

Ulipristal – a selective progesterone receptor modulator

Max A.

Ulipristal acetate is a selective progesterone receptor modulator (SPRM). It is used in humans for so called emergency contraception in the oral dose of 30 mg. Administered before LH peak, ulipristal delays, postpones or completely blocks the ovulation. However, used after ovulation it may display antagonistic activity. It inhibits endometrial remodeling, what handicaps embryonic implantation to the uterine lining. This kind of activity allows to include the ulipristal to contragestive or early abortifacient substances. The drug in the dose of 5 mg is used in humans for the conservative therapy of uterine fibroids. It may be a potential progesterone receptor regulator also in animals. This article aims at the presentation of possible use of ulipristal acetate in veterinary medicine.

Keywords: progesterone receptor modulator, ulipristal, veterinary medicine.

Ulipristal, w jego aktywnej formie (octan uliprystalu), określane też symbolami CDB-2914, VA2914, HRP-2000 lub RTI-3021-012, stał się powszechnie znany przede wszystkim jako substancja czynna pigułki antykoncepcyjnej Ellaone (30 mg octanu uliprystalu), zwanej popularnie „dzień po”. Jest on syntetyczną pochodną

Ulipristal – wybiórczy modulator receptora progesteronowego

Andrzej Max

19-norprogesteronu. Celem artykułu jest przybliżenie jego działania, poznanego między innymi dzięki badaniom na modelach zwierzęcych.

Hormony biorą udział w regulacji podstawowych czynności organizmu, w tym sterujących rozrodem. Ich stężenia zmieniają się w zależności od aktualnego statusu fizjologicznego i wzajemnego oddziaływania w drodze sprzężeń zwrotnych. Są one wydzielane przez gruczoły dokrewne, a także przez różne tkanki spoza gruczołów dokrewnych, jako tzw. hormony tkankowe (np. prostaglandyny, leptyna, grelina, motylina). Hormony przejawiają swoją funkcję w narządach docelowych wrażliwych na ich działanie dzięki obecności swoistych receptorów, z którymi hormon się łączy i aktywuje odpowiednie reakcje biochemiczne, prowadzące do konkretnych efektów fizjologicznych. Aby zatem hormon działał w organizmie, jest niezbędne nie tylko jego odpowiednie stężenie we krwi, płynach ustrojowych i tkankach, ale także konieczna pula właściwych receptorów. Zawartość receptorów w poszczególnych tkankach i narządach nie jest stała, lecz ulega zmianom,

podobnie jak zmianom podlega ilość wydzielanych hormonów. Do pomiaru zawartości/aktywności receptorów używane są różne wskaźniki, zależne od metody badania i jego celu, takie jak np. liczba receptorów, ich stężenie, gęstość, rozmieszczenie, ekspresja.

Progesteron jest steroidowym hormonem płciowym wydzielanym głównie przez jajniki (ciałko żółte), ale także przez inne narządy, jak łożysko, nadnercza, jądra oraz twory patologiczne, zwłaszcza torbiele luteinowe i niektóre nowotwory. Fizjologicznie progesteron bierze udział w regulacji przebiegu cyklu jajnikowego i jest niezbędny dla rozwoju ciąży i embriogenezy. W szczególności stymuluje wydzielniczość gruczołów błony śluzowej macicy, powoduje zamknięcie kanału szyjki macicy, czyni macicę niewrażliwą na czynniki kurczące (blok progesteronowy), wykazuje pewne działanie immunosupresyjne, a także stymuluje rozwój gruczołów sutkowych. Podobnie do naturalnego progesteronu działają jego syntetyczne analogi o działaniu agonistycznym zwane progestagenami lub progestynami (1). Hormon naturalny lub syntetyczny związek

Gaszą stan zapalny w mgnieniu oka!

