

УДК 618.14-006.363.03-089.163:615.256.54
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450885>

Н. В. Авраменко, М. О. Разиграєва, О. Й. Островський

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГЕСТАГЕНУ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ АКУШЕРА – ГІНЕКОЛОГА

ФПО ЗДМУ, м. Запоріжжя, Україна

Summary. Avramenko N., Ostrovskiy O., Razygraeva M. **APPLICATION OF ANTIGESTAGEN IN THE PRACTICE OF OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST.** - *Zaporizhya State Medical University, Ukraine; e-mail: 1604102018@ukr.net.* **The objective.** 1. To analyze both domestic and foreign articles published and study the possibilities to use mifepristone as a blocker of progesterone receptors in a daily gynecological and obstetrical practice. 2. To elect optimal doses of mifepristone used to the treatment of different gynecological states. **Materials and Methods.** Literary sources for 1992-2018 concerning preventive and therapeutic use of mifepristone. **Results.** Mifepristone is a progesterone receptor antagonist that has also antagonistic properties to glycocorticoids, mineralocorticoids and androgen receptors. Single use of mifepristone in dose 600 mg combined with low doses of prostaglandins is an effective medical abortion remedy in I and II trimesters of pregnancy. In the III trimester it can be used once or twice with interval of 24 hours to stimulate contractions of uterus and start the process of childbirth. As an emergency contraceptive agent mifepristone can be used in a dose 10 mg. 3-6 months of 50 mg/day. It can reduce the size of leiomyoma by 50-74%. To treat endometriosis and breast neoplasies miferinone can also be used in combined schemes. However, doses are not defined and vary from 2.5 to 200 mg/day. Amenorrhea is the most common side effect of mifepristone use that appears in nearly 100% of cases independently of applied doses. **Conclusions.** Mifepristone is an effective anti-gestagene medication that can be used for acute contraception, artificial termination of pregnancy in I and II trimesters, stimulation of childbirth in III trimester, treatment of leiomyoma, endometriosis and breast neoplasy in doses that vary from 5 to 600 mg according to the objectives.

Key words: mifepristone, medical treatment, myoma.

Реферат. Авраменко Н. В., Разиграєва М. О., Островський О. Й. **ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГЕСТАГЕНУ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ АКУШЕРА – ГІНЕКОЛОГА.** **Мета дослідження.** 1. Проаналізувати наукові праці, що досліджували можливості застосування блокатора прогестеронових рецепторів міфепристону у практичній діяльності лікаря акушера-гінеколога. 2. Визначити оптимальні дозиміфепристону для лікування певної гінекологічної патології. **Матеріали і методи дослідження.** Об'єктом дослідження є препарат Міфепристон і його вплив на організм жінки як з превентивною, так і з лікувальною метою. **Метод дослідження** – аналіз вибраної наукової літератури 1992-2018 рр. **Результати.** Міфепристон має не тільки антигестагенні властивості, але й впливає на глюко-, мінералокортикоїдні й андрогенні рецептори. Одноразове застосування комбінації міфепристону у дозі 600 мг з низько дозованими простагландінами є ефективною для переривання вагітності у I і II триместрах. У III триместрі одноразовий або дворазовий (з інтервалом 24 години) прийом міфепристону у дозі 200-400 мг сприяє початку родової діяльності у вагітної. Для реалізації контрацептивних властивостей міфепристон може використовуватись в одноразовій оптимальній дозі 10 мг. Зменшення розмірів міоматозних вузлів внаслідок застосування препарату у дозі 50 мг/день може сягати 50-74% через 3-6 місяців лікування. Комплексна терапія ендометріозу і раку молочних залоз також може

включати міфепристон, однак, рекомендована терапевтична доза не визначена і коливається в межах 2.5-200 мг/добу. Аменорея – це найбільш часта побічна дія міфепристону, що настає в майже 100% випадків незалежно від терапевтичної дози. **Висновки.** Міфепристон – це ефективний антигестагенний препарат, що застосовується для екстреної контрацепції, штучного переривання вагітності у I і II триместрах, стимуляції родової діяльності у III триместрі, лікуванні міоми матки, ендометріозу і раку молочних залоз у дозах від 5 до 600 мг залежно від показань.

Ключові слова: міфепристон, медикаментозне лікування, лейоміома матки.

