

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГЕСТАГЕННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

© Я.А. Лебедева¹, Е.Б. Троиц², О.Л. Молчанов², Ю.Н. Федотов¹

¹ Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Лебедева Я.А., Троиц Е.Б., Молчанов О.Л., Федотов Ю.Н. Возможности применения антигестагенной терапии в лечебной практике // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 2. — С. 51–58. <https://doi.org/10.17816/JOWD68251-58>

Поступила: 19.12.2018

Одобрена: 23.01.2019

Принята: 18.03.2019

■ В современной медицинской практике широко применяют антигестагенную терапию, одним из вариантов которой является RU-486 (мифепристон), однако возможности этой терапии при различной патологии еще далеко не исчерпаны. В общемедицинской практике возможно применение мифепристона (метаболит RU-486) для контроля гипергликемии у пациентов с синдромом Кушинга, при лечении синдрома эндогенного гиперкортицизма, метастатического рака (меланомы, рака молочной железы, менингиомы и рака других локализаций); в гинекологической практике — для контрацепции, прерывания беременности на ранних сроках. Особый интерес представляет вопрос использования антигестагенов в терапии лейомиомы матки. В последние годы консервативное лечение лейомиомы матки, направленное на восстановление и сохранение репродуктивного здоровья женщин, стало приоритетной задачей специалистов. Терапия препаратами антигестагенов, в частности мифеприконом, рассматривается как возможная достойная альтернатива инвазивным методам лечения миомы матки.

■ **Ключевые слова:** антигестагенная терапия; мифепристон; миома матки; лейомиома матки.

POSSIBILITIES OF APPLYING ANTIGESTAGENS IN THERAPY

© Ya.A. Lebedeva¹, E.B. Troik², O.L. Molchanov², Yu.N. Fedotov¹

¹ N.I. Pirogov Clinic for Advanced Medical Technologies affiliated with Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Lebedeva YaA, Troik EB, Molchanov OL, Fedotov YuN. Possibilities of applying antigestagens in therapy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(2):51-58. <https://doi.org/10.17816/JOWD68251-58>

Received: December 19, 2018

Revised: January 23, 2019

Accepted: March 18, 2019

■ In the modern medical practice, anti-progestogen therapy is widely used where RU-486 (mifepristone) is one of its variants. However, the potential of this therapy in the treatment of various pathologies is far from exhausted. In the general medical practice, it is possible to use mifepristone (RU486 metabolite) to control hyperglycemia in patients with Cushing's syndrome, in the treatment of endogenous hypercorticism syndrome and metastatic cancer (melanoma, breast cancer, meningioma and other localizations). In the gynecological practice, it is used for contraception and early termination of pregnancy. Of particular interest is the use of antigestagens in the therapy of uterine leiomyoma. In recent years, the conservative treatment of uterine leiomyoma, aimed at the restoration and preservation of women's reproductive health, has become a priority task for specialists. Therapy with antigestagens, in particular mifepristone, is seen as a possible worthy alternative to invasive methods of treating uterine fibroids, in which there are still many "white spots" that need to be studied.

■ **Keywords:** anti-progestogen therapy; mifepristone; myoma; leiomyoma: uterine fibroids.

Введение

Группой исследователей компании Roussel Uclaf был синтезирован антигестаген (анти-прогестин) RU-486, который впоследствии

получил международное непатентованное наименование мифепристон [1]. Интерес к мифепристону в профессиональном сообществе не ослабевает с момента его открытия в 1980 г.

во Франции [1]. Многолетние исследования мифепристона позволили разработать безопасную и эффективную схему его применения.

В 1988 г. во Франции (через 8 лет после создания) клинически апробировали мифепристон в качестве медикаментозного abortивного средства на ранних сроках беременности. Начиная с 1990 г. мифепристон стали применять в Великобритании, Швеции, США. Однако до сегодняшнего дня окончательно не определены показания для назначения препарата, а исследования по расширению сфер его назначения ведутся низкими темпами. По этой причине первоначальные показания, которые были поданы для лицензирования препарата в США на основании исследований, проведенных в 1994–1995 гг., были ограничены лишь прерыванием беременности на ранних сроках. В России препарат был зарегистрирован в 2005 г. под торговой маркой «Гинестрил» [2].

