

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologia

Selektywny Modulator Receptora Progesteronowego (octan ulipristalu) nowa opcja farmakologicznego leczenia mięśniaków macicy u kobiet

Selective Progesterone Receptor Modulator (ulipristal acetate – a new option in the pharmacological treatment of uterine fibroids in women

Marian Szamatowicz^{1,2}, Jan Kotarski³¹ Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej UM w Białymstoku, Polska² Instytut Medyczny PWSiP w Łomży, Polska³ Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM w Lublinie, Polska

Streszczenie

Mięśniaki macicy są jedną z najczęstszych patologii u kobiet w okresie rozrodczym. Objawowym mięśniakom towarzyszą długotrwałe i obfite krwawienia maciczne, bóle i uczucie napięcia w dole brzucha a w niektórych przypadkach prowadzą do zaburzeń rozrodu. Do dnia dzisiejszego dominującym sposobem leczenia są zabiegi chirurgiczne (histerektomia lub myomektomia), są również propozycje leczenia za pomocą embolizacji naczyń macicznych czy też zabiegi z wykorzystaniem skoncentrowanej wiązki ultradźwiękowej. Histerektomia najskuteczniej eliminuje objawy towarzyszące mięśniakom ale u kobiet w okresie rozrodczym istnieje zapotrzebowanie na leczenie oszczędzające macicę. Istnieje wiele danych, że progesteron i jego receptory nasilają proliferację komórek mięśniaków a zatem racjonalne jest stosowanie antyprogestagenów i modulatorów receptora progesteronowego.

Na początku bieżącego roku zostały zakończone i opublikowane wyniki badań klinicznych III fazy obejmujące zastosowanie octanu ulipristalu (UPA) (selektywny modulator receptora progesteronowego – SPRM) do leczenia objawowych mięśniaków macicy. Wykazano, że doustne podanie 5mg lub 10 mg UPA dziennie, szybko zatrzymuje nadmierne krwawienia, redukuje objętość mięśniaków o -44,8% i o -54,8% odpowiednio dla dawki 5mg i 10mg i efekt ten utrzymuje się do 6-ciu miesięcy po zaprzestaniu podawania leków. Odnotowano również, że UPA przywraca indeks jakości życia (QoL) do wartości kobiet zdrowych i że w większości przypadków miesiączki i cechy cyklu owulacyjnego powracały po miesiącu od zakończenia leczenia. Porównując działanie agonisty GnRH (octan leuprolidu) wykazano, że UPA szybciej i trwalej zatrzymuje krwawienie (7 dni vs. 30 dni) dłużej utrzymuje efekt zmniejszenia objętości mięśniaków (dla GnRH a było to -16,5%) i że profil bezpieczeństwa jest korzystniejszy dla UPA. Jest to wynikiem utrzymywania stężenia estradiolu na poziomie średnich wartości fazy wzrostowej. W późniejszych opublikowanych badaniach stwierdzono, że UPA powoduje czasowe zmiany w endometrium ale po 6-ciu miesiącach w większości przypadków histologia endometrium była prawidłowa.

Adres do korespondencji:

Marian Szamatowicz
Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej UM w Białymstoku
Polska, 15-276 Białystok, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a
tel. +85 746 83 47; fax. +85 746 88 62
e-mail: szamatow@umb.edu.pl

Otrzymano: 15.11.2012
Zaakceptowano do druku: 15.02.2013

Szamatowicz M, Kotarski J. *Selektywny Modulator Receptora Progesteronowego (octan ulipristalu)...*

Przedstawione wyniki dotychczasowych badań nad zastosowaniem selektywnego modulatora receptora progesteronowego (SPRM) do zachowawczego leczenia mięśniaków macicy u kobiet są bardzo obiecujące i ginekolodzy dostają nową opcję wykorzystania w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: **octan ulipristalu / mięśniaki macicy / leczenie zachowawcze /**

Abstract

Uterine leiomyomata (fibroids) are very common, mostly benign tumors in women of reproductive age. Symptomatic fibroids cause significant morbidity and are characterized by heavy, prolonged menstrual bleeding, by pain and pelvic pressure and, in some cases, they may lead to reproductive dysfunctions. Up to date, surgical procedures (hysterectomy or myomectomy) have been the dominant managements but recently uterine artery embolization and focused ultrasound surgery have also been taken into consideration. Hysterectomy is curative but for women of reproductive age the need for uterus-sparing medical therapy is evident. There are convincing data that progesterone and its receptors increase the proliferation activity of the cells in uterine leiomyomata, hence treatment with antiprogestins and progesterone receptor modulators seems to be reasonable.

