

УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТ В СИМПТОМАТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ И СВЯЗАННОЙ С МИОМОЙ ГИПЕРМЕНОРЕИ

СОВМЕСТНОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ ОБЩЕСТВА ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ГЕРМАНИИ (DGGEF) И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ГИНЕКОЛОГОВ ГЕРМАНИИ (BVF) *

ВВЕДЕНИЕ

Миомы матки представляют собой доброкачественные опухоли таза. Их частота (включая малые миомы) у женщин в возрасте 50 лет и старше составляет 70% [1]. Они являются лидирующим по частоте показанием для гистерэктомии в США [2].

Распространенность миом в клинических популяциях варьирует от 20–77% [3–5]. Их частота увеличивается ближе к менопаузальному возрасту [3]. По данным гистологической экспертизы, выполненной после гистерэктомии, лейомиомы выявляются в 77% случаев [5].

Заболеваемость женщин миомой матки в США оценивается в 35 миллионов случаев, но только половина из них диагностирована, потому как данная патология часто протекает бессимптомно [7–9]. Около трети пациенток с диагностированной лейомиомой решаются на оперативное лечение [10] (рис. 1).

Распространенность миомы матки также зависит от этнической принадлежности. Все авторы утверждают, что риск заболевания среди афроамериканских женщин в два раза выше, чем в других этнических группах [5, 11, 12].

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЛЕЙОМИОМЫ

Большинство миом матки находятся в теле матки и только 8% – в шейке матки. Половина из них интрамуральные, 35% – субсерозные, 15% – подслизистые и 2% имеют интралигментарное расположение [16].

Показание к терапии зависит в основном от клинических симптомов и таких факторов, как прогрессивный рост, некроз, наличие инфекции и перекрута. Если обратившиеся за лечением пациентки не планируют больше иметь детей или если симптомы миомы весьма серьезные, в таких случаях золотым стандартом лечения является гистерэктомия, которая обеспечивает высокую удовлетворенность

результатами лечения среди пациенток [17]. По сравнению с гистерэктомией миомэктомия связана с более длинным временем выполнения вмешательства, имеет большую кровопотерю и выше риск рецидива – 1 на 5 случаев [18].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Миомы матки являются доброкачественными, мезенхимальными, гладкомышечными опухолями с фиброзной стромой, образующиеся преимущественно в теле матки, а также в маточных связках. Как правило, они имеют моноклональное происхождение. Не существует надежных клинических или визуализационных критериев злокачественности лейомиомы матки. Большинство лейомиом тела матки диагностируется случайно.

Злокачественность новообразования может быть заподозрена в случаях большой и быстрорастущей миомы матки после менопаузы или при увеличении роста в результате приема агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (ГнРГ). Узлы, размер которых меньше 5 см, имеют более низкий риск злокачественности. Согласно литературным данным, узлы размером < 3 см не метастазируют [19].

Лейомиосаркома матки может развиваться из доброкачественной лейомиомы матки, но она может также развиваться *de novo* [20]. В отличие от доброкачественных лейомиом матки, лейомиосаркомы возникают очень редко, и на их долю приходится около 1% от всех малигнизаций тела матки [21], а частота заболеваемости составляет 0,64 случая на 100 000 женщин в год [22]. Средний возраст пациенток с лейомиосаркомой на 10 лет больше, чем у пациенток с лейомиомой и в основном это женщины старше 40 лет. Опухоли, имеющие некоторые признаки (но не все) лейомиосаркомы матки, на-

T. RABE¹

(основной автор),
совместно с рабочей группой
«Фармакотерапия миомы и
гиперменореи»

H.-J. AHRENDT²

C. ALBRING³

J. BITZER⁴

P. BOUCHARD⁵

U. CIRKEL⁶

C. EGARTER⁷

K. KÖNIG⁸

W. HARLFINGER³

M. MATZKO⁹

A. O. MUECK¹⁰

T. RÖMER¹¹

T. SCHOLLMAYER¹²

P. SINN¹³

T. STROWITZKI¹

H.-R. TINNEBERG¹⁴

M. WALLWIENER¹

R. L. DE WILDE¹⁵

* Статья опубликована в J. Reproduktionsmed Endokrinol. 2013; 10 (Специальный выпуск 1): 82–101.

¹Университетская клиника г. Гейдельберга, Германия, ²практика акушерства, г. Магдебург, Германия, ³Профессиональная ассоциация гинекологов Германии, ⁴Университетская больница г. Базель, Швейцария, ⁵госпиталь Сент Антуана, Париж, Франция, ⁶Клиника г. Минден, Германия, ⁷кафедра акушерства Университета г. Вены, Австрия, ⁸г. Штайнбах, Германия, ⁹отделение радиологии, Клиника г. Дахау, Германия, ¹⁰центр акушерства Университетской клиники г. Тюбинген, Германия, ¹¹протестантская больница г. Кельн, Германия, ¹²отделение акушерства и гинекологии Университета г. Киль, Германия, ¹³Институт патологии, г. Гейдельберг, Германия, ¹⁴Университетская клиника гг. Гиссен и Марбург, Германия, ¹⁵Клиника гинекологии, акушерства и гинекологии онкологии, г. Ольденбург, Германия.

зываются гладкомышечными опухолями неизвестного злокачественного потенциала (STUMP, smooth muscle tumors of unknown malignant potential) [23].

ПАТОГЕНЕЗ

В обзоре Laughlin et al. [24] указывается, что в развитии миомы матки играют роль обмен веществ, питание, стресс и факторы окружающей среды.

Хотя причины лейомиомы остаются неясными, предполагается, что их рост стимулируется эстрогенами, прогестероном и такими факторами роста, как инсулиноподобный фактор роста и трансформирующий фактор роста-β [25–28]. Миомы возникают после менархе [29], и их частота уменьшается после наступления менопаузы [30, 31]. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что повышенные уровни гормонов в период беременности должны способствовать росту лейомиомы. Однако риск последней у рожавших женщин на 20–50% ниже, чем у нерожавших, и снижается с увеличением количества родов [31–34]. Эта обратная корреляция между количеством родов и возникновением лейомиом связана с повышением свертываемости крови и, как результат, – с транзиторной ишемией в родах [35].

Исследования распространенности, основанные на данных УЗИ, показывают, что во всей женской популяции рост лейомиомы начинается в молодом возрасте и увеличивается к менопаузе [36, 37].

В обзоре Okolo [38] частоты, этиологии и эпидемиологии миом матки сделаны следующие выводы: наиболее важными регуляторами роста миомы являются стероидные гормоны яичников (эстрогены и прогестагены), факторы роста и факторы ангиогенеза, а также процесс апоптоза. Факторами риска являются афроамериканская этническая принадлежность, наследственность, отсутствие родов в анамнезе, ожирение, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет и артериальная гипертензия. Имеются данные, что семейная предрасположенность к лейомиоме связана с типичной картиной клинических и молекулярных характеристик. В этом контексте ключевую роль играют соматические мутации гена MED12 [39, 40].

На сегодня ничего не известно о связи между возникновением лейомиомы и приемом гормональных контрацептивов. Тем не менее, в исследовании Оксфордской Ассоциации планирования семьи [31] было показано уменьшение частоты миом на 30% в результате действия гормональных контрацептивов, принимаемых в 1980-х гг. В дальнейшем это было подтверждено, в частности, крупным исследованием типа случай-контроль, которое показало снижение риска миом матки на 50% в результате приема гормональных контрацептивов [41], хотя некоторые исследования это не подтвердили.

СОПУТСТВУЮЩИЕ СИМПТОМЫ

Хотя только 0,5% случаев миом матки озлокачивается [42, 43], данная патология является основной причиной гистерэктомии в США [15, 44].

Миома матки часто связана с утратой работоспособности пациенткой, которая может привести к потере работы и увеличению расходов на социальное здравоохранение [45].

Пациентки с лейомиомой обычно жалуются на меноррагию, анемию, чувство давления в малом тазу и/или боль, чувство напряжения в животе, частое мочеиспускание, запоры и (редко) выкидыши или бесплодие [14, 46].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЙОМИОМЕ

Основными доступными в настоящее время видами терапии является хирургическое и радиологическое лечение. До этого времени существовало ограниченное число способов эффективной и долгосрочной лекарственной терапии [48–55].

По прежнему во всем мире наиболее частой лечебной процедурой по поводу симптоматических лейомиом является гистерэктомия. Так, в 2000 году в Германии было выполнено 94 066 гистерэктомий по поводу диагностированной лейомиомы матки. Это означает, что гистерэктомия, выполняемая по поводу данного диагноза, находится на 13-м месте по частоте всех операций, проводимых в Германии [56].

