

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ,
Л.Л. БОСТАНДЖЯН,

Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. академика
В.И. Кулакова, Москва

Мирена® – контрацепция и гормональная терапия

Внутриматочная контрацепция (ВМК) имеет давнюю историю, на протяжении которой шел непрерывный процесс совершенствования внутриматочных спиралей, необходимый для повышения их эффективности, приемлемости, снижения числа побочных реакций и осложнений.

Применение ВМС началось еще в древнем мире. Введение петли в полость матки впервые было применено в начале XX века – это были петли из кетгута. Затем появились кольца из серебряной, золотой и шелковой струны. Считалось, что таким способом удастся предупредить беременность за счет нарушения процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки и неблагоприятного воздействия на сперму молекул различных металлов.

В 1934 г. было предложено так называемое кольцо Отта (из серебра или золота). Позднее, Халистон рекомендовал применение кольца из нержавеющей стали, введение которого в полость матки прерывало уже наступившую беременность.

Внутриматочные контрацептивы в виде спиралей различной формы получили широкое распространение в конце 50-х – начале 60-х годов XX века. Их усовершенствованные модели появились в 60-70-х годах, они были сделаны из пластика (полиэтилена) и покрыты сульфатом бария для возможности обнаружения при рентгенологическом исследовании. Модификации ВМК (уменьшение размеров, изменение

формы, добавление меди) повысили их приемлемость.

Вторым поколением ВМК стали медьсодержащие внутриматочные средства, изобретенные в 1969 г. докторами J. Zipper и H. Tatum.

При экспериментальном исследовании J. Zipper обнаружил, что введение короткого кусочка медной проволоки в один из рогов матки крольчихи резко снижает процесс имплантации. H. Tatum описал побочные эффекты и осложнения от инертных пластмассовых контрацептивов и пришел к выводу, что для снижения частоты побочных эффектов надо уменьшить размеры и изменить форму ВМК. Так как полость матки имеет Т-образную форму, он предложил Т-образную форму ВМК. Частота кровотечений, болей, экспульсий снизилась, однако эффективность уменьшилась. Тогда было решено ввести медь в пластмассовые Т-образные средства. Вертикальный стержень обмотали медной проволокой и путем эксперимента определили оптимальную дозу (величину площади медной поверхности), которая составила 200 мм, этот ВМК назвали Т Cu-200. Позднее были разработаны Т Cu-200 А, Т Cu-200 В, Т Cu-200 С. Буквы А, В, С означали, что в состав контрацептива входит добавочное количество лекарственного вещества. Т Cu-200 Ag – это внутриматочный контрацептив, в который введен серебряный стержень с целью замедления коррозии меди и увеличения длительности использования.

Медьсодержащие спирали не решили проблему меноррагий, яв-

ляющихся одной из самых частых причин удаления ВМК.

Очередным этапом в разработке ВМК было создание гормоновысвобождающих внутриматочных систем (III поколение).

В 1960 г. доктор A. Scommenga из Чикаго изучил влияние прогестерона на матку и показал, что он вызывает атрофию эндометрия, снижает менструальную кровопотерю и препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Для создания внутриматочного средства, высвобождающего гестаген, он ввел в Т-образный ВМК резервуар, содержащий 38 мг смеси прогестерона и сульфата бария, разместив его на вертикальном стержне. Так появилась внутриматочная система Прогестасерт, из которой ежедневно выделялось 65 мкг прогестерона. Появились исследования, в которых изучалась морфология эндометрия, эффективность и побочные эффекты Прогестасерта. Несмотря на повышенную частоту межменструальных кровянистых выделений, это контрацептивное средство обеспечивало значительное снижение потери крови во время менструации. Однако широкого распространения Прогестасерт не имел, т.к. срок его годности был очень короткий (1-1,5 года). В результате длительных поисков доктор T. Luukkainen из Финляндии создал левоноргестрел-содержащую внутриматочную релизинг-систему (ЛНГ-ВМС) Мирена®, сочетающую в себе свойства гормональной и внутриматочной контрацепции. Впервые результаты 5-летнего изучения

эффективности и приемлемости ЛНГ-ВМС были опубликованы в 1986 г. Т. Luukkainen и соавт. ЛНГ был выбран как компонент внутриматочной системы в связи с тем, что он является одним из наиболее сильнодействующих прогестинов.

Левоноргестрел-синтетический гестаген из группы 19-норстероидов, прочно и избирательно связывается с рецепторами прогестерона и является в 100% биологически активным. Левоноргестрел является самым активным из известных гестагенов, обладает сильным антиэстрогенным и антигонадотропным эффектами и слабыми андрогенными свойствами.

ЛНГ уже более 20 лет используется в составе оральных контрацептивов (ОК), показана его хорошая приемлемость и безопасность. ЛНГ оказывает выраженное влияние на эндометрий и метаболизируется в нем не так быстро, как прогестерон.

ЛНГ-ВМС представляет собой пластиковое Т-образное внутриматочное средство с резервуаром, содержащим 52 мг ЛНГ, который расположен вокруг вертикального плеча в виде муфты длиной 19 мм. Резервуар покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует скорость выделения ЛНГ до 20 мкг в сутки. Общий размер ВМС – 32 мм.

Техника введения ЛНГ-ВМС отличается от таковой при введении обычных ВМК в связи с большим диаметром устройства, обусловленного наличием резервуара с гормональным препаратом. Поэтому иногда требуются расширение цервикального канала и местная анестезия. ЛНГ-ВМС можно вводить в любое время менструального цикла, после искусственного аборта в I триместре (сразу после операции) или через 6 недель после родов. Первый контрольный осмотр проводят через 1 месяц, затем – через 3 месяца и далее – 1 раз в год.

Механизм контрацептивного действия ЛНГ-ВМС объясняется изменением физико-химических свойств цервикальной слизи и снижением подвижности сперматозоидов в по-

лости матки, что приводит к невозможности процесса оплодотворения. Помимо этого подавляется рост эндометрия, происходят морфологические и биохимические изменения в нем, следствием чего является снижение длительности и объема менструальных кровопотерь.