Results of a successfully completed phase III clinical trials with the application of ulipristal acetate (UPA) (first-in-class selective progesterone receptor modulator –SPRM) have been published at the beginning of this year. Administration of 5mg or 10 mg UPA daily has been shown to rapidly stop (within a week) excessive uterine bleeding, reduce the volume of the three largest fibroids by -44.8% and -54.8% for UPA 5mg and 10 mg, respectively. The effect on fibroid volume has been observed for up to 6 months after treatment cessation. It is also important that UPA restores patient Quality of Life scores to the level of healthy women and in the majority of patients resumes menstruation and ovulation within one month after treatment cessation. When compared with the Gn-RH agonist (leuprolide acetate), UPA has controlled uterine bleeding faster and more consistently (7 days vs. 30 days), fibroid reduction for up to 6 months has been smaller for Gn-RH a (-16.5%) and UPA has shown a superior safety profile as estradiol levels are maintained in the mid-follicular range. The UPA has caused temporary changes in endometrial morphology but 6 month after the treatment the endometrium returned to normal histology in the majority of cases.

The presented results on the application UPA in the medical treatment of symptomatic uterine fibroids are very promising and gynecologists are given a new treatment option.

Key words: **ulipristal acetate / uterine fibroids / medical treatment /**

Mięśniaki macicy są jedną z najczęstszych patologii narządów płciowych u kobiet a częstotliwość ich występowania waha się w granicach 35-51% [1]. Z histologicznego punktu widzenia mięśniaki zalicza się do nowotworów niezłośliwych. W znacznym odsetku przypadków gdy guzy te są asymptomatyczne nie ma potrzeby histologicznego potwierdzenia diagnozy, jak również nie istnieje konieczność jakiegokolwiek interwencji [2]. Nie rekomenduje się także postępowania profilaktycznego aby w przyszłości zapobiegać powikłaniom [3].

Zupełnie inną postawę zajmuje się wtedy gdy mięśniakom macicy towarzyszą objawy takie jak obfite krwawienia maciczne, bóle w dole brzucha czy też uczucie uciążliwego napięcia w podbrzuszu. W takich przypadkach zachodzi konieczność interwencji ale powinna ona być indywidualizowana biorąc pod uwagę szereg czynników jak charakter i nasilenie objawów, wielkość i umiejscowienie mięśniaków macicy, wiek pacjentki, a także w podstawowej mierze jakie zamierzenia rozrodcze ma kobieta [4, 5].

W postępowaniu terapeutycznym wykorzystuje się różne możliwości. Najczęstsze polega na leczeniu operacyjnym oszczędzającym lub radykalnym ale także na ablacji endometrium/6/, na embolizacji naczyń macicznych [7], na wykorzystaniu skoncentrowanej wiązki ultradźwięków (*Magnetic Resonance-guided Focused-Ultrasound Surgery – MRgFUS*) i wreszcie na leczeniu farmakologicznym, głównie hormonalnym [9].

Tę ostatnią grupę postępowania terapeutycznego wybiera się raczej z konieczności opóźnienia zabiegu, rzadziej zrezygnowania z operacji. Istotne znaczenie w opóźnianiu czasu wykonania operacji ma wyrównanie niedoborów w układzie czerwonokrwinkowym. Należy również brać pod uwagę występowanie różnego rodzaju przeciwwskazań do zabiegu jako takiego.

W farmakologicznym, hormonalnym, objawowym leczeniu mięśniaków macicy wykorzystuje się dwuskładnikową doustną antykoncepcję hormonalną [10], analogi Gn-RH, częściej agonisty Gn-RH [11] rzadziej antagonisty [12], progestageny [13, 14], antyprogestageny [15]. Obecnie pojawiła się nowa możliwość farmakologicznego leczenia mięśniaków macicy poprzez wykorzystanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SMRP). Częściej używa się skrótu angielskiego SPMR – *Selective Progesterone Receptor Modulator*.

SMRP są to związki steroidowe lub niesteroidowe, które posiadają zdolność do wiązania się z receptorem progesteronowym. Wtedy ich działanie polega na modulowaniu transkrypcji zarówno w sposób pozytywny jak i negatywny a charakter tej modulacji jest tkankowo specyficzny [16, 17].

Tradycyjny pogląd przypisywał estrogenom kluczową rolę we wzroście mięśniaków macicy. Natomiast obecnie są jednoznaczne dowody i na to, że w procesie wzrostu mięśniaków również progesteron spełnia zasadniczą rolę. I chociaż precyzyjny mechanizm działania SMRP nie został do końca wyjaśniony to

Szamatowicz M, Kotarski J. *Selektywny Modulator Receptora Progesteronowego (octan ulipristalu)...*

jednocześnie jest wiele przesłanek przemawiających za racjonalnością zastosowania i wykorzystania tych związków w hormonalnym leczeniu mięśniaków macicy u kobiet [18].

