

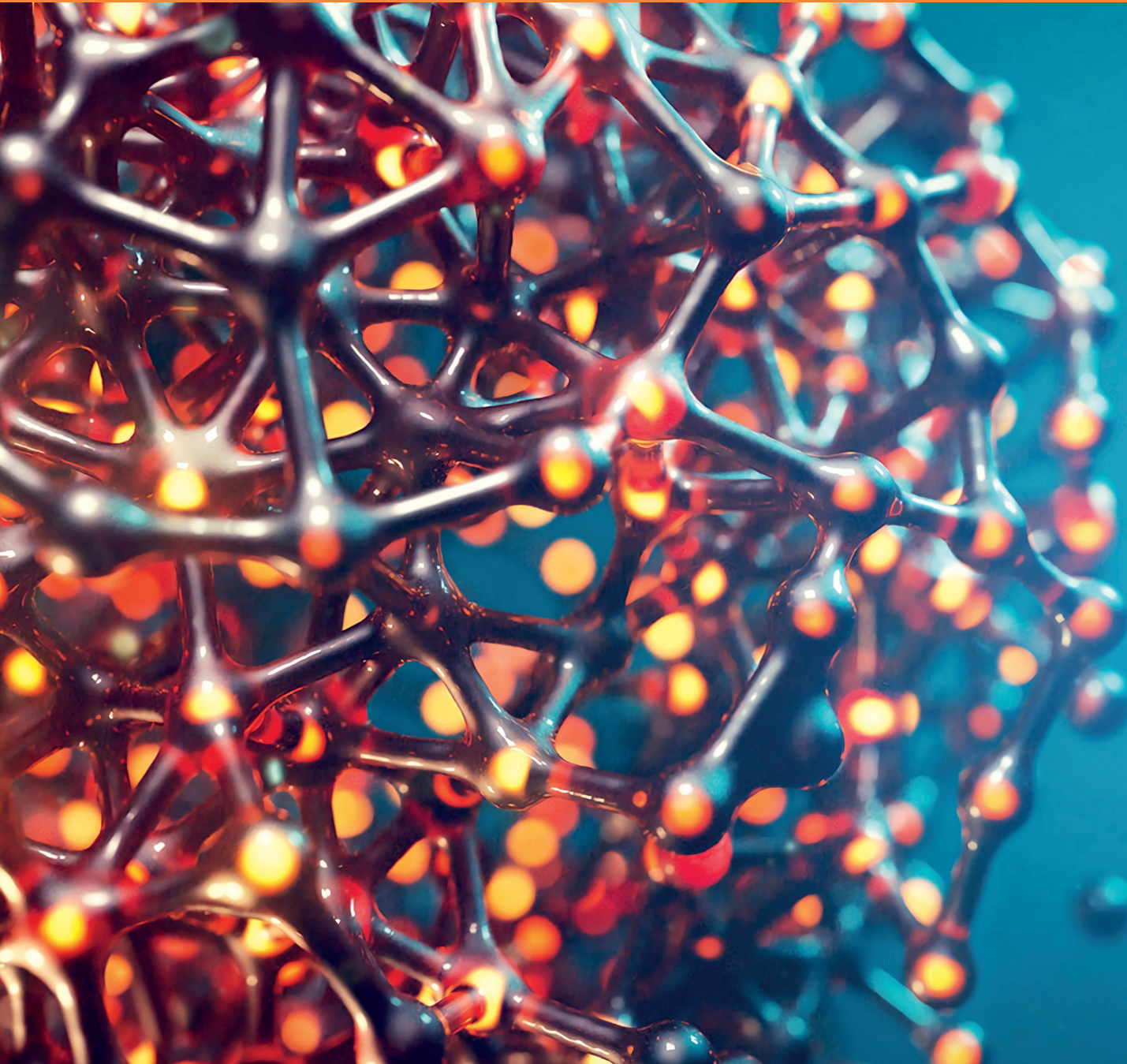
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 1

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jrbis.ru.



Современные тенденции в фармакотерапии миомы матки, сопровождающейся обильными менструальными кровотечениями и анемией: литературный обзор

З.В. Ревазова¹, Л.В. Адамян^{1,2}, О.Н. Логинова¹,
Л.М. Манукян¹, К.Н. Арсланян¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Для контактов: Зарина Валерьевна Ревазова, e-mail: atias@bk.ru

Резюме

Цель исследования: обобщение мировых данных о современных возможностях медикаментозной терапии миомы матки, сопровождающейся обильными менструальными кровотечениями (ОМК) и анемией.

Материалы и методы. Выполнен поиск публикаций в основных международных базах на русском и английском языках: PubMed/MEDLINE, The Cochrane Library, Embase, eLibrary. В анализ включались исследования, опубликованные за последние 10 лет, в которых изучались клиническая эффективность и безопасность различных групп фармакологических препаратов для лечения миомы матки, сочетающейся с ОКМ, у женщин репродуктивного возраста.

Результаты. В настоящее время в лечении миомы матки используются 3 основных метода: хирургический, малоинвазивные органосохраняющие методы и медикаментозная терапия. До сих пор оперативное вмешательство остается основным методом лечения и, к сожалению, нередко проводится в объеме гистерэктомии. Однако на сегодняшний день важен персонализированный подход к ведению пациентки с симптомной миомой матки с учетом ее желания сохранить репродуктивную функцию. Большой вклад в оптимизацию тактики ведения таких пациенток внесло развитие возможностей медикаментозной терапии.

Заключение. Общемировой тенденцией является снижение количества радикальных вмешательств, в также развитие и усовершенствование новых методов лечения миомы матки, сопровождающейся ОКМ и анемией. В настоящее время фармакотерапия лейомиомы позволяет существенно повысить качество жизни пациенток, снизить проведение радикальных оперативных вмешательств, оптимизировать хирургическое лечение, в определенных ситуациях и вовсе исключить необходимость операции.

Ключевые слова: миома матки, лейомиома, миомэктомия, обильные менструальные кровотечения, меноррагия, анемия, медикаментозная терапия

Для цитирования: Ревазова З.В., Адамян Л.В., Логинова О.Н., Манукян Л.М., Арсланян К.Н. Современные тенденции в фармакотерапии миомы матки, сопровождающейся обильными менструальными кровотечениями и анемией: литературный обзор. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(1):80–92. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.195>.

Current trends in the pharmacotherapy of uterine myoma, associated with heavy menstrual bleeding and anemia: a literature review

Zarina V. Revazova¹, Leila V. Adamyan^{1,2}, Olga N. Loginova¹, Liana M. Manukyan¹, Karine N. Arslanyan¹

¹*Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Health Ministry of Russian Federation; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia;*

²*Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of Russian Federation; 4, Akademika Oparina Str., Moscow 117997, Russia*

Corresponding author: Zarina V. Revazova, e-mail: atias@bk.ru

Abstract

Aim: to summarize up-to-date world data on current opportunities of drug therapy in treatment of symptomatic myoma accompanied with heavy menstrual bleeding and anemia.

Materials and Methods. A search of publications was carried out in the main international databases published in Russian and English: PubMed/MEDLINE, The Cochrane Library, Embase, and eLibrary. The analysis included studies published over the last 10 years examining the clinical efficacy and safety of various groups of pharmacological agents used for treatment of uterine myoma combined with heavy menstrual bleeding in women of reproductive age.

Results. Currently, treatment of uterine fibroids consists of the three major approaches: surgical, minimally invasive organ-preserving methods, and pharmacotherapy. Until now, surgical intervention remains the main method of treatment, unfortunately being often performed in a form of hysterectomy. However, today it is important to apply a personalized approach to the management of a female patient with symptomatic uterine myoma, taking into account her wish to preserve reproductive function. Advances in drug therapy greatly contributed to optimizing management of such patients.

Conclusion. Treatment of symptomatic uterine fibroids globally tends to lowering the number of radical interventions, as well as develop and improve new therapeutic approaches for. Currently, pharmacotherapy of leiomyoma can substantially improve the quality of patients' life, lower number of radical surgical interventions, optimize surgical treatment, and even fully negate, in some cases, a need for surgery.

Keywords: uterine myoma, fibroid, myomectomy, heavy menstrual bleeding, anemia, myoma treatment

For citation: Revazova Z.V., Adamyan L.V., Loginova O.N., Manukyan L.M., Arslanyan K.N. Current trends in the pharmacotherapy of uterine myoma, associated with heavy menstrual bleeding and anemia: a literature review. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):80–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.195>.

