

У трудных задач есть достаточно простые решения.

Долговременный высокоэффективный обратимый контрацептив с лечебными свойствами

МГМСУ

Профессор А.Л. Тихомиров

Традиционно наиболее распространенным методом контрацепции в России является использование внутриматочных средств. **Мирена**[®], которая объединила преимущества гормональной контрацепции с удобством внутриматочного пути введения, приобрела высокую популярность во всем мире. За последние 10 лет более 50 тыс. россиянок используют внутриматочную гормональную релизинг-систему Мирена[®], в качестве высокоэффективного средства контрацепции [В.Н. Прилепская, 2007].

Мирена[®] представляет собой полиэтиленовую Т-образную систему, содержащую контейнер, в котором находится левоноргестрел [Hurskainen and Raavonen, 2004]. Этот контейнер покрыт специальной мембраной, обеспечивающей непрерывное контролируемое высвобождение 20 мкг левоноргестрела в сутки. Система вводится в полость матки сроком на 5 лет.

Контрацептивная надежность Мирены[®] намного выше, чем у других внутриматочных контрацептивов, и сопоставима со стерилизацией (Индекс Перля составляет 0,02). Масштабные клинические исследования показали также, что частота развития внематочной беременности при использовании Мирены[®] крайне мала и составляет 1 случай на 5000 женщин, что ниже, чем в общей популяции женщин. То есть **Мирена[®] снижает риск развития внематочной беременности** [Khawaja, Walsh et al., 2004; Radesic and Sharma, 2004]. При этом использование Мирены[®] не только не повышает риск развития инфекционных осложнений, но, напротив, снижает частоту возникновения или обострения воспалительных заболеваний органов малого таза [Khawaja, Walsh et al., 2004].

Контрацептивные свойства Мирены[®] обусловлены рядом механизмов. Левоноргестрел, поступающий непосредственно в полость матки, воздействует на эндометрий, предотвращая пролиферативные изменения в нем и снижая тем самым его имплантационную функцию, а также увеличивает вязкость слизи цервикального канала, что препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки. Еще одним механизмом действия Мирены[®] является способность этой системы вызывать избыточную продукцию гликоделина А в эндометрии [French, Cowan et al., 2000]. Этот гликопротеин проявляет локальную контрацептивную активность, препятствуя присоединению сперматозоида к яйцеклетке. В норме в перiovуляторный период его экспрессия в эндометрии не наблюдается, в то время как в эндометрии женщин, использующих Мирену[®], экс-

прессия гликоделина А повышена на протяжении всего менструального цикла. Левоноргестрел, высвобождаемый Миреной[®], приводит также к снижению количества рецепторов эстрогенов и прогестерона, снижает активность инсулиноподобного фактора роста, являющегося одним из основных индукторов пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия. Все это приводит к локальным изменениям в аутокринно/паракринных системах регуляции функциональной активности эндометрия, обеспечивающих надежный контрацептивный эффект. Все эти изменения носят обратимый характер.

В течение первых трех месяцев после введения Мирены[®] эндометрий трансформируется в тонкий, неактивный эпителий, сходный с таковым во время лактационной аменореи, но отличающийся наличием выраженной децидуальной реакции стромы [Rachev, 2001]. Толщина эндометрия за три месяца уменьшается с 11 мм до 4,5 мм и остается на этом уровне до конца срока действия Мирены[®]. Супрессия эндометрия проявляется в уменьшении объема менструаций в среднем на 75%. Как правило, во время первого года использования Мирены[®] у всех женщин исчезают симптомы дисменореи.

Левоноргестрел может оказывать также незначительное системное воздействие, что иногда проявляется угнетением овуляции в некотором числе циклов.