W badaniach wykonanych w hodowli mięśniaków macicy z octanem ulipristalu (UPA) wykazano, że SMRP wywierają działanie antyproliferacyjne, proapoptyczne i antyfibroblastyczne, zmieniają proporcje izoform *A* i *B* receptora progesteronowego, obniżają przeżywalność komórek, hamują ekspresję czynników wzrostu, hamują czynniki angiogenne i ich receptory, aktywują mitochondrialny TNF indukując apoptozę, hamują syntezę kolagenu I i III zmieniając macierz pozakomórkową. Opisanych powyżej zmian nie obserwowano w zdrowych komórkach mięśnia macicy [19].

W lutym 2012 na łamach *New England Journal of Medicine* zostały opisane wyniki badań klinicznych III fazy prowadzone pod nazwą PEARL I i PEARL II.

W badaniach Pearl I randomizacji poddano 242 kobiety z obfitymi krwawieniami macicznymi, z anemią i z mięśniakami macicy, których wielkość opisano jako <16 tyg. macicy ciężarnej. Podstawowym założeniem badania klinicznego było wykazanie, że podanie UPA w dawce 5mg i 10mg na dobę + preparaty żelaza w porównaniu z *placebo* + preparaty żelaza przez okres 13 tygodni prowadzi do znacznej redukcji krwawienia z macicy i że zmniejsza się całkowita objętość mięśniaków macicy. Cele wtórne stanowiła ocena poprawy objawów związanych z mięśniakami macicy takich jak bóle, jakość życia czy też nasilenie anemii. Podstawowe cele zostały w pełni zrealizowane. Wykazano, że podanie UPA szybko zatrzymuje krwawienie (w ciągu 7 dni), a po zakończeniu terapii normalizuje miesiączki u 90-98% kobiet oraz wywołuje wtórny brak krwawień (amenorrhoea) u 75% leczonych. Po 13 tygodniowym okresie stosowania UPA objętość wszystkich mięśniaków skanowanych za pomocą MRI zmniejszyła się o -22,61 % po dawce 5mg/d, o -18,19 % po dawce 10 mg/d i wzrosła o +3% po podawaniu *placebo*. UPA przywracał indeks jakości życia /quality of life/ do wartości charakteryzujących zdrowe kobiety [20].

W badaniu klinicznym Pearl II randomizacji poddano 307 kobiet z obfitymi krwawieniami macicznymi i z mięśniakową macicą opisaną jako <16 tyg ciąży. Jedna grupa była leczona UPA w dawce 5mg/g lub 10mg/d a druga grupa otrzymywała iniekcje agonisty GnRH (Lupron) w dawce 3,75mg / miesiąc. Podstawowe założenia badania obejmowały wykazanie porównywalnej skuteczności UPA vs GnRH a w zahamowaniu krwawienia spowodowanego mięśniakami macicy przed operacją oraz wykazanie przewagi UPA vs GnRHa w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji, a przede wszystkim w odniesieniu do uderzeń gorąca i stężenia estradiolu we krwi. Cele dodatkowe zakładały wykazanie poprawy objawów związanych z mięśniakami macicy jak bóle i jakość życia. Zakładały również odległą ocenę po 6 miesiącach objętości trzech największych mięśniaków. W badaniach stwierdzono, że UPA jest tak samo skuteczny w kontroli krwawienia jak Gn-RHa z tym, że czas niezbędny do opanowania krwawienia był zdecydowanie krótszy (7 dni dla UPA i 30 dni dla Gn-Rha). Wpływ na zmniejszenie objętości mięśniaków wynosił odpowiednio: dla UPA 5 mg/g - 35,55%, dla UPA 10mg/d - 42,05%, i dla GnRHa -53,4%. Różnice te nie były znamienne statystycznie. Natomiast zasadnicza różnica dotyczyła objętości 3-ch największych mięśniaków w obserwacji po 6-ciu miesiącach. I tak dla UPA 5mg/g było to 44,8%, dla UPA 10mg/d o 54,8%, zaś dla

GnRHa tylko o 16,6%. Z badań tych wynikało również, że UPA wykazywał większy profil bezpieczeństwa i komfortu leczenia. Wiadomo bowiem, że UPA wybiórczo blokuje aktywność progesteronu, zmniejsza sekrecję FSH i LH a stężenie średnie estradiolu utrzymuje się na poziomie stężeń fazy wzrostowej. Stąd też kobiety leczone UPA nie zgłaszały objawów wypadowych typowych dla agonistów Gn-RH. U większości kobiet w okresie reprodukcyjnym krwawienia miesięczne i cechy cyklu owulacyjnego powracały przeciętnie po miesiącu od zaprzestania leczenia [21].