В последнее десятилетие были расширены хирургические способы лечения, особенно миомы с тяжелыми симптомами: проводятся лапароскопическая операция, супрацервикальная гистерэктомия, миомэктомия, эмболизация маточных артерий и т. д. Наряду с более сложными видами хирургического вмешательства также развивалась лекарственная терапия. Масштабное применение гормональных контрацептивов в различных дозировках, прогестагенов и различных режимов (21 + 7 дней, 24 + 4

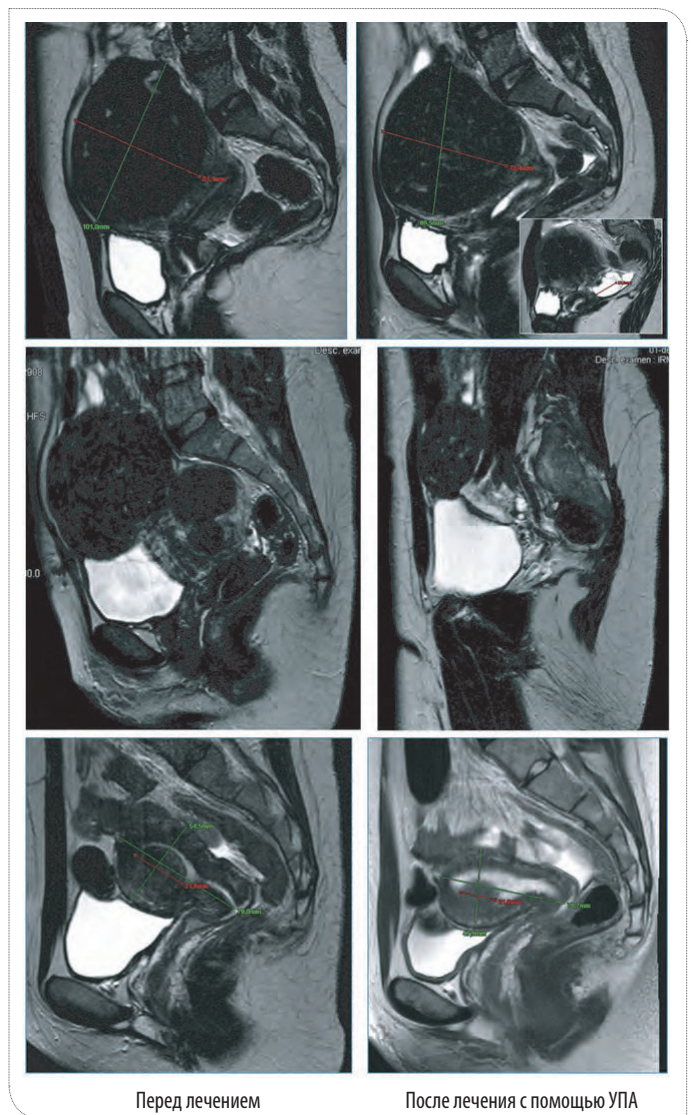


РИС. 1. ИССЛЕДОВАНИЕ PEARL-I: МРТ ПЕРЕД И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ УПА ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ, ГИПЕРМЕНОРЕЕЙ И АНЕМИЕЙ

дня длинного цикла) позволяет многим женщинам с симптоматическими миомами матки купировать симптомы заболевания. В частности, для нерожавших пациенток с подслизистыми миомами применяются агонисты ГнРГ.

Возможность использования модулятора прогестероновых рецепторов улипристала ацетата (УПА), который способствует развитию аменореи в течение нескольких дней и уменьшению лейомиомы, увеличило число пациенток, которым показана фармакотерапия, и, самое главное, позволяет провести органосохраняющее лечение. Это означает, что в настоящее время существует

широкий спектр альтернативных методов, доступных для каждой пациентки в зависимости от количества и размера миом, а также симптомов, степени ухудшения качества жизни пациентки и ее индивидуального желания получить адекватное лечение и пожеланий сохранить матку для реализации репродуктивных планов в будущем.

С различными, в том числе хирургическими, методами лечения более подробно можно ознакомиться в оригинальной статье по ссылке: <http://www.kup.at/kup/pdf/11284.pdf> (таблица).

ТАБЛИЦА. РАЗЛИЧНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙОМИОМ МАТКИ [54]

Терапевтический подход	Подходящая группа пациенток	Преимущества	Недостатки	Возможные последствия для фертильности и последующих беременностей
Агонисты ГнРГ	Предоперационное лечение молодых пременопаузальных женщин	Нехирургический метод	Временное лечение с возобновлением роста миомы после прекращения лечения; побочные эффекты	Отсутствуют
Агонисты ГнРГ + эстрогены/прогестины («возвратная» терапия)	Предоперационное лечение молодых пременопаузальных женщин	Нехирургический метод	Временное лечение с возобновлением роста миомы после прекращения лечения	Отсутствуют
Антагонисты ГнРГ	Предоперационное лечение молодых пременопаузальных женщин	Нехирургический метод	Временное лечение с возобновлением роста миомы после прекращения лечения	Отсутствуют
Терапия прогестинами	Женщины с миомой матки	Нехирургический метод	Данные длительных наблюдений отсутствуют; побочные эффекты	Нет данных
Оральные гормональные контрацептивы	Пациентки с миомой малого размера и кровотечением	Нехирургический метод; хорошо переносимый, имеет профилактический эффект в отношении кровотечений от легкой до тяжелой степени; контрацептивный эффект	Возможны кровотечения прорыва, особенно при подслизистых миомах; не влияет на рост миомы (?)	Отсутствуют
Гистерэктомия	Женщины, нуждающиеся в гистерэктомии, в период входа в менопаузу или не желающие сохранять фертильность	Окончательное лечение	Утрата фертильности; хирургическая заболеваемость и/или смертность; высокая стоимость	Полная утрата фертильности
Миомэктомия	Женщины с визуализируемыми и/или пальпируемыми миомами	Сохранение фертильности	Возможен рецидив миомы; хирургическая заболеваемость	Риск разрыва матки в ходе последующей беременности
Миолиз/криомиолиз	Женщины с множественными, малыми миомами, не желающие сохранять фертильность	Сохранение матки, амбулаторная процедура	Риск возникновения спаек; менее эффективный метод при больших и множественных миомах; может быть недостаточно лечения или его «избыточность»	Снижает фертильность из-за спаек, риск разрыва матки в ходе беременности; патологическое формирование плаценты
ЭМА (эмболизация маточных артерий)	Женщины с симптоматическими миомами матки независимо от их размера и количества кроме изолированных миом типа 0 и 1 (по классификации Европейского общества гинекологической эндоскопии, ESGE), подслизистых миом 1-го типа и изолированных субсерозных миом на ножке	Сохраняется целостность матки, отсутствует кровопотеря и хирургическое вмешательство открытым абдоминальным доступом	Интенсивная противоболевая терапия после процедуры; связанный с возрастом риск развития преждевременной недостаточности яичников и временной или постоянной аменореи; возможен постэмболизационный синдром; высокая стоимость процедуры; частая необходимость вторичного вмешательства; лучевая нагрузка сопоставима с 2-3 абдоминальными компьютерными томографиями; процедура проводится только под контролем квалифицированного радиолога	Влияние на фертильность все еще не изучено; уменьшение яичникового резерва; описаны нарушения плацентации и повышенная частота послеродовых кровотечений
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	Женщины с малыми или большими субсерозными миомами	Эффективный метод в случае выполнения опытным специалистом	Нужен опыт у специалиста для проведения процедуры; зависит от локализации миомы; недостаточно долгосрочных наблюдений	Нет данных
ФУЗ-МРТ (фокусированный ультразвук под контролем МРТ)	Женщины с малыми миомами (менее 8 см)	Отсутствует абдоминальный хирургический доступ; нет кровопотери; скорое восстановление трудоспособности пациентки	Не ясно влияние на фертильность; не известна частота рецидивов; высокая стоимость; процедура проводится под контролем квалифицированного радиолога	Не достаточно данных

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Данные фундаментальных и клинических исследований показывают, что прогестерон и рецепторы прогестерона (PR) играют ключевую роль в росте лейомиомы матки [121]. Несколько исследований показали повышенную концентрацию обеих изоформ рецепторов прогестерона (PR-A и PR-B) в тканях лейомиомы по сравнению с тканью находящегося рядом миометрия [122, 123].

Прогестагены оказывают влияние как на деление клеток, апоптоз, кровоток матки, так и опосредованно через центральное гипоталамо-гипофизарное ингибирование на снижение секреции эстрогенов и прогестерона [51]. В исследовании с агонистами ГнРГ была показана зависимость роста миомы от эстрогенов (см. раздел «Агонисты ГнРГ»).

По сравнению с соседствующим миометрием, митотическая активность в тканях лейомиомы снижается во время лютеиновой фазы менструального цикла и после лечения медроксипрогестерона ацетатом [124, 125]. Прогестерон подавляет апоптоз и стимулирует пролиферацию клеток лейомиомы, в то время как модуляторы прогестероновых рецепторов подавляют пролиферацию клеток и индуцируют апоптоз [126–131].

Пероральное применение **прогестагенов** для остановки кровотечения и роста миомы не было полностью исследовано, но небольшие исследования показывают возможную прогрессию роста миомы, вызванную прогестероном или синтетическими прогестагенами [51, 132–134].

Андрогены считаются устаревшими в лечении миомы. Например, даназол позволяет контролировать кровотечение, уменьшить анемию и размеры миомы и матки. Но у этого препарата существует множество побочных эффектов, таких как увеличение веса, дисфория, включая депрессию, акне, головную боль, оволосение по мужскому типу, огрубение голоса (<http://www.mayoclinic.com/health/uterine-fibroids/DS00078>).

Левоноргестрелвысвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) позволяет контролировать кровотечение у некоторых пациенток, но в исследованиях по изучению ее эффективности были исключены пациентки с подслизистыми миомами, вызывающими изменения полости матки [136]. ЛНГ-ВМС может быть использована при миомах, которые не деформируют полость матки, однако именно они вызывают обильные нерегулярные маточные кровотечения. Более высокая частота выпадения ЛНГ-ВМС у пациенток с миомами, чем у женщин без миомы матки, и влияние ЛНГ-ВМС на миоматозный рост остается спорным вопросом [137]. С другой стороны, многочисленные исследования показали, что ЛНГ-ВМС помогла избежать гистерэктомии в случаях идиопатической гиперменореи [138–141].

