

Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система: первая линия терапии при тяжелом менструальном кровотечении

Анита Л. Нельсон

Школа Медицины Дэвида Геффена при UCLA, Торранс, Калифорния, США
Медицинский Центр Harbor-UCLA, Торранс, Калифорния 90509, США

Хроническое тяжелое менструальное кровотечение (ТМК) – это частая гинекологическая патология, вызывающая значительные проблемы со здоровьем и отрицательно влияющая на качество жизни женщины. Хирургическое вмешательство следует ограничить группой женщин с патологией органов малого таза, и теми, кому не помогает медикаментозное лечение. Недавно утвержденная Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), США, левоноргестрел-содержащая внутриматочная система является показанным лечением тяжелого менструального кровотечения у женщин, которые желают пользоваться внутриматочными системами для контроля зачатия. Данное утверждение подчеркивает потенциал этого высококлассного метода контрацепции как первоочередного лечения тяжелого менструального кровотечения у женщин любого репродуктивного возраста без влияния на фертильность в будущем.

Ключевые слова: тяжелое менструальное кровотечение, левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль, меноррагия.

Тяжелое и длительное менструальное кровотечение оказывает негативное влияние на здоровье, работоспособность и качество жизни значительной части женщин репродуктивного возраста. По приблизительным подсчетам, у 30% женщин были тяжелые менструальные кровотечения в течение репродуктивного периода их жизни [1]. Согласно опросу, 30% женщин сообщили о тяжелой кровопотере и дополнительно 5% – об очень тяжелой кровопотере [2]. Каждый год 5% женщин в Великобритании предъявляют жалобы на тяжелое менструальное кровотечение (ТМК) [3]. У женщин, страдающих от чрезмерных кровотечений, значительно снижается доход вследствие пропущенных рабочих дней [4]. Каждый год в США тяжелое вагинальное кровотечение является причиной почти 500 000 абляций эндометрия и почти 30% гистерэктомий [5].

Существуют очень точные лабораторные данные для определения менструальной кровопотери. Менструальные выделения собирают стандартными гигиеническими прокладками, и после высушивания из них выделяют гемоглобин. После измерения уровня гемоглобина у пациентки количество гемоглобина, собранного прокладками, можно выразить в объеме потери крови. Такая оценка является важным предиктором риска анемии. На основе исследований 1960-х и начала 1970-х годов только женщины с менструальной кровопотерей менее 80 мл способны сохранять нормальные уровни гемоглобина. Влияние тяжелой хронической и длительной менструальной кровопотери на гематологический статус может быть действительно значительным и даже составлять угрозу жизни. Кроме того, потеря крови может значительно нарушать функционирование организма женщины. Несмотря на

появление разнообразных высокоабсорбирующих гигиенических продуктов, женщинам с чрезмерным вагинальным кровотечением часто сложно контролировать менструальный ток крови. Менструальные выделения состоят из крови, серозной жидкости и остатков эндометрия. Кровь обычно составляет 30–50% всех менструальных выделений [6]. Некоторые женщины теряют до 400 мл крови за цикл – это означает, что в целом более литра жидкости следует собрать и абсорбировать с помощью гигиенических продуктов на относительно малой площади, делая задачу практически невыполнимой.

На основе только одного анамнеза чрезвычайно трудно определить, страдает ли пациентка чрезмерной потерей крови. Самоопределение количества менструальных выделений может быть довольно неточным. Например, 14% женщин с общей потерей крови 20–40 мл описывали свои месячные как «обильные». В противоположность этому, 30% женщин, чья месячная потеря крови превышала 80 мл, в одном исследовании охарактеризовали свою кровопотерю как «слабую» [7]. Просьба к женщинам сообщать о количестве использованных прокладок создает трудности вследствие различий степени абсорбции разных продуктов и различий личных предпочтений отдельных женщин. Были предприняты попытки просить женщин сообщать о площади поверхности каждой прокладки или тампона, испачканных кровью, и пометить любые зоны, на которые попали сгустки крови. Это обычные методики в исследованиях, которые дают графическую оценку потери крови (РВАС) [8]. К сожалению, было продемонстрировано, что такие методики, несмотря на их простоту, не дают такой точной оценки потери крови, как методики щелочного гематинового элюирования [9]. Разделение менструальных выделений на нормальные, слабые и сильные могло бы быть возможным при взвешивании стандартных прокладок, но такой подход не определяет фактическую потерю крови количественно [10]. Мониторинг изменений гемоглобина сыворотки может свидетельствовать о чрезмерной потере крови, однако здесь трудно контролировать влияние рациона питания и приема добавок железа. Кроме того, к тому моменту, когда будет показано значительное изменение уровня гемоглобина, женщина уже потеряет большое количество крови.

К счастью, эту проблему можно упростить, допустив, что если женщина жалуется на чрезмерную потерю крови, эта потеря крови для нее действительно является чрезмерной. Такой подход важен, так как он учитывает временные тяжелые кровотечения, которые могут причинять большие страдания. Еще одна из задач – помочь женщинам, которые привыкли к тяжелым кровотечениям, осознать то, что они не должны терпеть такие кровотечения.