Фармакокинетика и фармакодинамика мифепристона

Мифепристон (RU486) — это стероидный антигестаген, глюкокортикоидный препарат со слабой антиандрогенной активностью, действует на рецепторном уровне. Ароматический диметиламинофенил боковой цепи в положении 11 стероидного строения определяет антагонистические свойства мифепристона. Для фармакокинетических свойств мифепристона характерно быстрое поглощение, длительный период полураспада — от 25 до 30 часов и микролярные концентрации в плазме крови после приема дозы. Кинетику мифепристона в сыворотке крови регулирует транспортный белок альфа-1-кислый гликопротеин. Антагонистические свойства мифепристона объясняются низким метаболическим клиренсом, равным 0,55 л/кг/сут, и низким объемом распределения. Кроме того, насыщенная связывающая способность сыворотки альфа-1-кислого гликопротеина обусловлена аналогичными концентрациями мифепристона в плазме после приема одной дозы, превышающей 100 мг. При пероральном приеме мифепристон метаболизируется путем диметилирования и гидроксирования. Вышеуказанные процессы катализируются ферментом цитохромом P450 и другими метаболитами, а именно монодиметиламином, дидиметиламином и гидроксированными метаболитами мифепристона [3].

Метаболические эффекты длительного применения мифепристона изучали в условиях *in vivo* и *in vitro*. Оценивали чувствительность мифепристона к инсулину и секреции адипонектина. Исследование функции обмена веществ проводили на биологической модели — мышах, получавших диету с высоким содержанием жиров. При введении мифепристона с кормом отмечалось заметное улучшение чувствительности к инсулину. При этом минимизировалось влияние на печень и уменьшался размер адипоцитов по сравнению с мышами, которые получали только пищу с высоким содержанием жиров. Отмечено значительное увеличение плазменного уровня адипонектина. По результатам исследования сделан вывод, что препарат оказывает противодиабетическое воздействие, обусловленное усилением активности и секреции адипонектина [4].

Механизм действия RU486 связан с воздействием на внутриклеточные рецепторы гормонов (прогестерона и глюкокортикостероидов). На молекулярном уровне наиболее важными характеристиками являются высокое сродство к рецепторам, взаимодействие фениламинодиметиловых групп в 11-бета-позиции конкретного рецепторного связывающего кармана, индуцирование трансформационных различий в лигандсвязывающем домене [5].

Метаболизм и фармакокинетические свойства RU486 включают его механизмы энтерогепатической циркуляции, свойства торможения роста раковых клеток, борьбу с инвазивным и метастатическим раком, снижение содержания киназы cdk2, белка bcl-2 и NF-каппа В. Первичный метаболит мифепристона — метапристон — регулирует гетеротипические адгезии клеток на базальной мембране и процессы клеточной миграции, имеет химиофилактический потенциал при лечении метастатического рака. Именно вышеуказанные свойства позволяют назначать мифепристон в качестве противоопухолевого препарата при раке молочной железы, менингиоме и глиомной опухоли центральной нервной системы, раке простаты, яичников, раке эндометрия и аденокарциноме желудка [6].

Таким образом, биоэффекты мифепристона и его метаболитов обусловлены их способностью оказывать как антагонистическое, так и агонистическое влияние на рецепторный аппарат гормонозависимых клеток организма. Следовательно, топография точек приложения мифепристона может быть расширена в клинико-экспериментальной перспективе.

Применение мифепристона при экстрагенитальной патологии

Мифепристон (RU486) является первым в своем классе препаратом — антагонистом глюкокортикоидных рецепторов. Он был одобрен в США в 2012 г. для контроля гипергликемии (*per os* один раз в день) у пациентов с синдромом Кушинга, которым не проводилось хирургического лечения или оно не позволило достигнуть послеоперационной ремиссии. В 38 % случаев у таких пациентов наблюдали снижение диастолического артериального давления. В качестве побочных эффектов отмечались тошнота, усталость, головная боль, гиперплазия эндометрия и гипокалиемия. Применяют высокие дозы мифепристона: начальная доза составляет 300 мг/сут, затем может быть постепенно (каждые 2–4 недели) увеличена до максимальной дозы 1200 мг/сут, но не выше 20 мг/кг/сут. Кроме того, мифепристон оказывает влияние на ряд ферментов цитохрома P450 и может быть использован в качестве альтернативного препарата для медикаментозного лечения синдрома Кушинга [7].