Железы эндометрия уменьшаются в размерах, атрофируются, строма становится отечной, развивается децидуальная реакция, стенки сосудов утолщаются и фиброзируются, происходит тромбоз капилляров. Иногда возникает воспалительная реакция, инфильтрация лейкоцитами, некроз стромы эндометрия.

Н. Critchley и соавт. (1998) провели морфологическое исследование эндометрия у 14-ти здоровых женщин до и через 12 месяцев после введения ЛНГ-ВМС. Авторы изучили концентрацию и локализацию стероидных рецепторов в эндометрии. До введения ЛНГ-ВМС биопсия эндометрия выявила нормальную морфологическую картину, которая соответствовала пролиферативной и секреторной фазам цикла. Через 12 месяцев после введения ЛНГ-ВМС обнаружена атрофия желез эндометрия, псевдодецидуализация стромы, значительное уменьшение концентрации эстрогеновых рецепторов и прогестероновых рецепторов, в результате чего, по их мнению, нарушается морфология и функция эндометрия.

Р. Zhu и соавт. (1999) провели биопсию эндометрия до и через 12 месяцев после введения ЛНГ-ВМС в позднюю фазу пролиферации (на 10-12-й дни цикла) для определения концентрации эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Концентрация их оказалась значительно ниже через 12 месяцев после введения ЛНГ-ВМС, чем авторы и объясняют контрацептивный эффект и наступление аменореи.

С целью выяснения вопроса о том, отмечается ли торможение процессов овуляции при применении Мирены или нет, было проведено большое количество исследований. Большинство исследователей едины во мнении, что в процессе контрацепции овуляторная функ-

ция яичников не подавляется. По мнению М. Coleman (1997), на протяжении первого года до 78,5% менструальных циклов бывают овуляторными, и лишь в небольшом проценте случаев отмечается торможение процессов овуляции с последующим развитием неполноценной лютеиновой фазы (НЛФ). Аменорея, наступающая в результате использования ЛНГ-ВМС, обу-

Введение петли в полость матки впервые было применено в начале XX века – это были петли из кетгута. Затем появились кольца из серебряной, золотой и шелковой струны. Считалось, что таким способом удается предупредить беременность за счет нарушения процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки и неблагоприятного воздействия на сперму молекул различных металлов.

словлена не подавлением функции яичников, а реакцией эндометрия на локальное действие левоноргестрела.

В. Xiao и соавт. (1990) изучали гормональный профиль и состояние эндометрия при использовании ЛНГ-ВМС. В течение первого года подавление овуляции отмечено у 55% женщин, через 6 лет – у 14%. Эти же авторы в 1995 г. выявили, что после 6 лет использования ЛНГ-ВМС средний уровень ЛНГ в сыворотке крови составил 314 pmol/l и 470 pmol/l при овуляции и ановуляции соответственно. В некоторых случаях даже при аменорее уровень ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона соответствовал показателям нормального цикла. Высокая частота овуляторных циклов после длительного использования ЛНГ-ВМС указывает на то, что уровень ЛНГ в сыворотке крови недостаточен для подавления функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, но достаточен для локального действия на эндометрий.

Данные J. Barbosa и соавт. (1990) подтверждают, что циклическая функция яичников сохраняется при использовании ЛНГ-ВМС вне зави-



симости от наличия или отсутствия менструальных кровотечений. Аменорея обусловлена локальным воздействием ЛНГ на эндометрий. Главную роль в предупреждении беременности играет не подавление овуляции, а изменение морфологии и функции эндометрия. В связи с изменениями, происходящими в эндометрии под воздействием ЛНГ-ВМС, уменьшается количество и длительность менструального кровотечения, т.к. эндометрий не отвечает на пролиферативное воздействие эстрадиола. У женщин с нормальной менструальной функцией число дней кровотечения уменьшается и через 1 год оно может составить 1 день. При меноррагии уже через 3 месяца объем кровопотери уменьшается на 86%, через 1 год – на 97%.

По данным С. Nilsson и соавт. (1980) и Plahteenmaki (1992), у 20% женщин, использующих ЛНГ-ВМС, через 1 год наступает аменорея, по данным В.Н. Прилепской и соавт. (2000) – у 16,6%. Наступление аменореи к концу первого года использования ЛНГ-ВМС отметили и другие авторы. Аменорея не сопровождается гипопострогенией, т.к. обусловлена не торможением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а локальным влиянием ЛНГ на эндометрий.

Представляет интерес оригинальное исследование V. Soderstrom-Anttila и соавт. (1997), которое доказывает, что ЛНГ-ВМС не подавляет овуляцию и может быть использована как средство контрацепции при стимуляции овуляции у доноров ооцитов. В I группе было 7 доноров, которые использовали ЛНГ-ВМС. II группа – контрольная (без ЛНГ-ВМС). В результате стимуляции овуляции число полученных ооцитов составило 12 в I группе и 14 – во II, частота фертилизации – 63 и 53%, число беременностей – 40 и 29% соответственно. По данным многих исследований, высокая контрацептивная эффективность ЛНГ-ВМС (индекс Перля – 0-0,3) сравнима с хирургической стерилизацией. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований эф-

фективности различных типов ВМК были обобщены ВОЗ в 1989 г.

Важным критерием достоинства любого контрацептивного средства является сохранение впоследствии репродуктивной функции.

Действие ЛНГ-ВМС полностью обратимо. Состояние эндометрия восстанавливается через 1-3 месяца после удаления ЛНГ-ВМС, менструальный цикл нормализуется в течение 30 дней, фертильность – в среднем через 12 месяцев. Результаты других исследований также подтверждают быстрый процесс нормализации менструальной и репродуктивной функции.

Рекомендуемый срок использования Мирены – 5 лет, после чего ВМС должна быть удалена и заменена новой. Однако еще в 1986 г. S. Silverberg и соавт. изучили морфологию эндометрия на фоне длительного (7 лет) применения ЛНГ-ВМС у 92-х женщин. Биопсия эндометрия проводилась через 3 месяца и через 7 лет после введения системы. Результаты гистологического исследования были одинаковые и не зависели от длительности использования ЛНГ-ВМС. Продолжительное местное действие ЛНГ не вызывало необратимых изменений в эндометрии. Морфология эндометрия возвращалась к норме через 1-3 месяца после удаления ЛНГ-ВМС.