Агонисты гонадотропных релизинг-гормонов принадлежат к наиболее эффективным способам лечения миомы матки [132, 142–144].

Filicori и др. [145] были первыми, кто показал, что агонисты ГнРГ уменьшают размер лейомиом у крыс. Первое клиническое исследование провели Maheux и соавт. [146] и показали, что миома матки при использовании агонистов ГнРГ уменьшалась в объеме у трех пациенток. Последующие исследования документально подтвердили уменьшение размеров миомы под действием агонистов ГнРГ, принимаемых не менее трех месяцев [147, 148].

Все это свидетельствует о том, что рост миомы – это эстрогензависимый процесс. В плацебо-контролируемом исследовании прием агониста ГнРГ лейпрорелина ацетата (3,75 мг в виде депо) приводил к подавлению влагалищного кровотечения у 85% пациенток, страдающих анемией до лечения миомы. Тем не менее, в результате применения лейпрорелина ацетата, с целью подавления образования эстрадиола, у 67% пациенток наблюдались приливы [149].

После отмены агонистов ГнРГ (лейпрорелина, бусерелина) матка и миома снова начинали расти в объеме в течение от 3 до 12 месяцев [147, 150–152].

Кроме того, агонисты ГнРГ были одобрены только для краткосрочного лечения из-за проблем их безопасности (приводят к потере минеральной плотности костной ткани). Предоперационное лечение агонистами ГнРГ привело к более широкому использованию вагинального доступа вместо брюшного для гистерэктомии и к уменьшению интраоперационной кровопотери. Побочные эффекты агонистов ГнРГ, такие как приливы и атрофический вагинит, оказывают негативное влияние на комплаенс [142]. Несколько небольших исследований описывают применение «возвратной» («add-back») терапии с помощью эстрогенов/прогестагенов (например, заместительной гормональной терапии) вместе с агонистами ГнРГ в лечении миомы для того, чтобы избежать приливов и потери костной массы [153]. Однако после первоначального уменьшения объема миомы, которое достигается за счет агониста ГнРГ гозерелина, назначаемая заместительная гормональная терапия (0,3 мг конъюгированного конского эстрогена и 5 мг медроксипрогестерона ацетата) в качестве «возвратного» лечения приводила вновь к росту миомы матки примерно на 50%. После прекращения обоих видов терапии миома вернулась к ее первоначальному объему [152]. Антагонисты ГнРГ (например, цетрореликс) также были исследованы для применения с этой целью [156].

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона

Выявление роли прогестерона в пролиферации миом привело к увеличению интереса к модуляции сигнального пути прогестерона. Результаты небольших пилотных исследований и неконтролируемые исследования с использованием агониста прогестероновых рецепторов мифепристон и селективных модуляторов рецепторов прогестерона, таких как азопризонил, телапристон и улипристала ацетат, позволили предположить, что эти вещества могут быть кандидатами для терапии миомы матки [157–160].

Кроме того, селективные модуляторы рецепторов прогестерона оказывают непосредственное действие на эндометрий, с антипролиферативным эффектом, что приводит к снижению объема кровотечения или даже к аменореи [173–175].

Улипристала ацетат (УПА) в условиях *in vitro* и *in vivo* является мощным и селективным модулятором активности рецепторов прогестерона [176–178], оказывая действие на прогестероновые рецепторы в миоме и эндометрии матки. УПА тормозит овуляцию без существенного влияния на образование эстрадиола и не имеет антиглюкокортикоидной активности [176, 179].

Мифепристон (без лечебной цели): небольшие экспериментальные исследования и неконтролируемые исследования с применением агониста прогестероновых рецепторов мифепристона [162] предоставили первые свидетельства, что данная группа препаратов может быть пригодна для лечения миомы матки [173, 176].

Как показали исследования, УПА оказывает антипролиферативное, антифибротическое и проапоптозное действие на клетки лейомиомы в культуре клеток, но не влияет на здоровые клетки миометрия [180]. В двух небольших плацебо-контролируемых исследованиях (с 18 и 38 больными соответственно) применение УПА у женщин с симптомами миомы уменьшало размеры матки, а также объем миомы [157, 158]. После трех месяцев лечения УПА в дозе 10 или 20 мг/сут уменьшилось количество случаев обильного кровотечения, а миома значительно сократилась в объеме; при этом дозировка в 20 мг не превосходила эффект от дозы в 10 мг.

ИССЛЕДОВАНИЯ PEARL-I И -II

В данной статье представлены результаты III фазы двух рандомизированных исследований, опубликованных в феврале 2012 года в New England Journal of Medicine, которые показали эффективность УПА в предоперационном лечении миом и быстром купировании гиперменореи [143, 144].

На основании двух крупных международных рандомизированных исследований PEARL-I [143] и PEARL-II [144] весной 2012 года препарат Эсмия (Esmia) (содержит 5 мг УПА) получил европейское утверждение для предоперационного лечения от умеренных до тяжелых симптомов миомы.

Методы

Методы исследований PEARL-I и PEARL-II представлены на рис. 2.

Исследование PEARL-I [143]: в этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентки с обильным менструальным кровотечением и последующей анемией смогли эффективно контролировать кровотечение и уменьшить размер миом, принимая *per os* УПА в дозе 5 мг или 10 мг в день. По сравнению с плацебо, лечение УПА также привело к клинически значимому повышению уровня гемоглобина и уровня гематокрита, а также к уменьшению боли и жалоб, обусловленных миомой матки.

Исследование PEARL-II [144]: это рандомизированное двойное слепое исследование с участием пациенток, страдающих от обильных кровотечений, было выполнено, чтобы определить эффективность ежедневного перорального приема УПА (5 и 10 мг) по сравнению с ежемесячной внутримышечной инъекцией лейпрорелина ацетата (3,75 мг) в отношении остановки кровотечения перед плановой операцией по поводу симптоматической миомы, а также с целью оценивания профиля побочных эффектов обоих препаратов (Donnez et al.).

Описание исследований

В каждой группе приема УПА в исследовании PEARL-I уменьшение объема миомы было статистически и клинически значимым по сравнению с группой плацебо (рис. 3).

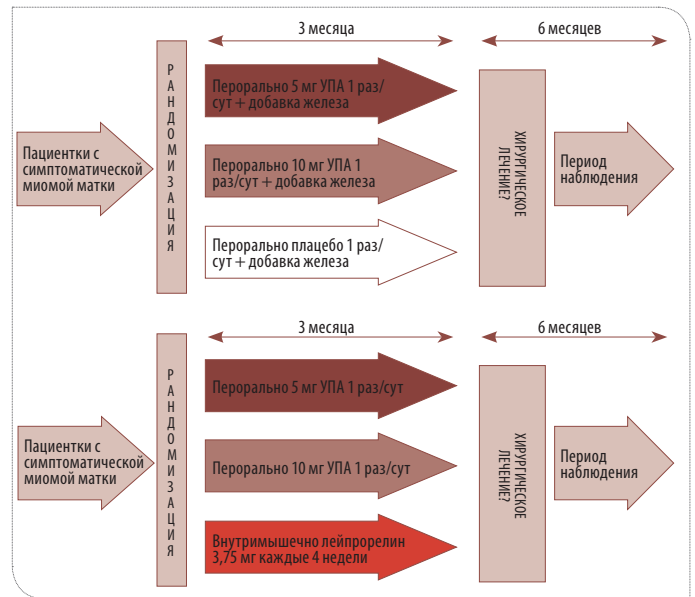


РИС. 2. ИССЛЕДОВАНИЕ PEARL-I (ВВЕРХУ) И ИССЛЕДОВАНИЕ PEARL-II: (ВНИЗУ) [143, 144]

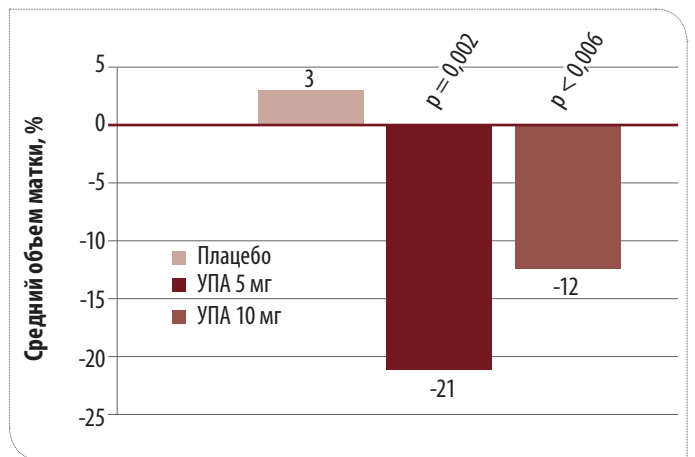


РИС. 3. УМЕНЬШЕНИЕ ОБЪЕМА МИОМЫ ЧЕРЕЗ 13 НЕДЕЛЬ ПРИЕМА УПА В ДОЗЕ 5 И 10 МГ В СРАВНЕНИИ С ИСХОДНЫМ СОСТОЯНИЕМ (DONNEZ ET AL.) [143]

Еще одной первичной конечной точкой был контроль кровотечения.

Исследование PEARL-I: спустя 13 недель лечения большая доля пациенток из двух групп приема УПА достигла уменьшения размера миомы и матки как минимум на 25% по сравнению с группой плацебо и не было статистической разницы в возникновении побочных эффектов при приеме УПА.