С целью предотвращения развития осложнений, как и при применении других видов контрацепции, женщины, желающие использовать Мирену[®], должны быть тщательно обследованы. Следует исключить беременность, злокачественные заболевания половых органов и молочных желез, иммунодефицитные состояния, аномалии развития половых органов и в обязательном порядке – наличие острых и хронических воспалительных заболеваний гениталий. Важно также установить количество половых партнеров, поскольку женщины или их партнеры, склонные к полигамии, имеют большой риск развития инфекционных осложнений при любой внутриматочной контрацепции.

Вводить Мирену[®] рекомендуется с 4 по 6-й день менструального цикла. Лактирующим женщинам Мирену[®] можно вводить через 6–8 недель после родов. Суточная концентрация левоноргестрела в 600 мл грудного молока при этом составляет около 0,1% от суточной дозы, выделяющейся в матке. Как показали исследования, такая концентрация левоноргестрела не оказывает отрицательного влияния на ребенка [French, Cowan et al., 2000].

Введение Мирены® требует определенного навыка, поскольку методика ее введения отличается от таковой при использовании обычных спиралей. Правильное установление Мирены® в дне матки является залогом равномерного воздействия высвобождающегося левоноргестрела на всю площадь эндометрия. В случае необходимости перед введением Мирены® производят парацервикальную блокаду, однако она может быть с успехом заменена предварительным (за 12 часов до процедуры) назначением простагландинов.

Мирена® должна быть заключена в прилагающийся проводник, который вводится в цервикальный канал. Как только наконечник проводника миновал границу внутреннего зева, необходимо высвободить боковые плечики Мирены®. После этого выждать 15–30 секунд – именно столько времени необходимо для того, чтобы боковые плечики Мирены® начали расправляться, а затем медленно и нежно продвинуть Мирену® в дно матки. Раннее высвобождение плечиков Мирены® предотвращает возможность перфорации матки, а также обеспечивает правильное установление Мирены® в дне.

Если высвобождение боковых плечиков производится слишком глубоко в полости матки, то это затрудняет полноценное их раскрытие и способствует пене-трации Мирены® в миометрий. Клиническим проявлением этого являются мажущие кровянистые выделения и боли. Сокращения матки в течение нескольких месяцев после неправильной установки Мирены® могут способствовать проникновению спирали в миометрий и даже в перитонеальную полость. В результате высвобождение левоноргестрела в маточную полость оказывается недостаточным, что снижает контрацептивные свойства Мирены®. Кроме того, неправильное введение Мирены® может приводить к развитию меноррагии и повышать вероятность внематочной беременности.

При адекватной установке Мирена® достаточно комфортно переносится женщинами, несмотря на то, что на протяжении 3–6 месяцев после ее введения могут наблюдаться мажущие кровянистые выделения. Это явление очевидным образом сопровождается прогрессирующим уменьшением объема менструаций. Так, если в первом цикле после установки Мирены® мажущие кровянистые выделения наблюдаются в среднем в течение 12 дней, то уже к 6–му месяцу споттинг длится не более трех дней. Обычно мажущие кровянистые выделения не требуют никакого лечения.

Другим, в большей степени психологическим, побочным эффектом является развивающаяся у части женщин аменорея или олигоменорея. Социологические исследования установили, что определенная часть женщин не хотели бы, чтобы у них в большую или меньшую сторону изменялось количество менструаций в году. Другая часть женщин, наоборот, чувствовали бы себя комфортно при наличии 2–3 менструаций в год или вообще при их отсутствии. К примеру, если женщина страдает дисменореей и с ужасом ожидает очередной менструации, то их отсутствие или более редкая частота после введения Мирены® будет восприниматься как благо, а не как побочный эффект. Таким образом, изменение ритма менструаций, вплоть до их исчезновения, будет являться побочным эффектом только в зависимо-

сти от отношения к этому женщины.