ЛНГ-ВМС является оптимальным методом контрацепции в период пременопаузы. Известно, что фертильность с возрастом снижается, по мере приближения к менопаузе. Однако риск наступления беременности остается, т.к. процесс овуляции не прекращается сразу. По статистике, в странах Западной Европы 50% женщин в возрасте 44 лет и 30% в возрасте 45-54 лет – сексуально активны, имеют сохраненный менструальный цикл и способны к зачатию. Согласно рекомендациям ВОЗ (1994) контрацепция необходима еще в течение года после прекращения менструаций. Течение беременности у женщин старше 40 лет нередко осложняется, исходы родов для матери и плода более неблагоприятные, повышена частота врожденных пороков развития у

детей. Прерывание беременности в этом возрасте также рискованно – материнская смертность повышена. Внутриматочная контрацепция занимает одно из ведущих мест в этот период жизни женщины, т.к. комбинированные ОК малопримемлемы в связи с риском сосудистых и тромбоэмболических осложнений. Медьсодержащие ВМК нередко вызывают нерегулярные кровянистые выделения и другие побочные эффекты. Поэтому в последние годы предпочтение отдается ЛНГ-ВМС, которая снижает объем менструальной кровопотери и является профилактикой воспалительных заболеваний.

По данным E. Johansson (1998), ЛНГ-ВМС является эффективным контрацептивным средством для женщин старше 40 лет. Автор называет 3 причины, которые свидетельствуют в пользу применения женщинами старше 40 лет ЛНГ-ВМС:

- высокая контрацептивная активность системы;
- уменьшение менструальной кровопотери, которая с возрастом увеличивается, а толерантность к ней уменьшается;
- при необходимости проведения заместительной гормональной терапии эстрогенами ЛНГ-ВМС защищает эндометрий от гиперпластических процессов.

ЛНГ-рилизинг-система была разработана как метод контрацепции. Однако результаты многих клинических исследований показали, что эта система обладает целым рядом лечебных свойств, которые связаны в основном со специфическим влиянием ЛНГ на эндометрий, в результате чего уменьшается кровопотеря.

По данным K. Andersson и G. Rybo (1990), менструальная кровопотеря уменьшается на 86% через 3 месяца после введения ЛНГ-ВМС и на 97% – через 1 год.

Как известно влияние ЛНГ-ВМС на эндометрий может быть использовано для лечения некоторых гинекологических заболеваний. Исследования, продолжаясь в этой области, значительно расширили показания к терапевтическому применению Мирены.





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



 **объединяет преимущества внутриматочной и гормональной контрацепции**

 **обладает минимальным системным влиянием (местное действие левоноргестрела)**

 **уменьшает объем, длительность и болезненность менструаций**



 **Мирена®**
Уверенность надолго

- удобная
- долгосрочная
- обратимая

Инструкция по применению МИРЕНА® (MIRENA®). Внутриматочная система (ВМС) с левоноргестрелом 20 мкг /24 часа

Состав: 52 мг левоноргестрела. Скорость высвобождения равна 20 мкг в сутки.

Показания к применению: контрацепция, идиопатическая меноррагия, защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами.

Противопоказания: беременность или подозрение на нее, воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции нижних отделов мочеполового тракта, послеродовой эндометриит, септический выкидыш в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям, дисплазия шейки матки с признаками атипии, злокачественные процессы шейки матки или шейки матки, патологическое маточное кровотечение неясной этиологии, врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибриомы, ведущие к деформации полости матки, острые заболевания или опухоли печени, рак молочной железы, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения:** Мирена® вводится в полость матки и остается эффективной в течение пяти лет. Мирена® может применяться у женщин, получающих гормональную заместительную терапию, в сочетании с пероральными или трансдермальными препаратами эстрогена, не содержащими гестагенов. Мирена® у женщин детородного возраста должна устанавливаться в полость матки в течение семи дней от начала менструации. Мирена® может быть заменена новой ВМС в любой день менструального цикла. ВМС также может быть установлена немедленно после аборта в первом триместре беременности. Послеродовая установка должна быть отложена на шесть недель. Нельзя применять Мирену® для посткоитальной контрацепции. Для защиты эндометрия во время заместительной эстрогенной терапии у женщин, не имеющих менструаций, Мирена® может быть установлена в любое время; у женщин с сохраненными менструациями установка производится в последние дни менструального кровотечения или кровотечения отмены. До установки Мирены® следует исключить патологические процессы в эндометрии, поскольку в первые месяцы ее использования часто отмечаются нерегулярные кровотечения и мажущие кровянистые выделения обычны. Также следует исключить патологические процессы в эндометрии при возникновении кровотечений после начала заместительной эстрогенной терапии у женщины, которая продолжает использовать Мирену®, ранее установленную для контрацепции. Женщину нужно повторно обследовать через 4-12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний. **Побочное действие:** К обычным побочным действиям (отмечаемым более чем у 10% женщин, использующих Мирену®, относятся изменения характера маточных кровотечений и отсроченная атрезия фолликулов. Межменструальные кровотечения чаще развиваются в первые месяцы после введения Мирены®, у женщин детородного возраста развивается постепенно, примерно в 20% случаев использования Мирены®, если менструации отсутствуют в течение шести недель после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность при аменоре не обязательны, если только отсутствуют другие признаки беременности. Когда Мирену® используют в комбинации с постоянной заместительной эстрогенной терапией, у большинства женщин в течение пяти лет постепенно развивается аменорея и у части женщин может наблюдаться аменорея вследствие местного воздействия левоноргестрела на эндометрий. Поскольку контрацептивный эффект Мирены® обусловлен главным образом ее местным действием, у женщин детородного возраста обычно наблюдаются овуляторные циклы с разрывом фолликулов. Иногда атрезия фолликулов задерживается и их развитие может продолжаться. Такие увеличенные фолликулы клинически невозможно отличить от кист яичника. Увеличенные фолликулы были обнаружены у 12% женщин, использовавших Мирену®. В большинстве случаев эти фолликулы не вызывают никаких симптомов, хотя иногда они сопровождаются болью внизу живота или болью при половом сношении. В большинстве случаев увеличенные фолликулы исчезают самостоятельно на протяжении двух-трех месяцев наблюдения. Если этого не произошло, продолжают ультразвуковой мониторинг, а также проведение лечебных и диагностических мер и выполнение соответствующих рекомендаций.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ (ДМК)