Мифепристон, вводимый в изотоническом растворе NaCl ежедневно в условиях хронического стресса, нормализовывал содержание прегненолона в надпочечниках и повышал концентрацию кортикостерона в крови и активность первой изоформы 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы в печени [8].

Мифепристон при лечении синдрома эндогенного гиперкортицизма в дозах ≥ 600 и ≥ 900 мг/день продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в 85 и 35 % случаев соответственно. Таким образом, эскалация дозы мифепристона не вызывает каких-либо значительных биоэффектов [9].

Мифепристон (RU486) применяют в качестве химиофилактического средства при метастатическом поражении меланомы V16F10. Его свойства обусловлены способностью к блокированию адгезии V16F10 клеток к фибронектину путем регуляции клеточной экспрессии интегрина $\alpha 4$. Химиофилактика возможна путем перорального введения мифепристона в дозах, титруемых индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Экспериментальные модели на мышах показали эффективность дозировок 2, 5, 10 или 50 мг/кг/сут в течение 35 дней. Введение высоких доз мифепристона (25, 100, 250 мг/кг/сут) в течение того же срока провоцирует дозозависимое увеличение массы

печени. Отдаленные последствия токсичности мифепристона заключаются в его влиянии на систему крови, проявляющемся в изменении количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов [10].

Применение мифепристона в гинекологической практике

Контрацептивный эффект мифепристона

Контрацептивный эффект антигестагенов опосредованно связан с агонистическим воздействием на рецепторы прогестерона в маточных трубах. При блокировке гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси происходит ингибирование овуляции, а в маточных трубах мишенями являются слизистая и мышечная оболочки — изменяется частота колебаний реснитчатого эпителия, сокращаются гладкие миоциты. Такое морфофункциональное состояние маточных труб под влиянием мифепристона предотвращает имплантацию зиготы в случае, если оплодотворение происходит в ампулярной части маточной трубы. Мифепристон в дозе 25 мг применяют в качестве экстренной контрацепции [11].

Использование мифепристона при медикаментозном аборте

В настоящее время медикаментозный аборт признан во всем мире самым эффективным и безопасным методом прерывания нежелательной беременности, в России в 2015 г. опубликованы клинические рекомендации (протокол лечения) «Медикаментозное прерывание беременности», регламентирующие все аспекты этого метода [12]. Исторически это было первое показание для применения мифепристона — в 80-е гг. XX в. изучение препарата проводили на беременных самках животных и, чтобы сертифицировать препарат как можно скорее, использовали высокие дозы мифепристона (600 мг) на сроке гестации менее 63 дней аменореи [13]. Для оптимизации условий применения мифепристона, достижения максимального эффекта, минимизации осложнений, в том числе неуспешного abortивного вмешательства, требующего оперативного завершения, и при опасениях по поводу риска маточного кровотечения препарат использовали на сроке аменореи ≤ 49 дней. Крупномасштабные исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения, свидетельствуют о том, что мифепристон в дозе 200 мг так же эффек-

тивен, как и в дозе 600 мг, но на треть ниже по стоимости [14, 15]. С.Л. Li et al. (2015), изучавшие эффективность и безопасность низких доз мифепристона в сочетании с мизопростолом для прерывания ультраранней беременности (аменорея ≤ 35 дней), уменьшали дозы мифепристона со 150 до 50 мг, а затем перорально через 24 ч назначали мизопростол в дозе 200 мкг. Таким образом они выявили, что более низкие дозы мифепристона в сочетании с мизопростолом 200 мкг так же эффективны и безопасны для раннего прекращения беременности, как и более высокие дозы этой комбинации; при этом уменьшалась опасность влагалищных кровотечений и побочных эффектов [16]. Сочетание мифепристона и мизопростола сокращает время завершения медикаментозного аборта и способствует улучшению качества жизни пациенток, перенесших аборт на сроке 14–21 неделя беременности [17].

В случае применения мифепристона для прерывания беременности и отсутствия эффекта возможна пролонгация беременности, если женщина или семейная пара принимает решение об отказе от аборта [18, 19]. Ранее изучали влияние мифепристона (в дозе 25 мг каждые 12 ч в течение 3 дней) на экспрессию белка E-кадгерина в клетках цитотрофобласта при медикаментозном прерывании беременности. Известно, что E-кадгерин играет важную роль в имплантации, развитии эмбриона и хориона на ранних сроках беременности. Уровень белка E-кадгерина в ворсинчатом цитотрофобласте клеток в группе мифепристона по сравнению с контрольной группой (вакуумная аспирация содержимого полости матки) оказался достоверно выше [20], что позволило предположить возможность сохранения и вынашивания беременности после применения мифепристона.