К другим возможным побочным эффектам Мирены® относятся функциональные кисты яичников и явления, связанные с системным действием левоноргестрела [Diaz, Bahamondes et al., 2000; Rachev, 2001; Balaszti, Wimmer–Puchinger et al., 2003]. Функциональные кисты яичников на фоне Мирены® развиваются в среднем в 12–30% случаев. Клинического значения эти кисты не имеют, поскольку обычно они исчезают самостоятельно в течение нескольких месяцев. Единственным симптомом функциональных кист может быть масталгия или мастодиния, обусловленная повышенной концентрацией эстрогенов в крови.

К возможным левоноргестрел–обусловленным побочным эффектам относят: акне, сальность кожи, изменение веса, тошноту, головные боли, изменения настроения и мастодинию. Частота развития этих побочных эффектов не превышает 3% [Balaszti, Wimmer–Puchinger et al., 2003].

Мирена® обеспечивает контрацептивный эффект в течение 5 лет, хотя реальный контрацептивный ресурс Мирены® достигает 7 лет [Khawaja, Walsh et al., 2004]. После истечения срока систему удаляют. В том случае, если женщина хочет продолжить использование Мирены®, одновременно с удалением старой системы, можно ввести новую. Фертильность после удаления Мирены® у 50% восстанавливается через 6 месяцев и у 96% – через 12 месяцев [Khawaja, Walsh et al., 2004].

В качестве контрацептивного средства Мирена® наиболее приемлема для рожавших женщин, желающих иметь длительную, но обратимую надежную контрацепцию, но не желающих обременять себя постоянным приемом таблеток. Однако Мирена® нередко является идеальным методом контрацепции даже для нерожавших со сложными клиническими проблемами, когда имеются противопоказания к использованию комбинированных оральных контрацептивов [Мансур Д., 2007].

Использование Мирены® приводит к снижению объема и длительности менструаций и в ряде случаев – к олиго- и аменорее. Именно этот эффект стал основанием применения Мирены® у больных менометрорагией, в том числе ассоциированной с миомой матки и аденомиозом [Bahamondes, Ribeiro–Huguet et al., 2003; Balaszti, Wimmer–Puchinger et al., 2003]. Известно, что менометрорагия является одним из основных показаний к оперативному вмешательству у больных миомой матки и аденомиозом. В результате серии исследований, включающих большое количество женщин с миомой матки и аденомиозом, сопровождающихся менометрорагией, было достоверно показано, что **введение Мирены® приводит к нормализации менструальной функции**, существенному снижению объема и длительности менструаций, в 20–25% случаев развивается аменорея, показатели гемоглобина приходят в норму [Rockett, 1998; Bahamondes, Ribeiro–Huguet et al., 2003]. На фоне применения Мирены® не происходит увеличения размеров миоматозных узлов, то есть наблюдается их стабилизация. В связи с тем, что согласно современным данным миома матки имеет потенциал малигнизации эквивалентный нормальному миометрию, нивелирование симптоматики на фоне применения Мирены®,

приводящее к социальной адаптации женщин, в конечном итоге снимает вопрос об оперативном вмешательстве. Кроме того, введение Мирены® является эффективным средством для второго этапа комплексной консервативной терапии миомы матки, обеспечивающим профилактику рецидивов роста миоматозных узлов и нормальный объем и длительность менструаций. Это имеет важное значение, так как к концу XX века распространенность гистерэктомий достигла тревожных цифр, которые привлекли внимание служб здравоохранения и общества. Так, в США выполняется около 650 тыс. гистерэктомий ежегодно, 85% случаев из которых можно было бы избежать. Мирена® при маточных кровотечениях в качестве постоянной терапии как альтернатива гистерэктомии показала высокую эффективность [Шоки О.А., 2007]. Таким образом, **Мирена® является наиболее адекватной и эффективной альтернативой гистерэктомии**, еще раз доказывая, что хирургический подход к терапии менометрорагии во многом является анахронизмом.