Маточные кровотечения называются дисфункциональными, если исключена такая патология, как миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы, рак эндометрия. Меноррагия – это регулярные (овуляторные) обильные менструации с общей кровопотерей более 80 мл. Метроррагия – ациклические кровотечения. Менометроррагия – обильные и частые менструации при нерегулярном цикле.

Обильные менструальные выделения (меноррагия) занимают значительное место в гинекологической практике, при этом в большинстве случаев органической патологии не выявляется. В обзоре данных ВОЗ представлены цифры, свидетельствующие о широком распространении меноррагии (19%) среди женщин в 14 странах мира. Примерно у 10% здоровых женщин отмечается меноррагия, которая диагностируется при менструальной кровопотере более 80 мл в течение каждой менструации.

Лечение маточных кровотечений может быть хирургическим (гистерэктомия, абляция или резекция эндометрия) и медикаментозным. В качестве медикаментозной терапии применяют гормональные препараты (ОК, гестагены, даназол, релизинг-гормоны), ингибиторы фибринолиза и простагландинов. Высокие дозы гестагенов эффективны при длительном применении. Антифибринолитические препараты и ОК уменьшают кровопотерю на 50%. Ингибиторы синтеза простагландинов эффективны при сочетании кровотечений и дисменореи. Однако медикаментозные средства не всегда эффективны (рецидивы,

побочные эффекты) и иногда приходится прибегать к хирургическому вмешательству.

По мнению ряда исследователей, ЛНГ-ВМС может быть хорошей альтернативой хирургическому лечению дисфункциональных кровотечений в связи с выраженным влиянием на эндометрий и значительным уменьшением кровопотери, а также отсутствием побочных эффектов.

В публикациях, посвященных лечению меноррагии с помощью ЛНГ-ВМС, большое внимание уделяется возможности избежать оперативного вмешательства, которому подвергаются 60% женщин с кровотечениями. Несмотря на эффективность хирургического лечения, имеется опасность послеоперационных осложнений.

В ранних работах G. Irvine и соавт. (1996) провели рандомизированное сравнительное изучение результатов лечения идиопатической меноррагии с помощью ЛНГ-ВМС (I группа – 22 женщины) и перорального применения 5 мг норэтистерона 3 раза в день с 5-го по 26-й день менструального цикла (II группа – 22 пациентки). Через 3 месяца кровопотеря уменьшилась у 94% женщин I группы и у 87% – II группы. Опрос пациенток показал, что продолжить лечение в I группе хотели 76%, а во II – только 22%. Авторы показали преимущество терапии с помощью ЛНГ-ВМС. В результате обоих видов терапии наблюдалось снижение менструальной кровопотери до нормальных, однако ЛНГ-ВМС Мирена® оказалась более приемлемым методом лечения, поскольку большее число женщин было удовлетворено его результатами.

В другом исследовании Milson и соавт. (1991) сравнивали эффективность ЛНГ-ВМС Мирена® с проста-

гландиновым ингибитором флурипрофеном и трансаминовой кислотой при увеличенной менструальной кровопотере. Как и предполагалось, все три вида лечения снижали величину менструальной кровопотери, но это снижение было наибольшим в группе, использовавшей ЛНГ-ВМС Мирена®. После 4-х менструальных циклов в группе женщин, получавших флурипрофен, снижение кровопотери составило $20,7 \pm 9,9\%$, трансаминовую кислоту – $44,4 \pm 8,3\%$, а у пациенток, использовавших ЛНГ-ВМС Мирена® уже после 3-х месяцев лечения – $81,6 \pm 4,5\%$. Пациентки с ЛНГ-ВМС Мирена® продолжили участие в исследовании, при этом наблюдали дальнейшее снижение величины менструальной кровопотери, которое после 6 месяцев составило $88,0 \pm 3,1\%$, а после 12 месяцев – $95,8 \pm 1,2\%$.

В 1997 г. Crosagnini и соавт. опубликовали первые сравнительные данные о влиянии ЛНГ-ВМС Мирена® и трансцервикальной резекции эндометрия (ТЦРЭ) на меноррагию, полученные в рандомизированном контролируемом исследовании в двух группах женщин: на фоне ЛНГ-ВМС Мирена® (n=30) и после ТЦРЭ (n=30). Оценивались такие характеристики, как характер менструальных выделений, степень удовлетворения пациенток результатами лечения, показатели общего качества жизни, которые в обеих группах исходно не отличались. Через год оба метода были признаны высокоэффективными.

В 1997 г. J. Barrington и соавт. оценивали влияние ЛНГ-ВМС Мирена® на меноррагию. 50 женщин находились в ожидании оперативного вмешательства (гистерэктомии или трансцервикальной резекции эндометрия), поскольку к этому времени все консервативные методы лечения были исчерпаны. Этим женщинам было предложено ввести ЛНГ-ВМС Мирена® на период ожидания операции. Через 3 месяца после введения ВМС у 37 женщин значительно уменьшился объем кровопотери, к концу года использования ЛНГ-ВМС – еще у 4-х, т.е. у 41 из 50 женщин отмечен выраженный поло-

ЛНГ-ВМС представляет собой пластиковое Т-образное внутриматочное средство с резервуаром, содержащим 52 мг ЛНГ, который расположен вокруг вертикального плеча в виде муфты длиной 19 мм. Резервуар покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует скорость выделения ЛНГ до 20 мкг в сутки. Общий размер ВМС – 32 мм.