Консервативная терапия миомы матки

В последние годы уделяется пристальное внимание «прогестероновой» теории возникновения миомы матки, получены убедительные данные, что прогестерон и его рецепторы в клетках лейомиомы матки вызывают повышение пролиферативной активности [21]. Эту теорию подтверждает эффективное применение препаратов из группы антагонистов прогестерона, или антигестагенов (мифепристона), или селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (улипристала ацетат), ингибирующих рецепторы прогестерона, которые

находятся в миоматозных узлах, и обеспечивающих уменьшение узлов миомы [22–25].

Улипристала ацетат — селективный модулятор рецепторов прогестерона, зарекомендовал себя не только как компонент комбинированного лечения в дополнение к хирургическому методу (уменьшение объема оперативного вмешательства, снижение риска развития пред- и послеоперационных осложнений), но и как самостоятельный препарат медикаментозного органосохраняющего лечения при назначении в длительном прерывистом режиме. Такой подход обеспечивает существенное уменьшение объема матки и миоматозных узлов [26–29].

Влияние разных доз мифепристона на миому матки

Большое количество публикаций посвящено изучению эффектов мифепристона в разных дозах (от 2,5 до 50 мг в день) на миому матки. Так, М. Engman et al. проанализировали особенности индивидуального ответа на мифепристон, назначаемый в дозе 50 мг через день на 12 недель женщинам с миомой матки до операции, с целью снижения уровня глутатион-S-трансферазы (GSTM1) в миоматозных узлах. Кроме того, авторы предлагают использовать глутатион-S-трансферазу (GSTM1) в качестве биомаркера, характеризующего динамику лечебного воздействия на лейомиому [30]. Лечение мифепристоном не оказывало существенного влияния на экспрессию мРНК в клетках миометрия [31].

Назначение антигестагена в дозе 10 и 25 мг/сут перорально в течение 3 месяцев вызывало облегчение симптомов с 90 % сокращением менструальной кровопотери. Больше уменьшение размеров миомы наблюдали при назначении дозы 25 мг/сут [32].

В сравнительном исследовании трех групп пациенток, получавших или 10 мг мифепристона, или 25 мг мифепристона, или 3,75 мг энантона (синтетический аналог гонадотропин-рилизинг-гормона) в течение 3 месяцев, было подтверждено положительное влияние на узлы миомы и отсутствие отрицательного воздействия на эндометрий в отношении гиперпластических процессов. Кроме того, зафиксирован неизменный уровень кортизола в сыворотке крови при увеличении концентрации сывороточных андрогенов. Биопсия эндометрия не выявила предраковых изменений или изменений митотического индекса [24]. Однако в последующих исследованиях было

продемонстрировано подавление мифепри-стоном миграции раковых клеток эндометрия. Этот эффект достигается благодаря способности мифепристана ингибировать метилирование длинной некодирующей РНК, которая блокирует синтез белка HMGA2 (в последнее время этот белок считают важным опухолевым маркером) и вызывает повышенную экспрессию гена E-кадгерина, что обеспечивает противоопухолевое действие антигестагенов [25].

В исследовании, посвященном изучению влияния мифепристана на симптомы и размеры миомы (низкие дозы, 50 мг в неделю) в период 6 месяцев, доказано уменьшение среднего объема миомы матки у женщин репродуктивного возраста на 44,57 % (от 204,33 до 113,16 см³). Одновременно продемонстрировано статистически достоверное увеличение среднего содержания гемоглобина с 9,18 до 10,82 г/дл. В отдаленные сроки после прекращения приема препарата наблюдался преходящий подъем среднего уровня трансаминаз (АСТ/АЛТ) спустя полгода от начала приема мифепристана, который вернулся к нормальным значениям через 9 месяцев наблюдения [33]. Интравагинальное введение мифепристана в дозе 10 мг ежедневно в продолжение 3 месяцев не вызывает гиперплазии эндометрия или клеточной атипии, хорошо переносится, уменьшает размеры лейомиомы и улучшает качество жизни пациентов [34].