Реферат. Авраменко Н. В., Разыграева М. А., Островский А. И. **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГЕСТАГЕНА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА АКУШЕРА – ГИНЕКОЛОГА. Цель исследования.** 1. Проанализировать научные труды и исследовать возможность применения блокатора прогестероновых рецепторов мифепристона в практической деятельности врача акушера-гинеколога. 2. Определить оптимальные дозы мифепристона для лечения определенной гинекологической патологии. **Материалы и методы.** Объект исследования: мифепристон и его влияние на организм женщины при применении как с превентивной, так и с лечебной целью. Метод исследования: анализ найденной научной литературы за 1992-2018 г.г. **Результаты.** Мифепристон имеет не только антигестагенные свойства, но и влияет на глюко-, минералокортикоидные и андрогенные рецепторы. Однократное применение комбинации мифепристона в дозе 600 мг с низкодозированными простагландинами является эффективным для прерывания беременности в I и II триместрах. В III триместре однократный или двукратный (с интервалом 24 часа) прием мифепристона в дозе 200-400 мг способствует началу родовой деятельности. Для реализации контрацептивных свойств мифепристон возможно использовать в одноразовой оптимальной дозе 10 мг. Уменьшение размеров миоматозных узлов в результате применения препарата в дозе 50 мг / день может достигать 50-74% через 3-6 месяцев лечения. Комплексная терапия эндометриоза и рака молочных желез также может включать мифепристон, однако, рекомендованная терапевтическая доза не определена и колеблется в пределах 2.5-200 мг / сут. Аменорея – это наиболее частое побочное действие мифепристона, которая наступает в почти 100% случаев независимо от терапевтической дозы. **Выводы.** Мифепристон – это эффективный антигестагенный препарат, применяется для экстренной контрацепции, искусственного прерывания беременности в I и II триместрах, стимуляции родовой деятельности в III триместре, лечении миомы матки, эндометриоза и рака молочных желез в дозах от 5 до 600 мг в зависимости от показаний.

Ключевые слова: мифепристон, медикаментозное лечение, лейомиома матки.

Вступ. Статевая сфера жінки повністю залежить від рівня і циклічності екскреції естрогену та прогестерону. Про те, що естрогени важливі для прекрасної статі відомо вже давно [1]. Саме вони впливають на жіночість, красу і ніжність шкіри, регулюють менструальний цикл і вагітність.

Не менш цікавим є і інший гормон під назвою прогестерон, який був відкритий Людвігом Френкелем у середині ХХ сторіччя під час вивчення функції жовтого тіла у вагітних тварин. Сама його назва говорить за себе «progestation» - «до вагітності», або «попередник вагітності». Під час подальшого його вивчення була виявлена залежність рівня прогестерону від однієї чи іншої гінекологічної нозології [2].

Доведено, що існує зв'язок між гормонозалежними пухлинами такими, як лейоміома матки, гіперплазія ендометрію та ін., і підвищенням рівня прогестерону за рахунок збільшення кількості та чутливості даних рецепторів у ендометрії [3]. Таким чином, постало питання щодо винайдення спеціальної речовини, що дозволить впливати на доброякісні пухлини у жінок шляхом зменшення рівня прогестерона.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження є препарат *міфепристон* і його вплив на організм жінки як з превентивною, так і з лікувальною метою. Метод дослідження - аналіз вибраної наукової літератури 1992-2018 р.р.

Результати та обговорення. Медикаментозний аборт. Саме завдяки властивості RU-486 блокувати прогестерон, у жовтні 1981 в Швейцарії, ендокринолог Étienne-Émile Baulieu разом з компанією «Roussel-Uclaf» провели дослідження можливості використання цього

препарату для медикаментозного абортів в одноразовій дозі 600 мг. Успішні результати були оголошені 19 квітня 1982 року: найбільший відсоток (60%) успішного завершення вагітності зафіксовано у терміні до 6-7-го тижня вагітності. У випадку більших термінів – зареєстровано зменшення ефективності препарату. Є дані, що комбінація RU-486 та невеликих доз простагландинів підвищує частоту переривань вагітності до 95% [5]. Застосування менших доз RU-486 було таким же ефективним, як і використання 600 мг, однак це вимагало збільшення дози простагландинів, що в свою чергу, збільшує частоту побічних ефектів (лихоманка, нудота, блювота та діарея) у дослідженні [6].