жительный эффект, и все они отказались от хирургического лечения. Помимо этого, 56% пациенток отметили значительное снижение или полное прекращение симптомов ПМС, а 80% – снижение выраженности симптомов дисменореи.

Подобные исследования с такими же результатами были проведены в 1997 г. В. Argar, M. Coleman и соавт.

Как считают J. Puolukka и соавт. (1996), лечение ДМК надо начинать с введения ЛНГ-ВМС. По их данным, 67% женщин избежали оперативного вмешательства в связи с хорошими результатами использования ЛНГ-ВМС.

Представляют интерес данные из обзора Cochrane, в работах Stewart и соавт. и Nur-skäinen и соавт. (2001г.), посвятивших свои исследования сравнению лечения меноррагии с помощью ЛНГ-ВМС Мирена® (n=119) и гистерэктомии (n=117). В группе женщин, которым была введена ЛНГ-ВМС Мирена®, 68% продолжили эту терапию и избежали оперативного вмешательства. В группе женщин, использовавших ЛНГ-ВМС Мирена®, было 8 повторных обращений в клинику. В группе женщин, которым была произведена гистерэктомия – 43. В обеих группах качество жизни, связанное со здоровьем, улучшилось. Однако стоимость лечения в группе женщин, которые подверглись оперативному вмешательству, была почти в 3 раза выше по сравнению с таковой при введении ЛНГ-ВМС Мирена®. Это позволило авторам прийти к выводу о том, что использование ЛНГ-ВМС Мирена® является альтернативой гистерэктомии при рецидивирующих ДМК.

В 2006 г. R.A. Busfield и др. сравнили эффективность применения ВМС (Мирена®) с термальной баллонной абляцией эндометрия. Исследуемую группу составили 79 женщин с обильным маточным кровотечением. У 40 из них применили ВМС, а 39 пациенткам была проведена термальная баллонная абляция эндометрия.

Объем кровопотери измерялся по специальной графической шкале через 3, 6, 12 и 24 месяца. Кроме того, в те же сроки пациентки запол-

няли анкеты оценки эффективности проводимой им терапии. В обоих случаях в результате проведенного лечения отмечалось значительное уменьшение кровотока. Однако через 12 и 24 месяца средний уровень кровотока был значительно ниже у пациенток с ВМС по сравнению с пациентками, у которых применяли термальную баллонную абляцию (11,5 против 60,0 через 12 месяцев [P=0,002]; 12,0 против 56,5 [P=0,002] через 24 месяца).

Через 24 месяца у 9 (35%) женщин, продолжавших использовать ВМС (Мирена®), и у 1 (5%) пациентки после абляции эндометрия развилась аменорея (P=0,025). У 11 (28%) женщин с ВМС и у 10 (26%) после абляции эндометрия терапия оказалась неудачной.

Известно, что массивная кровопотеря во время менструации является наиболее частой причиной железодефицитной анемии у женщин. По некоторым данным, уменьшение объема и длительности менструального кровотечения на фоне использования ЛНГ-ВМС приводит к увеличению уровня гемоглобина и ферритина. Faundes и соавт. (1988) изучали роль ЛНГ-ВМС в профилактике и лечении железодефицитной анемии у женщин, использующих различные виды ВМК (ЛНГ-ВМС, ТСu380 Ag, петли Липпса). Группой контроля являлись женщины без ВМК.

В 1991 г. Milson и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования влияния ЛНГ-ВМС Мирена®, нестероидного противовоспалительного средства (флурбипрофена) и антифибринолитического средства (трансаминовой кислоты) на величину менструальной кровопотери у женщин с идиопатической меноррагией. На фоне ЛНГ-ВМС Мирена®, исходная величина кровопотери от 80 до 381 мл снизилась до уровня от 0 до 33 мл после 12 месяцев терапии. Повышение содержания гемоглобина составило примерно 10%. Флурбипрофен и трансаминовая кислота также способствовали уменьшению менструальной кровопотери, но в меньшей степени, и не оказывали никакого эффекта на уровень гемоглобина.

ГИПЕРПАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

В 1970-х годах с появлением гормональных ВМК начались исследования по возможному их использованию с лечебной целью при гиперплазии эндометрия. A. Perino и соавт. (1987) вводили ЛНГ-ВМС за 2 месяца до гистерэктомии по поводу миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия, сопровождающимся менометроррагией.

Механизм контрацептивного действия ЛНГ-ВМС объясняется изменением физико-химических свойств цервикальной слизи и снижением подвижности сперматозоидов в полости матки, что приводит к невозможности процесса оплодотворения. Помимо этого подавляется рост эндометрия, происходят морфологические и биохимические изменения в нем, следствием чего является снижение длительности и объема менструальных кровопотерь.

Уже через 2 месяца использования ЛНГ-ВМС был получен положительный эффект у 85,2% женщин (полная регрессия гиперплазии). После удаления ЛНГ-ВМС рецидивов не наблюдалось (G. Scarselli и соавт., 1988). Авторы этого исследования считают, что наиболее целесообразно применение ЛНГ-ВМС для местного лечения гиперплазии эндометрия женщинам репродуктивного возраста, нуждающимся в контрацепции, а также тем, кому противопоказана системная гормональная терапия и не показана гистерэктомия. Результаты этих работ должны быть подтверждены более длительными и углубленными исследованиями.

МИОМА МАТКИ

Несмотря на интенсивное развитие эндокринологического направления в гинекологии на протяжении последних десятилетий и общую тенденцию к более широкому внедрению консервативных методов лечения многих гинекологических заболеваний, хирургический метод продолжает оставаться основным в лечении миомы матки. Агонисты гонадотропин-релизинг-



гормона, приводящие к значительному уменьшению размеров миомы, не могут использоваться длительно из-за выраженных побочных эффектов и рекомендуются в настоящее время в основном для предоперационной подготовки больных с миомой матки.

Результаты многоцентрового исследования в течение 7 лет (J. Sivin и соавт., 1994) показали уменьшение частоты миомы матки у женщин, использующих ЛНГ-ВМС по сравнению с медьсодержащими ВМК. Хотя точные механизмы этого процесса неясны, можно согласиться с предположением F. Pekonen и соавт. (1992), что ЛНГ влияет на продукцию инсулиноподобного фактора роста в эндометрии.