Ketink ▶

Animeloxan ▶

O godzinę karencji na mleko



Ketink 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, koni i świń ketoprofen w iniekcji

- ▶ sprawdzona substancja czynna – ketoprofen
- ▶ łagodzi ból, zwalcza zapalenie, a także gorączkę
- ▶ u koni stosowany do pooperacyjnego leczenia bólu i obrzęku
- ▶ opakowanie 100 ml
- ▶ atrakcyjna cena

Animeloxan 20 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń i koni meloksykam w iniekcji

- ▶ sprawdzona substancja czynna – meloksykam
- ▶ skutecznie łagodzi ból i zwalcza zapalenie
- ▶ działa antyendotoksycznie
- ▶ skuteczny w pojedynczej iniekcji
- ▶ opakowanie 50 i 100 ml
- ▶ atrakcyjne ceny

Animeloxan, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń i koni. Meloksykam. Zawartość substancji czynnej i innych substancji: 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera: Substancja czynna: Meloksykam 20 mg, **wskazania lecznicze:** **Bydło:** Do stosowania w ostrych stanach zapalnych układu oddechowego, w połączeniu z odpowiednim leczeniem antybiotykowym, w celu zmniejszenia objawów klinicznych u bydła. Zmniejszenie objawów klinicznych biegunki w połączeniu z odpowiednią doustną terapią nawadniającą u cieląt w wieku powyżej jednego tygodnia życia i u młodego bydła przed okresem laktacji. Leczenie wspomagające w ostrym stanie zapalnym wymienia w połączeniu z terapią antybiotykową. **Świnie:** Zmniejszenie objawów kulawizny i zapalenia w przebiegu niezakaźnych schorzeń układu ruchu. Leczenie wspomagające posocznicy i toksemii poporodowej (zespół mastitis-metritis-agalactia) w połączeniu z odpowiednią terapią antybiotykową. **Konie:** Ograniczenie reakcji zapalnej i bólu podczas ostrych i przewlekłych schorzeń układu kostno-mięśniowego. Ograniczenie bólu związanego z kolką pochodzącą z układu pokarmowego. **Przeciwwskazania:** Nie stosować u koni w wieku poniżej 6 tygodni. Nie stosować u zwierząt z upośledzoną funkcją wątroby, serca lub nerek, u zwierząt ze schorzeniami krwotocznymi lub w przypadku występowania zmian wrzodowych w przewodzie pokarmowym. Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. W leczeniu biegunki u bydła nie stosować w wieku poniżej jednego tygodnia życia. **Działania niepożądane:** U bydła po pojedynczym podaniu podskórnym może wystąpić przejściowy, niewywołujący bólu obrzęk, który może utrzymywać się przez okres do 23 dni. Podanie dożylnie jest dobrze tolerowane. U świń dobrze są tolerowane dwa następujące po sobie podania domięśniowe z występującym po nich miejscowym podrażnieniem, które może utrzymywać się przez okres do 9 dni. U koni może wystąpić przejściowy obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zanikający samoistnie. W bardzo rzadkich przypadkach może dojść do reakcji anafilaktycznych, które należy leczyć objawowo. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, należy przerwać leczenie i zasięgnąć porady lekarza weterynarii. **Docelowe gatunki zwierząt:** Bydło, świnia, koń. **Dawkowanie dla każdego gatunku, droga i sposób podania:** **Bydło:** Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne lub dożylnie w dawce 0,5 mg meloksykamu/kg masy ciała (tj. 2,5 ml/100 kg masy ciała) w połączeniu z odpowiednią terapią antybiotykową lub leczeniem nawadniającym, gdy jest to właściwe. **Świnie:** Pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe w dawce 0,4 mg meloksykamu/kg masy ciała (tj. 2,0 ml/100 kg masy ciała) w połączeniu z odpowiednią terapią antybiotykową, gdy jest to właściwe. Jeśli zachodzi konieczność, meloksykam można podać powtórnie po upływie 24 godzin. **Konie:** Pojedyncze wstrzyknięcie dożylnie w dawce 0,6 mg meloksykamu/kg masy ciała (tj. 3,0 ml/100 kg masy ciała). **Okresy karencji:** **Bydło:** tkanki jadalne 15 dni, mleko 5 dni, **Świnie:** tkanki jadalne 8 dni, **Konie:** tkanki jadalne 5 dni. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Patrz ulotka dołączona do opakowania leku. **Opakowania:** Butelki o pojemności 50 ml i 100 ml. **Podmiot odpowiedzialny:** aniMedica GmbH, Im Suedfeld 9, 48308 Senden-Boesensell, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** aniMedica Polska Sp. z o.o., ul. Chwaszczyńska 198 a, 81-571 Gdynia. **Numer pozwolenia:** 2236/12. Wyłączenie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