Исследование PEARL-II: все методы лечения приводили к уменьшению объема трех самых больших миом (вторичная конечная точка); медиана уменьшения объема через 13 недель лечения составила 36% в группе приема 5 мг УПА, 42% в группе приема 10 мг УПА и 53% в группе лейпрорелина ацетата.

При использовании лейпрорелина ацетата уменьшение объема матки было значительно более выраженным (47%), чем в двух группах приема УПА (20–22%). По сравнению с лечением агонистом ГнРГ лейпрорелином, в группе применения УПА наблюдалось меньше побочных эффектов. Спустя короткий 6-месячный период наблюдения после 13-недельной фармакотерапии у пациенток, которым не

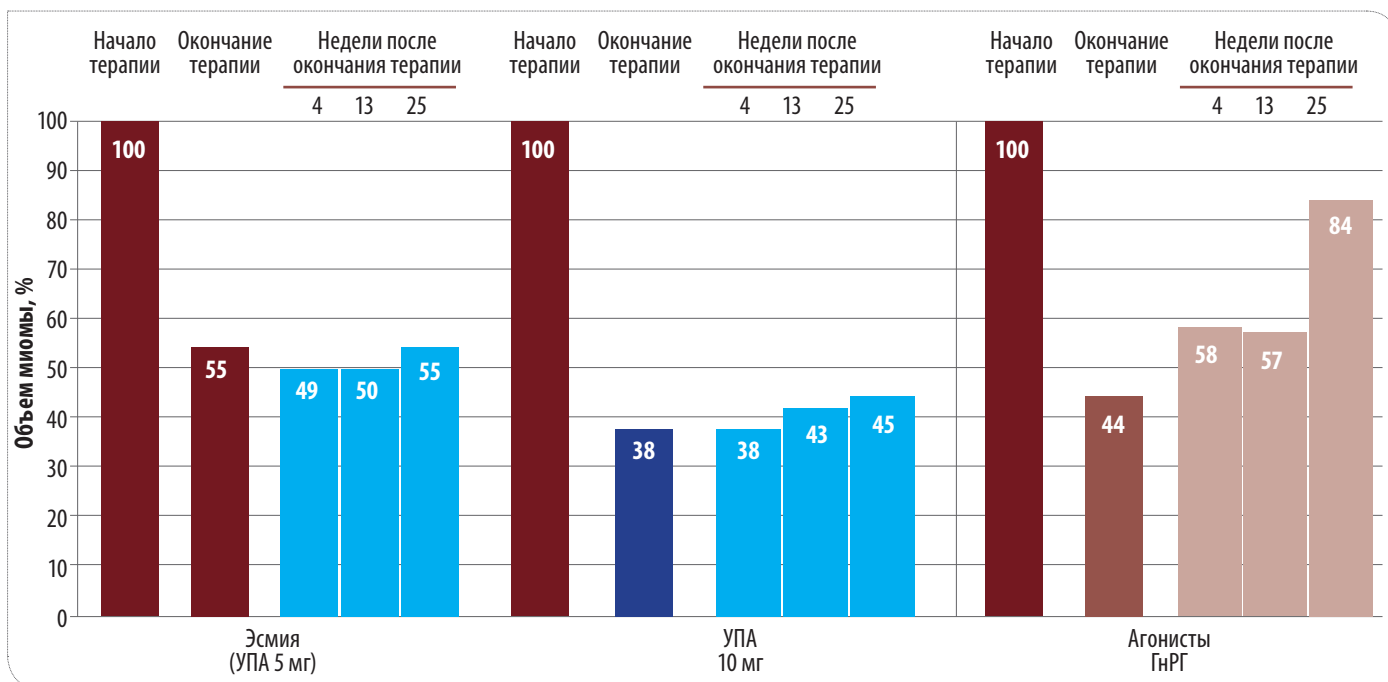


РИС. 4. ИССЛЕДОВАНИЕ REARL-II: СРЕДНИЙ ОБЪЕМ МИОМЫ В % ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ В РЕЗУЛЬТАТЕ 13-НЕДЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ 5 И 10 МГ УПА В СРАВНЕНИИ С ЛЕЧЕНИЕМ ЛЕЙПРОРЕЛИНА АЦЕТАТОМ (НЕ ВЫЯВЛЕНО СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНОЙ РАЗНИЦЫ) + СПУСТЯ 38 НЕД НАБЛЮДЕНИЯ (DONNEZ ET AL.) [144]

была выполнена гистрэктомия или миомэктомия, не наблюдалось увеличения матки после прекращения приема УПА, в то время как после прекращения использования лейпрорелина размер матки увеличивался. Так, у пациенток группы, получавшей лейпрорелина ацетат, объем миомы уменьшился до 44% от исходного, но через 6 месяцев после прекращения терапии он вернулся к 84% от начального. Среди пациенток, принимавших УПА, успех терапии был более устойчивым: объем миомы сократился до 55% (при приеме 5 мг УПА) и до 38% (10 мг УПА) от первоначального размера; после 6 месяцев наблюдения эти показатели составили соответственно 55% (5 мг) и 45% (10 мг) (рис. 4).

Данные о безопасности препаратов

В обоих исследованиях не было выявлено никаких существенных клинических побочных эффектов (приливы наблюдались у 12,7% участниц, реверсивное утолщение эндометрия – у 10–15%, головная боль – у 6,4% и зарегистрировано несколько случаев болезненности молочной железы). По сравнению с лечением агонистом ГнРГ лейпрорелином значительно меньше побочных эффектов было у женщин, принимавших УПА. В исследовании REARL-I не было никакой статистической разницы в возникновении побочных эффектов в группах УПА и плацебо.

Заключительная оценка

Сегодня разрабатываются новые малоинвазивные методы лечения на постоянной основе с целью лечения миомы на разных этапах жизни пациенток. Вопрос лишь в том, какой метод лечения является лучшим для конкретной пациентки.

При выборе метода лечения следует учитывать наличие следующих факторов:

- кровотечение, анемия с низким уровнем гемоглобина, железа и ферритина, в результате чего наличие усталости и физической слабости;
- проблемы с мочеиспусканием или дефекацией;
- боль;
- фертильность;
- возраст пациентки и ожидаемый период наступления менопаузы.

При лечении миом матки следует помнить:

- не все миомы подлежат лечению тем или иным методом;
- при лечении миом имеет значение их размер, изменение последнего в течение определенного периода, их количество, расположение (субсерозные, интрамуральные, субмукозные), возраст пациентки, желание сохранить фертильность, а также дополнительные жалобы (например кровотечение);
- быстрорастущие лейомиомы должны быть удалены хирургически для того, чтобы исключить их малигнизацию;
- варианты лечения включают терапевтическое, хирургическое и радиологическое вмешательство;
- удаление матки является единственным способом окончательного лечения;
- консервативные методы лечения должны быть рассмотрены, если пациентка хочет сохранить свою фертильность, если она по возрасту близка к менопаузе или если пациентка не является идеальным кандидатом для оперативного лечения.

Основные преимущества нового способа лечения с помощью УПА (5 мг перорально, 1 таблетка в день, максимальная длительность приема 3 месяца) – быстрое устранение кровотечения в случаях меноррагий, связанных с миомой, предоперационное повышение уровня гемоглобина, а также уменьшение размера миомы. Эти преимущества были представлены в недавнем исследо-

вании и опубликованы в журнале Lancet [181]: результаты большинства некардиологических операций у пациентов с анемией до операции были хуже, чем при ее отсутствии.

Проведение предоперационной фармакотерапии миомы матки выгодно:

1. Для достижения достаточно высокого уровня гемоглобина перед операцией, возможная уже существующая анемия должна быть устранена.
2. Для уменьшения объема миомы матки.
3. Если уменьшение объема миомы является необратимым, последующая операция не должна осуществляться.
4. Если уменьшение размера миомы не ставит под угрозу проведение эндоскопической миомэктомии.
5. Если предварительная фармакотерапия не вызывает нежелательных побочных эффектов, которые могут обусловить отмену лечения.

Все эти требования выполняются путем предоперационного использования препарата Эсмия.

В то время как агонисты ГнРГ осложняют подготовку к эндоскопической миомэктомии [181], лечение с помощью УПА не имеет такого эффекта (Donnez, 2012).

Таким образом, на основании двух крупных международных исследований (PEARL-I [143] и PEARL-II [144]) препарат Эсмия (5 мг УПА) получил в 2012 году европейское утверждение для лечения от умеренных до тяжелых симптомов миомы матки с целью уменьшения размеров миомы и остановки кровотечения. На данный момент все еще не ясно, будет ли в дальнейшем УПА иметь отдельное показание для лечения некоторых форм гиперменореи – новый терапевтический подход в данном направлении является желаемым.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ГИПЕРМЕНОРЕИ

Нынешние стратегии лечения гиперменореи в основном хирургические и радиологические; лекарственные варианты терапии ограничены [48–53]. Более подробно о хирургическом лечении можно ознакомиться в полной версии статьи по ссылке: <http://www.kup.at/kup/pdf/11284.pdf>.

Медикаментозная терапия кровотечений, обусловленных лейомиомой

Лечение прогестагенами

Лечение нарушений свертываемости крови с помощью прогестагенов известно давно. Пациенткам с нерегулярными менструациями назначают прогестагены в циклическом режиме (например на 16–25 дней). Пациенткам с подтвержденной гиперплазией эндометрия также назначают лечение высокими дозами гестагенов.