У 1988 році RU-486, під назвою міфепристон, був зареєстрований у Франції для проведення медикаментозного абортів. Підтверджено, що ризик ускладнень після хірургічного абортів становить 0,23%, після медикаментозного - від 0,1 до 1,4% [1]. Міфепристон схвалений у Великобританії з 1991 році як препарат для медичного абортів, у Швеції - з 1992 року, та в Австрії, Бельгії, Данії, Фінляндії, Німеччині, Греції, Люксембурзі, Нідерландах, Іспанії і Швейцарії з 1999 року. У 2000 році він був затверджений у США, Норвегії, Росії та Україні [12].

Здатність міфепристона провокувати медикаментозний аборт викликала значні політичні, правові та релігійні суперечки у різних країнах світу, що призвело до негативного іміджу цього препарату зокрема, та багатьох інших хімічно-споріднених сполучень, що сповільнило їх клінічний розвиток. Проте, протягом чверті століття був накопичений значний досвід у використанні RU-486 в якості разової дози для переривання вагітності [7].

Міфепристон у II та III триместрах. Успішне переривання вагітності у першому триместрі стало підґрунтям для використання міфепристону з метою завершення вагітності у другому та третьому триместрах. Комбіноване поєднання міфепристона та простагландину дозволило зменшити дозу PgE1 та скоротити час індукції абортів та пологів [4]. Окрім цього, медикаментозний аборт у другому триместрі є значно менш травматичним у порівнянні з хірургічним.

У літературі є дані про успішне використання міфепристону для переривання вагітності в II триместрі при наявності вад розвитку плоду або його внутрішньоутробної загибелі [8,9]. Найбільш ефективною є комбінація міфепристону з гемепростом, або мізопростолом, що дозволяє досягти переривання вагітності протягом 24 годин майже у 100% випадків [11].

Після накопичення досвіду застосування міфепристону для переривання вагітності в I і II триместрі з'явилися дослідження, присвячені можливості його використання для підготовки шийки матки [6] та індукції пологів у доношеному терміні вагітності [7].

L. Weng et al. показали, що через 48 годин після прийому 150 мг міфепристону в першому триместрі вагітності в шийці матки спостерігаються ознаки колагенолізація, як напередодні пологів [11]. При введенні міфепристона протягом двох днів по 200 мг частота самовільного розвитку пологової діяльності становить 54% і середній інтервал від початку терапії до пологів становить 51 і 75 год. проти 18% і 74,5 год. при прийомі плацебо [8]. У роботі D. A. Wing et al. показано, що проміжок часу від прийому до початку пологів в середньому становить $36,8 \pm 11,6$ год. у випадку використання міфепристону та $44,5 \pm 14,7$ год. після використання плацебо. Самостійні пологи відбулися у 87,5% жінок, що отримали міфепристон і у 70,8% жінок після прийому плацебо [13].

Сьогодні міфепристон використовується для підготовки шийки матки до пологів в поєднанні з мізопростолом, в дозі 200 - 400 мг. При допологовій підготовці шийки матки жінка отримує 200 мг міфепристону, через 24 год. при відсутності пологової діяльності призначається повторна доза препарату. При неефективності перорального прийому застосовують 250-500 мкг мізопростолу інтрацервікально, або інтравагінально [10,13].

Е. Н. Карева і співавт. також вивчали можливість застосування міфепристону в поєднанні з синтетичним аналогом простагландину E1(мізопростол) [14]. Ефективність даного методу підготовки склала 72%. Слабкість пологової діяльності розвинулася у 28% породіль. У зв'язку з розвитком гіпоксії плоду в 12,1% пологи були завершені оперативним шляхом (9,1% - кесарів розтин; 3,0% - акушерські щипці). У задовільному стані народилися 76% дітей, решта - у стані асфіксії середнього ступеня тяжкості. Катамнестичне опитування стану і розвитку дітей показало, що 95% дітей розвивалися відповідно віку. Негативний вплив міфепристону на становлення лактаційної і менструальної функцій після пологів не

доведений.

Таким чином, використання міфепрестону є ефективним методом підготовки до пологів, прискорює їх наступ та знижує потребу в застосуванні простагландинів і окситоцину.

Тож, застосування міфепрестону в акушерстві включає в себе проведення медикаментозного абортів у I триместрі, переривання вагітності в II триместрі у зв'язку з антенатальною загибеллю, або вадами розвитку плода, підготовку шийки матки, індукцію пологів при доношеній та переношеній вагітності. Разом з тим, багато питань клінічного використання міфепрестону в акушерській практиці залишаються неопрацьованими. Так, недостатньо наукових робіт, які доводять його безпеку для матері і плоду в III триместрі вагітності і у випадку ускладнень. Рандомізовані дослідження, націлені на порівняння міфепрестону з іншими препаратами для переривання вагітності або родозбудження, не проводились.

