

Мирена — контрацепция и гормональная терапия.

В.Н.Прилепская, Л.Л.Бостанджян
(обзор литературы)

ФГУ Научный Центр Акушерства Гинекологии и Перинатологии Росмедтехнологий, (Директор – академик РАМН Г.Т. Сухих)

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

Применение различных внутриматочных средств 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. Считали, что таким способом удастся предупредить беременность за счет нарушения процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки и неблагоприятного воздействия на сперму различных металлов.

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

Внутриматочные контрацептивы (ВМК) в виде спиралей различной формы получили широкое распространение в конце 50-х – начале 60-х годов. Новые модели ВМК появились в 60–70-х годах, они были сделаны из пластика (полиэтилена) и импрегнированы сульфатом бария для возможности их обнаружения при рентгенологическом исследовании. Создание модификаций ВМК (уменьшение размеров, изменение формы, добавление меди) повысило их приемлемость.

Вторым поколением ВМК стали медьсодержащие внутриматочные средства. Первое медьсодержащее внутриматочное средство было изобретено в 1969 г. докторами J.Zipper и H.Tatum.

J.Zipper обнаружил при экспериментальном исследовании, что введение короткого кусочка медной проволоки в один из рогов матки крольчихи резко снижает процесс имплантации. H.Tatum описал побочные эффекты и осложнения инертных пластмассовых ВМК 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, но и 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 в виде оплетки на горизонтальных ветвях. ТCu-200 Ag – это внутриматочный контрацептив, в который введен серебряный стержень с целью замедления коррозии меди и увеличения длительности использования.

Однако медьсодержащие ВМК не решили окончательно проблему меноррагий, которые являются одной из самых частых причин удаления ВМК.

Очередным этапом в разработке ВМК стало создание гормоновысвобождающих внутриматочных систем (третье поколение ВМК).

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, так как срок его годности был очень короткий (1–1,5 года).

Доктор T. Luukkainen из Финляндии изобрел ВМК Т-образной формы, но с мягкими, гибкими горизонтальными ветвями и назвал его Nova-T. После успешной апробации начался поиск длительно действующего гестагена, чтобы создать внутриматочную систему, выделяющую гестаген. В 1976 г. автор вместо меди поместил на вертикальном стержне ВМК резервуар, содержащий левоноргестрел (ЛНГ).

Впервые результаты 5-летнего изучения эффективности и приемлемости ЛНГ-ВМС опубликованы в 1986 г. T.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 метаболизируется в эндометрии не так быстро, как прогестерон, и оказывает выраженное влияние на эндометрий.

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 из-за наличия 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 нед после родов.

Первый контрольный осмотр проводят через 1 мес, затем через 3 мес и далее 1 раз в год.

Механизм контрацептивного действия ЛНГ-ВМС объясняют подавлением роста эндометрия, морфологическими и биохимическими изменениями в эндометрии, препятствующими имплантации оплодотворенной яйцеклетки в полости матки, изменениями физико-химических свойств цервикальной слизи.

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 здоровых женщин до и через 12 мес 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 мес 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.

P.Zhu и соавт. (1999) провели биопсию эндометрия до и через 12 мес 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 мес 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 функция яичников не подавляется. По мнению M.Coleman (1997г.), 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, обусловлена не подавлением функции яичников, а реакцией эндометрия на локальное действие левоноргестрела.

B.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.

По данным J.Barbosa и соавт. (1990) циклическая функция яичников сохраняется при использовании ЛНГ-ВМС вне зависимости 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, так как эндометрий не отвечает на пролиферативное воздействие эстрадиола.

У женщин с нормальной менструальной кровопотерей число дней

кровотечения уменьшается и через 1 год оно может составить 1 день. При меноррагии уже через 3 мес 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 гипоэстрогенией, так как обусловлена не торможением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а локальным влиянием ЛНГ на эндометрий.

Представляет интерес оригинальное исследование V.Soderstrom-Antilla 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 1-й группе было 7 доноров, которые использовали ЛНГ-ВМС. Группа 2 – контрольная (без ЛНГ-ВМС). В результате стимуляции овуляции число полученных ооцитов составило 12 в 1-й группе и 14 во 2-й, 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 эффективности различных типов ВМК были обобщены ВОЗ в 1989 г.

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

Контрацептивное действие ЛНГ-ВМС полностью обратимо. Состояние эндометрия восстанавливается через 1–3 мес после удаления ЛНГ-ВМС, менструальный цикл нормализуется в течение 30 дней, фертильность – в среднем через 12 мес.

Результаты других исследований также подтверждают быстрый процесс нормализации менструальной и репродуктивной функции.

Рекомендуемый срок использования 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 женщин. Биопсия эндометрия проводилась через 3 мес 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 мес 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, так как процесс овуляции не прекращается сразу. По статистике стран 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 более опасно: материнская смертность повышена.

Внутриматочная контрацепция занимает одно из ведущих мест в этот период жизни женщины, так как комбинированные ОК мало приемлемы в связи с риском сосудистых и тромбозных 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 мес 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, продолжающиеся в этой области, значительно расширили показания для терапевтического применения Мирены.