Szczegółowe informacje o produktach wewnątrz numeru.

aniMedica

skuteczne leczenie

aniMedica Polska Sp. z o.o.
ul. Chwaszczyńska 198 a
81-571 Gdynia,
tel.: 58/572 24 38, fax: 58/572 24 39
www.animedica.pl

chemiczny po przejściu przez błonę komórkową wiąże się ze swoistymi receptorami wewnątrzkomórkowymi występującymi w dwóch izoformach PR-A i PR-B (2). Te receptory progesteronu są obecne w różnych narządach, takich jak macica, gruczoł sutkowy, przysadka, ośrodkowy układ nerwowy, jajnik, jądro, łożysko. Gestageny zmniejszają częstotliwość pulsacyjnego uwalniania GnRH z podwzgórza i co za tym idzie: hamują wydzielanie przez przysadkę gonadotropin FSH i LH. Powoduje to wstrzymanie dojrzewania pęcherzyków jajnikowych i owulacji. U suk i kotek największą skuteczność w hamowaniu czynności jajników uzyskuje się, rozpoczynając stosowanie progestagenów w okresie *anoestrus*. Do agonistów progesteronu najczęściej stosowanych w celach antykoncepcyjnych u małych zwierząt należą medroksyprogesteron, proligeston i megestrol (1).

Jak wspomniano, syntetyczne związki chemiczne wiążące się ze swoistymi receptorami dla hormonu mogą wykazywać działanie stymulujące te receptory, podobnie jak naturalny hormon i w tym zakresie są agonistami, czyli wywołują taki sam efekt końcowy. Substancje wiążące się z receptorem, ale powodujące jego stymulację o mniejszym nasileniu nazywane są częściowymi agonistami (partial agonists). Jeszcze innym rodzajem są związki określane mianem odwrotnych agonistów. Po związaniu się z receptorem powodują skutek odwrotny. Przykładem może tu być znana i stosowana także w weterynarii hydroksyzyna, która działa antyhistaminowo jako odwrotny agonista receptora H1. Z kolei związki chemiczne zwane antagonistami hormonu wiążą się ze swoistym receptorem, blokując go i powodują, że staje się on niedostępny zarówno dla agonistów, jak i odwrotnych agonistów. W wyniku antagonistycznego działania jakiejś substancji, naturalny hormon nie może wywołać swojego biologicznego efektu, pomimo że jego stężenie we krwi jest wysokie. Istnieją wreszcie i takie preparaty, które po związaniu z receptorem zachowują się w sposób zróżnicowany – stymulujący lub blokujący (agonistycznie lub antagonistycznie), w zależności od uwarunkowań biologicznych, a efekt jest swoisty tkankowo. Takie związki chemiczne noszą nazwę modulatorów. W szczególności znane są modulatory steroidowych hormonów płciowych. Na przykład selektywnym modulatorem receptora androgenowego jest ostaryna, będąca niesteroidowym związkiem chemicznym, o zakazaniu w sporcie działaniu dopingowym; jednocześnie stosowana jest jako lek przy dysfunkcjach mięśniowych, w tym związanych z chorobą nowotworową (3). Modulatorem

receptora estrogenowego jest tamoksyfen, który przed 20 laty próbowano wykorzystać w leczeniu nowotworów sutka u psów, jednak z uwagi na skutki uboczne odstąpiono od jego wykorzystania w tym zakresie (4).

