

# Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы)

Акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. Л.В. АДАМЯН, д.м.н., проф. М.М. СОНОВА, Н.М. ШАМУГИЯ

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета

Представлен обзор литературы по применению улипристала ацетата, который является препаратом первого выбора в классе оральных селективных модуляторов прогестероновых рецепторов. Препараты этого класса обратимо блокируют прогестероновые рецепторы в тканях-мишенях. Прием улипристала ацетата 1 раз в день в течение 12 нед (в сравнении с инъекциями агонистов ГнРГ) способствовал остановке маточного кровотечения, коррекции анемии и уменьшению объема миомы. Препарат улучшает качество жизни и не дает таких побочных эффектов, как гипозстрогения, в отличие от агонистов ГнРГ.

*Ключевые слова:* миома матки, улипристала ацетат, агонисты ГнРГ.

## The experience of uterine fibroids treatment with selective progesterone-receptor modulator

L.V. ADAMYAN, M.M. SONOVA, N.M. SHAMUGIYA

Department of Reproductive Medicine and Surgery; Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473 Russia, Moscow, Delegatskaia str, 20/1.

The experience of Ulipristal acetate as selective progesterone-receptor modulator which inhibits the proliferation and induces apoptosis of leiomyoma cells *in vitro* is presented. It modulates the expression of vascular endothelial growth factors and hormone receptors and modulates the extracellular matrix breakdown in leiomyoma cells but not in myometrial cells. Uterine bleeding was rapidly controlled by ulipristal acetate. About half of patients received of ulipristal acetate 5 mg/day became amenorrhoeic within the first 10 days of treatment. Furthermore, uterine bleeding was controlled significantly more rapidly with Ulipristal acetate compared with leuprolide acetate.

*Key words:* leiomyoma, Ulipristal acetate, agonists GnRH.

Миома матки является одним из самых распространенных на сегодняшний день гинекологических заболеваний и встречается почти у 40% женщин репродуктивного возраста [6, 8]. Миома матки — доброкачественное моноклональное гормонально зависимое образование гладкомышечных клеток миометрия. Миома матки у многих женщин не сопровождается какими-либо симптомами, однако их появление приводит к значительному снижению качества жизни [3]. Основными симптомами заболевания являются: обильное длительное маточное кровотечение, часто приводящее к тяжелой анемии; боли в области таза, симптомы сдавливания смежных органов. Миомы, деформирующие полость матки, также могут вызвать бесплодие, невынашивание и другие осложнения беременности.

Миома матки, сопровождающаяся выраженной клинической симптоматикой, является самым частым показанием к гистерэктомии. Помимо этой операции, при миоме матки производится миомэктомия, выполняемая как путем лапаротомии, так и лапароскопическим или трансцервикальным доступом (резектоскопия) [9]. Однако эти операции зачастую сопряжены с образованием спаек и возможным рецидивом заболевания [10, 24].

Согласно опубликованным данным, в Европе более 300 тыс. в год хирургических вмешательств в

гинекологии связаны с миомой матки [8]. В США ежегодно выполняются примерно 200 тыс. гистерэктомий, 30 тыс. миомэктомий, и тысячи ультразвуковых исследований для их диагностики. Годовые экономические затраты на лечение этих опухолей составляют от 5,9—34,4 млрд долл. США [1, 2].

По данным Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (2013), за период 1991—2012 гг. было произведено 6089 миомэктомий, из них 81,1% лапароскопическим доступом, 14,2% гистерорезектоскопическим и 4,8% лапаротомическим. Кроме того, выполнено 1869 гистерэктомий лапароскопическим доступом и 691 миомэктомия во время беременности.

Альтернативой хирургии в лечении миомы матки в ряде случаев может быть радиологическое вмешательство — эмболизация маточных артерий [25] или фокусированная ультразвуковая абляция опухоли под МРТ-контролем [26]. Однако эти подходы имеют ограничения в связи с размерами, количеством, локализацией узлов, воздействием самого лечения на репродуктивную функцию женщины [9].

Существует несколько нехирургических методов лечения миомы матки: гормональное — (контрацепти-

Для корреспонденции:  
e-mail: msonova@mail.ru.