Міфепрестон як екстрена контрацепція. Можливість використання методів термінової гормональної контрацепції почали вивчати в середині 1920-х років; тоді вперше на декількох видах нижчих ссавців було продемонстровано, що оваріальні екстракти з естрогенними компонентами володіють антифертильними властивостями [12].

У залежності від фази циклу антипрогестагени, блокують або затримують овуляцію, або ж порушують трансформацію ендометрію [15]. У двох рандомізованих клінічних випробуваннях, вивчалася потенційна можливість застосування міфепрестону для екстреної контрацепції. У цих дослідженнях одноразова доза 600 мкг була більш ефективною із меншою кількістю побічних ефектів, в порівнянні із схемою Юзпе [15, 16].

Міжнародне рандомізоване дослідження порівняло ефективність і побічні ефекти одноразової дози 600 мг, 50 мг і 10 мг міфепрестону у випадку екстреної контрацепції по закінченні 120 годин (5 днів) після незахищеного статевого акту [11, 17]. Продовження вагітності встановлено у 7 з 559 жінок в групі, що отримали 600 мг міфепрестону (1,3 %), у 6 з 560 жінок в групі, що одержали 50 мг (1,1 %), і у 7 з 565 жінок в групі, що використали 10 мг препарату (1,2 %). Автори відзначили, що зниження дози від 600 до 10 мг не призводить до значного зниження ефективності екстреної контрацепції. Затримка менструації була найбільш частим побічним ефектом застосування міфепрестону і позитивно корелювала з дозою препарату [17, 18]. Так, серед тих, хто отримував 50 мг, відзначалася затримка менструації тільки у 23 %, а у жінок, що отримали 10 мг міфепрестону, затримка була в 18 % випадків [15, 17]. Менструальна кровотеча в межах п'яти днів з моменту застосування міфепрестону відзначена у 15% жінок, які отримали 10 мг препарату, у 31% і 35 %, які отримали 50 мг і 600 мг міфепрестону відповідно. Інших відмінностей в побічних ефектах у групах не спостерігали, хоча кількість жінок, які скаржилися на втому і слабкість, зростала зі збільшенням дози.

Антипрогестаген не впливає на транспортування по трубі заплідненої яйцеклітини. Таким чином трубну вагітність міфепрестон не перериває [19].

Дослідження, проведене ВООЗ, підтвердило подібну ефективність міфепрестону та левоноргестрелу в якості засобів посткоїтальної контрацепції [16], при цьому відзначалася краща переносимість цих препаратів у порівнянні зі стандартним методом Юзпе [15,16]. Дані результати дозволяють розглядати міфепрестон, як засіб, що використовується одноразово і має мінімум побічних ефектів. Доза міфепрестону 10 мг визнана мінімальною, що рекомендується для екстреної контрацепції без втрати ефективності, та може викликати найменшу кількість побічних ефектів [5, 6, 10, 11]. *

Новий погляд на медикаментозне лікування лейоміоми матки. Лейоміома матки (ЛМ) є найбільш поширеною гормонзалежною пухлиною у жінок. Поширеність цього захворювання складає від 20 до 70% [20] і займає друге місце після запальних захворювань [21]. Найчастіше захворювання характеризується кровотечами та болями внизу живота, безпліддям, невиношуванням вагітності, що в цілому погіршує якість життя [20, 21]. Згідно даних І. С. Сидорової міоматозні вузли можуть виявлятися у жінок 20-30 років, що тільки вступають у свій репродуктивний період [23].

Безумовно, медикаментозне лікування більш доцільне у жінок в репродуктивному віці з невеликими вузлами (до 4-5 см) за умови відсутності важкої симптоматики і. Оскільки симптоми в значній мірі обумовлені розмірами ЛМ, ефективними є методи лікування, спрямовані на зменшення її розмірів.