Uliprystal cechuje się wysokim powinowactwem do receptora progesteronowego i receptora glikokortykoidowego oraz niewielkim lub nieistotnym powinowactwem do receptorów: androgenowego, estrogenowego i mineralokortykoidowego. Wykorzystuje się głównie jego zdolność do wiązania się z receptorem progesteronowym jako modulatora. W szczególności przypisuje mu się aktywność agonistyczną wobec izoformy PR-A i częściowo agonistyczną lub antagonistyczną wobec izoformy PR-B. Farmakologiczna forma preparatu, jaką jest octan uliprystalu, jest dobrze przyswajalna po podaniu doustnym i osiąga maksymalne stężenie we krwi po 1, 1–2 i 4 godzinach odpowiednio u szczurów, psów i małp. Okres półtrwania w osoczu krwi obwodowej po podaniu doustnym wynosi 6 godzin u szczurów, 87 godzin u małp i 32 godziny u ludzi (5).

Działanie agonistyczne uliprystalu

Uliprystal zastosowany przed owulacją powoduje jej wstrzymanie, opóźnienie lub całkowite zablokowanie (czasem nawet podany już po rozpoczęciu przedowulacyjnego wylewu LH) i w ten sposób zapobiega powstaniu ciąży (5). Mechanizm jego działania wyjaśniono w badaniu przeprowadzonym u myszy. Do indukcji owulacji użyto ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Podanie uliprystalu w czasie 6 godzin po iniekcji hCG wstrzymywało owulację przez zablokowanie wewnątrzjajnikowej ścieżki sygnalizacyjnej zależnej od receptora progesteronu. Natomiast po uruchomieniu tej ścieżki (8 godzin po iniekcji hCG) uliprystal nie był w stanie hamować owulacji (6).

Działanie antagonistyczne uliprystalu

Zablokowanie receptorów dla progesteronu przez uliprystal nie pozwala na działanie tego naturalnego hormonu wydzielanego przez ciało żółte formujące się po owulacji. Nie zachodzą zatem fizjologiczne przemiany warunkowane progesteronem, między innymi przebudowa *endometrium* niezbędna dla implantacji zarodka (7, 8). Jeżeli zatem doszło już do zapłodnienia, to zarodek, nie mając szans na zagnieżdżenie w błonie śluzowej macicy, ginie. Próbowano podważyć tę opinię na podstawie badań porównujących odsetek ciąży po poowulacyjnym zastosowaniu

uliprystalu w odniesieniu do tzw. oczekiwanego odsetka ciąży u kobiet niestosujących tego środka, przy czym nie wykazano różnic statystycznych między grupami (9). Inni, uznając wpływ uliprystalu na *endometrium*, uważają, że nie jest to jednoznaczne z upośledzeniem procesu implantacji (10). Nie jest jednak w tym wypadku istotne, czy uliprystal działa bezpośrednio uszkadzająco na komórki zarodkowe, czy nie, bowiem skutkiem jego działania tak czy inaczej jest ryzyko śmierci zarodka. W tym obszarze działania uliprystal przypomina antygestageny, takie jak mifepriston (RU-486) lub aglepriston – stosowany do przerywania ciąży u małych zwierząt (11).