Пероральное применение прогестагенов для остановки кровотечения и роста миомы матки не было полностью исследовано, но небольшие исследования сообщают о прорывных кровотечениях [199], а также и о возможном прогрессировании роста миомы [51, 131–133].

Кокрановский анализ Lethaby et al. [200] эффективности циклических прогестагенов для лечения гиперменореи у женщин, у которых миома матки не была причиной кровотечения, показал, что прием циклических прогестагенов с 15-го или 19-го дня по 26-й день менструального цикла не превосходил по эффективности другие медицинские методы лечения, таких как даназол, транексамовая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты или ЛНГ-ВМС в лечении меноррагии у женщин с регулярными

овуляторными циклами. Применение циклических прогестагенов свыше 21 дня приводило к значительному уменьшению менструальной кровопотери, но женщины считали это лечение менее приемлемым, нежели применение ЛНГ-ВМС. Применение циклических прогестагенов возможно для краткосрочного лечения меноррагии.

Оральные гормональные контрацептивы

Оральные комбинированные гормональные контрацептивы или монотерапия прогестагеном могут использоваться для лечения коагулопатий у пациенток с небольшой лейомиомой [201, 202].

Внутриматочная терапия прогестагенами

Левоноргестрелвысвобождающая

внутриматочная система

ЛНГ-ВМС показана для лечения гиперменореи и доказала более высокую эффективность, чем прогестагены или ингибиторы овуляции, даже если они используются в длинном цикле [203, 204].

Успех терапии ЛНГ-ВМС более чем в 90% случаев был подтвержден во многих исследованиях.

ЛНГ-ВМС также является более эффективным средством, чем антифибринолитики и нестероидные противовоспалительные препараты [205].

ЛНГ-ВМС – реальная альтернатива хирургическим процедурам, т. к. позволяет сохранить матку. Актуальность применения ЛНГ-ВМС с целью избежать гистерэктомии для пациенток с идиопатической гиперменореей была продемонстрирована в многочисленных статьях: Lahteenmaki et al. [138], Hurskainen et al. [139], Goni et al. [140], Hurskainen et al. [141]. Эффект ЛНГ-ВМС является почти таким же хорошим, как результаты лечения различными методами абляции эндометрия [188, 194]. Таким образом, ЛНГ-ВМС следует всегда рекомендовать пациенткам в качестве терапии первой линии до использования хирургического лечения, таких как абляция эндометрия или гистерэктомия [194, 206].

Гипер- или дисменорея, вызванная аденомиозом, также уменьшается на фоне использования ЛНГ-ВМС из-за ее выраженного местного прогестагенного эффекта [206]. ЛНГ-ВМС подходит и для лечения нарушений свертываемости крови у женщин с ожирением [207]. Помимо этого, данное средство успешно использовалось у пациенток с кровотечениями при гематологических заболеваниях [208, 209].

Marjoribanks и др. [210] исследовали эффективность хирургических и медицинских вмешательств при гиперменореи и обнаружили, что хотя хирургические вмешательства, особенно гистерэктомия, сильнее снижают менструальные кровопотери, чем медицинские процедуры, ЛНГ-ВМС является столь же эффективной в плане улучшения качества жизни пациенток.

Улипристала ацетат (Эсмия) – пероральный модулятор рецепторов прогестерона

На основании двух крупномасштабных рандомизированных международных исследований PEARL-I [143] и PEARL-II [144] препарат Эсмия (содержит 5 мг УПА) в 2012 году получил одобрение в Европе для лечения от умеренных до тяжелых симптомов миомы матки, с целью достижения контроля над кровотечением и уменьшения размера лейомиомы.

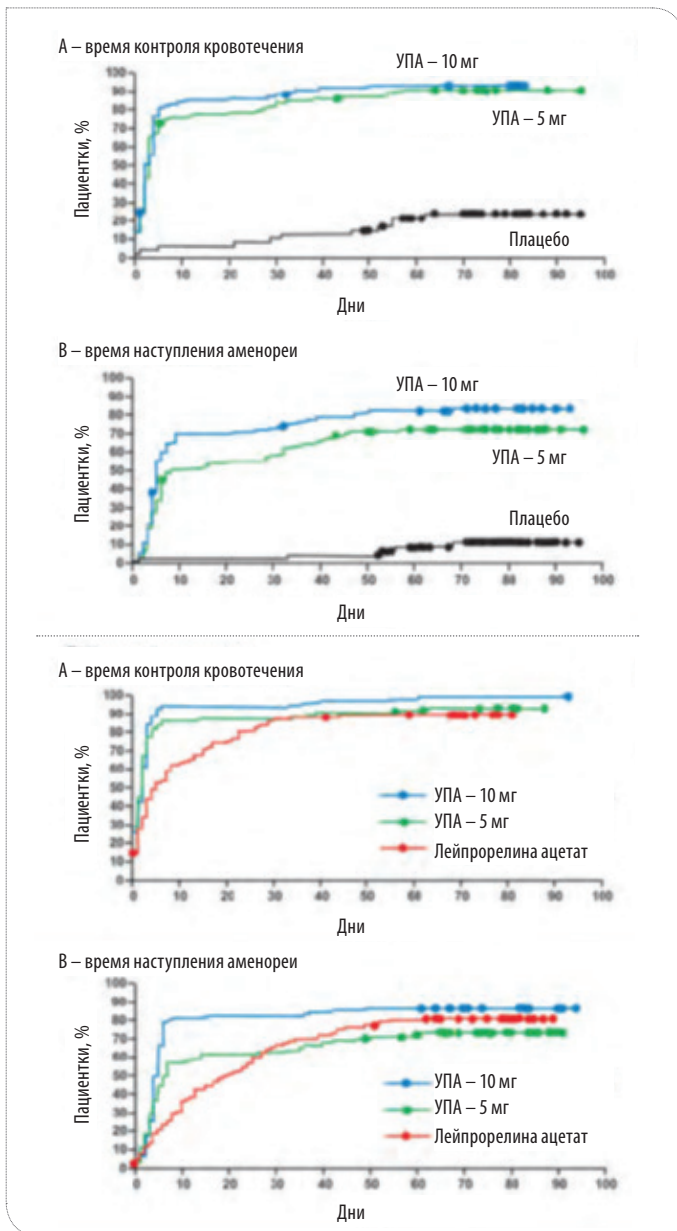


РИС. 5. ИССЛЕДОВАНИЯ PEARL-I (ВВЕРХУ) И PEARL-II (ВНИЗУ): А – ВРЕМЯ КОНТРОЛЯ КРОВОТЕЧЕНИЯ (РВАС < 75); В – ВРЕМЯ НАСТУПЛЕНИЯ АМЕНОРЕИ (РВАС < 2)

Результаты исследований

Эффективность

Исследование PEARL-I было выполнено для сравнения эффективности УПА с плацебо в лечении симптоматических миом матки у женщин с тяжелым менструальным кровотечением, приводящим к анемии. Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами, в которое вошли 242 пациентки. В течение трех месяцев один раз в день участницы двух групп исследования получали соответственно 5 и 10 мг УПА, третья группа была группой плацебо.

Каждая группа одновременно получала добавки железа. Исследование достигло двух конечных точек эффективности с четкой статистической достоверностью. Препарат Эсмия (УПА) более эффективно, нежели плацебо, уменьшал обильные маточные кровотечения, что оценивалось

с помощью Графической оценки величины кровопотери (Pictorial Blood Loss Assessment Chart, PBAC): женщины имели показатель ниже 75 (0 – отсутствие кровотечения; 100 – меноррагия) [211, 212].

У более 90% больных, получавших УПА, сильное кровотечение почти полностью прекратилось после всего лишь 7 дней лечения 5 или 10 мг УПА. Одновременный прием железа также уменьшал сопутствующую анемию. При этом в начале исследования пациентки имели оценку по РВАС > 100. Одновременно в ходе лечения УПА достигнуто уменьшения общего объема миом.

Пациентки групп приема УПА и плацебо сообщали о сходной частоте приливов, которая составила менее 1,1%.

Результаты лечения определяли с помощью МРТ и централизованно анализировали. Согласно данным опросника боли МакГилла (McGill), также наблюдалось уменьшение боли, вызванной миомой [213]. Следует отметить, что и РВАС, и опросник МакГилла считаются допустимыми методами самооценки.

Исследование PEARL-II было с агонистом ГнРГ лейпрорелином в лечении женщин с тяжелыми менструальными кровотечениями. Исследование тоже было рандомизированное двойное слепое контролируемое многоцентровое с параллельными исследуемыми группами и включало 307 пациенток.

В течение трех месяцев две группы участниц исследования получали один раз в день соответственно 5 и 10 мг препарата Эсмия, который сравнивали с инъекцией один раз в месяц 3,75 мг лейпрорелина. Данное исследование доказало аналогичную с лейпрорелином эффективность УПА в снижении тяжелых маточных кровотечений, что определялось показателем РВАС ниже 75, как и в исследовании PEARL-I. Однако, по сравнению с лейпрорелином, данный результат лечения с УПА был достигнут быстрее, потому что у многих пациенток в первый месяц лечения лейпрорелином наблюдалось обострение заболевания. При этом в обеих группах приема УПА была лучшая переносимость терапии и статистически значимое меньшее количество приливов от умеренных до тяжелых.

Кровотечения

Исследование PEARL-I: менструальное кровотечение было контролируемым в 91% женщин, получающих 5 мг УПА и у 92% женщин, принимающих 10 мг УПА по сравнению только с 19% участниц в группе плацебо (p < 0,001 для каждой группы УПА по сравнению с группой плацебо).