У дослідженні міфепристон призначали жінкам у віці 18-45 років з регулярними менструаціями та симптомною ЛМ у добовій дозі 50 мг протягом 3 місяців, починаючи з 1 – 3-го дня менструального циклу. Через 12 тижнів середнє зменшення ЛМ досягало 49%, що порівнювалось до результатів лікування аГРГ після 6 місяців застосування. У подальших дослідженнях використовували різні дози від 2,5 до 50 мг/день впродовж від 3 до 6 місяців у жінок репродуктивного та перименопаузального періоду з інтрамуральними та субсерозними формами ЛМ. Відома залежність змін розмірів ЛМ від коливань прогестерону та чутливості прогестеронових рецепторів [22].

Цікавим ефектом міфепристону вважається аменорея. Одною із головних скарг жінок, які брали участь у дослідженнях була меноррагія, менометроррагія, або епізоди метроррагій. Як показали дослідження, незалежно від дози виникнення аменореї відбувається у 41 – 98% випадків [24, 28], а призначення 100мг/добу провокує 100% аменорею[25]. Початок аменореї зазвичай починався на 4-5 день лікування та відновлення менструацій в основному відбувалося на 34±17,48 день після закінчення прийому препарату.

Сумуючи вище зведене, міфепристон є перспективним методом у лікуванні ЛМ у жінок різного віку як у якості самостійної терапії, так і для передопераційної підготовки.

Роль антигестагенів у лікуванні ендометріозу. Ендометріоз характеризується розростанням ендометріоїдних гетеротопій та стромі на поверхні перитонеальних тканин та інших органів. Це захворювання виникає на фоні аберрантних естроген-залежних умов зростання, яке клінічно проявляється симптомами хронічної тазової болі, епізодами кровотеч та безпліддя. Згідно Національного консенсусу щодо ведення пацієнок з ендометріозом, перша ланка медикаментозної терапії представлена гестагенами, а найефективніший з них – діногест у дозі 2 мг/добу. Антагоністи рецепторів прогестерону з'явилися в останні роки, як альтернативний підхід до лікування цього захворювання.

В 1991 році Kettel вперше застосував RU-486 для лікування ендометріозу в дозі 100 мг/добу. За результатами дослідження у 5 з 6 (83%) пацієнок спостерігалось зменшення симптомів тазового болю та відновлювалась фертильність у 34%. У зв'язку з антиглюкокортикоїдним ефектом може збільшуватись системний рівень АКТГ та кортизолу.

За даними останніх досліджень, міфепристон у дозі 12,5 мг/добу у комбінації з гестриноном впродовж 24 тижнів, об'єктивно зменшує дисменорею, диспареунію та тазовий біль. А також, автори дослідження акцентують увагу, що у 72% пацієнок завагітніли впродовж року закінчення лікування. Аналіз порівняння 2,5, 5 та 10 мг, свідчить про ефективність міфепристону у зменшенні таких симптомів ендометріозу як дисменорея, диспаренія, з дозозалежним ефектом.

Висновки та перспективи подальших розробок. Отже, міфепристон може бути ефективним альтернативним та безпечним засобом лікування ендометріозу, що має більш низький процент прояву побічних ефектів; але потребує більш детального вивчення дії його механізмів та проведення більш широких рандомізованих досліджень.

Міфепристон був синтезований майже півстоліття тому і довів успішність у якості препарату для медикаментозного аборту та екстреної контрацепції. Тим не менш, були проведені численні дослідження у лікуванні інших нозологій таких як лейоміома матки, ендометріоз, злоякісні утворення різних локалізацій. Гнучкість дозування цього антипрогестина дуже комфортна, що дозволяє виявляти різнобічні ефекти на людський організм, що можливо, згодом закладе підвалини для нового напрямку у лікуванні доброякісних та злоякісних пухлин. Оскільки частина механізмів впливу антипрогестинів на організм достеменно невідома, вони потребують наступних досліджень з подальшим відкриттям їх властивостей.

Література:

1. Teutsch, G., Philibert, D. (June 1994). History and perspectives of antiprogestins from the chemist's point of view. *Human Reprod* 9 (Suppl 1): 12–31
2. Raymond, E. G., Shochet, T., Bracken, H. (2018). Low Sensitivity Urine Pregnancy Testing to Assess Medical Abortion Outcome: A Systematic Review. *Contraception*. [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29534996>.
3. Donaldson, M. S., Dorflinger, L., Brown, S. S., & Benet, L. Z. (Eds.).