Wstępne doświadczenia zastosowania UPA do leczenia kobiet z mięśniakami macicy w Polsce prezentowane były na XX Kongresie FIGO w Rzymie (2012). Obserwacja obejmowała 21 kobiet w wieku 36-56 lat. Zastosowano następujące kryteria włączenia: obecność mięśniaków macicy, krwawienia miesięczkowe powyżej 7 dni, obniżenie stężenia hemoglobiny po krwawieniu >5%, przebyte co najmniej dwie operacje wyluszczenia mięśniaków macicy, brak zgody na operację wycięcia macicy. W leczeniu stosowano octan ulipristalu (Emya) w dawce 5mg/d rozpoczynając terapię w pierwszym dniu cyklu oraz preparat żelaza (tardyferon 2x 1 tab) przez 12 tygodni. Ocena kliniczna obejmowała pomiary objętości lub/i objętości macicy przy użyciu USG 2D oraz 3D. Podczas analizy materiał podzielono na chore z pojedynczym mięśniakiem (n=9) oraz z mnogimi mięśniakami macicy (n=12). W grupie z pojedynczym mięśniakiem średnia redukcja jego objętości po leczeniu wynosiła - 18,8% a objętość macicy zmniejszała się o - 15,5%. U kobiet z mnogimi mięśniakami macicy jej objętość po 12 tygodniowym leczeniu zmniejszyła się średnio o - 12,0% (0-24%). Oceniano ponadto występowanie krwawienia w czasie terapii oraz stężenie hemoglobiny po 12 tyg leczenia. U wszystkich pacjentek doszło do zablokowania krwawienia. U czterech kobiet ponowne krwawienie wystąpiło w ciągu 14 dni a u pozostałych po 25-34 dniach od zakończenia terapii. Średnie stężenie hemoglobiny przed leczeniem wynosiło 9,5g%, zaś po terapii 11,4g%. Krótki czas obserwacji nie pozwala na ocenę odległych skutków terapii, tym niemniej można stwierdzić, że efekt kliniczny zahamowania krwawień jest silniej wyrażony niż redukcja objętości mięśniaków.

Octan ulipristalu (UPA) w dawce 5mg/d, (rejestracja jest tylko dla 5mg) jako lek do zastosowania w leczeniu mięśniaków macicy został zarejestrowany w Krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce .

Istotnym elementem, który został poddany badaniom to wpływ UPA na endometrium. Badania wykonano u 546 pacjentek, u których biopsje *endometrium* wykonano po 13 tyg podawania leku, oraz potem po 38 tyg. od początku próby. Po 13 tyg. stosowania UPA endometrium wykazywało wyraźne zmiany architektury gruczołów, nabłonek gruczołowy był nieaktywny, obserwowano także nieprawidłowe naczynia w podścielisku. Odnotowano 1 przypadek hiperplazji z atypią i 4 przypadki polipa endometrialnego. Kolejne obserwacje dokonane po 6-ciu miesiącach wykazały, że zmiany miały charakter przejściowy i stwierdzono tylko jeden przypadek polipa i żadnej hiperplazji [22]. Nie wyklucza to jednak potrzeby dalszych badań [23].

Kliniczna ocena wpływu UPA na gruczoł sutkowy na pewno znajdzie się w kręgu zainteresowania po upływie pewnego czasu stosowania leku. Jak wynika z badań eksperymentalnych, w których oceniano efekty regulowane przez receptor progesteronowy (PR) i receptor glikokortykoidowy (GR), zastosowanie UPA nie

Szamatowicz M, Kotarski J. *Selektywny Modulator Receptora Progesteronowego (octan ulipristalu)...*

ma uszkadzającego wpływu na gruczoł sutkowy. Autorzy zastrzegają się, że nie chcą bezpośrednio ekstrapolować wyników badań eksperymentalnych do warunków *in vivo*, bowiem to z kolei wymaga ściśle zaprogramowanych badań klinicznych [24].