Исследование PEARL-II: процент пациенток, достигших уменьшения кровотечения (оценка РВАС < 75 в течение 4 недель) составил 90% в группе приема 5 мг УПА, 98% в группе приема 10 мг УПА и 89% в группе лейпрорелина ацетата. Разница между 5 мг УПА и лейпрорелином ацетатом составила 1,2 процентного пункта (95% доверительный интервал 9,3–11,8), между 10 мг УПА и лейпрорелином ацетата – 8,8 процентных пункта (95% доверительный интервал 0,4–18,3).

После статистического анализа данных не были найдены никакие доказательства в пользу неполноценности лечения УПА по сравнению с лейпрорелином ацетата (рис. 5).

Вторичные конечные точки

Исследование PEARL-I: у больных, получавших 5 или 10 мг УПА, кровотечение существенно уменьшалось (среднее

изменение РВАС > 300) в то время как у пациенток, получавших плацебо, оценка по РВАС не намного изменилась ($p < 0,001$ для каждой группы УПА по сравнению с плацебо на 5–8-й и 9–12-й недели). Спустя 4 недели у большинства пациенток групп приема УПА наблюдалась аменорея, и только у небольшого количества женщин в группе плацебо ($p < 0,001$ для каждой группы УПА по сравнению с плацебо). У 50% пациенток в группе приема 5 мг УПА и у 70% в группе приема 10 мг УПА аменорея наступила в течение первых 10 дней лечения. Тяжелое кровотечение стало контролируемым на 8-й день, т. е. весьма быстро (в соответствии с оценкой РВАС всегда было ниже 75). Данный эффект наблюдался у более 75% пациенток групп УПА и только у 6% женщин группы плацебо.

Исследование PEARL-II: средняя оценка по РВАС составила 0 на 13-ю неделю во всех группах лечения. Прием 5 и 10 мг УПА привел к значительно более быстрому контролю обильных кровотечений, чем при использовании лейпрорелина ацетата ($p < 0,001$ для обеих групп сравнения). Кроме того, применение 10 мг УПА привело к более быстрому возникновению аменореи, чем применение лейпрорелина ацетата ($p < 0,001$). Во всех группах подобные улучшения также были достигнуты в отношении боли, уровня гемоглобина и качества жизни женщин.

Изменения эндометрия

В исследовании PEARL-I толщина эндометрия оценивалась с помощью МРТ, тогда как в PEARL-II – с помощью УЗИ. Данные о толщине эндометрия после 17-й, 26-й и 38-й недели лечения представлены на рисунке 6 (женщины не подвергались гистерэктомии или удалению эндометрия).

В исследовании PEARL-I в период 13-недельного лечения толщина эндометрия увеличилась в группах приема 5 и 10 мг УПА, а также в группе плацебо. В последующий период отсутствия лечения его толщина уменьшилась до исходного уровня также во всех трех группах.

В исследовании PEARL-II, как и ожидалось, толщина эндометрия уменьшилась примерно на 50% после 13-недельного лечения в группе лейпрорелина, в то время как в обеих группах приема УПА немного увеличилась. В период отсутствия терапии все три группы вернулись к исходному уровню (рис. 6).

Гистологическое исследование эндометрия показало отсутствие злокачественных изменений после 13 недель лечения и в период наблюдения. В исследовании PEARL-I был только один случай атипичной гиперплазии эндометрия в группе плацебо после 38-й недели (6 месяцев после окончания лечения).

В исследовании PEARL-II была выявлена простая гиперплазия эндометрия на 13-й неделе у женщины из группы 5 мг УПА и еще у одной женщины на 38-й неделе после лечения агонистом ГнРГ.

В исследованиях PEARL-I и PEARL-II у женщин наблюдались гистопатологические изменения эндометрия, характерные для лечения модуляторами рецепторов прогестерона (РАЕС = PRM – associated endometrial changes; PRM – ассоциированные изменения эндометрия) (рис. 7). Это доброкачественные изменения, касающиеся желез эндометрия и стромы эндометрия, могут сопровождаться формированием нефизиологических кист, атрофией или абортивными секреторными изменениями желез, а также аномальной эндометриальной васкуляризацией. Данные

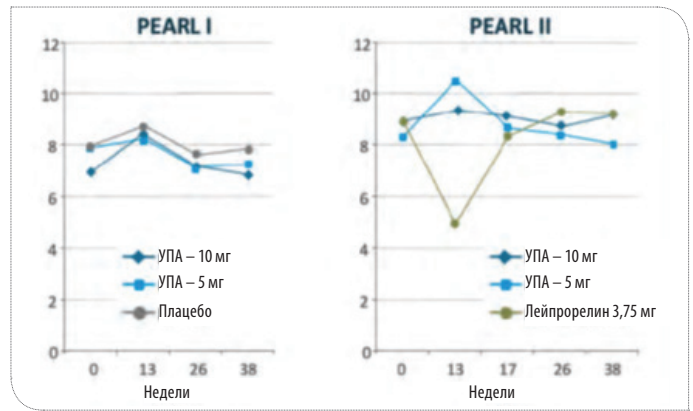


РИС. 6. СРЕДНЯЯ ТОЛЩИНА ЭНДОМЕТРИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ PEARL-I И PEARL-II, мм

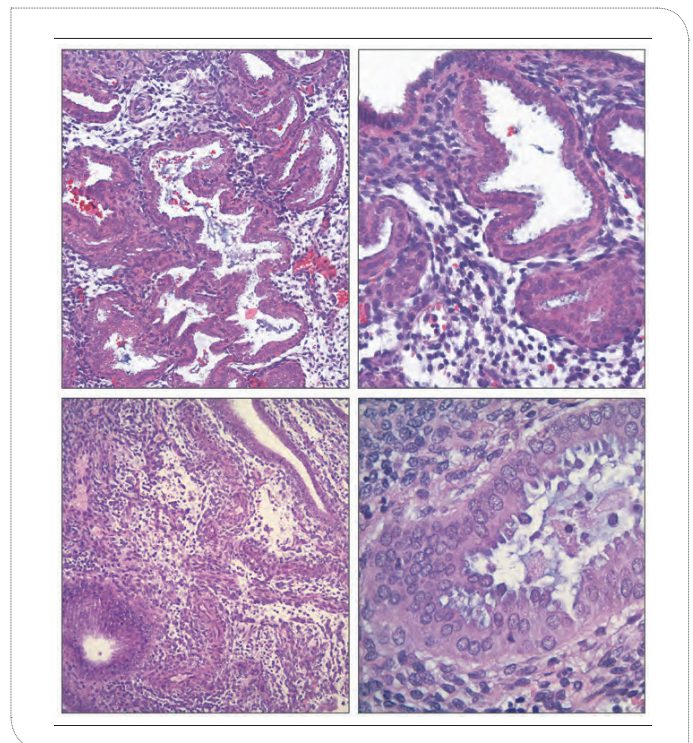


РИС. 7. ЭНДОМЕТРИЙ ПЕРЕД (ВВЕРХУ) И ПОСЛЕ (ВНИЗУ) ЛЕЧЕНИЯ УПА

гистологические изменения являются временными и обнаруживаются не у всех пациенток (Fiscella et al. [214], Clarke и McCluggage [215], Mutter et al. [174], Ioffe et al. [175]). Что касается прогностической значимости этих изменений эндометрия, то гистологические признаки того, что они могут стать предраковыми, отсутствуют. Также данные изменения были обратимыми, поскольку их частота была сходной с таковой в контрольных группах через 6 месяцев после окончания терапии. Однако значение указанных изменений эндометрия не может быть окончательно оценено из-за отсутствия долгосрочных наблюдений.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Новый вид лечения с использованием УПА (5 мг перорально по 1 таблетке в день в течение трех месяцев) позволяет достичь быстрого контроля за кровотечением у женщин с гиперменореей, связанной с миомой матки, а также повысить уровень гемоглобина и уменьшить объемы миомы перед предстоящим хирургическим лечением. В то время

как агонисты ГнРГ усложняют для хирургов проведение эндоскопической миомэктомии [182], при предоперационной терапии УПА этого не происходит (Donnez, 2012).

Еще одним преимуществом УПА для пациенток, не желающих оперироваться, является устойчивый эффект терапии в отношении размеров миомы – миома матки не начинает снова расти после завершения терапии препаратом.