Введение / Introduction

В структуре доброкачественных опухолей у женщин репродуктивного возраста миома матки по распространенности занимает достаточно высокий процент (до 70 %) [1–5]. По данным российских и зарубежных литературных источников, в 25–50 % данное заболевание сопровождается симптомами, вид и тяжесть которых коррелирует с локализацией, размерами и количеством миоматозных узлов, наличием либо отсутствием в них дегенеративных нарушений [1, 6–8].

У пациенток репродуктивного возраста наличие лейомиомы нередко сопутствуют аномальные маточные кровотечения, чаще всего характеризующиеся обильными менструальными кровотечениями, реже межменструальными кровотечениями (ранее использовались обозначения «меноррагия» и «метроррагия») [9]. Обильные менструальные кровотечения (ОМК) встречаются примерно у 40–50 % женщин с миомой в репродуктивном возрасте. Нередко миома матки впервые выявляется при обращении пациентки к гинекологу с жалобами на обильные менструальные выделения [10–13]. Так, по результатам исследования J.A. Fonseca-Moutinho с соавт. (2013) отмечается, что при наличии жалоб на ОКМ во время ультразвуковой диагностики в 73,3 % случаев выявляются миоматоз-

ные узлы [14]. Наличие ОКМ значительно снижают качество жизни женщины, а также обуславливают развитие хронической анемии [6, 10, 11, 15–17].

В настоящее время в тактике ведения пациенток с симптомной миомой матки преобладает хирургическое лечение, включающее радикальные и органосохраняющие операции с использованием различных доступов [1, 2, 3, 18, 19]. К сожалению, до сих пор во всем мире лидирующие позиции в хирургическом лечении занимает радикальное вмешательство в объеме гистерэктомии [1, 2, 19, 20], а наличие у пациенток лейомиомы, сопровождающейся ОКМ и анемией, одна из наиболее частых причин для проведения этих операций [1, 9, 13–15, 21, 22]. Например, в США удаление матки стоит на втором месте после кесарева сечения среди хирургических вмешательств у женщин. В год в Америке проводится около 600 тыс. гистерэктомий, 200 тыс. из них по поводу миомы матки [23]. В России на удаление матки по поводу лейомиомы приходится 40–42 % от общего числа гистерэктомий [2, 21, 24].

В настоящее время много говорится о важности персонализированного подхода к каждому пациенту. В рассматриваемой нами проблеме пациенткам должен быть предоставлен выбор метода лечения.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Миома матки – наиболее распространенная опухоль в структуре доброкачественных новообразований у пациенток репродуктивного возраста. Вопрос изучения миомы матки и в настоящее время остается актуальным в связи с частотой распространения, многофакторностью этиологии и патогенеза.
- ▶ Миома матки часто протекает бессимптомно, однако в 30–50 % сопровождается симптомами. Наиболее тяжелым клиническим проявлением является наличие обильных менструальных кровотечений, приводящее к развитию анемии, выраженному снижению качества жизни пациенток. Такая ситуация в обязательном порядке требует проведения лечебных мероприятий.
- ▶ Медикаментозное лечение при миоме матки, сопровождающейся обильными менструациями и анемией, направлено главным образом на уменьшение роста миоматозных узлов, остановку кровотечений и коррекцию анемии.

Что нового дает статья?

- ▶ Приведены данные о современных тенденциях в фармакотерапии миомы матки. Используются результаты наиболее крупных исследований в области лечения миомы матки, описывающие преимущества и недостатки различных групп препаратов, а также возможность будущего развития некоторых групп лекарственных средств.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Понимание современных возможностей фармакотерапии лейомиомы позволяет персонализировано, эффективно и безопасно подходить к лечению каждой пациентки с симптомной миомой матки, учитывая ее возраст и желание сохранить репродуктивную функцию, а также принимая во внимание особенности локализации миоматозных узлов и сопутствующие клинические симптомы.

Имеющаяся в арсенале современного гинеколога возможность использования малоинвазивных органосохраняющих методов лечения – эмболизации маточных артерий (ЭМА), фокусированной ультразвуковой абляции миоматозных узлов под контролем магнитно-резонансной томографии (ФУЗ-МРТ-абляция), а также фармакотерапии и вовсе может исключить необходимость проведения операции [1, 2, 19].

Цель исследования: обобщение мировых данных о современных возможностях медикаментозной терапии миомы матки, сопровождающейся ОМК и анемией.

Материалы и методы / Materials and Methods

Систематический обзор основан на данных публикаций, поиск которых проводился в основных международных базах на русском и английском языках: PubMed/MEDLINE, The Cochrane Library, Embase, eLibrary, а также были проанализированы дополнительные публикации, идентифицированные через другие источники (включая публикации Комитета ЕМА,

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Uterine myoma is the most common benign tumor in women of reproductive age. Investigating uterine myoma still remains a pressing issue due to its prevalence, multifactorial etiology and pathogenesis.
- ▶ Uterine myoma often proceeds asymptotically, but in 30–50 % cases it is associated with clinical signs. The most severe clinical form is manifested as heavy menstrual bleeding, causing anemia and decreased quality of patient life, which obligatorily require conducting curative interventions.
- ▶ Medical treatment of symptomatic uterine myomas combined with heavy menstrual bleeding and anemia is mainly aimed at retarding the growth of fibroids, stopping heavy menstrual bleeding and correcting anemia.

What are the new findings?

- ▶ The review provides the current data on pharmacotherapy of uterine fibroids based on the results obtained in the large patient cohort studies assessing myoma treatment, describing the advantages and pitfalls of various groups of drugs as well as an opportunity for future development for some of them.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Understanding contemporary opportunities for pharmacotherapy of leiomyoma allows for using personalized, effective and safe approach to therapy of any certain female patient with symptomatic uterine myoma by taking into account patient age and a wish to preserve reproductive function, as well as specifics of anatomical location and accompanying clinical symptoms.

Комитета FDA, клинические рекомендации Минздрава РФ, Государственный реестр лекарственных средств РФ). На основе стандартов PRISMA был проведен анализ отобранного материала (рис. 1).

Основные критерии отбора публикаций включали исследования, опубликованные за последние 10 лет, в которых рассматривается клиническая эффективность и безопасность различных групп медикаментозных препаратов для лечения пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой, сопровождающейся ОМК. Также были включены и более ранние исследования, касавшиеся изучения этиологии и патогенеза развития лейомиомы. Применялись следующие поисковые запросы (как отдельно, так и в различных сочетаниях слов): «миома матки», «лейомиома», «меноррагия», «обильные менструальные кровотечения», «анемия», «uterine myoma», «fibroid», «heavy menstrual bleeding», «anemia», «quality of life», «treatment» с перечислением отдельных групп препаратов (например, «myoma, treatment, ulipristal acetate»), «myoma, medical treatment». Научные публикации, соответству-