Мирена®, хорошо зарекомендовала себя и как компонент гормон-заместительной терапии [Xiao, Wu et al., 2003; Zalel, Gamzu et al., 2003]. Использование Мирены® на фоне терапии эстрогенами приводит к более выраженному супрессивному эффекту на эндометрий, чем при применении прогестинов, вводимых *per os*. Через 12 месяцев после введения Мирены® в эндометрии наблюдается атрофия эпителия с развитием децидуальной реакции стромы, по своей выраженности превосходящая таковую на фоне перорального приема прогестинов. Использование Мирены® для гормон-заместительной терапии во многом является более удобным методом, поскольку ее можно комбинировать с самыми различными способами введения эстрогенов. Кроме того, Мирена® более эффек-

тивно противодействует неблагоприятным воздействиям эстрогенов на эндометрий.

Как отмечалось выше, использование Мирены® приводит к существенному облегчению болевого синдрома у женщин с дисменореей [Vercellini, Aimi et al., 1999], в особенности обусловленной эндометриозом. Помимо этого, как было показано в одном исследовании [Fedele, Bianchi et al., 2001], применение Мирены® у больных с ректовагинальным эндометриозом через 12 месяцев приводило к исчезновению дисменореи и диспареунии, а также, выраженному уменьшению в размерах эндометриодных образований. Другими словами, Мирена® является эффективным средством терапии болевого синдрома, обусловленного эндометриозом, и



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

-  сочетание преимуществ нескольких методов контрацепции
-  местное действие левоноргестрела, минимальные системные эффекты
-  уменьшение продолжительности и интенсивности менструаций



 **Мирена®**
Уверенность надолго

- удобная
- долгосрочная
- обратимая

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, послеродовый эндометрит, серповидный выкидыш в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекции, дисплазия шейки матки с признаками инвазии, злокачественные процессы матки или шейки матки, патологическое маточное кровотечение черной эрозии, 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® 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 нормальном строении беременности. После родов установка должна быть отложена на шесть недель. Нельзя применять систему Мирена® для послесексуальной контрацепции. До установки системы Мирена® следует исключить гинекологические инфекции в эндометрии, поскольку в первые месяцы ее использования часто отмечаются нерегулярные кровотечения и мажущие кровянистые выделения. Женщину нужно повторно обследовать через 4-12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний. Побочное действие: с обильными кровотечениями (более чем у 10% женщин, использующих систему Мирена®) описаны изменения характера маточных кровотечений и отсроченная атерия фолликулов. Межменструальные кровотечения чаще развиваются в первые месяцы после введения системы Мирена® в матку; при длительном использовании они постепенно исчезают. Одновременно менструальные кровотечения становятся менее обильными. Опасно задерживать у женщин детородного возраста развивается постоянно, примерно в 20% случаев использование системы Мирена®. Если менструации отсутствуют в течение шести недель после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность три измерения необходимы, если только отсутствуют другие признаки беременности. Поскольку контрацептивный эффект системы Мирена® обусловлен главным образом ее местным действием, у женщин детородного возраста обычно наблюдаются овуляторные циклы с разрывом фолликула. Иногда атерия фолликулов задерживается и ее развитие может продолжаться. Также увеличение фолликула клинически невозможно отметить от кист яичника. В большинстве случаев увеличение фолликула исчезает самостоятельно на протяжении двух-трех месяцев наблюдения. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ЗАО «АО Шеринг», полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России

Санкт-Петербург (812) 331 36 00 Казань (843) 267 61 27 Новосибирск (383) 222 18 97 Ростов-на-Дону (863) 295 05 14 Екатеринбург (343) 355 31 76 Хабаровск (4212) 41 42 29

Москва (495) 231 12 00 Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10 Аптечный склад ЗАО «АО ШЕРИНГ» (495) 231 49 56

Телефон горячей линии 8 800 200 22 88, (495) 788 88 22

www.mirena.ru, www.bayerscheringpharma.ru

способна приводить к регрессии эндометриоидных образований или, по крайней мере, оказывать на них стабилизирующий эффект.

Если ранее комбинация контрацептивного и терапевтического эффектов была присуща лишь оральным контрацептивам, то в настоящий момент создана первая внутриматочная рилизинг-система, обеспечивающая стабильную, эффективную контрацепцию и проявляющая лечебный эффект.