вы: пероральные или внутриматочные устройства, прогестины, даназол, ингибиторы ароматазы, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), аналоги мифепристона) и негормональные: для кратковременного облегчения симптомов — нестероидные противовоспалительные средства или антифибринолитики [8].

Фармакологические возможности лечения миомы матки базируются на том факте, что в опухолевой ткани преобладают рецепторы эстрогенов и прогестерона в сравнении с их содержанием в нормальном миометрии, и, следовательно, на рост миомы стимулирующее воздействие оказывают половые стероиды [19].

Согласно рекомендациям FDA, агонисты ГнРГ признаны единственным лекарственным средством, способным не только уменьшить симптоматику, сопряженную с миомой матки, но и временно воздействовать на объем миоматозных узлов, при этом, к сожалению, лечение ограничено сроком 6 мес в связи с побочными эффектами (гипоэстрогения, потеря минеральной плотности костной ткани) и в основном используется как метод предоперационной подготовки. После отмены терапии через 2—3 мес объемы миоматозных узлов приходят к исходным параметрам [20].

В связи с таким состоянием вопроса о медикаментозном лечении миомы матки исследования в этом направлении продолжались. Учеными высказано предположение, а затем и синтезировано вещество, селективно модулирующее рецепторы прогестерона и подавляющее рост узлов миомы без воздействия на клетки нормального миометрия [21]. Со времени открытия антипрогестина мифепристона были синтезированы сотни аналогичных составов, которые можно объединить в большое семейство лигандов рецепторов прогестерона. Это семейство включает чистые агонисты, например, сам прогестерон или прогестины и, на другом конце биологического спектра, чистые антагонисты рецепторов прогестерона (АП) [4]. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП) обладают смешанными агонистическими — антагонистическими свойствами и занимают в спектре промежуточное положение. Эти группы применяются в гинекологии при других показаниях. Мифепристон применяется для прерывания беременности и в таком качестве имеется в продаже во многих странах. Негативный имидж мифепристона, связанный с абортами, очевидно, ограничил вовлечение крупных фармацевтических компаний в исследования АП и СМРП. Многие АП и СМРП оказывают прямое антипролиферативное действие в эндометрии, наряду с различными эффектами, которые зависят от конкретного препарата и его дозы. Это свойство оправдывает их применение при лечении миомы и эндометриоза. АП также угнетают позднее созревание фолликулов, блокируют выброс ЛГ и замедляют созревание эндометрия, что делает их потенциальными контрацеп-

тивными препаратами, не содержащими эстроген. СМРП (например, азоприснил) не настолько эффективно блокируют выброс ЛГ и действуют непосредственно на эндометрий, вызывая аменорею. Клинические данные показывают, что лечение этими препаратами не сопровождается гипоэстрогенией и потерей костной массы. Потенциальное применение этих препаратов в клинической практике охватывает широкий спектр и является многообещающим в различных направлениях. Сюда относят экстренную контрацепцию, длительную контрацепцию без использования эстрогенов (применяемые отдельно или в комбинации с таблетками, содержащими исключительно прогестин, с целью остановки кровотечения), лечение миомы (приводят к выраженному уменьшению объема опухоли и вызывают аменорею) и эндометриоза. Дальнейшие исследования препаратов могут также включать такие показания, как гормональная заместительная терапия у женщин после наступления менопаузы, а также лечение гормонально зависимых опухолей [5].

Как рецепторы эстрогена, так и рецепторы прогестерона (и их мРНК) встречаются в большем количестве в клетках лейомиомы, чем в прилежащем миометрии [10], указывая на то, что миома матки является опухолью, зависимой от половых стероидов. Эстрадиол стимулирует рост клеток миомы либо напрямую, либо путем опосредования факторов роста, например эпидермального фактора роста (EGF) и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) [12, 13]. Прогестины применяются для лечения миомы с целью воспрепятствовать действию эстрадиола. Несмотря на то что сообщалось о положительном эффекте при кровотечении, также наблюдался рост миомы [4].

На клеточном уровне прогестерон вызывает рост клеток лейомиомы, на что указывает увеличение экспрессии маркеров пролиферации в миоме во время лютеиновой фазы. Действие прогестерона может быть опосредовано EGF и IGF-I, а также рецепторами эстрадиола. Прогестерон также ингибирует апоптоз в культивируемых клетках лейомиомы и может даже способствовать росту миомы.