Таким образом, на основании двух крупных международных исследований (PEARL-I [143] и PEARL-II [144]) препарат Эсмия (5 мг УПА) получил в 2012 году европейское

утверждение для предоперационного лечения от умеренных до тяжелых симптомов миомы матки с целью уменьшения размеров миомы и остановки кровотечения. На данный момент пока не ясно, будет ли в дальнейшем УПА показан для лечения некоторых форм гиперменореи – новый терапевтический подход в данном направлении очень желаем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 10.
2. Becker ER, Spalding J, DuChane J, Horowitz IR Inpatient surgical treatment patterns for patients with uterine fibroids in the United States, 1998–2002. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 1336–42.
3. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 967–73.
4. Vollenhoven B. Introduction: the epidemiology of uterine leiomyomas. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 169–76.
5. Cramer SF, Patel A The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435.
6. Christiansen JK The facts about fibroids. Presentation and latest management options. *Postgrad Med* 1993; 94: 129–37.
7. Matchar DB, Myers ER, Barber MW, Couchman GM, Datta S, Gray RN et al. Management of uterine fibroids. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2001; 34: 1–6.
8. Sato F, Miyake H, Nishi M, Kudo R Fertility and uterine size among Asian women undergoing hysterectomy for leiomyomas. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 34–7.
9. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 20–6.
10. Hartmann KE, Birnbaum H, Ben-Hamadi R, Wu EQ, Farrell MH, Spalding J et al. Annual costs associated with diagnosis of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 930–7.
11. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N Risk factors for uterine leiomyoma: a practicebased case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1–0.
12. Baird DD, Schectman JM, Dixon D, Sandler DP, Hill MC African Americans at higher risk than whites for uterine fibroids: ultrasound evidence. *Am J Epidemiol* 1998; 147: S90.
13. Huyck KL, Panhuysen CI, Cuenco KT, Zhang J, Goldhammer H, Jones ES, Somasundaram P, Lynch AM, Harlow BL, Lee H, Stewart EA, Morton CC The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 168.e1.
14. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996; 41: 483.
15. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB Hysterectomy in the United States, 1988–1990. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 549.
16. Mecke H, Wallas F, Bocker A, Gertz HP Pelvicoscopic myomas enucleation: technique, limits, complications. *Geburtsh Frauenheilkd* 1995; 55: 374–9.

17. Lumsden MA Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: which is best, when? *Hum Reprod* 2002; 17: 253–9.
18. Hirsch HA, Käser O, Iklé FA Atlas der gynäkologischen Operationen, 6. Aufl.; Thieme, Stuttgart, New York, 1999.
19. Jones MW, Norris HJ Clinicopathologic study of 28 uterine leiomyosarcomas with metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 243–9.
20. Mittal KR, Chen F, Wei JJ, Rijhvani K, Kurvathi R, Streck D, Dermody J et al. Molecular and immunohistochemical evidence for the origin of uterine leiomyosarcomas from associated leiomyoma and symplastic leiomyomalike areas. *Modern Pathology* 2009; 22: 1303–11.
21. Friedrich M, Villena-Heinsen C, Mink D, Hell K, Schmidt W Leiomyosarcomas of the female genital tract: a clinical and histopathological study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 470–5.
22. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 399–402.
23. Tavassoli FA, Devilee P (eds) Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon; 2003.
24. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 204–17.
25. Arici A, Sozen I Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000; 73: 1006–11.
26. Chavez NF, Stewart EA Medical treatment of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 372–84.
27. Luo X, Ding L, Xu J, Chegini N Gene expression profiling of leiomyoma and myometrial smooth muscle cells in response to transforming growth factor-beta. *Endocrinology* 2005; 146: 1097–18.
28. Martin Chaves EB, Brum IS, Stoll J, Capp E, Corleta HE Insulin-like growth factor 1 receptor mRNA expression and autophosphorylation in human myometrium and leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 210–3.
29. Fields KR, Neinstein LS Uterine myomas in adolescents: case reports and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9: 195–8.
30. Cramer SF, Patel A The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435–8.
31. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 359–62.
32. Lumbiganon P, Rungpa S, Phandhu-Fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y Protective effect of depotmedroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicenter case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 909–14.
33. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 432–9.

34. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P
Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996; 7: 440–2.
35. Burbank F
Childbirth and myoma treatment by uterine artery occlusion: do they share a common biology? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 138–52.
36. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM
High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 100–7.
37. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE
Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound screening study. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 630–5.
38. Okolo S
Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 571–88.
39. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, Gentile M, Yan J, Enge M, Taipale M et al.
MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011; 334: 252–5.
40. Mäkinen N, Heinonen HR, Moore S, Tomlinson IP, van der Spuy ZM, Aaltonen LA
MED12 exon 2 mutations are common in uterine leiomyomas from South African patients. *Oncotarget* 2011.
41. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C et al.
Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a casecontrol study. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 857–60.
42. Common AA, Mocarski EJ, Kolin A, Pron G, Soucie J
Therapeutic failure of uterine fibroid embolization caused by underlying leiomyosarcoma. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1449–52.
43. Parker WH, Fu YS, Berek JS
Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 414–8.
44. Gambone JC, Reiter RC, Lench JB, Moore JG
The impact of a quality assurance process on the frequency and confirmation rate of hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 545–50.
45. Lee DW, Ozminkowski RJ, Carls GS, Wang S, Gibson TB, Stewart EA
The direct and indirect cost burden of clinically significant and symptomatic uterine fibroids. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 493–506.
46. Haney AF
Clinical decision making regarding leiomyomata: what we need in the next millennium. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 835–9.
47. Divakar H
Asymptomatic uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008; 22: 643–54.
48. Donnez J, Jadoul P
What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424–30.
49. Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N et al.
Management of uterine fibroids: an update of the evidence. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 1–122.
50. Hoekstra AV, Sefton EC, Berry E et al.
Progesterone activates the AKT pathway in leiomyoma cells and promote survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1768–74.
51. Yin P, Lin Z, Reierstad S et al.
Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 1722–30.
52. Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Babaki-Fard K
Laparoscopic myomectomy fertility results. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 269–75.
53. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N et al.
Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 133–7.
54. Miller CE
Unmet Therapeutic Needs for Uterine Myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 11–21.
55. Lethaby A, Vollenhoven B
Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Clin Evid (Online)* 2011; 11: 2011. pii: 0814.
56. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2000. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2004.
121. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W
Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005; 26: 423–38.
122. Kovacs KA, Lengyel F, Kornyei JL et al.
Differential expression of Akt/protein kinase B, Bcl-2 and Bax proteins in human leiomyoma and myometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 87: 233–40.
123. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY et al.
Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 78–85.
124. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T
Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 637–41.
125. Tiltman AJ
The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 89–96.
126. Matsuo H, Maruo T, Samoto T
Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 293–9.
127. Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y et al.
Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003; 68: 817–24.
128. Chegini N, Ma C, Tang XM, Williams RS
Effects of GnRH analogues, «add-back» steroid therapy, antiestrogen and antiprogesterins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor- α expression. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 1071–8.
129. Xu Q, Takekida S, Ohara N et al.
Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly (adenosine 52-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 953–61.
130. Chen W, Ohara N, Wang J et al.
A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1296–304.
131. Sasaki H, Ohara N, Xu Q et al.
A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil activates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated signaling pathway in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 616–23.
132. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J
Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2844–50.
133. Yin P, Lin Z, Reierstad S et al.
Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 1722–30.
134. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT et al.
An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1217–23.
135. Ross RK, Pike MC, Vessey MP et al.
Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ* 1986; 293: 359–62.

136. Sayed GH, Zakhera MS, El-Nashar SA, Shaaban MM
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: 126–30.
137. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM
Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 41–55.
138. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J et al.
Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122–6.
139. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P et al.
Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia; a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 273–7.
140. Goni AZ, Lacruz RL, Paricio JJ, Hernandez Rivas FJ
The evonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy for the treatment of idiopathic menorrhagia. *Gyn Endocrinol* 2009; 25: 581–6.
141. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Sirkku V, Yliskoski M, Paavonen J
Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. *JAMA* 2004; 291: 1503–4.
142. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M
Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD000547.
143. Donnez J, Tatarchuk TT, Bouchard P, Puscasiu L, Nataliya F, Zakharenko T et al. For the PEARL I Study Group
Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
144. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F et al. For the PEARL II Study Group
Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
145. Filicori M, Hall DA, Longhlin JS et al.
A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 726–7.
146. Maheux R, Guilloteau C, Lemay A et al.
Regression of leiomyomata uteri following hypoestrogenism induced by repetitive LHRH agonist treatment: preliminary report. *Fertil Steril* 1984; 42: 644–6.
147. Friedman AJ, Barbieri RL, Benacerraf BR
Treatment of leiomyomata with intranasal or subcutaneous leuprolide, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1987; 48: 560–4.
148. Schlaff WD, Zerhouni EA, Huth JA et al.
A placebo controlled trial of a depot gonadotropin-releasing hormone analogue (leuprolide) in the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 856–62.
149. Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summit RL Jr, Scialli AR
GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 65–71.
150. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Fine C, Rein MS, LeBoff M
Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: A prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin «add-back» for 2 years. *Hum Reprod* 1994; 9: 1618–25.
151. Matta WH, Shaw RW, Nye M
Long-term follow-up of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 200–6.
152. Shaw RW
Gonadotrophin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 245–68.
153. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA
Leuprolide acetate depot and hormonal addback in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol* 1998; 91: 16–24.
154. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C
A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 111–8.
155. Palomba S, Orio F Jr, Russo T et al.
Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2004; 19: 1308–14.
156. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP et al.
Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1997; 12: 2028–35.
157. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY et al.
CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1129–36.
158. Nieman LK, Blocker W, Nansel T et al.
Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011; 95: 767.e1–772.e1.
159. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM
Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 293–307.
160. Spitz IM
Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003; 68: 981–93.
161. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS
Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 227–33.
162. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS
Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1381–7.
163. Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Perez Y, Castaneda MC, Hernandez AV
Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1029–36.
164. Bagaria M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Mishra K
Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 77–83.
165. Eisinger SH, Fiscella J, Bonfiglio T, Meldrum S, Fiscella K
Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146: 215–8.
166. Engman M, Granberg S, Williams AR, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K
Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma: a prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod* 2009; 24: 1870–9.
167. Feng C, Meldrum S, Fiscella K
Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 121–4.
168. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL et al.
CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1129–36.
169. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D et al.
Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo controlled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011; 95: 767–72.
170. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA
A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007; 87: 1399–412.
171. Wilkens J, Chwalisz K, Han C, Walker J, Cameron IT, Ingamells S et al.
Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4664–71.
172. Wiehle R, Goldberg J, Brodniewicz T, Jarus-Dziedzic K, Jabiry-Zieniewicz Z
Effects of a new progesterone receptor modulator, CDB-4124, on fibroid size and uterine bleeding. *US Obstet Gynaecol* 2008; 3: 17–20.