Наличие в Мирене® лишь прогестагенного компонента в значительной степени снижает число противопоказаний, позволяя широко использовать этот вид контрацепции у женщин, в особенности в старших возрастных группах и имеющих сопутствующие заболевания.

Мирена® не приводит к увеличению веса, что для женщины также имеет большое значение. В исследованиях, посвященных изучению чисто прогестагенных методов контрацепции, зарегистрировано снижение риска венозной тромбоэмболии, заболеваний вен и артерий. Для женщин с заболеваниями свертывающей системы крови (болезнь Виллебранда, носительницы гемофилии), часто страдающих меноррагиями, Мирена® является удачным терапевтическим средством, не вызывающим кровотечения во время введения и способным справиться с обильными менструациями при надежнейшем контрацептивном эффекте. Мирена® является безопасным выбором при сахарном диабете и низкой плотности костной ткани в связи с отсутствием метаболического влияния. Важно, что пациентки с муковисцидозом, рассеянным склерозом, эпилепсией и мигренью (в том числе офтальмологической) также могут использовать внутриматочную гормональную рилизинг-систему. Недавние исследования отметили, что у женщин, использующих Мирену® более 5 лет, не увеличивается риск развития рака молочной железы [Мансур Д., 2007].

Таким образом, использование Мирены® решает целый ряд актуальных задач (необременительная эффективная контрацепция и терапия наиболее распространенных в гинекологической практике патологических состояний), в очередной раз подтверждая принцип, что и у трудных задач есть достаточно простые решения.

Литература

1. Прилепская В.Н. Мирена в России. Научные и практические аспекты. Сборник тезисов *Mirena forum*, Москва, 2007, с. 1.
2. Мансур Д. Контрацептивные преимущества внутриматочной системы Мирена. Сборник тезисов *Mirena forum*, Москва, 2007, с. 3.
3. Шоки О.А. Мирена: больше, чем контрацептив. Сборник тезисов *Mirena forum*, Москва, 2007, с. 6.
4. Hurskainen, R. and J. Paavonen (2004). «Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding.» *Curr Opin Obstet Gynecol* 16(6): 487–90.
5. Khawaja, N., T. Walsh, et al. (2004). «The Mirena Intrauterine System—reliable contraception for the 21st century.» *Ir Med J* 97(8): 229.
6. Radesic, B. and A. Sharma (2004). «Levonorgestrel-releasing intrauterine system for treating menstrual disorders: a patient satisfaction questionnaire.» *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44(3): 247–51.
7. French, R. S., F. M. Cowan, et al. (2000). «Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives.» *Bjog* 107(10): 1218–25.
8. Rachev, E. (2001). «[Mirena—the first intrauterine contraceptive therapeutic system].» *Akush Ginekol (Sofia)* 40 Suppl 6: 3–6.

9. Diaz, J., L. Bahamondes, et al. (2000). «Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in Campinas, Brazil.» *Contraception* 62(2): 59–61.
10. Baldaszi, E., B. Wimmer-Puchinger, et al. (2003). «Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3-year follow-up study.» *Contraception* 67(2): 87–91.
11. Bahamondes, L., P. Ribeiro-Huguet, et al. (2003). «Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma.» *Acta Obstet Gynecol Scand* 82(6): 580–2.
12. Xiao, B., S. C. Wu, et al. (2003). «Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia.» *Fertil Steril* 79(4): 963–9.
13. Zalel, Y., R. Gamzu, et al. (2003). «The progestative effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system—when does it manifest?» *Contraception* 67(6): 473–6.
14. Vercellini, P., G. Aimi, et al. (1999). «A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study.» *Fertil Steril* 72(3): 505–8.
15. Fedele, L., P. Vercellini, et al. (1990). «Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence.» *Br J Obstet Gynaecol* 97(5): 393–6.