Эти данные были подтверждены клиническими исследованиями, демонстрирующими потенциал лечения миомы низкой дозой мифепристона (Steinhauer и соавт., 2004). В целом, 30 женщин получали 5, 25 или 50 мг мифепристона в день на протяжении 3 мес (Yen, 1993; Murphy, Castellano, 1994). Значительное уменьшение объема миомы наблюдалось у пациенток, получавших лечение двумя самыми высокими дозами, но при применении наименьшей дозы стойкого эффекта не наблюдалось (Yen, 1993; Murphy, Castellano, 1994). Другие исследователи назначали 10 и 20 мг мифепристона в день в течение 3 мес 43 женщинам с миомой. Объем миомы уменьшился на 40% при приеме обеих доз с уменьшением боли в животе и анемии (Yang и соавт., 1996).

В более позднем исследовании дозы 5 и 10 мг мифепристона применяли в двух группах 20 пациентов с миомой матки в течение 6 мес (Eisinger и соавт., 2003). Обе дозы привели к сопоставимой регрессии миомы. В исследовании китайских авторов дозу 12,5 мг мифепристона применяли у 45 женщин в сравнении с группой пациенток, получавших аналоги ГнРГ. У более чем 90% пациенток из обеих групп было достигнуто 20% уменьшение объема опухоли. Тем не менее частота рецидивов после прекращения лечения составила 40% после применения аналога ГнРГ и всего 17,8% после приема мифепристона (Zeng и соавт., 1998).

Дозы 5, 10 и 25 мг азоприснила и плацебо применяли в течение 12 нед у женщин с миомой. Азоприснил уменьшал интенсивность и продолжительность маточного кровотечения в дозозависимой манере (Chwalisz и соавт., 2003). Частота возникновения неожиданного кровотечения уменьшилась до 9,4% в группе приема 5 мг, до 18% в группе приема 10 мг и до 13% в группе приема 25 мг. Частота развития аменореи увеличивалась с повышением дозы азоприснила, достигнув 83,3% в группе приема 25 мг. У женщин с исходной меноррагией (76%), объем кровопотери во время менструации вернулся к нормальному или через 3 мес у них развилась аменорея (группа приема 5 мг — 78%; группа приема 10 мг — 88%; группа приема 25 мг — 100% в сравнении с группой плацебо — 26%). Все дозы азоприснила значительно увеличили концентрацию гемоглобина через 3 мес приема. В дополнение снизился объем лейомиомы (в среднем на 36,1% через 12 нед лечения) наряду с уменьшением симптомов, связанных с опухолью (например, вздутие и давления в малом тазу).

Изначальные исследования мифепристона и более поздние исследования азоприснила доказали эффективность этих средств при лечении лейомиомы. Ввиду частоты развития гиперплазии эндометрия в 25% случаев, о которой сообщали Эйзингер и соавт. (2003), для документального подтверждения их безопасности необходимо было продолжить дальнейшие исследования.

Длительно действующие аналоги ГнРГ также применяются для лечения эндометриоза и миомы матки. Их основными недостатками являются глубокий дефицит эстрогена и уменьшение минеральной плотности костей (Dobin и соавт., 1991) до 6—7% после 6 мес лечения. Резко отличается от этого лечение мифепристоном, которое не сопровождается уменьшением минеральной плотности костей (Yen, 1993).

СМРП могут применяться в качестве быстродействующей эффективной альтернативы аналогам ГнРГ для подготовки женщин к хирургическому удалению лейомиомы. Незамедлительный повторный рост миомы был зафиксирован после прекращения лечения аналогами ГнРГ. В одном небольшом исследовании китайских авторов было показано, что по-

вторный рост миомы после приема мифепристона наблюдался не так быстро, как после приема аналогов ГнРГ (Zeng и соавт., 1998). АП и СМРП могут применяться для избежания хирургического вмешательства у женщин в период пременопаузы с симптомами миомы матки. Мифепристон и другие АП могут иметь преимущества перед азоприснилом и другими СМРП в качестве контрацептивов у женщин, поскольку в диапазоне доз, исследованных при лечении миомы, ингибируют овуляцию. С другой стороны, беспрепятственное действие эстрогена с меньшей вероятностью будет наблюдаться при применении СМРП ввиду их агонистического действия на прогестероновые рецепторы.