В другом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании изучали действие мифепристана в существенно меньшей дозе — 5 мг в сутки в сравнении с плацебо в лечении миомы матки в течение 3 месяцев. В группе с применением мифепристана объем узлов миомы уменьшился на 28,5 %, в то время как в контрольной группе (плацебо) произошло увеличение размеров на 1,8 %. Достоверно положительный эффект от приема мифепристана наблюдали в отношении остальных симптомов: снижение интенсивности тазовой боли, боли в прямой кишке, тазового давления, гиперменореи и метроррагии. Аменорея отмечалась в 93,1 и 4,3 % случаев после лечения мифепристаном и плацебо соответственно. Уровень эстрадиола в конце лечения в группах существенно не отличался. Качество жизни достоверно улучшилось по категориям «симптомы» и «активность» в группе мифепристана [35].

В исследовании с применением мифепристана в суточных дозах 10 и 5 мг для лечения миомы матки обнаружен дозозависимый эффект: суточная доза 5 мг в течение 9 месяцев имеет

относительно лучший профиль безопасности, чем суточная доза 10 мг [36].

J.L. Carbonell et al. изучали эффективность мифепристана в виде трехмесячной терапии еще меньшими суточными дозами — 2,5 и 5 мг при лечении миомы матки. Спустя 9 месяцев от начала эксперимента авторы проанализировали безопасность препарата на основании частоты и интенсивности побочных эффектов, а также оценили качество жизни пациенток. На момент завершения приема мифепристана побочные эффекты отсутствовали. Частота аменореи была значительно выше в группе с суточной дозой препарата 5 мг; в побочных эффектах мифепристана различий не было. В обеих группах зарегистрировано аналогичное повышение качества жизни [37].

С.А. Леваков и др. исследовали влияние терапии мифепристаном на качество жизни пациенток с миомой матки. Высокая оценка качества жизни и удовлетворенность лечением отмечены у 99,9 % пациенток. Нежелательные явления зафиксированы в 7,1 % случаев, которые не потребовали отмены терапии [38].

Таким образом, мифепристон в малых дозах может быть использован в качестве первичной медикаментозной терапии миомы матки у женщин перименопаузального периода и пациенток молодого возраста, страдающих бесплодием. Другим показанием к назначению мифепристана в малых дозах являются мелкие интрамуральные миомы, которые не могут быть удалены при помощи гистероскопии или лапароскопии из-за угрозы рецидива миомы после прекращения лечения; мифепристон в малых дозах применяют в качестве предоперационной подготовки у пациентов с предоперационной тяжелой анемией и миоматозными узлами больших размеров. Все это способствует избранию щадящей тактики оперативного вмешательства, что составляет принципы функциональной хирургии матки.

Преимущество применения мифепристана заключается в его эффектах в отношении остановки кровотечения, снижения болевых ощущений, размеров опухоли. При этом нежелательные эффекты после приема препарата встречаются редко.

Влияние мифепристана на состояние эндометрия

Говоря об эффектах мифепристана, нельзя не уделить внимание состоянию эндометрия. При использовании мифепристана ко-

ротким курсом в дозе 10 мг в сутки интравагинально в течение 3 месяцев не обнаружено изменений толщины и структуры эндометрия [34].

Однако, по данным других авторов, на фоне терапии антигестагенами существует риск возникновения гиперпластических процессов эндометрия. Так, в исследованиях S.M. Grunberg et al., а также P.A. Martineau и M. Levental отмечены случаи утолщения эндометрия при длительном приеме высоких доз мифепристона (200 мг ежедневно) для лечения неоперабельной менингиомы [39, 40]. По данным R.S. Newfield et al., в терапии синдрома Кушинга мифепристоном в дозе 400 мг в сутки в течение 12 месяцев при гистологической верификации подтверждена простая железистая гиперплазия эндометрия без атипии. Гиперплазия регрессировала после завершения терапии мифепристоном [41].

Известно, что гиперпластические эффекты отмечены и при более низких дозах мифепристона. S.H. Eisinger et al. наблюдали простую гиперплазию эндометрия (28 %) у женщин, получавших 5 или 10 мг мифепристона в день в течение 6 месяцев для лечения миомы матки [42]. Данные этого исследования были пересмотрены J. Steinauer, и в 25 % случаев гиперплазия эндометрия была подтверждена исключительно в группе с дозой 10 мг. Никто из пациенток в группе с дозой 5 мг не имел эндометриальной гиперплазии [43].