W piśmiennictwie, zwłaszcza popularnym, dotyczącym tej grupy środków antykoncepcyjnych można czasem spotkać opinię, że preparaty tego typu nie prowadzą do poronienia, gdyż za poronienie uważa się utratę zarodka dopiero po jego implantacji. Jest to jednak tylko kwestia terminologiczna wynikająca z przyjęcia pewnej konwencji i odnośnej nomenklatury. Nie zmienia to wszakże faktu, że uliprystal zastosowany wkrótce po zapłodnieniu jest środkiem wczesnoporonnym (12). W języku polskim wszystkie rodzaje preparatów i metod przeciwdziałających prokreacji przyjęto nazywać antykoncepcyjnymi, niezależnie od ich działania. Bardziej precyzyjne rozróżnienie występuje w innych językach, w tym angielskim, w którym rozróżnia się środki antykoncepcyjne, czyli przeciwdziałające zapłodnieniu – *contraceptive* oraz powodujące utratę istniejącej ciąży – *contragestive*. Właśnie uliprystal jest takim preparatem, który w zależności od terminu zastosowania może działać jako antykoncepcyjny lub przeciwciażowy. Sprawdzone poronne działanie uliprystalu u makaków długogoniastych (*Macaca fascicularis*), podając im preparat w 23–26 dniu ciąży w dawce 0,5 mg/kg m.c. domięśniowo bądź w dawkach 5 mg/kg m.c. lub 0,5 mg/kg m.c. doustnie. Do poronienia doszło odpowiednio w 4/5, 2/5 i 0/5 przypadkach (13). Poronne działanie uliprystalu wykazano również u świnek morskich, a także szczurów i królików (5, 14, 15). Królicom podawano doustnie uliprystal w dniach 4–6 po pokryciu i stwierdzono całkowity brak ciąży przy dawce 64 mg i częściowy przy dawce 32 mg (16). U szczurów pojedyncza dawka doustna 2 mg/zwierzę nie wykazała wpływu na ciążę, gdy została podana w dniach 0–3 po pokryciu, natomiast zastosowana w dniach 4–5 wykazała wyraźny wpływ przeciwciażowy (17). Po zastosowaniu uliprystalu u kobiet zdarzają się utrzymywane ciąży, w tym donoszone, jednak spośród 232 ciąż, do których rozwoju doszło pomimo zażycia preparatu,

34 zakończyły się samoistnym poronieniem (18). Wnioskuje się stąd, że na poziomie populacyjnym zastosowanie uliprystalu w rekomendowanej dawce nie zwiększa ryzyka poronienia po użyciu preparatu podczas już istniejącej ciąży lub przy jego nieskutecznym działaniu antykoncepcyjnym (19). Nie wyklucza to jednak poronnego działania preparatu w indywidualnych przypadkach, a ponadto cytowani autorzy bazują na obserwacjach klinicznych, czyli potwierdzonych ciążach, nie uwzględniając wczesnych strat wywołanych na przykład zaburzeniami implantacji. Jak wiadomo, znaczna część obumieralności zarodkowej zachodzi właśnie w czasie wczesnego rozwoju embrionalnego, z uwzględnieniem okresów krytycznych, jakimi są: przekształcenie się moruli w blastocystę i przejście z jajowodu do macicy, czas potencjalnej luteolizy oraz implantacja (20).

Badania w kierunku działania toksycznego i onkogennego uliprystalu

U gryzoni badano toksyczność i karcynogenność uliprystalu w różnych dawkach dziennych, znacznie przekraczających stosowane u ludzi. Nie stwierdzono takich efektów ubocznych w teście trwającym 26 tygodni u myszy lub 104 tygodnie u szczurów (21). Podobnie, nie wykazano tych negatywnych skutków podczas 39-tygodniowego stosowania u małp makaków (22). Po podaniu bardzo wysokiej jednorazowej doustnej dawki octanu uliprystalu, a mianowicie 1250 mg/kg m.c., ustalono, że LD-50 u szczurów była poniżej, u królików zaś powyżej zastosowanej. Wśród objawów ubocznych wymienia się głównie wzrost ciśnienia tętniczego (skurczowego, rozkurczowego i średniego), co zaobserwowano u psów po zastosowaniu dawek 25 oraz 125 mg/kg m.c. (5).

Istnieją informacje o embriotoksycznym działaniu uliprystalu u gryzoni (5). U ludzi natomiast brak jest w tym względzie rzetelnych danych.

Stosowanie uliprystalu w leczeniu mięśniaków macicy

Mięśniaki macicy są jedną z najczęstszych chorób ginekologicznych kobiet w wieku reprodukcyjnym. Często nie dają objawów klinicznych. W innych przypadkach pojawiają się krwawienia z macicy, bóle i uczucie napięcia w jamie brzusznej, a czasem zaburzenia rozrodu. Podstawą leczenia mięśniaków jest postępowanie chirurgiczne, skojarzone z farmakologicznym przy użyciu dwuskładnikowych leków antykoncepcyjnych, analogów GnRH,

progestagenów lub antyprogestagenów. We wroście mięśniaków macicy obok estrogenów istotną rolę odgrywa progesteron. Zaczęto zatem stosować w leczeniu farmakologicznym, zwykle poprzedzającym operacyjne, octan uliprystalu. Wykazano jego działanie wobec komórek mięśniaka: antyproliferacyjne, proapoptotyczne i obniżające przeżywalność. Klinicznie prowadzi to do zmniejszenia wielkości guzów, znacznej redukcji krwawienia i bólu oraz regulacji cyklu menstruacyjnego (23). Opracowano specjalną do tego celu doustną postać leku zawierającą 5 mg octanu uliprystalu, zarejestrowaną w krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce. Aktualnie jest to szeroko stosowana terapia u ludzi (23, 24, 25, 26).

Leczenie tą metodą mięśniaków macicy powoduje niekiedy osobliwe zjawiska. Między innymi opisano migrację mięśniaków – przemieszczanie się wewnątrz macicy, co przypisano zmniejszeniu ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego i zmniejszonej zawartości kolagenu w macierzy zewnątrzkomórkowej (27). Opisano także ciekawy przypadek samoistnego wydalania podśluzówkowego mięśniaka macicy w wyniku leczenia uliprystalem (28).

Podsumowanie

Uliprystal w jego aktywnej formie octanu wykazuje działanie modulujące aktywność receptora progesteronowego, co teoretycznie daje większe możliwości niż użycie typowych agonistów bądź antagonistów. Po rozpoznaniu jego działania u ludzi i gryzoni mógłby on znaleźć zastosowanie także u zwierząt towarzyszących i hodowlanych, zarówno w antykoncepcji, jak też w leczeniu chorób zależnych bezpośrednio lub pośrednio od progesteronu, jak na przykład fibroadenomatoza kotów, a także w biotechnice rozrodu. Wymagałoby to jednak podjęcia eksperymentalnych badań klinicznych ukierunkowanych gatunkowo, z ustaleniem terminów i czasu stosowania, dawek, skuteczności i efektów ubocznych.

Piśmiennictwo

1. Jurka P, Max A.: Mechanizm działania oraz zastosowanie kliniczne gestagenów w rozrodzie psów i kotów. *Med. Weter.* 2006, 62, 130–134.
2. Conneely M.O., Mulac-Jericevic B., Lydon P.J.: Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. *Steroids* 2003, 68, 771–778.
3. Zilbermint M.F., Dobs A.S.: Nonsteroidal selective androgen receptor modulator Ostarine in cancer cachexia. *Future Oncol.* 2009, 5, 1211–1220.
4. Morris J.S., Dobson J.M., Bostock D.E.: Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. *Vet. Rec.* 1993, 133, 539–542.
5. European Medicines Agency: CHMP assessment report for Ellaone. EMEA/261787/2009.

Automat biochemiczny MINDRAY BS-120



Automat hematologiczny 3-diff MINDRAY BC-2800vet



Najnowszy automat hematologiczny 5-diff MINDRAY BC-5000vet



(cytometria przepływowa + laser)

STAMAR®

Autoryzowany
i wyłączny dystrybutor sprzętów
firmy **mindray**
do laboratorium weterynaryjnego

Tel.: 601 845 055 (Marek)
726 300 777 (Dominika)