Улипристала ацетат является первым в своем классе пероральным селективным модулятором прогестероновых рецепторов. Препараты данного класса обратимо блокируют прогестероновые рецепторы в тканях-мишенях. Согласно недавним публикациям в *New England Journal of Medicine*, прием улипристала ацетата 1 раз в день в течение 12 нед (в сравнении с инъекциями агонистов ГнРГ) способствовал остановке маточного кровотечения, коррекции анемии и уменьшению объема миомы. Улипристала ацетат улучшает качество жизни и не дает каstrationных побочных эффектов в отличие от агонистов ГнРГ. Данные о терапии продолжительностью более 3 мес накапливаются и достоверные результаты пока отсутствуют.

Клинические исследования PEARL I и II продемонстрировали преимущества улипристала ацетат при применении в качестве средства предоперационного лечения миом, которые заключаются в быстрой остановке кровотечения и уменьшении размера миомы. По словам проф. Ж. Донне, ведущего исследователя PEARL I и II препарат улучшит состояние пациенток перед хирургическим вмешательством и, возможно, после его приема потребуются провести лишь минимальное хирургическое вмешательство [12, 13].

Маточное кровотечение прекращалось у 91% женщин, принимавших по 5 мг улипристала ацетата, у 92% женщин, принимавших по 10 мг препарата, и у 19% женщин, группы плацебо ( $p < 0,001$ ). Аменорея наступила у 73, 82 и 6% пациенток соответственно, причем у большинства женщин, принимавших улипристала ацетат, аменорея возникала в течение 10 дней. Среднее изменение общего объема миомы составило  $-21%$ ,  $-12%$  и  $+3%$  ( $p = 0,002$  в группе приема 5 мг улипристала ацетата по сравнению с группой плацебо и  $p = 0,006$  в группе приема 10 мг улипристала ацетата по сравнению с группой плацебо) [5, 6]. В сравнении с плацебо обе дозировки улипристала ацетата уменьшали боль (особенно умеренную и сильную) при оценке с помощью краткого опросника боли Мак—Гилла. Улипристала ацетат индуцировал доброкачественные гистологические изменения

эндометрия, которые исчезали через 6 мес после окончания терапии.

Значимых изменений в частоте развития каких-либо нежелательных явлений в трех группах терапии не выявлено. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с приемом улипристала ацетата, были головная боль и болезненность молочных желез, однако значимого повышения частоты этих явлений в сравнении с приемом плацебо не отмечено [14].

PEARL II, двойное слепое контролируемое с помощью двух плацебо исследование III фазы, в котором сравнивали улипристала ацетат с инъекционным агонистом ГнРГ (лейпролида ацетатом), показало, что: маточное кровотечение прекращалось у 90% пациенток, принимавших по 5 мг улипристала ацетата, у 98% пациенток, принимавших по 10 мг улипристала ацетата и у 89% пациенток, принимавших лейпролида ацетат. Прекращение обильного кровотечения статистически значимо чаще наблюдалось у пациенток, принимавших 5 либо 10 мг улипристала ацетата, чем у получавших лейпролида ацетат. Среднее время до наступления аменореи составляло 7 дней у пациенток, принимавших по 5 мг улипристала ацетата, 5 дней — у пациенток, принимавших по 10 мг улипристала ацетата, и 21 день — у принимавших лейпролида ацетат. При всех видах терапии уменьшался объем трех самых больших миом, при этом среднее уменьшение размера опухоли после 13 нед лечения составило 36% в группе, принимавшей по 5 мг улипристала ацетата, 42% в группе приема 10 мг улипристала ацетата и 53% в группе, принимавшей лейпролида ацетат. У пациенток, не подвергавшихся гистерэктомии или миомэктомии, улипристала ацетат более устойчиво, чем лейпролид ацетат, уменьшал объем миомы в течение 6 мес наблюдений без терапии. Сильные и умеренные приливы наблюдались у 11% пациенток, принимавших по 5 мг улипристала ацетата, у 10% принимавших по 10 мг улипристала ацетата, и у 40% принимавших лейпролида ацетат ( $p < 0,001$  при сравнении каждой дозировки улипристала ацетата с лейпролида ацетатом). Значимых различий в отношении количества пациенток, сообщавших о других нежелательных явлениях или прекративших терапию из-за нежелательных явлений, в группах терапии улипристала ацетатом и лейпролида ацетатом не было.