В.А. Григорьева, Э.К. Айламазян и соавт. (2004) продемонстрировали выраженный лечебный эффект ЛНГ ВМС для коррекции гиперполименореи у женщин с миомой матки, страдающих обильными менструальными кровотечениями. В своем исследовании они показали существенное уменьшение менструальной кровопотери у женщин с миомой матки уже через 3 месяца после начала применения метода. Более того, 40% пациенток отмечали наличие аменореи через год использования ЛНГ ВМС.

R. Varma и соавт. (2006), обобщив результаты ряда исследований, пришли к заключению, что Мирена® способствует уменьшению размеров миомы матки и существенно уменьшает кровопотерю.

По данным многих исследований, эффективность внутриматочного применения ЛНГ сравнима с эффективностью оперативных методов лечения гиперполименореи. Однако по сравнению с хирургическими методами ЛНГ ВМС обладает рядом неоспоримых преимуществ: метод является обратимым и реко-

мендован для длительного применения.

ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз относится к числу заболеваний, нарушающих физическое и эмоциональное благополучие значительного числа женщин репродуктивного возраста. Этиология заболевания до конца не ясна, но различные авторы относят к этиологическим факторам ретроградный ток менструальной крови, наследственные факторы и нарушения иммунной системы. Эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием и поэтому медикаментозное лечение направлено на подавление секреции эстрогенов. Гормональная терапия этого заболевания направлена на подавление функции яичников и развитие атрофии эндометрия. С этой целью используются оральные контрацептивы, прогестины, даназол и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ).

Как известно, применение а-ГнРГ – золотой стандарт в лечении эндометриоза. Однако, как показали в сравнительном исследовании Carlos A. Petta и др. (2005), ЛНГ-ВМС также эффективна, как а-ГнРГ, но в отличие от них позволяет избежать побочных эффектов, к примеру, гипострогении. Кроме того, при выборе ЛНГ-ВМС достаточно одного введения ВМС на 5 лет.

Ранее, в 1997 г., Fedele и соавт. опубликовали результаты своей работы, посвященной применению ЛНГ-ВМС Мирена® у 25 женщин с аденомиозом, сопровождавшимся меноррагией, подтвержденным с помощью абдоминального и трансвагинального УЗИ, гистероскопии и биопсии эндометрия, а у ряда пациенток – с помощью МРТ. Спустя год у всех женщин отмечено значительное повышение уровня гемоглоби-

на, гематокрита и сывороточного железа, параллельно уменьшению менструальной кровопотери, в то время как показатели липидного обмена и гемостаза оставались стабильными. При проведении УЗИ отмечено значительное уменьшение объема матки у всех пациенток.

Хирургический метод также важен как диагностическая процедура, и как способ лечения. Во время оперативного вмешательства удаляются видимые очаги эндометриоза, а иногда – матка и/или яичники. Однако даже гистерэктомия не всегда приводит к решению проблемы. Молодые женщины, вынужденные подвергнуться этой операции, нередко продолжают жаловаться на продолжающиеся болевые ощущения.

Vercellini и соавт. изучали эффективность ЛНГ-ВМС Мирена® при вторичной дисменорее средней и тяжелой степени выраженности, вызванной эндометриозом. Для оценки выраженности болевых ощущений и количества менструальной кровопотери авторы использовали 100-миллиметровую шкалу визуальных аналогов и специальный опросник, с помощью которого выраженность симптомов оценивалась от 0 до 3 баллов. Как величина менструальной кровопотери, так и выраженность болевых ощущений значительно снизились после 12 месяцев использования ЛНГ-ВМС Мирена®. Применение ЛНГ-ВМС Мирена® снижало интенсивность менструальных болей, связанных с эндометриозом, и основная часть пациенток была удовлетворена результатами лечения.

По данным исследования Fedele и соавт. ЛНГ-ВМС Мирена® была введена 11 пациенткам с целью лечения ректовагинального эндометриоза. К третьему месяцу лечения исчезли проявления дисменореи средней и тяжелой степени выраженности. Симптомы выраженной диспареунии также уменьшались, хотя и не исчезали полностью. По данным трансректальной ультрасонографии, к 12 месяцу лечения несколько уменьшились размеры очагов эндометриоза в области ректовагинальной перегородки. Авторы связали

По мнению ряда исследователей, ЛНГ-ВМС может быть хорошей альтернативой хирургическому лечению дисфункциональных кровотечений в связи с выраженным влиянием на эндометрий и значительным уменьшением кровопотери, а также отсутствием побочных эффектов.

этот эффект с непосредственным влиянием ЛНГ в эндометриодных очагах на рецепторном уровне. Исследование подтвердило, что эффект выше при возникновении аменореи на фоне применения ЛНГ-ВМС.

ДИСМНОРЕЯ И ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Дисменореей называют болезненные менструации, которые появляются спустя 2-3 года после менархе. Схваткообразные боли в животе и сопутствующие им симптомы при первичной дисменорее связаны с выделением простагландинов F2α, поэтому одним из методов лечения является назначение нестероидных противовоспалительных средств (ингибиторов выделения простагландинов). Применение контрацептивных препаратов также снижает ее проявления.

При вторичной дисменорее влияние болезненных менструаций связано с патологией органов малого таза, например с наружным эндометриозом или аденомиозом, поэтому лечение направлено на эти заболевания.

Уменьшение симптомов дисменореи при использовании ЛНГ-ВМС показано в работах J. Barrington и соавт. (1989) и J. Sivin и соавт. (1994). Положительный эффект отмечен у большинства пациенток.

Хорошие результаты лечения дисменореи, связанной с аденомиозом, получили P. Vercellini и соавт. (1999). Положительный эффект ЛНГ-ВМС они связали с атрофическими изменениями в эндометрии и исчезновением очагов аденомиоза.

Лечению меноррагии на фоне аденомиоза посвятили свое исследование J. Barrington и соавт. (1997). Механизм положительного действия ЛНГ-ВМС авторы объяснили прямым влиянием ЛНГ на очаги аденомиоза: гипотрофия эктопического эндометрия.