W bieżącej literaturze pojawiają się coraz liczniejsze prace wskazujące, że UPA może być wartościową opcją farmakologicznego leczenia mięśniaków macicy u kobiet. Wskazuje się, że UPA nie jest cudownym lekiem (*Holy Grail*) ale istnieje zapotrzebowanie na leczenie oszczędzające macicę, tanie, skuteczne, podwyższające potencjał rozrodczy [25-29]. W tej ostatniej kwestii nie ma jeszcze żadnych danych ale są wyraźne sugestie [17]. Sam fakt, że UPA zmniejsza objętość mięśniaków macicy a ten efekt utrzymuje się do 6-ciu miesięcy, że krwawienia miesięczne i cechy cyklu owulacyjnego wracają przeciętnie miesiąc po zaprzestaniu podawania leku, można zatem u kobiet przed 35 r.ż. z niepłodnością i z mięśniakami macicy zastosować UPA zanim podejmie się ewentualną decyzję o leczeniu operacyjnym.

Na podstawie dotychczasowych badań, z których wynika, że UPA zmniejsza objętość mięśniaków macicy i że efekt ten utrzymuje się co najmniej do 6-ciu miesięcy, że w szybkim tempie redukuje lub eliminuje krwawienia maciczne, że znosi dolegliwości bólowe i uczucie napięcia w dole brzucha, że nie obserwuje się poważniejszych komplikacji i że poprawia się jakość życia leczonych kobiet, można zaproponować opinię, iż lekarze dostają do rąk nowe, wartościowe narzędzie do zachowawczego leczenia mięśniaków macicy [30].

15. Steinauer J, Pitts E, Jackson R, Jacoby A. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2004, 103, 1331-1336.
16. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz I. Selective progesterone receptor modulators and antagonists: mechanism of action and clinical application. *Hum Reprod Update.* 2005, 11, 293-307.
17. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser B. Selective progesterone modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril.* 2011, 96, 1175-1189.
18. Chwalisz K, Perez M, Demano D, [et al.]. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev.* 2005, 26, 423-438.
19. Yoshida S, Ohara N, Xu Q, [et al.]. Cell-type specific action of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med.* 2010, 28, 260-273.
20. Donnez J, Tatarchuk T, Bouchard P, [et al.]. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012, 366, 409-420.
21. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, [et al.]. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012, 366, 421-432.
22. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, [et al.]. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *Int J Gynecol Pathol.* 2012, Sep 26 [Epub ahead of print].
23. Chabbert-Buffet N, Pintiaux A, Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. *Mol Cell Endocrinol.* 2012, 358, 232-243.
24. Communal L, Viasco M, Hugon-Rodin J, [et al.]. Ulipristal acetate does not impact human normal breast tissue. *Hum Reprod.* 2012, 27, 2785-2798.
25. Melis G, Piras B, Marotto M, [et al.]. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012, 8, 901-908.
26. Horak P, Mara M, Dunder P, [et al.]. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids *in vivo*. *Int J Endocrinol.* 2012, 436174, doi: 10.1155/2012/436174. Epub 2012 Jul 16.
27. Talaulikar V, Manyonda I. Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids. *Adv Ther.* 2012, 29, 655-663.
28. Talaulikar V, Manyonda I. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012, 165, 135-140.
29. Croxtall J. Ulipristal acetate: in uterine fibroids. *Drugs.* 2012, 72, 1075-1085.
30. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 555-557.

Piśmiennictwo

1. Baird D, Dunson D, Hill M, [et al.]. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 188, 100-107.
2. Parker W. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007, 88, 255-271.
3. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, [et al.]. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003, 25, 396-418.
4. Stewart E. Uterine fibroids. *Lancet.* 2001, 357, 293-298.
5. Wiswanathan M, Hartman K, McKoy N, [et al.]. Management of uterine fibroids: an update of the evidence. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007.
6. Cromwell D, Mahmood T, Templeton A, [et al.]. Surgery for menorrhagia within English regions: variation in rates endometrial ablation and hysterectomy. *BJOG.* 2009, 116, 1373-1379.
7. Gupta J, Sinha A, Lumsden M, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005073. DOI: 10.1002/14651858.CD005073.pub2.
8. Stewart E, Gedroyc W, Tempany C, [et al.]. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 189, 48-54.
9. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2) CD003855.
10. Marshall L, Spiegelaman D, Goldman M, [et al.]. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 1998, 70, 432-439.
11. Lethaby A, Vollenhoven B, Soeter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD000547. DOI: 10.1002/14651858.CD000547.
12. Flierman P, Obery J, van der Huijst V, [et al.]. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG.* 2005, 112, 638-642.
13. Venkatachalam S, Bagratee J, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medoxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J Obstet Gynecol.* 2004, 24, 798-800.
14. Starczewski A, Iwanicki M. [Intrauterine therapy with levonorgestrel releasing IUD of women with hypermenorrhoea secondary to uterine fibroids]. *Ginekol Pol.* 2000, 71, 1221-1225.