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, рилизинг-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 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 (1-я группа – 22 женщины) и

перорального применения 5 мг норэтистерона 3 раза в день с 5-го по 26-й день менструального цикла (2-я группа – 22 пациентки). Через 3 месяца кровопотеря уменьшилась у 94% женщин 1-й группы и у 87% – 2-й. Опрос пациенток показал, что продолжить лечение в 1-й группе хотели 76%, а во 2-й – только 22%. Авторы показали преимущество терапии с помощью ЛНГ-ВМС. В результате обоих видов терапии наблюдалось снижение менструальной кровопотери до нормальных значений у женщин, которые продолжили лечение, однако ЛНГ-ВМС “Мирена” оказалась более приемлемым методом лечения, поскольку большее число женщин было удовлетворено его результатами.

В другом исследовании Milson и соавт. (1991г.), сравнивали эффективность ЛНГ-ВМС “Мирена” с простагландиновым ингибитором флурбипрофеном 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 менструальных циклов в группе женщин, получавших флурбипрофен, снижение кровопотери составило $20,7 \pm 9,9\%$, в группе женщин, получавших трансаминовую кислоту – $44,4 \pm 8,3\%$, а у пациенток с ЛНГ-ВМС “Мирена” уже после 3 мес 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 мес составило $88,0 \pm 3,1\%$, а после 12 мес – $95,8 \pm 1,2\%$.

В 1997 году 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 исходно не отличались в обеих группах. Через год оба метода были признаны высокоэффективными.

В 1997 г. J.Barrington и соавт. оценивали влияние ЛНГ-ВМС “Мирена” на меноррагию. Пятьдесят 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, т.е. у 41 из 50 женщин отмечен выраженный положительный 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 и с такими же результатами были проведены в 1997 г. В.Arpar, 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-skainen и соавт. (2001г.), посвятивших свои рандомизированные 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% продолжали эту терапию к 12-му месяцу 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, что использование ЛНГ-ВМС “Мирена” является альтернативой гистерэктомии при рецидивирующих ДМК.

В 2006 г. RA Busfield и др. сравнили эффективность применения ВМС(Мирена) с термальной баллонной аблацией эндометрия.

Исследуемую группу составили 79 женщин с обильным маточным кровотечением. У 40 из них применили ВМС, а 39 пациенткам была проведена термальная баллонная аблация эндометрия.

Объем кровопотери измерялся по специальной графической шкале через 3, 6, 12 и 24 месяца. Кроме того, в те же сроки пациентки заполняли анкеты с вопросами об эффективности проводимой им терапии. В обоих случаях в результате проведенного лечения отмечалось значительное уменьшение кровотечения. Однако, через 12 и 24 месяца, средний уровень кровотечения был значительно ниже у пациенток с ВМС по сравнению с пациентками у которых применяли термальную баллонную аблацию (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) по сравнению с 1(5%) после аблации эндометрия развилась аменорея (P=0,025). У 11 (28%) женщин с ВМС и у 10(26%) после аблации 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, TCu380 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 мес 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.

Гиперплазия эндометрия

В 70-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 мес до гистерэктомии по поводу миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия, сопровождающимся менометроррагией.

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-рилизинг-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.(2004г.) 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 мес 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 при миоме матки.

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 рекомендован 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 к этиологическим факторам относят 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.(2005г.) ЛНГ-ВМС также эффективна как а-ГнРГ, но в отличие от них позволяет избежать побочных эффектов, к примеру гипоестрогении. 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 гемоглобина, 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 и как диагностическая процедура, и как метод 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 болевого синдрома 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 мес 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 3-му 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-му месяцу лечения несколько уменьшились размеры очагов эндометриоза в области ректовагинальной перегородки. Авторы связали этот эффект с непосредственным влиянием ЛНГ в эндометриоидных очагах на

рецепторном уровне. Авторы подтвердили, что эффект выше при возникновении аменореи на фоне применения ЛНГ-ВМС.

Дисменорея 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 F2a, поэтому одним из методов лечения является назначение нестероидных противовоспалительных средств (ингибиторов выделения простагландинов). Применение контрацептивных препаратов также снижает ее проявления. При вторичной дисменорее появление 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 эндометрия.

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 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 Т. Backman 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 контрольное 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 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.

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 далее 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, меноррагии, анемии. Кроме того, возможно применение ЛНГ-ВМС как микродозированого гормонального гестагенного компонента заместительной гормональной терапии совместно с эстрогенами. Критериями выбора показаний для применения ЛНГ-ВМС у женщин в пременопаузе 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 таким же 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.

Литература

1. Савицкий Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). СПб.: Элби, 2000.
2. Руководство по контрацепции, под ред. В.Н.Прилепской. М.: Медпресс-информ, 2006; 149 с.
3. В.А. Григорьева., Э.К. Айламазян., М.А. Тарасова 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. В.И.Кулакова, Е.М.Вихляевой, М., 1996; 64 с.
6. Прилепская В.Н. Контрацепция в различные возрастные периоды жизни женщины, в кн. Гормональная контрацепция под ред. В.Н.Прилепской) М., 1998; 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 NF. Medical treatment of uterine fibroids. Chavez NF, Stewart EA. Clin Obstet Gynecol 2001; 44: 372–84.
14. Coleman M, Cowan L, Farquhar C. Aust NZ 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 Gyneacol 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 №3 1-6.
36. Rutanen E. *Gynaecol Forum* 1998; 3 (3): 11–3.
37. Rybo G. *Gynecol Forum* 1998; 3 (3): 20–2.
38. Scholten P, Eykeren M, Christiaens G et al. Menstrual blood loss with levonorgestrel Nova-T and multiload 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, 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, Guillebaund 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) 9-28.