Для лечения предменструального синдрома (ПМС) используются различные медикаментозные средства. J. Barrington и соавт. (1997) применили подкожную имплантацию эстрадиола в сочетании с ЛНГ-ВМС.

Эстрадиол подавлял функцию яичников и купировал симптомы ПМС, а ЛНГ-ВМС предупреждала развитие гиперпластических процессов в эндометрии.

Scholten изучал влияние ЛНГ-ВМС Мирена® и медьсодержащей ВМС у 52 женщин на проявления предменструального синдрома (ПМС), подтвержденного с помощью опросника VIPs (Virgin Inventory of Premenstrual Symptoms), позволяющего выявить среднюю частоту наиболее часто встречающихся в предменструальный период симптомов. Было продемонстрировано, что на фоне применения ЛНГ-ВМС Мирена® ухудшение общего состояния перед менструацией и выраженность симптомов ПМС значительно снижались, а на фоне медьсодержащей ВМС, наоборот, эти проявления усиливались.

Результаты значительного числа работ, посвященных контрацептивному влиянию ЛНГ-ВМС Мирена®, говорят о значительном уменьшении менструальных болей, что в определенной степени связано со снижением объема менструальной кровопотери. Интерес представляет гипотеза Jones и Critchley, согласно которой подавление активности простагландиндегидрогеназы и повышение, вследствие этого, локального уровня простагландинов наблюдается только в начале использования ЛНГ-ВМС Мирена®, а затем, при длительном поступлении ЛНГ в матку, их содержание снижается.

РАК МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В результате проведенного исследования T. Vackman и соавт. (2005) пришли к выводу, что применение ЛНГ ВМС никак не способствует повышению вероятности развития рака молочных желез.

Пациенткам с гормонально-зависимым раком молочных желез в качестве адъювантной терапии часто назначают тамоксифен.

К сожалению, в результате эстрогеноподобного действия препарата могут развиваться полипы эндометрия, миома, гиперплазия и даже рак эндометрия. Gardner и соавт. провели рандомизированное кон-

трольное исследование у женщин в постменопаузе, которые не менее года получали адъювантную терапию тамоксифеном и находились под регулярным наблюдением после проведенного лечения по поводу рака молочных желез. У части женщин была взята биопсия эндометрия на фоне тамоксифена, а у части – до и через год от момента введения ЛНГ-ВМС Мирена® на фоне

Мирена способствует уменьшению размеров миомы матки и существенно уменьшает кровопотерю. По данным многих исследований, эффективность внутриматочного применения ЛНГ сравнима с эффективностью оперативных методов лечения гиперполименореи.

тамоксифена. Авторы заключили, что ЛНГ-ВМС Мирена® обладает защитным действием на эндометрий, который подвергся воздействию тамоксифена. Однако для того, чтобы применять этот метод в качестве рутинного у пациенток с раком молочных желез при использовании тамоксифена, следует провести более крупное рандомизированное контрольное исследование, при этом ЛНГ-ВМС Мирена® должна быть введена перед началом лечения тамоксифеном.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГАРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ЗГТ)

Доказано, что использование одних эстрогенов без прогестагенов в качестве ЗГТ увеличивает риск гиперплазии и рака эндометрия. В связи с этим женщинам с интактной маткой необходимо добавление прогестагенов в качестве второго компонента ЗГТ для защиты эндометрия. При использовании различных режимов ЗГТ происходит поступление прогестагенов в системный кровоток. При системном использовании прогестагенов их доза должна быть достаточно высокой, чтобы обеспечить надежную защиту



эндометрия, однако при этом могут возникнуть побочные стероидные эффекты: изменение настроения, увеличение массы тела, «кровотечения отмены» или прорывные кровотечения. Эти побочные эффекты нередко приводят к отказу пациенток от назначенной терапии.

Недавно было высказано предположение, что системное использование прогестагенов в качестве компонента ЗГТ повышает риск развития рака молочных желез у женщин с индексом массы тела 24,4 кг/м² и менее. У более полных женщин при применении «чистых» эстрогенов и эстроген/гестагенной терапии в качестве ЗГТ риск не возрастет. Pike и Ross в своем исследовании также выявили увеличение риска рака молочных желез на фоне ЗГТ, и этот риск возрастал при увеличении длительности терапии.

Альтернативой системному введению прогестагена является его введение непосредственно в полость матки. При использовании ЛНГ-ВМС Мирена® концентрация прогестагена в эндометрии значительно превосходит таковую при системном назначении ЛНГ.

Применение ЛНГ-ВМС в дополнение к эстроген-заместительной гормональной терапии у пациенток в перименопаузе подавляет пролиферацию эндометрия, способствует развитию аменореи и позволяет избежать побочной вазомоторной симптоматики. В результате проведенного исследования (N.R.E. Hampton, M.C.P. Rees et al, 2005) через 60 месяцев применения Мирены у пациенток не было обнаружено гиперплазии эндометрия. Через 12 месяцев аменорея развилась у 54,4% пациенток, а к концу исследования, через 60 месяцев, – составила 92,7%.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что ЛНГ-ВМС является не только надежным методом предупреждения нежелательной беременности, но и эффективным средством лечения целого ряда распространенных гинекологических заболеваний. Наиболее целесообразно применение ЛНГ-ВМС у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и молочных желез, при эндометриозе, миоме матки, а также при дисменорее, предменструальном синдроме, ме-

норрагии, анемии. Кроме того, возможно применение ЛНГ-ВМС как микродозированного гормонального гестагенного компонента заместительной гормональной терапии совместно с эстрогенами. Критериями выбора показаний для применения ЛНГ-ВМС у женщин в перименопаузе в качестве гестагенного компонента заместительной гормональной терапии является наличие симптомов климактерического синдрома, ановуляция и олигоменорея.