В культурах клеток СМРП приводили к уменьшению жизнеспособности клеток, угнетению экспрессии факторов роста и вызывали апоптоз путем активации митохондрий и лигандов, вызывающих апоптоз, зависимых от фактора некроза опухолей [17]. Bcl-2 считается основным белком в процессе ингибирования апоптоза. Продемонстрировано, что стимулятор Bcl-2 взаимодействует с прогестероновыми рецепторами с помощью прогестерона, предполагалось какими другими путями СМРП может

вызывать апоптоз. Но проапоптотические эффекты СМРП еще не были подтверждены *in vivo*. Использование улипристала ацетат приводит к обратимой блокаде рецепторов прогестерона. Наблюдается значительно более высокая частота возникновения апоптоза в клетках узлов миомы, подвергнутых воздействию улипристала ацетата до операции, в сравнении с пациентками, получавшими лечение аГнРГ, а также без предоперационного гормонального лечения. Апоптоз может поэтому является важным, хотя и явно не единственным механизмом угнетающего действия СМРП на узлы миомы. Может существовать другой фактор, например, уменьшение тока по маточной артерии. Тем не менее результаты исследования не следует распространять на все препараты, которые изменяют рецепторы прогестерона, потому что группа СМРП является гетерогенной [17].

Исследование корейского автора, в котором сравнивали окклюзионные методы при лечении миомы матки, было направлено на выявление апоптоза. Были изучены узлы миомы, удаленные после 6 мес окклюзионного лечения, и получены следующие результаты: в то время как типичной находкой в узлах миомы с острой ишемией, вызванной эмболизацией маточной артерии был некроз, в случаях после применения лапароскопической окклюзии маточной артерии это был апоптоз [17]. У 8 пациенток также исследовали узлы миомы, удаленные после лапароскопической окклюзии маточной артерии, которую проводили в течение 1 года и которая оказала незначительное действие на уменьшение объема узлов и симптомов. По результатам наблюдений не выявлено значительной частоты возникновения апоптоза у этих 8 пациенток, средний АИ (апоптотический индекс) составлял 19,3 и поэтому был ниже, чем у женщин, получавших лечение аГнРГ.

Наше исследование проводилось на базе кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ.

Цель исследования — оптимизация тактики ведения пациенток с миомой матки с использованием в качестве предоперационной подготовки СМРП. Задачи: провести полное клинико-лабораторное обследование женщин позднего репродуктивного периода с миомой матки; изучить влияние СМРП на клинические проявления миомы матки; провести комплексное лечение женщин позднего репродуктивного периода с миомой матки, включая хирургический и консервативные этапы; оценить качество жизни пациенток с миомой матки при использовании различных программ консервативной терапии; сравнить эффективность и безопасность различных схем предоперационной подготовки женщин позднего репродуктивного периода с миомой матки. Исследование базировалось на обследовании 70 женщин с симптомами миомы матки (маточные кровотечения, постгеморрагическая анемия, наличие сим-

птомов давления в малом тазу), находящихся в позднем репродуктивном периоде. 30 пациенток получали 12-недельное лечение СМРП, 30 женщин — аГнРГ. Группу сравнения составили 10 пациенток без гормонального лечения до операции. Впоследствии всем женщинам была проведена миомэктомия или гистерэктомия по поводу миомы матки, сопровождающейся симптомами.

#### Клинический случай

Пациентка К., 43 года, поступила в клинику по каналу «скорой помощи» с жалобами на обильные кровяные выделения из половых путей. Из анамнеза: менструации обильные последние 6 лет, Р-1 А-0. Лапароскопия, цистэктомия слева по поводу зрелой тератомы в 2011 г., ВМК (Мирена) с 2011 г. в связи с интрамуральным расположением двух узлов миомы (4 и 2 см) и аденомиозом. Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки в марте 2013. Гистология — секреторный эндометрий. Жалобы: обильные болезненные менструации в течение 6 лет со снижением уровня Hb до 90 г/л. Размер матки по УЗИ: 70×87×75 мм, из задней стенки

узел общим размером 44×41×42 мм, из передней стенки — узел 20 мм. Начало приема улипристала ацетата в дозе 5 мг ежедневно с 25.04.13, кровотечение остановлено на 3-й день. 15.05.13 поступила вновь с болевым синдромом и скудными кровяными выделениями из половых путей. По данным УЗИ — интерстициально-субмукозный узел (тип 2) — заподозрена миграция узла в сторону полости матки. Учитывая завершённый репродуктивный план пациентки в возрасте 43 лет, с минимально инвазивной целью, несмотря на размер узла (40 мм), запланирована и проведена гистерорезекция интерстициально-субмукозного узла тип 2. В два этапа произведена резекция узла полностью. Заключение: в течение 20 дней приема препарата произошла миграция узла.