В исследовании Ю.Э. Доброхотовой и др. пациентки получали мифепристон в качестве монотерапии миомы матки в дозе 50 мг в сутки на протяжении 6 месяцев. По данным эхографии отмечалось увеличение толщины и изменение структуры эндометрия по сравнению с контрольной группой, в эндометрии определялись множественные анэхогенные включения. В связи с подозрением на гиперплазию эндометрия 11 (36,7 %) пациенткам проведена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием. По данным гистологического исследования определялся пролиферативный эндометрий с кистозным расширением желез, что не является морфологической картиной железистой гиперплазии эндометрия [44].

Таким образом, данные о влиянии мифепристона на эндометрий разноречивы и неоднозначны и зависят от совокупности факторов, в том числе от дозы и длительности терапии.

Заключение

Антигестагенная терапия представляет собой перспективное направление в различных областях медицины, в том числе в гинекологической практике, для разработки которого требуются дальнейшие исследования и многоцентровые наблюдения.

Литература

1. Kakade AS, Kulkarni YS. Mifepristone: current knowledge and emerging prospects. *J Indian Med Assoc.* 2014;112(1):36-40.
2. Тихомиров А.Л. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. — М., 2013. [Tikhomirov AL. Mioma. Patogeneticheskoe obosnovanie organosokhranyushchego lecheniya. Moscow; 2013. (In Russ.)]
3. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33(1):7-17. <https://doi.org/10.2165/00003088-199733010-00002>.
4. Hashimoto T, Igarashi J, Hasan AU, et al. Mifepristone promotes adiponectin production and improves insulin sensitivity in a mouse model of diet-induced obesity. *PLoS One.* 2013;8(11):e79724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079724>.
5. Cadepond F, Ulmann A, Baulieu EE. RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses. *Annu Rev Med.* 1997;48:129-156. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.129>.
6. Chen JZ, Wang JC, Gao Y, et al. A novel UPLC/MS/MS method for rapid determination of metapristone in rat plasma, a new cancer metastasis chemopreventive agent derived from mifepristone (RU486). *J Pharm Biomed Anal.* 2014;95:158-163. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.02.026>.
7. Morgan FH, Laufgraben MJ. Mifepristone for management of Cushing's syndrome. *Pharmacotherapy.* 2013;33(3):319-329. <https://doi.org/10.1002/phar.1202>.
8. Pal'chikova NA, Kuznetsova NV, Selyatitskaya VG, et al. Effects of intraperitoneal administration of Mifepristone on glucocorticoid status of experimental animals. *Bull Exp Biol Med.* 2016;161(2):257-260. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3390-6>.
9. Yuen KC, Williams G, Kushner H, Nguyen D. Association between Mifepristone dose, efficacy, and tolerability in patients with Cushing syndrome. *Endocr Pract.* 2015;21(10):1087-1092. <https://doi.org/10.4158/EP15760.OR>.
10. Wang J, Chen J, Zhu Y, et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy and safety evaluation of metapristone and mifepristone as cancer metastatic chemopreventive agents. *Biomed Pharmacother.* 2016;78:291-300. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.01.017>.
11. Li HW, Liao SB, Yeung WS, et al. Ulipristal acetate resembles mifepristone in modulating human fallopian tube function. *Hum Reprod.* 2014;29(10):2156-2162. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu210>.

12. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation No. 323-FZ of 21 Nov 2011. "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii". (In Russ.)]
13. Mifeprex RSG, Raymond EG, Blanchard K, et al. Sixteen years of overregulation: time to unburden Mifeprex. *N Engl J Med.* 2017;376(8):790-794. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1612526>.
14. Дикке Г.Б., Яроцкая В.А., Ерофеева А.В. Стратегическая оценка политики, программ и услуг в сфере непланируемой беременности, аборт и контрацепции в Российской Федерации. Совместное исследование МЗ и СР РФ и ВОЗ // Проблемы репродукции. — 2010. — Т. 16. — № 3. — С. 92–107. [Dikke GB, Yarotskaya VA, Erofeeva AV. Strategy, programs and services in the field of unplanned pregnancy, abortions and contraception in Russian Federation. Investigation of Ministry of Health and Social Development of RF and IHF. *Modern reproductive technologies.* 2010;16(3):92-107. (In Russ.)]
15. Всемирная организация здравоохранения. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. — М.: ВОЗ, 2004. — 138 с. [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Bezopasnyy abort: rekomendatsii dlya sistem zdravookhraneniya po voprosam politiki i praktiki. Moscow: VOZ; 2004. 138 p. (In Russ.)]
16. Li CL, Chen DJ, Song LP, et al. Effectiveness and safety of lower doses of Mifepristone combined with Misoprostol for the termination of ultra-early pregnancy: a dose-ranging randomized controlled trial. *Reprod Sci.* 2015;22(6):706-711. <https://doi.org/10.1177/1933719114557897>.
17. Dabash R, Chelli H, Hajri S, et al. A double-blind randomized controlled trial of mifepristone or placebo before buccal misoprostol for abortion at 14-21 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(1):40-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.02.023>.
18. Grossman D, White K, Harris L, et al. Continuing pregnancy after mifepristone and "reversal" of first-trimester medical abortion: a systematic review. *Contraception.* 2015;92(3):206-211. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.06.001>.
19. Юлдашева О.С., Негматшаева Х.Н., Тураева Г.Ю., и др. Состояние репродуктивной функции у женщин с миомой матки // Молодой ученый. — 2016. — № 4. — С. 312–315. [Yuldasheva OS, Negmatshaeva KhN, Turaeva GY, et al. Sostoyanie reproduktivnoy funktsii u zhenshchin s miomoy matki. *Molodoy uchenyy.* 2016;(4):312-315. (In Russ.)]
20. Zheng X, Sun Y, Zhang H, et al. Prospective study evaluating the effect of mifepristone on E-cadherin expression in villi in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:115-118. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.08.004>.
21. Szamatowicz M, Kotarski J. Selective progesterone receptor modulator (ulipristal acetate — a new option in the pharmacological treatment of uterine fibroids in women. *Ginekol Pol.* 2013;84(3):219-222. <https://doi.org/10.17772/gp/1567>.
22. Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ярмолинская М.И., и др. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных миомой матки // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 1. — С. 80–87. [Bezhenar' VF, Komlichenko EV, Yarmolinskaya MI, et al. Innovatsionnye podkhody k vosstanovleniyu reproduktivnoy funktsii u bol'nykh miomoy matki. *Akush Ginekol (Mosk).* 2016;(1):80-87. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.80-87>.
23. Brazert M, Korman MP, Pawelczyk LA. Applicability of selective progesterone receptor modulators in the treatment of uterine leiomyomata and their future role in the field of gynecology. *Ginekol Pol.* 2013;84(9):794-800. <https://doi.org/10.17772/gp/1642>.
24. Engman M, Granberg S, Williams AR, et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod.* 2009;24(8):1870-1879. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep100>.
25. Lu ZZ, Yan L, Zhang H, et al. Mifepristone inhibites the migration of endometrial cancer cells through regulating H19 methylation. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2016;38(6):411-416. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.06.003>.
26. Тихомиров А.Л. Расширение возможностей органосохраняющего лечения миомы матки с использованием улипристала ацетата // Гинекология. — 2016. — № 1. — С. 56–60. [Tikhomirov AL. Empowering organ-preserving treatment of uterine fibroids using ulipristal acetate. *Ginekologiya.* 2016;(1):56-60. (In Russ.)]
27. Зайдиева Я.З., Глазкова А.В. Лечение больных с миомой матки: факты и нерешенные вопросы // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16. — № 2. — С. 37–41. [Zaydieva YZ, Glazkova AV. Treatment in patients with uterine myoma: Facts and unsolved problems. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2016;16(2):37-41. (In Russ.)]
28. Тотчиев Г.Ф., Девятова Е.А. Миома матки: современные методы лечения // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2016. — № 1. — С. 47–58. [Totchiev GF, Devyatova EA. Uterine fibroids: modern treatment methods. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2016;(1):47-58. (In Russ.)]
29. Кажина М.В., Ганчар Е.П., Главатцкая Е.Н., и др. Клиническая эффективность антигестагенов в терапии лейомиомы матки // Medicus. — 2016. — № 5. — С. 23–27. [Kazhina MV, Ganchar EP, Glavatskaya EN, et al. Clinical efficacy of antiprogestines in treatment of uterine leiomyoma. *Medicus.* 2016;(5):23-27. (In Russ.)]
30. Engman M, Varghese S, Lagerstedt RK, et al. *GSTM1* gene expression correlates to leiomyoma volume regression in response to mifepristone treatment. *PLoS One.* 2013;8(12):e80114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080114>.