Результаты всех ранее проведенных работ свидетельствуют о том, что ЛНГ-ВМС Мирена® является эффективным, экономически выгодным методом лечения, снижающим менструальную кровопотерю, улучшающим показатели гемоглобина и сывороточного железа. Введение ЛНГ-ВМС Мирена® не является столь серьезным вмешательством, как инвазивные хирургические методы лечения, сопряженные с большим риском – резекция эндометрия или гистерэктомия. После обучения навыкам введения ЛНГ-ВМС Мирена® риск, связанный с этой процедурой (например, перфорация матки), становится минимальным. 

Список литературы:

1. Савицкий Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). СПб.: Элби, 2000.
2. Руководство по контрацепции, под ред. Прилепской В.Н. М.: Медпресс-информ, 2006; 149 с.
3. Григорьева В.А., Айламазян Э.К., Тарасова М.А. и др. Гинекологическая эндокринология. – 2004. – Том. 6. № 5.
4. Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 1997; 36 с.
5. Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия). Под ред. Кулакова В.И., Вихляевой Е.М., М. – 1996; 64 с.
6. Прилепская В.Н. Контрацепция в различные возрастные периоды жизни женщины, в кн. Гормональная контрацепция под ред. Прилепской В.Н. М., 1998; с. 30–53.
7. Прилепская В.Н., Меживитинова Е.А., Тагиева А.В. Внутриматочная контрацепция, М. – 2000.
8. Andersson K., Rybo G., Brit J. Obstet Gynecol – 1990; 97: 690–4.
9. Andersson K., Odland V., Rybo G. Contraception – 1994; 49 (1): 56–72.
10. Backman T., Rauramo I. et al. Obstet Gynecol – 2005 – Vol.106 – № 4 – 813–817.
11. Barbosa I., Bakos O., Olsson S. et al. Contraception – 1990; 42: 51 – 66.
12. Barrington J., Bowen-Simpkins P. Brit J. Obstet Gynaecol – 1997; 104 (5): 614 – 6.
13. Chavez N.F. Medical treatment of uterine fibroids. Chavez N.F., Stewart E.A. Clin Obstet Gynecol – 2001; 44: 372 – 84.
14. Coleman M., Cowan L., Farquhar C., Aust N.Z. Obstet Gynaecol – 1997; 37 (2): 195–201.
15. Critchley H., Wang H., Kelly R. et al. Hum Reprod – 1998; 13 (5): 1210–710.
16. Crook D., Cust M., Gangar K. et al. Am J Obstet Gynecol – 1992; 166: 950–5.
17. Crosignani P., Vercellini P., Mosconi P. et al. Obstet Gynecol – 1997; 90: 257 – 63.
18. Faundes A., Alvarez F., Brache V., Tejada A. Int J. Gynaecol Obstet – 1988; 26: 429 – 33.
19. Greendale G., Lee N., Arriola E. Lancet – 1999; 353 (9152): 571 – 80.
20. Heikkila M., Luukkainen T. Contraception – 1982; 25: 279–92.
21. Hurk P., O'Brien S. Obstet Gynaecol – 1999; 1 (1): 13 – 9.
22. Irvine G., Campbell-Brown M., Lumsden M. et al. Brit J. Obstet Gynaecol – 1998; 105 (6): 592 – 8.
23. Johansson E. Gynecology Forum – 1998; 3 (3): 311 – 32.
24. Jonsson B., Landgren B., Enezoth P. Contraception – 1991; 43: 447 – 58.
25. Klein N., Soules M. Clin Obstet Gynecol – 1998; 41 (4): 912 – 20.
26. Kubba A. Contraception: a review. IJCP – 1998; 52 (2): 102 – 5.
27. Lahteenmaki P. Health benefits of a levonorgestrel-releasing IUD (abstract). 7th European Congress of Gynaecology and Obstetric – 1992, – 28 June – 1 July, Helsinki, Finland.
28. Lahteenmaki P., Bardin C., Eloma K. et al. Obstet Gynaecol Scand – 1997; 164: 69 – 74.
29. Luukkainen T., Allonen H., Haukkamaa M. et al. Contraception – 1986; 33: 139–48.
30. Mandelin E., Koistinen H., Koistinen R. et al. Hum Reprod – 1997; 12 (12): 2671 – 5.
31. N.R.E. Hampton, M.C.P. Rees et al. Hum Reprod. – 2005, Vol. 20, – № 9: 2653 – 2660.
32. Nilsson C., Lahteenmaki P., Luukkainen T. Contraception – 1980; 21: 155 – 64.
33. Pakarinen P., Lahteenmaki P., Rutanen E. Acta Obstet Gynaecol – 1999; 78 (5): 423 – 8.
34. Pekonen F., Nyman R., Lahteenmaki P. et al. J Clin Endocrinol Metab – 1992; 75: 660–4.
35. Petta C. A. et al. Hum Reprod – 2005 – Vol.5 №31–6.
36. Rutanen E. Gynaecol Forum – 1998; 3 (3): 11–3.
37. Rybo G. Gynecol Forum – 1998; 3 (3): 20–2.
38. Scholten P., Eykoren M., Christiaens G. et al. Menstrual blood loss with levonorgestrel Nova-T and multiloop Cu 250 intrauterine devices (thesis), Utrecht: University Hospital, – 1989; 35–45.
39. Steinberg K., Thacker S., Smith J. et al. JAMA – 1990; 265: 1985–90.
40. Stewart A. et al. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review// BJOG: an international Journal of Obstetrics & Gynecology, – 2001. 108 p. – 74–86.
41. Stovall TG. A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy as treatment for leiomyomas. Stovall TG, Ling FW, Henry LC, Woodruff MR. Am J Obstet Gynecol – 1991; 164: 1420–3.
42. Sturridge F, Guillebaud J. Brit J Obstet Gynaecol – 1997; 104 (3): 285–9.
43. Suhonen S, Alonen H, Lahteenmaki P. Am J Obstet Gynaecol – 1995; 172: 562–7.
44. Suhonen S, Holmstrom T, Allonen H et al. Fertil Steril – 1995; 63: 336–42.
45. Suvisaari I, Lahteenmaki P. Contraception – 1996; 54: 4.
46. Varma R. et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 125. – (2006). p. 9–28.