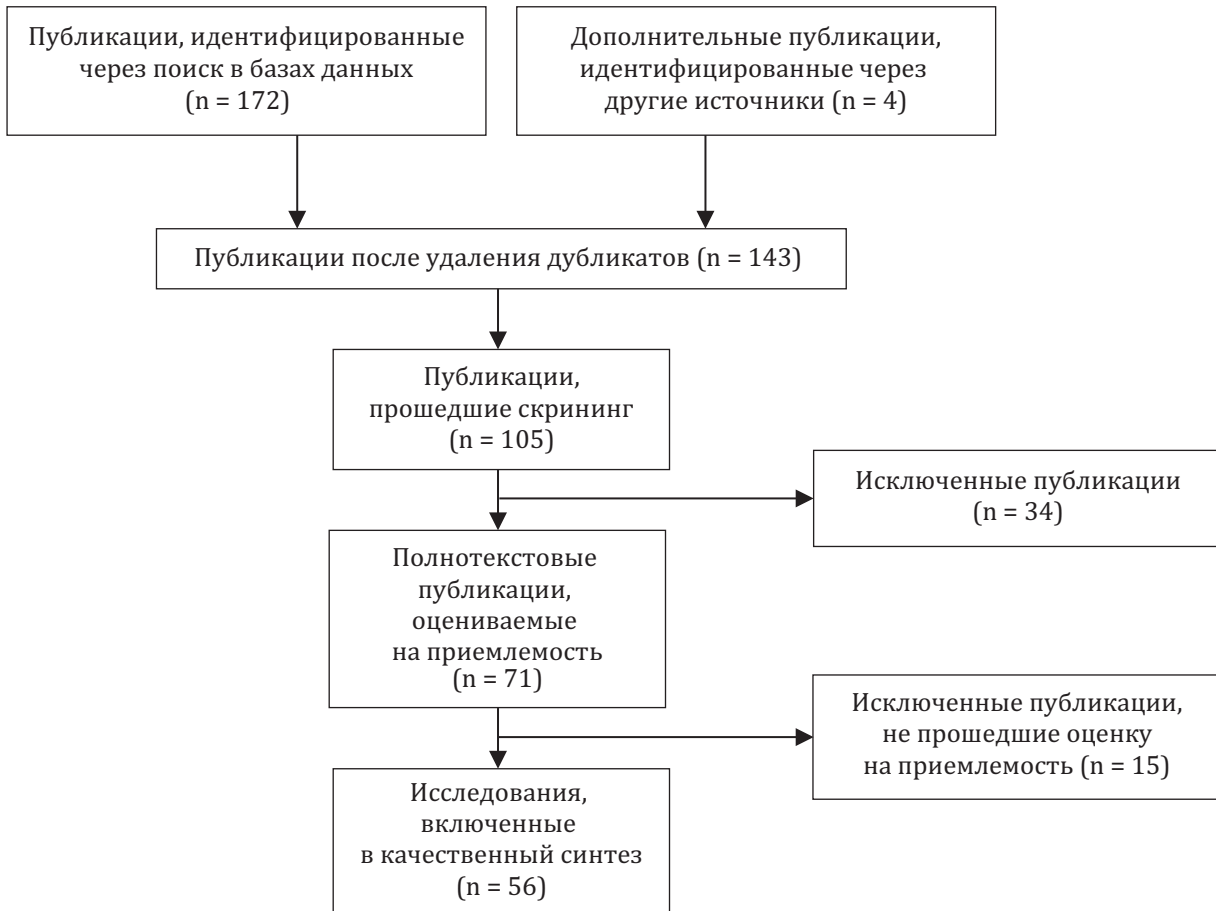


Рисунок 1. Схема отбора публикаций.

Figure 1. Selection of publications.

ющие критериям отбора, были систематизированы и использованы при подготовке данного литературного обзора. Анализ подвергались только полнотекстовые публикации. Учитывалось соответствие результатов исследований уровням доказательности.

Отбор публикаций производился одновременно двумя исследователями. Разногласия по поводу включения в исследование той или иной статьи решались во время дискуссии с привлечением третьего специалиста.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Во всех рассмотренных научных публикациях указывается на то, что выбор метода лечения пациенток с миомой матки индивидуален и зависит от многих факторов: локализации и размеров миоматозных узлов, наличия симптомов, а также от возраста женщины, желая сохранить и реализовать репродуктивную функцию, от возможности проведения того или иного вида лечения [1, 2, 19, 25–27]. Медикаментозная терапия существенно расширяет возможности гинеколога в выборе методов лечения.

В фармакотерапии лейомиомы используются гормональные и негормональные препараты. Применение препаратов может рассматриваться как самостоятельное, так и в сочетании с другими методами лечения (хирургическим, малоинвазивными органосохраняющими методами).

В рамках симптоматической негормональной терапии возможно использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), а также транексамовой кислоты. В ряде исследований показана эффективность НПВС в снижении обильности менструаций [1, 26, 28–30]. Также отмечен положительный эффект препаратов этой группы при болевом синдроме, связанном с дегенеративными нарушениями в миоматозных узлах [30]. Следует учесть, что длительность использования данных групп препаратов ограничена, а при завершении их приема симптомы возобновляются. По данным сравнительных исследований, воздействие НПВС и транексамовой кислоты кратко-срочно и менее эффективно по сравнению с гормональными препаратами [1, 26, 30]. Также следует отметить изучение использования гомеопатических средств и ингибиторов ароматазы в терапии миомы

матки [31, 32]. В Кокрейновском обзоре от 2013 г. было показано отсутствие доказательств эффективности гомеопатических препаратов в лечении миомы матки [33]. В еще одном Кокрейновском обзоре от 2013 г. отмечается выраженное уменьшение размера миоматозных узлов на фоне приема ингибиторов ароматазы (на 45–50 %). Однако в связи с выраженными побочными эффектами на фоне приема (тромбоэмболии, развитие остеопороза, приливы, повышение артериального давления) ингибиторы ароматазы на данный момент не рекомендовано использовать для лечения миомы матки [34]. Следует упомянуть возможность использования железосодержащих препаратов с противоанемическим действием как в виде самостоятельной терапии (при отказе пациентки от операции, от приема других видов лекарственных препаратов; при наличии противопоказаний к оперативному и гормональному лечению), так и в виде дополнения к основному лечению с доказанной эффективностью [6, 9, 16, 35, 36].

В последние десятилетия в фармакотерапии лейомиомы широко используются гормональные препараты, действие которых направлено на патогенетические звенья развития опухоли, на уменьшение клинических проявлений, а также размеров узлов.

Прогестагены / Progestogens

Уже в 40-е года прошлого века появились первые публикации об использовании натурального прогестерона у пациенток с миомой матки [20, 37]. Прогестагены (либо прогестины) могут быть представлены как натуральными, так и синтетическими гестагенными гормонами. В настоящее время помимо перорального приема данной группы препаратов также имеется возможность внутриматочного воздействия на эндометрий с помощью левоноргестрел-содержащей внутриматочной терапевтической системы.

В настоящее время крайне мало научных исследований с высокой доказательной базой, оценивающих эффективность терапии миомы матки данной группой препаратов. В большинстве современных клинических рекомендаций, руководств и других публикаций обычно указывается, что гестагенсодержащие препараты имеют недостаточную доказательную эффективность в лечении лейомиомы, поэтому их не рекомендуется использовать в качестве первой линии терапии [1, 2, 20, 37, 38]. Отмечается двойственное влияние прогестагенов на рост лейомиоцитов. Так, прогестерон одновременно стимулирует выработку эндотелиального фактора роста (ЭФР), что вызывает рост миоматозных узлов, и также ингибирует инсулиноподобный фактор роста (ИПФР), что в свою очередь уменьшает рост опухоли [38–40]. Клинически это проявляется отсутствием выраженных изменений размеров миоматозных узлов на фоне приема прогестинов, что указывается в большинстве исследований

[1, 20, 37]. Прогестагены оказывают эффект на эндометрий в виде его атрофии, что клинически проявляется уменьшением ОМК [37, 40]. Так, в недавних исследованиях, в том числе и в большом систематическом обзоре S. Islam с соавт. (2013), авторы делают выводы об эффективности левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы в прекращении обильных менструаций и повышении уровня гемоглобина с отсутствием ее влияния на объем матки и размеры миоматозных узлов [41–43]. Внутриматочное действие левоноргестрела показало себя более эффективным по сравнению с оральным приемом прогестинов [44]. Преимуществом гормональной внутриматочной терапевтической системы является возможность ее длительного использования после однократного введения в полость матки (до 5 лет), а также минимальные побочные эффекты. Однако имеется ряд ограничений, таких как увеличенная и деформированная полость матки при наличии узлов миомы, что в разы повышает риск экспульсии системы [43, 45]. В Кокрейновском обзоре от 2020 г. выделено, что использование внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы при миоме матки наиболее эффективно при сочетании ее с гиперплазией эндометрия [45].

Комбинированные оральные контрацептивы / Combined oral contraceptives

В настоящее время нет убедительных данных о влиянии оральных контрацептивов на уменьшение размера миоматозных узлов. Однако в исследованиях отмечается положительное влияние низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на уменьшение ОМК, а также возможное влияние данных препаратов на профилактику развития миомы матки [1, 19, 20, 46, 47].

Агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона / Gonadotropin releasing hormone agonists and antagonists

С 90-х годов прошлого столетия в медикаментозной терапии миомы матки появилась возможность применения препаратов из групп агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) и антагонистов ГнРГ (ант-ГнРГ). Действие а-ГнРГ характеризуется связыванием с ГнРГ-рецепторами в гипофизе, активирующим высвобождение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ и ЛГ), тем самым снижается выработка стероидных гормонов. На фоне приема препаратов из группы а-ГнРГ возникает гипозестрогения, вследствие этого уменьшается размер узлов лейомиомы, а также развивается аменорея [1, 20, 26, 37, 48]. В отличие от агонистов, ант-ГнРГ напрямую блокируют ГнРГ-рецепторы, тем самым подавляя выделение гонадотропина в пределах от 4 до 8 ч, что обуславливает отсутствие первоначальной фазы –

«эффекта вспышки», характерной для агонистов. Таким образом, сокращается срок терапии, так как максимальное уменьшение размеров узлов происходит уже на 14–28 день [20, 26]. Однако на данный момент ант-ГнРГ не зарегистрированы для использования в терапии миомы матки.

Под влиянием аналогов ГнРГ отмечается значимое сокращение размеров узлов миомы, достигающее 40–50 % от исходных размеров [26, 48, 49]. Препараты из группы а-ГнРГ нашли широкое применение в клинической практике в качестве предоперационной медикаментозной терапии в течение 2–4 мес: у пациенток с симптомной лейомиомой примерно через 20–30 дней наступает аменорея, и уровень гемоглобина достигает нормальных значений; интраоперационно снижается общая кровопотеря. При субмукозной миоме на фоне возникающей атрофии эндометрия улучшается визуализация опухоли во время гистерорезектоскопической миомэктомии [48–52]. Следует отметить данные нескольких исследований о гистологически выявленных дегенеративных изменениях в миоматозных узлах, которые приводят к размягчению опухоли, что обуславливает технические трудности в энуклеации узлов во время хирургического лечения [25, 48, 53].

На фоне длительной терапии а-ГнРГ у большей части пациенток развиваются постклимактерические симптомы (приливы, жар, атрофический вагинит), на фоне гипоэстрогении происходит снижение минеральной плотности костной ткани, что в разы повышает риск развития остеопороза [1, 20, 26]. В связи с этим на данный момент терапию возможно продолжать максимум до 6 мес. Однако исследования показали, что после прекращения приема а-ГнРГ в течение 12–14 нед узлы вновь достигают первоначальных размеров, возобновляются ОМК и, следовательно, вновь развивается анемия. Исследования в области применения дополнительной add-back терапии эстроген- и прогестерон-содержащими препаратами продолжаются и в настоящее время. Так, в недавнем Кокрейновском исследовании R.M. Mogni с соавт. (2015) были получены следующие данные со средним и низким уровнем достоверности доказательств: отмечается уменьшение вазомоторных симптомов на фоне приема тиболона и медроксипрогестерона ацетата; прием препаратов тиболон, ралоксифен, эстриол, иприфлавон (корректор метаболизма костной и хрящевой ткани) позволяет сохранить минеральную плотность костной ткани. Побочными эффектами приема некоторых групп препаратов явилось увеличение миоматозных узлов и объема матки [52].

В недавнем Кокрейновском обзоре A. Lethaby с соавт. (2017), включающем в себя 38 рандомизированных исследований с общим количеством 3623 клинических случаев, была показана высокая эффек-

тивность а-ГнРГ в качестве предоперационной медикаментозной терапии, на фоне которой выражено снижаются размеры лейомиомы, прекращаются ОМК и повышается уровень гемоглобина, а также снижаются общая интраоперационная кровопотеря и время операции [48]. Исследования такого уровня позволяют говорить о высоком уровне доказательности полученных данных, которые с высокой долей уверенности можно использовать в клинической практике.

Таким образом, терапия а-ГнРГ наиболее эффективна и безопасна в качестве медикаментозной подготовки к миомэктомии для уменьшения миоматозных узлов и объема матки, остановки ОМК, коррекции анемии и снижения интраоперационной кровопотери.

Модуляторы прогестероновых рецепторов / Progesterone Receptor Modulators

На сегодняшний день известны некоторые генетические и эпигенетические, молекулярно-биологические факторы развития лейомиомы, и исследования в этих направлениях активно продолжаются. Несмотря на то что до сих пор главный триггер начала развития опухоли остается неизвестным, выявлено, что ключевая роль в росте и развитии лейомиомы принадлежит стероидным гормонам, в большей степени прогестерону и его рецепторам [54, 55]. Интересно, что прогестерон оказывает двойственное действие на развитие лейомиомы: с одной стороны, гормон стимулирует рост опухоли за счет усиления экспрессии ЭФР и ингибитора апоптоза Bcl-2 (англ. apoptosis regulator Bcl-2); с другой стороны, прогестерон ингибирует рост узлов за счет снижения экспрессии ИПФР-1 в лейомиоцитах [20]. Прогестероновые рецепторы (ПР) представляют собой семейство ядерных рецепторов и имеют 2 основные изоформы – PgR-A и PgR-B. В ряде исследований при сравнении с нормальным миометрием была отмечена усиленная экспрессия м-РНК обеих изоформ в лейомиоме, а также более высокое содержание прогестероновых рецепторов в опухоли по сравнению с рецепторами эстрогена [56, 57]. Также было выявлено, что именно в секреторную фазу менструального цикла регистрируется повышенная экспрессия факторов роста и отмечается более высокий митотический индекс [57, 58].

Мифепристон / Mifepristone

Учитывая ключевые функции прогестерона и его рецепторов в развитии лейомиомы, стал очевиден большой терапевтический потенциал таких соединений. Так, созданные в 1980-х годах синтетические лиганды прогестероновых рецепторов со свойствами как агонистов, так и антагонистов, были рассмотрены в том числе и как новая возможность в фармакотерапии миомы матки.

Мифепристон (RU-486) – первый синтезированный антагонист рецепторов прогестерона. Препарат оказы-

вает ингибирующее влияние на связывание прогестерона с ПР, а также блокирование глюкокортикоидных рецепторов. Мифепристон действует как чистый антагонист ПР [59]. В свою очередь селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР) проявляют свойства как антагонистов, так и агонистов ПР. На фоне действия мифепристона и СМПР изменяется конфигурация лиганд-связывающего домена ПР, что приводит к взаимодействию с корепрессорами ядерных рецепторов (англ. nuclear receptor corepressor, NCoR). В то же время под действием модуляторов ПР связываются и с коактиваторами стероидных рецепторов (англ. steroid receptor coactivator, SRC), что не характерно для чистых антагонистов ПР (мифепристон) [19, 54, 55, 60].

В настоящее время мифепристон широко используется в схемах раннего медикаментозного прерывания беременности в комбинации с простагландинами, а также в акушерской практике для расширения шейки матки в процессе подготовки к родам. Исследования по использованию мифепристона в терапии миомы матки показывают противоречивые данные. В Кокрейновском обзоре от 2012 г. отмечена эффективность препарата в остановке ОМК с отсутствием его влияния на размеры узлов [61]. В другом метаанализе указывается на эффективность мифепристона в уменьшении размеров опухоли, остановке ОМК, уменьшении болевого синдрома [62]. В большей части исследований все же указывается на отсутствие влияния препарата на размеры узлов [1, 20, 54, 55]. Важным побочным эффектом мифепристона является «эстрогеновый» эффект на эндометрий. Длительный прием мифепристона приводит к развитию гиперплазии эндометрия, а также развитию обильных менструальных и межменструальных кровотечений [61, 62].

Улипристала ацетат / Ulipristal acetate

С 2011 г. в консервативной терапии миомы матки стал применяться новый препарат из группы СМПР – улипристала ацетат (УПА). Изначально, в 2009 г. в Европе УПА применялся как экстренная контрацепция в виде однократной дозы 30 мг. Также в исследованиях было отмечено его влияние на сокращение роста узлов миомы. Были проведены дополнительные исследования по изучению фармакокинетики и метаболизма препарата у пациенток с лейомиомой [19, 37, 55, 57]. Наряду с УПА проводились исследования других препаратов группы СМПР (онапристон, азопририл, талапристона ацетат), использование которых было приостановлено в связи с высокой гепатотоксичностью [63].

В ряде исследований было отмечено ингибирующее действие СМПР на рост лейомиоцитов за счет подавления экспрессии ангиогенных факторов роста, ингибирующего влияния на пролиферативную активность, стимуляции апоптоза. Также было показано,

что на фоне СМПР изменения, происходящие в культурах лейомиоцитов, отличаются от изменений в нормальной миометрии [19, 55–57].