Данные о результатах лечения после обработки планируются к публикации.

На данном этапе можно заключить, что применение препарата улипристала ацетата ожидается быть перспективным для безопасной подготовки к операции, лечения анемии, без гипоэстрогенных состояний, улучшая качество жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas 2012.
2. Cardozo E.R., Clarc A.D., Banks N.K., Henne M.B., Stegmann B.J., Segars J.H. Treestimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 3: 211—219.
3. Sinclair D.C., Mastroyannis A., Taylor H.S. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3. *Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96: 412—421.
4. Buffet N.C., Meduri G., Bouchard P., Spitz I.M. *Human Reprod* 2005; 11: 3: 293—307.
5. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. May 2012.
6. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery (PEARL I). *N Engl J Med* 2012; 366: 5: 409—420.
7. McCarthy-Keith D.M., Armstrong A.Y. Innovations in uterine fibroid therapy. *Therapy* 2011; 8: 2: 189—200.
8. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma — an update. *Int Jf Women's Health* 2011; 3: 231—241.
9. Carpenter T.T., Walker W.J. Pregnancy following uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: a series of 26 completed pregnancies. *BJOG* 2005; 112: 321—325.
10. Davies A., Hart R., Magos A.L. The excision of uterine fibroids by vaginal myomectomy: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 71: 961—964.
11. Clinical Guideline 44. Heavy menstrual bleeding. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health <http://www.nice.org.uk>.
12. British National Formulary 63rd edition. March 2012. Ryan, RSM, editor. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. <http://www.bnf.org/bnf/>
13. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II). *N Engl J Med* 2012; 366: 5: 421—432.
14. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Supplementary appendix: Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. (PEARL I). *N Engl J Med* 2012; 366: 5. <http://www.nejm.org/>
15. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al. Supplementary appendix: Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II). *N Engl J Med* 2012; 366: 5. <http://www.nejm.org/>
16. Department of Health, Welsh Government. National Health Service England and Wales. Drug Tariff April 2012. TSO, London., 2012. [http://www.ppa.org.uk/edt/April\\_2012/mindex.htm](http://www.ppa.org.uk/edt/April_2012/mindex.htm)
17. Published in final edited form as. *Contraception* 2010; 81: 4: 336—342. doi:10.1016/j.contraception.2009.11.004.
18. Horak P., Mara M., Dundr P., Kubinova K., Kuzel D., Hudecek R., Chmel R. Effect of a Selective Progesterone Receptor Modulator on Induction of Apoptosis in Uterine Fibroids In Vivo. *Intern J Endocrinol* 2012; Article ID 436174: 6.
19. Stewart E.A. *N Engl J Med* 2012; 366: 5: 471—473.
20. Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87: 4: 725—736.
21. <http://www.fda.gov>
22. Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard Ph., Spitz I.S. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human Reprod Update* 2005; 11: 3: 293—307.
23. Monga A.K. et al. *Br J Urol* 1996; 77: 606—607.
24. Sienera P., Arisio R., Decko A., Farina C., Grana F. Laparoscopic myomectomy: indications, surgical technique and complications. *Human Reprod* 1997; 12: 1927—1930.
25. Spies J.B., Cooper J.M., Worthington-Kirsch R. et al. Outcome of uterine embolization and hysterectomy for leiomyomas: results of a multi-centre study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 22—31.
26. Hindley J., Gedroyc W.M.W., Regan L. et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 1713—1719.
27. Summary of product characteristics. Esmya 5mg tablets. [www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk).
28. NICE Heavy menstrual bleeding. Clin Guideline 2007; 44. [www.nice.org.uk/CG044fullguide-line](http://www.nice.org.uk/CG044fullguide-line).