173. Spitz IM

Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 318–24.

174. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L et al.

The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–8.

175. Ioffe OB, Zaino RJ, Mutter GL

Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod Pathol* 2009; 22: 450–9.

176. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR, Blye RP

CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogesterins with reduced antiglyucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 188: 111–23.

177. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR

In vitro antiprogesterational/antiglyucocorticoid activity and progesterin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 88: 277–88.

178. Gainer EE, Ulmann A

Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914. *Steroids* 2003; 68: 1005–11.

179. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P

Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3582–9.

180. Yoshida S, Ohara N, Xu Q et al.

Celltype specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 260–73.

181. Musallam Khaled M, Tamim HM, Richards T, Spahn R, Rosendaal FR, Habbal A et al.

Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet*, DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61381-0.

182. De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, Ciociola F, Carbone IF, Di Lieto A

Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 44–7.

183. Kanaoka Y, Hirai K, Ishiko O

Microwave endometrial ablation for an enlarged uterus. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 269: 39–42.

184. Cook JR, Franzo G, Seman EI

Pregnancy following endometrial ablation: case history and literature review. *Obstet Gynecol Survey* 2003; 58: 551–6.

185. Magos A, O'Connor H

Endometriumresektion, Operationstechnik. In: *Die endoskopischen Operationen in der Gynäkologie*. Urban & Fischer, München-Jena, 2000; 418–26.

186. Pinion SB, Parkin DE, Abramovich DR, Naji A, Alexander DA, Russell IT

Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *Br Med J* 1994; 309: 979–83.

187. O'Connor H, Broadbent JA, Magos AL, McPherson K

Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 1997; 349: 897–901.

188. Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH et al.

Hysterectomy, endometrial destruction and Mirena for heavy menstrual bleeding: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Br Med J* 2010; 341: c3929.

189. Overton C, Hargreaves J, Maresh M

A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study Minimally Invasive Surgical Techniques – Laser, EndoThermal or Endoresection. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1351–9.

190. Onofriescu M

New endometrial ablation techniques in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2004; 108: 224–9.

191. Cooper K, Lee A, Chien P, Raja E, Timmaraju V, Bhattacharya S

Outcomes following hysterectomy or endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BJOG* 2011; 118: 1171–9.

192. Uhl B

Eingriffe am Uterus. In: *OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme, Stuttgart, New York 2004; 150–201.

193. Reid PC

Endometrial ablation in England – coming of age? An examination of hospital episode statistics 1989/1990 to 2004/2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 191–4.

194. Lethaby A, Hickey M, Garry R

Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4: CD001501.

195. Shaamash AH, Sayed EH

Prediction of successful menorrhagia treatment after thermal balloon endometrial ablation. *Obstet Gynaecol Res* 2004; 3: 210–6.

196. Hucke J

Alternative Methoden der Endometriumablation. In: *Eckstein J, Hucke J (Hrsg). Die endoskopische Operationen in der Gynäkologie*. Urban & Fischer, München-Jena, 2000; 438–47.

197. Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J

Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7; (4): CD001501.

198. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4): CD000400.

199. Scialli AR, Jestila KJ

Sustained benefits of leuprolide acetate with or without subsequent medroxyprogesterone acetate in the nonsurgical management of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1995; 64: 313–20.

200. Lethaby A, Irvine G, Cameron I

Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23; (1): CD001016.

201. Frishman GN, Jurema MW

Myomas and myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 443–56.

202. Friedman AJ, Thomas PP

Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol* 1995; 85: 631–5.

203. Endrikat J, Vilos G, Muysers C, Fortier M, Solomayer E, Lukkari-Lax E

The levonorgestrel releasing intrauterine system provides a reliable, long-term treatment option for women with idiopathic menorrhagia. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 117–21.

204. Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH

Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 2011; 83: 48–54.

205. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G

A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879–88.

206. Römer T

Erfahrungen und Empfehlungen zur Anwendung des Levonorgestrel Intrauterinsystems. *Thieme Praxis Report* 2009; 1: 1–24.

207. Vilos GA, Marks J, Tureanu V, Abu-Rafea B, Vilos AG

The levonorgestrel intrauterine system is an effective treatment in selected obese women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 75–80.

208. Chi C, Huq FY, Kadir RA

Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term followup. *Contraception* 2011; 83: 242–7.

209. Lukes AS, Reardon B, Arepally G

Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2008; 90: 673–7.

210. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C
Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2006 Apr 19; (2): CD003855.
211. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW
Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 7349.
212. van Dongen H, Janssen CA, Smeets MJ, Emanuel MH, Jansen FW
The clinical relevance of hysteroscopic polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. BJOG 2009; 116: 1387–90.

213. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, Bhagwat D, Everton D, Burke LB, Cowan P, Farrar JT, Hertz S, Max MB, Rappaport BA, Melzack R
Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). Pain 2009; 144: 35–42.
214. Fiscella J, Bonfiglio T, Winters P, Eisinger SH, Fiscella K
Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone. Hum Pathol 2011; 42: 947–53.
215. Clarke B, McCluggage WG
Iatrogenic lesions and artefacts in gynaecological pathology. J Clin Pathol. 2009; 62: 104–12.



УЛІПРИСТАЛУ АЦЕТАТ У СИМПТОМАТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ МІОМИ МАТКИ І ГІПЕРМЕНОРЕЇ, ПОВ'ЯЗАНОЇ З МІОМОЮ

Спільна заява Товариства гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини Німеччини (DGGEF) та Професійної асоціації гінекологів Німеччини (BVF)

T. Rabe (основний автор) спільно з робочою групою «Фармакотерапія міоми і гіперменореї»

Приблизно 24 мільйони європейських і більше 20 мільйонів північноамериканських жінок у віці від 35 до 55 років страждають на міому матки, тобто 40% всіх жінок у цій віковій групі. Симптоми міоми матки включають рясні маткові кровотечі, анемію, біль і безпліддя. Багато жінок вважають якість свого життя серйозно погіршеною, і це в багатьох випадках є приводом до виконання їм гістеректомії. Досі не існувало жодного ефективного і добре переносимого фармацевтичного лікування даної патології. Дозволеними препаратами для лікування симптоматичних міом матки є агоністи гонадотропних релізинг-гормонів, але їх використання досить обмежене через виражені побічні ефекти, пов'язані з низьким рівнем естрогену, що зумовлює припливи, депресії, перепади настрою, втрату лібідо, вагініт і зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Оскільки ріст міоми матки залежить від прогестерону, модулятори рецепторів прогестерону довели свою ефективність у пілотних дослідженнях. У двох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях виявив свою ефективність модулятор рецептору прогестерону уліпристалу ацетату в передопераційному лікуванні лейоміоми і в контролі супутньої менорагії. Ніяких істотних побічних ефектів при прийомі доз 5 і 10 мг уліпристалу ацетату протягом 3 місяців не спостерігалось. Припинення менорагії відбулося вже через 7 днів після початку терапії, а скорочення розмірів міоми матки на 40% було досягнуто протягом 3 місяців лікування і зберігалось упродовж 6 місяців після відміни препарату. Для передопераційного лікування лейоміом з весни 2012 року на фармринку доступний препарат Есмія, що містить уліпристалу ацетату в дозі 5 мг.

Ключові слова: лейоміома, міома матки, менорагія, способи лікування, уліпристалу ацетат, агоністи гонадотропних релізинг-гормонів, стероїдні гормони.

ULIPRISTAL ACETATE FOR SYMPTOMATIC UTERINE FIBROIDS AND MYOMA-RELATED HYPERMENORRHEA JOINT STATEMENT BY THE GERMAN SOCIETY FOR GYNECOLOGICAL

Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF)

T. Rabe (leading author) in cooperation with working group «Drug-based therapy of myoma and hypermenorrhoea»

Approximately 24 million European and more than 20 million North American women between the ages of 35 and 55 are suffering from uterine fibroids, i.e. 40% of all women in this age group are affected. The symptoms are excessive uterine bleeding, anaemia, pain and infertility. Many women find their quality of life severely compromised, and this leads to hysterectomy in many cases. So far there has been no effective and well-tolerated drug. The only approved drugs for the treatment of symptomatic uterine fibroids are GnRH agonists, but their use is relatively limited because of severe side effects due to the resulting low levels of estrogen causing hot flushes, depression, mood swings, loss of libido, vaginitis and loss of bone mineral density. As fibroid growth is dependent on progesterone, progesterone receptor modulators have proven effective in pilot studies. Two randomised double-blind studies have shown the effectiveness of the progesterone receptor modulator ulipristal acetate in the preoperative treatment of leiomyomas and the control of concomitant menorrhagia. No significant side effects have occurred under a dosage of 5 and 10 mg UPA over 3 months. A cessation of menorrhagia was observed after only 7 days, and a volume reduction of the uterine fibroids by 40% was achieved within 3 months and seemed to persist even 6 months after discontinuing the drug. A preparation with a dosage of 5 mg ulipristal acetate is available as Esmya from the spring of 2012 for the preoperative treatment of leiomyomas.

Key words: leiomyomas, uterine fibroids, menorrhagia, treatment options, ulipristal acetate, GnRH analogues, steroid hormones.