СМПР оказывают прямое фармакодинамическое влияние на лейомиоциты; УПА проявляет высокую сенситивность к ПР и оказывает на них смешанное действие (агонист/антагонист ПР). На фоне УПА снижается митотическая активность прогестерона в узлах миомы, уменьшается пролиферативная активность и усиливается апоптоз в клетках. Также препарат напрямую воздействует на слизистую полости матки, уменьшая ее пролиферацию и способствуя развитию аменореи. При этом уровень эстрадиола остается в пределах нормальных значений, тем самым предотвращается преовуляторный всплеск ЛГ [19, 37, 55–57, 63].

При приеме УПА было отмечено развитие доброкачественных морфологических изменений эндометрия (progesterone receptor modulators associated endometrial changes, PAEC) [64]. В ряде крупных клинических исследований в течение 6 мес эндометрий вновь принимал нормальную гистологическую картину во всех рассматриваемых случаях [19, 64].

В 2012 г. J. Donnez с соавт. провели 2 мультицентровых рандомизированных клинических исследования (PEARL I, PEARL II), доказавшие высокую эффективность УПА в качестве предоперационной подготовки к хирургическому лечению миомы матки, сопровождающейся ОМК и анемией. В обеих работах на фоне приема УПА отмечалось выраженное уменьшение ОМК вплоть до их остановки, коррекция уровня гемоглобина, сокращение размера узлов, а также отсутствие клинически значимых побочных явлений. В исследовании PEARL II было подтверждено, что на фоне приема УПА не развивается гипозестрогения и связанные с ней жалобы (приливы, жар, психоэмоциональные расстройства, остеопороз) по сравнению с а-ГнРГ. Уменьшение размера миоматозных узлов на фоне а-ГнРГ было более выраженным. Однако в ряде исследований указывается, что после завершения приема а-ГнРГ в среднем через 2–3 мес в большинстве случаев миоматозные узлы вновь вырастают до первоначальных размеров, в то время как полученный на фоне терапии УПА результат сохраняется в течение минимум 6 мес [19, 26, 37].

В 2014 и 2015 гг. J. Donnez с соавт. продолжили исследования (PEARL III, PEARL IV), в которых авторы проанализировали возможность длительного применения препарата (до 8 мес) в качестве консервативного лечения миомы матки, что дает новые перспективы в терапии данного заболевания, важнейшей из которых является возможность исключить необходимость проведения хирургического вмешательства [1, 19, 37].

На фоне терапии УПА из побочных явлений примерно в 7–10 % случаев пациентки отмечали головные боли, в 3–5 % – нагрубание и болезненность молочных желез, еще реже – головокружение

и приливы жара. В лабораторных исследованиях наиболее часто (до 7 % пациенток) отмечалась умеренная гипертриглицеридемия [19, 37]. Вышеперечисленные нежелательные явления не являлись причиной отмены приема препарата. Однако были зарегистрированы единичные случаи серьезного поражения печени, включая необходимость пересадки печени у некоторых пациенток. В 2018 г. это явилось причиной ограничения использования УПА с рекомендациями временно не назначать новым пациенткам лечение данным препаратом и не начинать новый курс лечения, а также необходимостью тщательного ежемесячного контроля функции печени во время и в течение 2 мес после прекращения терапии. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (англ. U. S. Food and Drug Administration, FDA) уже в 2018 г. удалил УПА из списка разрешенных лекарственных средств [65]. В ряде других стран исследования эффективности и безопасности препарата продолжились, однако в 2019 г. был выявлен еще один случай поражения печени с необходимостью пересадки органа. В связи с этим в августе 2020 г. вышло постановление Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (англ. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency, EMA) с рекомендацией отозвать разрешение на продажу УПА в дозировке 5 мг, используемого для лечения миомы матки [66]. В некоторых странах мира (страны Евросоюза, Канада, Сингапур, Малайзия и т. д.) было прекращено производство и продажа препарата УПА в дозировке 5 мг, запрещено назначение препарата для лечения миомы матки; при этом однократный прием УПА в дозировке 30 мг в качестве экстренной контрацепции остается разрешенным [66–69].

По данным обновленной публикации Комитета по лекарственным препаратам для человека Великобритании (англ. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) от ноября 2020 г., было рекомендовано оставить препарат УПА в дозировке 5 мг на рынке, однако ограничить его применение. На данный момент Комитетом CHMP предложено использование препарата у пациенток в пременопаузальном периоде с противопоказаниями к другим видам лечения миомы матки, либо отсутствием эффекта от проведенной ранее терапии. В обязательном порядке требуется информировать пациенток о возможных осложнениях, а также проводить контроль функции печени до, во время и в течение 2–4 мес после терапии УПА. Применение препарата у пациенток с симптомной миомой матки в качестве предоперационной медикаментозной подготовки Комитет CHMP на настоящий момент запрещает. Данные рекомендации далее будут рассмотрены Европейской Комиссией. До рассмотрения рекомендаций и принятия окончательного решения

рекомендовано приостановить использование УПА в дозировке 5 мг [70]. Исследования по пересмотру рисков и пользы от использования препарата продолжатся. Также продолжается II фаза клинических исследований еще одного препарата из группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов – вилаприсана, который показал свою эффективность (аналогично УПА) в терапии миомы матки и связанных с ее наличием ОМК и анемии [71].

В России препарат УПА пока входит в Государственный реестр лекарственных средств как выпущенный в обращение препарат с показаниями к использованию в качестве предоперационной терапии симптомной миомы матки длительностью не более 2 курсов. Однако учитывая мировой опыт, необходимо информировать практикующих врачей о возможном серьезном поражении печени и о принимаемых в настоящее время мерах по ограничению использования данного лекарственного средства.

Обновленные клинические рекомендации / Updated clinical guidelines

Следует обратить внимание на то, что в настоящее время врачу необходимо помнить о правовых аспектах оказания медицинской помощи. Важно иметь представление о мировых тенденциях в фармакотерапии миомы матки. Однако лечение должно проводиться в соответствии с имеющимися в нашей стране клиническими рекомендациями (Минздрав РФ, 2020; Клинические рекомендации: Миома матки. ID:KP257/1). Так, по данным обновленных клинических рекомендаций, к медикаментозной терапии с высоким уровнем убедительности рекомендаций относятся следующие группы препаратов: левоноргестрел-рилизинг внутриматочная система и мифепристон с целью уменьшения ОМК, препараты группы а-ГНРГ с целью остановки ОМК и уменьшения размеров миоматозных узлов. Препараты со средним и низким уровнем убедительности рекомендаций: транексамовая кислота, оральные прогестагены, КОК, нестероидные противовоспалительные препараты.

Заключение / Conclusion

Пациенткам с лейомиомой, сопровождающейся ОМК и анемией, в обязательном порядке необходимо проведение лечебных мероприятий. До сих пор в ведении таких пациенток преобладает хирургическое лечение и, к сожалению, часто в объеме гистерэктомии. Однако в последние годы во всем мире отмечается увеличение среднего возраста первых родов у женщин, который в среднем составляет 32–35 лет. В настоящее время с помощью вспомогательных репродуктивных технологий наступление беременности возможно у женщин старшего репродуктивного возраста, что может служить веской причиной для проведения орга-

носохраняющих хирургических вмешательств у пациенток с миомой матки и нереализованной репродуктивной функцией и после 40 лет. Также нельзя не учитывать возможный отказ пациентки от удаления матки. В связи с этим общемировой тенденцией является снижение количества радикальных вмешательств, а также развитие и усовершенствование новых методов лечения миомы матки. Так, в настоящее время продолжают исследования в области малоинвазивных органосохраняющих и медикаментозных методов лечения.

Большой вклад в оптимизацию тактики ведения больных миомой матки внесло развитие возможностей фармакотерапии. В случае с ОМК, связанными с наличием лейомиомы, медикаментозный подход, предполагающий прекращение кровотечений, коррекцию анемии, уменьшение размеров миоматозных узлов и объема матки, нередко оказывается доста-

точно эффективным как в качестве предоперационной подготовки, так и в качестве самостоятельной терапии. В настоящее время в нашем арсенале есть препараты, соответствующие вышеперечисленным критериям эффективности. В нашем распоряжении имеются обновленные клинические рекомендации, соответствующие мировым тенденциям в лечении миомы матки. Стоит отметить, что для повышения качества фармакотерапии требуется продолжение исследования патогенетических механизмов развития лейомиомы. Задача состоит в том, чтобы расширить возможности ведения пациенток с симптомной миомой матки, что позволит обеспечить персонифицированный, эффективный и безопасный подход к лечению каждой пациентки, учитывая ее возраст и желание сохранить репродуктивную функцию, а также принимая во внимание особенности локализации миоматозных узлов и сопутствующие клинические симптомы.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 15.12.2020. В доработанном виде: 22.12.2020.	Received: 15.12.2020. Revision received: 22.12.2020.
Принята к печати: 24.12.2020. Опубликована онлайн: 24.12.2020.	Accepted: 24.12.2020. Published online: 24.12.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Ревазова З.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ публикаций, написание текста; Адамян Л.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Логинава О.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ публикаций, редактирование текста; Манукян Л.М. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ публикаций; Арсланян К.Н. – сбор и анализ публикаций, редактирование текста.	Revazova Z.V. – concept and study design, selection and analysis of publications, text writing; Adamyan L.V. – concept and study design, text editing; Loginova O.N. – concept and study design, selection and analysis of publications, text editing; Manukyan L.M. – concept and study design, selection and analysis of publications; Arslanyan K.N. – selection and analysis of publications, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.	The authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.
Финансирование	Funding
Работа проведена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МК-2836.2019.7 на тему «Клинико-морфологическое обоснование новых возможностей ведения больных с миомой матки, сопровождающейся обильными менструальными кровотечениями».	The work was carried out with the financial support of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists № МК-2836.2019.7 on the topic "Clinical and morphological substantiation of new possibilities for the management of patients with uterine fibroids accompanied by heavy menstrual bleeding".
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Vilos J.A., Allaire C., Laberge P.Y., Leyland N. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynecol Canada*. 2015;37(2):157–78. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30338-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8).
- Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. Под ред. Л.В. Адамян и др. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 2015. 100 с.
- Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R. et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):921–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3237>.
- Wallach E.E., Vlahos N.F. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):393–406. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000136079.62513.39>.
- Flake G.P., Anderson J., Dixon D. Etiology and pathophysiology of uterine leiomyomas; a review. *Environ Health Perspect*. 2003;111(8):1037–54. <https://doi.org/10.1289/ehp.5787>.
- Lui Z., Doan Q.V., Blumenthal P., Dubois R.W. Systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007;10(3):183–94. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00168.x>.

7. Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Петракова С.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008;8(6):45–51.
8. Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии. *Доктор.Пу*. 2013;7–1(85):29–32.
9. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
10. Андреева Е.Н. Обильные менструальные кровотечения: современный подход к проблеме и пути ее решения. *Проблемы репродукции*. 2015;21(6):47–55.
11. Dorsey K.A. Menorrhagia, active component service women, U.S. Armed Forces, 1998–2012. *MSMR*. 2013;20(9):20–4.
12. Stewart E.A., Nowak R.A. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update*. 1996;2(4):295–306. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.4.295>.
13. Vilos G.A., Vilos A., Ferrazzi S. Symptomatic uterine fibroids (UFs) are common in premenopausal Canadian women and lead to reduced quality of life (QoL) across multiple domains. *J Obstet Gynecol Can*. 2014;36:1–26.
14. Fonseca-Moutinho J.A., Barbosa L.S., Nunes S.M. et al. Abnormal uterine bleeding as a presenting symptom is related to multiple uterine leiomyoma: an ultrasound-based study. *Int J Womens Health*. 2013;5:689–94. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S50786>.
15. Gokylidiz S., Aslan E., Beji N.K., Mecidi M. The effects of menorrhagia on women's quality of life: a case-control study. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:918179. <https://doi.org/10.1155/2013/918179>.
16. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Федорова Т.А., Данилов А.Ю. Диагностика и лечение железодефицитных состояний у гинекологических больных: клинический протокол. *Акушерство и гинекология*. 2014;(3):3–10.
17. Стуклов Н.И. Анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы. *Поликлиника*. 2014;(3–2):87–9.
18. Pundir J., Walawalkar R., Seshadri S. et al. Perioperative morbidity associated with abdominal myomectomy compared with total abdominal hysterectomy for uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(7):655–62. <https://doi.org/10.3109/01443615.2013.816661>.
19. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroids management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665–86. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023>.
20. Farris M., Bastianelli C., Rosato E. et al. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157–78. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147318>.
21. Пучков К.В., Андреева Ю.Е., Добычина А.В. Лапароскопическая гистерэктомия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;60(5):70–1.
22. Lefebvre G., Allaire C., Jeffrey J., Vilos G.A. Hysterectomy; Society of Obstetricians Clinical Practice Committee. *SOGC Clinical Practice Guidelines*. 2002;24(109):37–48. PMID: 12196887.
23. Flynn M., Jamison M., Datta S., Myers E. Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(4):955–64. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.02.020>.
24. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. *М.: Медицина*, 1999. 312 с.
25. Sohn G.S., Cho S., Kim Y.M. et al. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(2):192–201. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.2.192>.
26. El-Balat A., DeWilde R.L., Schmeil I. et al. Modern myoma treatment in the last 20 years: a review of the literature. *BioMed Research International*. 2018;4:1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/4593875>.
27. Ghonim M., Magby R., Sabbour M. et al. A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;146(2):141–8. <https://doi.org/10.1002/ijga.12868>.
28. Eder S., Baker J., Gersten J. et al. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. *Women's Health (Lond)*. 2013;9(4):397–403. <https://doi.org/10.2217/whe.13.28>.
29. Puchar A., Feyeux C., Luton D., Koskas M. Therapeutic management of uterine fibroid tumors. *Minerva Ginecol*. 2016;68(4):466–76.
30. Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal antiinflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD0004000. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD0004000.pub3>.
31. Farquhar C., Ekeroma A., Fentiman G. et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2001;41(2):125–40. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2001.tb01198.x>.
32. Duhan N., Madaan Sh., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(2):329–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.09.010>.
33. Liu J.P., Yang H., Xia Yun, Cardini F. Herbal preparations for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD005292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005292.pub3>.
34. Song H., Lu D., Navaratnam K., Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD009505. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009505.pub2>.
35. Федорова Т.А., Борзыкина О.М., Бакуридзе Э.М. и др. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием липосомального железа. *Гинекология*. 2017;19(1):68–73.
36. Whitaker L., Critchley H.O.D. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:54–65. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012>.
37. Donnez J. Uterine fibroids and progesterone treatment: lack of evidence of its efficacy: a review. *J Clin Med*. 2020;9(12):E3948. <https://doi.org/10.3390/jcm9123948>.
38. Bulun S.E., Moravek M.B., Yin P. et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med*. 2015;33(5):357–65. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558451>.
39. Xu Q., Ohara N., Liu J. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(3):181–91. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan004>.
40. Maruo T., Ohara N., Wang J., Matduo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2004;10(3):207–20. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh019>.
41. Socolov D., Bidaru I., Tamba B. et al. Levonorgestrel releasing-intrauterine system for the treatment of menorrhagia and/or frequent irregular uterine bleeding associated with uterine leiomyoma. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(6):480–7. <https://doi.org/10.3109/13625187.2011.614028>.
42. Senol T., Kahramanoglu I., Dogan Y. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):224–7.
43. Islam S., Protic O., Giannubilo S.R. et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):921–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3237>.
44. Tosun A.K., Tosun I., Suer N. Comparison of levonorgestrel-releasing intrauterine device with oral progestins in heavy menstrual bleeding (HMB) cases with uterine leiomyoma (LNG-IUD and oral progestin usage in myoma uteri). *Pak J Med Sci*. 2014;30(4):834–9.
45. Mittermeier Th., Farrant Ch., Wise M.R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD012658. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012658.pub2>.
46. Sayed G.H., Zakherah M.S., El-Nashar S.A., Shaaban M.M. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112(2):126–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.08.009>.
47. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Абышева В.Г., Шаркова С.М. Гормональная контрацепция и профилактика миомы матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(6):71–5.
48. Lethaby A., Puscasiu L., Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD000547. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000547.pub2>.
49. Doherty L., Mutlu L., Sinclair D., Taylor H. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci*. 2014;21(9):1067–92. <https://doi.org/10.1177/1933719114533728>.
50. Camanni M., Bonino E.M., Delpiano A. et al. Hysteroscopic management of large symptomatic submucous uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.10.013>.
51. Guo X.C., Segars J.H. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):521–33. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.09.005>.
52. Moroni R.M., Martins W.P., Ferriani R.A. et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*.

- 2015(3):CD010854. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010854.pub2>.
53. Griffiths A.N., D'Angelo A., Amso N.N. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD003857. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003857.pub2>.
 54. Bouchard P., Chabbert-Buffet N., Fauser B.C. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1175–89. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.021>.
 55. Chabbert-Buffet N., Pintiaux A., Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358(2):232–43. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.02.021>.
 56. Fleisher R., Blanck A., Gustavsson I. et al. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):603–14. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.01.005>.
 57. Bestel E., Donnez J. The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014;9(1):79–92. <https://doi.org/10.1586/17446651.2014.862495>.
 58. Movarek M.B., Yin P., Ono M. et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):1–12. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu048>.
 59. Spitz I.M. Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century. *Contraception.* 2010;82(5):442–52. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.12.012>.
 60. Uchikawa J., Shiozawa T., Shih H.C. et al. Expression of steroid receptor coactivators and corepressors in human endometrial hyperplasia and carcinoma with relevance to steroid receptors and Ki-67 expression. *Cancer.* 2003;98(10):2207–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.11760>.
 61. Tristan M., Orozco L.J., Steed A. et al. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD007687. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007687.pub2>.
 62. Esteve J.L., Acosta R., Perez Y. et al. Mifepristone versus placebo to treat uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial. *Int J Womens Health.* 2013;5:361–9. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S42770>.
 63. FDA approves ella™ tablets for prescription emergency contraception. *FDA News Room*, 2010. Available at: <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-ella-tablets-for-prescription-emergency-contraception-100652599.html>.
 64. Williams A., Bergeron C., Barlow D.H., Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathology.* 2012;31(6):556–69. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318251035b>.
 65. Allergan Receives Complete Response Letter from the U.S. Food and Drug Administration for Ulipristal Acetate New Drug Application. *Dublin:* Aug. 21, 2018. Available at: https://www.drugs.com/nda/ulipristal_acetate_180821.html.
 66. EMA/PRAC/459031/2020 Human Medicines Division. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). *European Medicine Agency:* 31.08.2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-31-august-3-september_en.pdf.
 67. FIBRISTAL (ulipristal acetate tablets, 5 mg) – Voluntary withdrawal in Canada due to risk of drug-induced liver injury. *Health Canada:* 30 September, 2020. Available at: <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/74063a-eng.php>.
 68. National Pharmaceutical Regulatory Agency Esmya (ulipristal acetate 5 mg): Withdrawal of product registration. *Ministry of Health Malaysia:* 14.12.2020. Available at: <https://npra.gov.my/index.php/en/health-professionals/recent-updates/419-english/safety-alerts-main/safety-alerts-2020/1527169-esmya-ulipristal-acetate-5-mg-withdrawal-of-product-registration.html>.
 69. Temporary suspension of sales of Esmya™ (ulipristal acetate) tablet 5 mg. Health Sciences Authority (HSA). *A Singapore Government Agency:* Sep 2020. Available at: [https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/temporary-suspension-of-sales-of-esmya-\(ulipristal-acetate\)-tablet-5-mg-\(sep-2020\)](https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/temporary-suspension-of-sales-of-esmya-(ulipristal-acetate)-tablet-5-mg-(sep-2020)).
 70. EMA/PRAC/ 593162/2020. Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use. *European Medicine Agency:* 13.11.2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids_en.pdf.
 71. Gemzell-Danielsson K., Heikinheimo O., Zatik J. et al. Efficacy and safety of vilaprisan in women with uterine fibroids: Data from the phase 2b randomized controlled trial ASTEROID 2. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.043>.

References:

1. Vilos J.A., Allaire C., Laberge P.Y., Leyland N. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynecol Canada.* 2015;37(2):157–78. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30338-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8).
2. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines. Eds. L.V. Adamyan et al. [Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. Под ред. Л.В. Адамьян и др.]. *Moscow: Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii imeni akademika V.I. Kulakova*, 2015. 100 p. (In Russ.).
3. Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R. et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):921–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3237>.
4. Wallach E.E., Vlahos N.F. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):393–406. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000136079.62513.39>.
5. Flake G.P., Anderson J., Dixon D. Etiology and pathophysiology of uterine leiomyomas; a review. *Environ Health Perspect.* 2003;111(8):1037–54. <https://doi.org/10.1289/ehp.5787>.
6. Lui Z., Doan Q.V., Blumenthal P., Dubois R.W. Systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health.* 2007;10(3):183–94. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00168.x>.
7. Buianova S.N., Mgelishvili M.V., Petrakova S.A. Current views of the etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine myoma. [Sovremennye predstavleniya ob etologii, patogeneze i morfogeneze miomy матки]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2008;8(6):45–51. (In Russ.).
8. Dobrokhotova Yu.E., Khachatryan A.S., Ibragimova D.M. Uretrine leiomyoma: current insights into pathogenesis and use of medication tumor-reduction therapy. [Миома матки. Sovremennye voprosy patogeneza i medikamentoznoj redukcionnoj terapii]. *Doktor.Ru.* 2013;7–1(85):29–32. (In Russ.).
9. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
10. Andreeva E.N. Heavy menstrual bleeding: modern approach to problem solution. [Obil'nye menstrual'nye krvotecheniya: sovremennyy podhod k probleme i puti ee resheniya]. *Problemy reprodukcii.* 2015;21(6):47–55. (In Russ.).
11. Dorsey K.A. Menorrhagia, active component service women, U.S. Armed Forces, 1998–2012. *MSMR.* 2013;20(9):20–4.
12. Stewart E.A., Nowak R.A. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update.* 1996;2(4):295–306. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.4.295>.
13. Vilos G.A., Vilos A., Ferrazzi S. Symptomatic uterine fibroids (UFs) are common in premenopausal Canadian women and lead to reduced quality of life (QoL) across multiple domains. *J Obstet Gynecol Can.* 2014;36:1–26.
14. Fonseca-Moutinho J.A., Barbosa L.S., Nunes S.M. et al. Abnormal uterine bleeding as a presenting symptom is related to multiple uterine leiomyoma: an ultrasound-based study. *Int J Womens Health.* 2013;5:689–94. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S50786>.
15. Gokylidiz S., Aslan E., Beji N.K., Mecdi M. The effects of menorrhagia on women's quality of life: a case-control study. *ISRN Obstet Gynecol.*