- (1993). Clinical applications of mifepristone (RU486) and other antiprogestins: assessing the science and recommending a research agenda. National Academies Press, 304.
4. Christin-Maitre, S., Bouchard, P., Spitz, I. M. (2000). Medical termination of pregnancy. *New England J Medicine*, 342 (13): 946–56.
 5. Tang O.S., Ho P.C. (2002). Medical abortion in the second trimester. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*; 16(2): 237-46.
 6. Dzuba, I. G., Grossman, D., & Schreiber, C. A. (2015). Off-label indications for mifepristone in gynecology and obstetrics. *Contraception*, 92(3), 203-205.
 7. Heimstad, R., Backe, B. (2003). Mifepristone for induction of the second trimester abortion. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 123(17): 2412-3.
 8. Lju, W., Liya, J., & Xiaonai, T. (1995). Histological Study of Uterine Cervix during Termination of Early Pregnancy by Mifepristone and Prostaglandins [J]. *Chinese J Obstetrics Gynecology*, 30(9): 522-5.
 9. Edwards M. S. (1996). Mifepristone: cervical ripening and induction of labor. *Clinical obstetrics gynecology*, 39(2): 469-73.
 10. Stenlund P. M., Ekman G., Aedo A. R., & Bygdeman M. (1999). Induction of labor with mifepristone - A randomized, double-blind study versus placebo. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 78(9): 793-8.
 11. Neilson J.P. (2000). Mifepristone for induction of labor. *Cochrane Database SystRev*; (4) CD 002865.
 12. Piaggio, G., Heng, Z., von Hertzen, H., Bilian, X., & Linan, C. (2003). Combined estimates of effectiveness of mifepristone 10 mg in emergency contraception. *Contraception*, 68(6): 439-446.
 13. Von Hertzen, H., Piaggio, G., Peregoudov, A., Ding, J., Chen, J., Song, S., ... & Wu, S. (2002). Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicenter and omised trial. *The Lancet*, 360 (9348): 1803-1810.
 14. Emergency contraception: which is the best? [Электронный ресурс] // Minerva Ginecol (2016). [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27082029>.
 15. Glasier A. et al. (1992). Mifepristone compared with high - dose estrogen and progestagen for emergency postcoital contraception. *New England J Medicine*, 327: 1047-1044.
 16. Webb AMC et al. Comparison of Yusperegimen , danazol and mifepristone - RU- 486 – in oral postcoital contraception . *British Med J.*, 1992, 305: 927-931.
 17. Honkanen, H., Piaggio, G., Hertzen, H., Bartfai, G., Erdenetungalag, R., Gemzell-Danielsson, K., & Ngoc, N. T. N. (2004). WHO Research Groupon Post Ovulatory Methods for Fertility Regulation: WHO multinational study of three Miso prostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG*, 111(7): 715-25.
 18. Engman, M., Granberg, S., Williams, A. R. W., Meng, C. X., Lalitkumar, P. G. L., & Gemzell-Danielsson, K. (2009). Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Human Reproduction*, 24(8): 1870-1879.
 19. Kulshrestha, V., Kriplani, A., Agarwal, N., Sareen, N., Garg, P., Hari, S., & Thulkar, J. (2013). Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma-an experience from a tertiary care hospital from north India. *The Indian J Medical Research*, 137(6): 1154-1162.
 20. Mishell, D. R. (1999). Progestins and antiprogestins in clinical practice. Marcel Dekker.
 21. Xue, H. L., Yu, N., Wang, J., Hao, W. J., Li, Y., & Liu, M. Y. (2016). Therapeutic effects of mifepristone combined with Gestrinone on patients with endometriosis. *Pakistan J Medical Sciences*, 32(5), 1268–1272.
 22. Koel Claudhury (2012). Endometriosis – Basis Concepts and Current Research Trends.
 23. Fu, J., Song, H., Zhou, M., Zhu, H., Wang, Y., Chen, H., & Huang, W. (2017). Progesterone receptor modulators for endometriosis. *The Cochrane Library*.
 24. Webb AMC et al. Comparison of Yusperegimen, danazol and mifepristone - RU- 486 – in oral postcoital contraception. *British Medical J*, 1992, 305: 927-931.
 25. Honkanen, H., Piaggio, G., Hertzen, H., Bartfai, G., Erdenetungalag, R., Gemzell-Danielsson, K., ... & Ngoc, N. T. N. (2004). WHO Research Groupon Post Ovulatory Methods for Fertility Regulation: WHO multinational study of three Misoprostol regimens after

mifepristone for early medical abortion. *BJOG*, 111(7): 715-25.

Робота надійшла в редакцію 23.07.2018 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування