оценивались как лег-

кие или умеренные, проявлялись в виде головных болей, приливов, в редких случаях – в виде назофарингита, болей в животе, тошноты и слабости. К числу серьезных НЯ были отнесено несколько случаев спонтанной экспульсии и некроза миоматозного узла. Стоит отметить, что частота НЯ снижалась с каждым последующим курсом лечения. Профиль безопасности был сопоставим между 5 и 10 мг УПА. По результатам PEARL IV в 96,5% случаев удалось избежать хирургического лечения.

Исследования, направленные на изучение возможности более длительного применения УПА при «симптомной» миоме матки, продолжают. Дополнительные данные будут получены после завершения исследования PEARL III extension 2, в котором изучается эффективность и безопасность 8 повторных прерывистых курсов терапии УПА.

В настоящее время проблема лечения миомы матки особенно актуальна для молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией, рецидивами миомы матки или наличием противопоказаний к оперативному лечению. Проведение медикаментозной терапии дает преимущества в виде не только остановки кровотечения, восстановления уровня гемоглобина и уменьшения объема оперативного вмешательства, но и появления возможности отсрочить или избежать хирургического лечения. С этих позиций длительная терапия прерывистыми курсами УПА в настоящее время рассматривается как наиболее перспективная. Она позволяет расширить возможности консервативного лечения миомы матки, обеспечивая регресс симптомов заболевания и сохранение эффекта после завершения терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188: 100-7.
- Fernandez H. Uterine fibroids. *Rev Prat*, 2014, 64: 540-544.
- Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod*, 2002, 17: 1424-1430.
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*, 2012 March 26, 12: 6. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/12/6>. Accessed on November 10, 2014.
- Radosa MP, Owsianowski Z, Mothes A, Weisheit A, Vorwergk J, Asskaryar FA, Camara O, Bernardi TS, Runnebaum IB. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014 Sep, 180: 35-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.029. Epub 2014 Jun 2.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*, 2008, 90(5 Suppl): S125-S130.
- Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014, 26: 151-161.
- Tan YH, Lethaby A. Preoperative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11: CD010241.
- Клинические рекомендации «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация», под редакцией Л.В. Адамян, 2015. / Clinical Guidance "Uterine Myoma: Diagnostics, Therapy and Rehabilitation", ed. by L.V. Adamyan, 2015.
- Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; Special Contributors, Vilos AG, Murji A, Chen I. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*, 2015 Feb, 37(2): 157-81.
- Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, CD000547.
- Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76: 1217-23.
- Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76: 1439-45.
- Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. 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.
- Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015 Dec, 27(6): 422-31. doi: 10.1097/GCO.0000000000000229.
- Morikawa A, Ohara N, Xu Q et al. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil down-regulates collagen synthesis in cultured human uterine leiomyoma cells through up-regulating extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Hum Reprod*, 2008, 23: 944-951.
- Tsigkou A, Reis FM, Lee MH et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril*, 2015, 104: 170-175.
- Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 358: 223-231.
- Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril*, 2011, 96: 1175-1189.
- Xu Q, Takekida S, Ohara N et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 50-diphosphatetribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 953-961.
- Morikawa A, Ohara N, Xu Q et al. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil down-regulates collagen synthesis in cultured human uterine leiomyoma cells through up-regulating extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Hum Reprod*, 2008, 23: 944-951.
- Xu Q, Ohara N, Wei C et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod*, 2006, 21: 2408-2416.
- Horne FM, Bliethe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update*, 2007, 13: 567-580.
- Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31: 556-569.
- Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Westley R, Premkumar A, Bliethe DL, Blocker W, Nieman LK. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2008 May, 111(5): 1129-36. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181705d0e.
- Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Bliethe D, Westley R, Armstrong A. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril*, 2011 Feb, 95(2): 767-72.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.059.
- Donnez J, Tatchuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. PEARL I Study Group. *N Engl J Med*, 2012, 366: 409-420.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. PEARL II Study Group. *N Engl J Med*, 2012, 366: 421-432.
- Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Опаленов К.В., Казенашев В.В., Алиева Т.Д. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo. *Проблемы репродукции*, 2014, 3: 41-44. / Adamyan L.V., Zayratyants O.V., Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Opaleno K.V., Kazenashev V.V., Alieva T.D. Antiproliferative and proapoptotic action of ulipristal progesterone receptor selective modulator on uterine leiomyoma in vivo. *Reproduction Problems*, 2014, 3: 41-44.
- Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. *Fertil Steril*, 2014, 101: 1565-1573.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report (license extension): Esmya, ulipristal acetate. Reference EMA/CHMP/84021/2015, April 2015 via www.ema.europa.eu.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. (PEARL IV) (Part 1). *Fertility and Sterility*, 2014, 103(2): 519-527.