- 2013;2013:918179. <https://doi.org/10.1155/2013/918179>.
16. Burlev V.A., Konovodova E.N., Fedorova T.A., Danilov A.Yu. Diagnostics and treatment of iron deficiency in gynecological patients: clinical protocol. [Diagnostika i lechenie zhelezodeficitnyh sostoyanij u ginekologicheskikh bol'nyh: klinicheskiy protokol]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(3):3–10. (In Russ.).
 17. Stuklov N.I. Anemia in female reproductive system diseases. [Anemii pri zabol'evaniyah zhenskoj reproduktivnoj sistemy]. *Poliklinika*. 2014;(3–2):87–9. (In Russ.).
 18. Pundir J., Walawalkar R., Seshadri S. et al. Perioperative morbidity associated with abdominal myomectomy compared with total abdominal hysterectomy for uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(7):655–62. <https://doi.org/10.3109/01443615.2013.816661>.
 19. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroids management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665–86. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023>.
 20. Farris M., Bastianelli C., Rosato E. et al. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157–78. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147318>.
 21. Puchkov K.V., Andreeva Yu.E., Dobychina A.V. Laparoscopic hysterectomy. [Laparoskopicheskaya gisterektomiya]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2011;60(S):70–1. (In Russ.).
 22. Lefebvre G., Allaire C., Jeffrey J., Vilos G.A. Hysterectomy; Society of Obstetricians Clinical Practice Committee. *SOGC Clinical Practice Guidelines*. 2002;24(109):37–48. PMID: 12196887.
 23. Flynn M., Jamison M., Datta S., Myers E. Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(4):955–64. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.02.020>
 24. Kulakov V.I., Adamyán L.V., Askolskaya S.I. Hysterectomy and woman's health. [Gisterektomiya i zdorov'e zhenshchiny]. *Moscow: Medicina*, 1999. 312 p. (In Russ.).
 25. Sohn G.S., Cho S., Kim Y.M. et al. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(2):192–201. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.2.192>.
 26. El-Balat A., DeWilde R.L., Schmeil I. et al. Modern myoma treatment in the last 20 years: a review of the literature. *BioMed Research International*. 2018;4:1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/4593875>.
 27. Ghonim M., Magby R., Sabbour M. et al. A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;146(2):141–8. <https://doi.org/10.1002/ijga.12868>.
 28. Eder S., Baker J., Gersten J. et al. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. *Women's Health (Lond)*. 2013;9(4):397–403. <https://doi.org/10.2217/whe.13.28>.
 29. Puchar A., Feyeux C., Luton D., Koskas M. Therapeutic management of uterine fibroid tumors. *Minerva Ginecol*. 2016;68(4):466–76.
 30. Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal antiinflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD0004000. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD0004000.pub3>.
 31. Farquhar C., Ekeroma A., Fentiman G. et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2001;41(2):125–40. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2001.tb01198.x>.
 32. Duhan N., Madaan Sh., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(2):329–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.09.010>.
 33. Liu J.P., Yang H., Xia Y., Cardini F. Herbal preparations for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD005292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005292.pub3>.
 34. Song H., Lu D., Navaratnam K., Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD009505. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009505.pub2>.
 35. Fedorova T.A., Borzykina O.M., Bakuridze E.M. et al. Correction of iron deficiency anemia in patients with gynecological diseases using liposomal iron. [Korrekcija zhelezodeficitnoj anemii u pacientok s ginekologicheskimi zabol'evaniami s ispol'zovaniem liposomal'nogo zheleza]. *Ginekologiya*. 2017;19(1):68–73. (In Russ.).
 36. Whitaker L., Critchley H.O.D. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:54–65. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012>.
 37. Donnez J. Uterine fibroids and progestogen treatment: lack of evidence of its efficacy: a review. *J Clin Med*. 2020;9(12):E3948. <https://doi.org/10.3390/jcm9123948>.
 38. Bulun S.E., Moravik M.B., Yin P. et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med*. 2015;33(5):357–65. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558451>.
 39. Xu Q., Ohara N., Liu J. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(3):181–91. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan004>.
 40. Maruo T., Ohara N., Wang J., Matduo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2004;10(3):207–20. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh019>.
 41. Socolov D., Blidaru I., Tamba B. et al. Levonorgestrel releasing-intrauterine system for the treatment of menorrhagia and/or frequent irregular uterine bleeding associated with uterine leiomyoma. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(6):480–7. <https://doi.org/10.3109/13625187.2011.614028>.
 42. Senol T., Kahramanoglu I., Dogan Y. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):224–7.
 43. Islam S., Protic O., Giannubilo S.R. et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):921–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3237>.
 44. Tosun A.K., Tosun I., Suer N. Comparison of levonorgestrel-releasing intrauterine device with oral progestins in heavy menstrual bleeding (HMB) cases with uterine leiomyoma (LNG-IUD and oral progestin usage in myoma uteri). *Pak J Med Sci*. 2014;30(4):834–9.
 45. Mittermeier Th., Farrant Ch., Wise M.R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD012658. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012658.pub2>.
 46. Sayed G.H., Zakherah M.S., El-Nashar S.A., Shaaban M.M. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112(2):126–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.08.009>.
 47. Tikhomirov A.L., Ledenkova A.A., Aysheva V.G., Sharkova S.M. Hormonal contraception and prevention of uterine myoma. [Gormonal'naya kontracepciya i profilaktika miomy matki]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(6):71–5. (In Russ.).
 48. Lethaby A., Puscasiu L., Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD000547. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000547.pub2>.
 49. Doherty L., Mutlu L., Sinclair D., Taylor H. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci*. 2014;21(9):1067–92. <https://doi.org/10.1177/1933719114533728>.
 50. Camanni M., Bonino E.M., Delpiano A. et al. Hysteroscopic management of large symptomatic submucous uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.10.013>.
 51. Guo X.C., Segars J.H. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):521–33. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.09.005>.
 52. Moroni R.M., Martins W.P., Ferriani R.A. et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):CD010854. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010854.pub2>.
 53. Griffiths A.N., D'Angelo A., Amsó N.N. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003857. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003857.pub2>.
 54. Bouchard P., Chabbert-Buffet N., Fauser B.C. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1175–89. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.021>.
 55. Chabbert-Buffet N., Pintiaux A., Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358(2):232–43. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.02.021>.
 56. Fleisher R., Blanck A., Gustavsson I. et al. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(4):603–14. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.01.005>.
 57. Bestel E., Donnez J. The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014;9(1):79–92. <https://doi.org/10.1586/17446651.2014.862495>.
 58. Movarek M.B., Yin P., Ono M. et al. Ovarian steroids, stem cells and

- uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):1–12. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu048>.
59. Spitz I.M. Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century. *Contraception*. 2010;82(5):442–52. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.12.012>.
 60. Uchikawa J., Shiozawa T., Shih H.C. et al. Expression of steroid receptor coactivators and corepressors in human endometrial hyperplasia and carcinoma with relevance to steroid receptors and Ki-67 expression. *Cancer*. 2003;98(10):2207–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.11760>.
 61. Tristan M., Orozco L.J., Steed A. et al. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD007687. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007687.pub2>.
 62. Esteve J.L., Acosta R., Perez Y. et al. Mifepristone versus placebo to trial uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial. *Int J Womens Health*. 2013;5:361–9. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S42770>.
 63. FDA approves ellaTM tablets for prescription emergency contraception. *FDA News Room*, 2010. Available at: <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-ella-tablets-for-prescription-emergency-contraception-100652599.html>.
 64. Williams A., Bergeron C., Barlow D.H., Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathology*. 2012;31(6):556–69. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318251035b>.
 65. Allergan Receives Complete Response Letter from the U.S. Food and Drug Administration for Ulipristal Acetate New Drug Application. *Dublin*: Aug. 21, 2018. Available at: https://www.drugs.com/nda/ulipristal_acetate_180821.html.
 66. EMA/PRAC/459031/2020 Human Medicines Division. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). *European Medicine Agency*: 31.08.2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-31-august-3-september_en.pdf.
 67. FIBRISTAL (ulipristal acetate tablets, 5 mg) – Voluntary withdrawal in Canada due to risk of drug-induced liver injury. *Health Canada*: 30 September, 2020. Available at: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/74063a-eng.php>.
 68. National Pharmaceutical Regulatory Agency Esmya (ulipristal acetate 5 mg): Withdrawal of product registration. *Ministry of Health Malaysia*: 14.12.2020. Available at: <https://npra.gov.my/index.php/en/health-professionals/recent-updates/419-english/safety-alerts-main/safety-alerts-2020/1527169-esmya-ulipristal-acetate-5-mg-withdrawal-of-product-registration.html>.
 69. Temporary suspension of sales of Esmya™ (ulipristal acetate) tablet 5 mg. Health Sciences Authority (HSA). *A Singapore Government Agency*: Sep 2020. Available at: [https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/temporary-suspension-of-sales-of-esmya-\(ulipristal-acetate\)-tablet-5-mg-\(sep-2020\)](https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/temporary-suspension-of-sales-of-esmya-(ulipristal-acetate)-tablet-5-mg-(sep-2020)).
 70. EMA/PRAC/ 593162/2020. Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use. *European Medicine Agency*: 13.11.2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids_en.pdf.
 71. Gemzell-Danielsson K., Heikinheimo O., Zatik J. et al. Efficacy and safety of vilaprisan in women with uterine fibroids: Data from the phase 2b randomized controlled trial ASTEROID 2. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.043>.

Сведения об авторах:

Ревазова Зарина Валерьевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, старший лаборант кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. E-mail: atias@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5466-2881>.

Адамьян Лейла Владимировна – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; зам. директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; заслуженный деятель науки РФ, главный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>.

Логина Ольга Николаевна – к.м.н., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3862-1411>.

Манукян Лиана Микаеловна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, старший лаборант кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-7534>.

Арсланян Каринэ Норайровна – к.м.н., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6146-830X>.

About the authors:

Zarina V. Revazova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Technician, Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. E-mail: atias@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5466-2881>.

Leyla V. Adamyan – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Deputy Director for Science, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia; Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology of Health Ministry of Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>.

Olga N. Loginova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3862-1411>.

Liana M. Manukyan – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Technician, Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-7534>.

Karine N. Arslanyan – MD, PhD, Associate Professor, Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6146-830X>.