31. Sant'Anna GDS, Brum IS, Branchini G, et al. Ovarian steroid hormones modulate the expression of progesterone receptors and histone acetylation patterns in uterine leiomyoma cells. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(8):629-633. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1301924>.
32. Kulshrestha V, Kriplani A, Agarwal N, et al. Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma — an experience from a tertiary care hospital from north India. *Indian J Med Res.* 2013;137(6):1154-1162.
33. Kapur A, Angomchanu R, Dey M. Efficacy of use of long-term, low-dose Mifepristone for the treatment of fibroids. *J Obstet Gynaecol India.* 2016;66(Suppl 1):494-498. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0861-7>.
34. Yerushalmi GM, Gilboa Y, Jakobson-Setton A, et al. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study. *Fertil Steril.* 2014;101(2):496-500. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.015>.
35. Esteve JL, Acosta R, Perez Y, et al. Mifepristone versus placebo to treat uterine myoma: a double-blind, randomized clinical trial. *Int J Womens Health.* 2013;5:361-369. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S42770>.
36. Carbonell JL, Acosta R, Perez Y, et al. Safety and effectiveness of different dosage of mifepristone for the treatment of uterine fibroids: a double-blind randomized clinical trial. *Int J Womens Health.* 2013;5:115-124. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S33125>.
37. Carbonell JL, Acosta R, Perez Y, et al. Treatment of uterine myoma with 2.5 or 5 mg Mifepristone daily during 3 months with 9 months posttreatment followup: randomized clinical trial. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:649030. <https://doi.org/10.1155/2013/649030>.
38. Леваков С.А., Шешукова Н.А. Влияние медикаментозной терапии мифепристоном на качество жизни пациенток с миомой матки // Медицинский совет. — 2017. — № 2. — С. 136–141. [Levakov SA, Sheshukova NA. The effect of treatment with mifepristone on the quality of life of patients with uterine myoma. *Meditsinskiy sovet.* 2017;(2):136-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-136-141>.
39. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestone agent mifepristone. *J Neurosurg.* 1991;74(6):861-866. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.74.6.0861>.
40. Martineau PA, Levental M. Large endometrial polyp in a patient on long-term mifepristone therapy. *J Ultrasound Med.* 2000;19(7):487-489. <https://doi.org/10.7863/jum.2000.19.7.487>.
41. Newfield RS, Spitz IM, Isacson C, New MI. Long-term mifepristone (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(3):399-404. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01026.x>.
42. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):243-250. <https://doi.org/10.1097/00006250-200302000-00009>.
43. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1331-1336. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000127622.63269.8b>.
44. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Гончаров И.Ю. Миома матки. Безоперационное лечение // РМЖ. — 2018. — Т. 26. — № 2-1. — С. 3–6. [Dobrokhotova YE, Il'ina IY, Goncharov IY. Mioma matki. Bezoperatsionnoe lechenie. *RMZh.* 2018;26(2-1):3-6. (In Russ.)]

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Янина Александровна Лебедева — врач-акушер-гинеколог, заведующая отделением эндокринной гинекологии. КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург. **E-mail:** doctor.lebedeva2015@yandex.ru.

Евгения Борисовна Троик — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** troik_e@mail.ru.

Олег Леонидович Молчанов — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** moleg700@mail.ru.

Юрий Николаевич Федотов — д-р мед. наук, руководитель КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург. **E-mail:** fedotovura@yandex.ru.

Yanina A. Lebedeva — MD, the Head of the Department of Endocrine Gynecology. N.I. Pirogov Clinic for Advanced Medical Technologies affiliated with Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** doctor.lebedeva2015@yandex.ru.

Evgenia B. Troik — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** troik_e@mail.ru.

Oleg L. Molchanov — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** moleg700@mail.ru.

Yuri N. Fedotov — MD, PhD, DSci (Medicine), the Head of N.I. Pirogov Clinic for Advanced Medical Technologies affiliated with Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** fedotovura@yandex.ru.