6. Nallasamy S., Kim J., Sitruk-Ware R., Bagchi M., Bagchi I.: Ulipristal blocks ovulation by inhibiting progesterone receptor-dependent pathways intrinsic to the ovary. *Reprod. Sci.* 2013, **20**, 371–381.
7. Jadav S.P., Parmar D.M.: Ulipristal acetate, a progesterone receptor modulator for emergency contraception. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2012, **3**, 109–111.
8. Stratton P., Levens E.D., Hartog B., Piquion J., Wei Q., Merino M., Nieman L.K.: Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil. Steril.* 2010, **93**, 2035–2041.
9. Li H.W., Lo S.S., Ng E.H., Ho P.C.: Efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception and its effect on the subsequent bleeding pattern when administered before or after ovulation. *Hum. Reprod.* 2016, **31**, 1200–1207.
10. Trussell J., Raymond E.G., Cleland K.: Emergency Contraception: A last chance to prevent unintended pregnancy. <http://ec.princeton.edu/questions/ec-review.pdf>
11. Max A., Jurka P.: Zastosowanie antygestagenu aglepriston (Alizine, Virbac) do wywołania poronienia u suk. *Życie Wet.* 2006, **81**, 196–197.
12. Miech R.P.: Immunopharmacology of ulipristal as an emergency contraceptive. *Int. J. Women's Health* 2011, **3**, 391–397.
13. Tarantal A.F., Hendrickx A.G., Matlin S.A., Lasley B.L., Gu Q.Q., Thomas C.A., Vince P.M., Van Look P.F.: Effects of two antiprogestins on early pregnancy in the long-tailed macaque (*Macaca fascicularis*). *Contraception* 1996, **54**, 107–115.
14. Drugs.com <https://www.drugs.com/pro/ella.html>
15. Poyser N.L., Forcelledo M.L.: A comparison of the pregnancy-terminating potencies of three anti-progestins in guinea-pigs, and the effects of sulprostone. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1994, **50**, 245–247.
16. Hild S.A., Reel J.R., Hoffman L.H., Blye R.P.: CDB-2914: anti-progestational/anti-glucocorticoid profile and post-coital anti-fertility activity in rats and rabbits. *Hum. Reprod.* 2000, **15**, 822–829.
17. Reel J.R., Hild-Petito S., Blye R.P.: Antioviulatory and post-coital antifertility activity of the antiprogesterin CDB-2914 when administered as single, multiple, or continuous doses to rats. *Contraception* 1998, **58**, 129–136.
18. Levy D.P., Jager M., Kapp N., Abitbol J.L.: Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception* 2014, **89**, 431–433.
19. Cleland K., Raymond E.G., Westley E., Trussell J.: Emergency contraception review: evidence-based recommendations for clinicians. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2014, **57**, 741–750.
20. Max A.: Straty zarodkowe u zwierząt. *Życie Wet.* 77, 2002, 394–397.
21. Pohl O., Harvey P.W., McKeag S., Boley S.E., Gotteland J.P.: Carcinogenicity and chronic rodent toxicity of the selective progesterone receptor modulator ulipristal acetate. *Curr. Drug Saf.* 2013, **8**, 77–97.
22. Pohl O., Williams A.R., Bergeron C., Gotteland J.P.: A 39-week oral toxicity study of ulipristal acetate in cynomolgus monkeys. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2013, **66**, 6–12.
23. Szamatowicz M., Kotarski J.: Selektywny modulator receptora progesteronowego (octan ulipristalu) nowa opcja farmakologicznego leczenia mięśniaków macicy u kobiet. *Ginekol. Pol.* 2013, **84**, 219–222.
24. Ferrero S., Racca A., Tafi E., Alessandri F., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U.: Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: A retrospective Comparative study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016, **23**, 390–395.
25. Korman R.P., Brązert M., Pawelczyk M.A.: Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego w leczeniu mięśniaków macicy oraz ich przyszłość w ginekologii. *Ginekol. Pol.* 2013, **84**, 794–800.
26. Talaulikar V.S., Manyonda I.: Ulipristal acetate for use in moderate to severe symptoms of uterine fibroids. *Womens Health (Lond)*. 2014, **10**, 565–570.
27. Willame A., Marci R., Petignat P., Dubuisson J.: Myoma migration: an unexpected "effect" with Ulipristal acetate treatment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016, **20**, 1439–1444.
28. Chantaine F., Poismans G., Nwachuku J., Bestel E., Nisolle M.: Expulsion of a uterine myoma in a patient treated with ulipristal acetate. *Clin. Case Rep.* 2015, **3**, 240–242.