Существует много разных негинекологических причин чрезмерной потери крови. Местные причины включают дисбаланс простагландинов в матке [11, 12], повы-

шение уровня фибринолиза [13, 14], аденомиоз, эндометриальные и эндоцервикальные полипы, инфекции эндометрия, гиперплазия эндометрия и карциному матки. Ановуляторный цикл может давать менее частое, но тяжелое и длительное кровотечение вследствие утолщения эндометрия и его асинхронного сбрасывания. Расстройств кровотечения, такие как болезнь фон Виллебранда, дефицит других факторов, тромбоцитарный дефицит (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) и расстройства агрегации тромбоцитов, могут вызывать тяжелую и пролонгированную менструальную потерю крови. Частота ТМК у женщин с болезнью фон Виллебранда колеблется 72 до 94% [15]. Системные заболевания, включая заболевания щитовидной железы, почечную недостаточность, болезни печени, сепсис и некоторые гематологические онкологические заболевания, могут провоцировать чрезмерную потерю крови, часто у женщин с ограниченной способностью продуцировать новые эритроциты. Прием антикоагулянтов является очевидной причиной чрезмерной менструальной кровопотери, однако постоянный прием других препаратов, таких как противосудорожные – фенитоин и фенобарбитал, также повышает менструальную потерю крови вследствие снижения выработки печенью витамина К. Чрезмерный прием НПВС также может привести к чрезмерному кровотечению.

Интересно, что 80% женщин, получающих лечение ТМК, не имеют никакой анатомической патологии [16]. Более чем у трети женщин, подвергавшихся гистерэктомии из-за ТМК, матка в нормальном состоянии [17]. Кроме того, многие женщины с ТМК желают сохранить детородную способность. Поэтому для подавляющего большинства женщин, страдающих тяжелым и длительным кровотечением, медикаментозное лечение должно быть первоочередным.

Обзор рынка: медикаментозное лечение тяжелого менструального кровотечения

Интересным является тот факт, что для лечения тяжелого и длительного менструального кровотечения существует не так уж много официально утвержденных способов медикаментозного лечения. До недавнего времени FDA США утвердило только один препарат – медросипрогестерона ацетат (МПА) – для лечения аномального маточного кровотечения любого типа. МПА утвержден для лечения «аномального маточного кровотечения в результате гормонального дисбаланса при отсутствии органических причин, таких как фибромиома или рак матки» [101]. МПА эффективен при лечении ановуляторного цикла, однако исследования показали, что циклический прием прогестинов у женщин с овуляторным циклом может быть неэффективным. Например, оральный прием 5 мг норэтистерона дважды в сутки во время лютеиновой фазы (дни цикла 15–25-й) не привел к значительному снижению менструальной потери крови [18]. Обзор Cochrane, который был обновлен в 2008 г., делает вывод, что прогестины во время лютеиновой фазы не дают никаких преимуществ перед медикаментозным лечением, таким как даназол, транексамовая кислота, НПВС и прогестинсодержащие внутриматочные системы (ВМС) [19].

В эндометрии женщин с ТМК имеются повышенные уровни активаторов плазминогена, ферментов, которые вызывают фибринолиз или растворение сгустков [20]. Оральный прием транексамовой кислоты в течение первых 5 дней кровотечения ассоциирован со снижением уровней тканевого активатора плазминогена и активной плазмина в периферической крови, в менструальной

жидкости и в эндометрии [21]. Транексамовая кислота применяется для лечения ТМК во многих странах Европы уже более 30 лет и доступна как безрецептурный препарат в Швеции более десяти лет. Недавний обзор Cochrane сообщает, что базовая антифибринолитическая терапия приводит к снижению средней потери крови на 40–50% [22]. Единственное исследование, включенное в обзор Cochrane, в котором женщин спрашивали об уменьшении кровотечения, выявило, что объективное уменьшение кровотечения с транексамовой кислотой женщины субъективно не признавали [23].

Беспокойство по поводу того, что антифибринолитические агенты могут быть ассоциированы с повышением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ; например, тромбоз глубоких вен и/или пульмонарная эмболия), вначале снизил энтузиазм по поводу этого агента в Великобритании. Королевский Колледж Хирургии (RCS; Лондон, Объединенное Королевство) сообщил, что транексамовая кислота составила менее 5% медикаментозного лечения, которое давали женщинам с тяжелым кровотечением [24]. Однако через какое-то время долгосрочное исследование, проведенное в Швеции, не выявило возрастания риска тромбоза у женщин, принимавших транексамовую кислоту в сравнении с общей популяцией [25]. Дальнейшие исследования показали, что после распространения информации о безопасности этого продукта в Британии частота антифибринолитических назначений возросла свыше чем на 50% [26]. Интересно отметить, что исследование случай-контроль в 2008 г. показало статистически незначительное повышение ВТЭ для транексамовой кислоты и НПВС; исследователи предположили, что сами состояния меноррагии и анемии могут предрасполагать к тромбозу [27].

В ноябре 2009 г. FDA утвердило препарат транексамовой кислоты замедленного высвобождения, в котором две таблетки (каждая с 650 мг транексамовой кислоты) следует принимать три раза в сутки до 5 дней во время менструации. В клинических исследованиях режим приема 3900 мг/сутки снижал среднюю кровопотерю на 39% и в сравнении с плацебо значительно устранял ограничения, которые кровотечения накладывали на социальную, физическую деятельность и досуг. Ответ на лечение был описан как немедленный и значительный [102]. Отражая имеющуюся обеспокоенность в отношении риска ВТЭ, маркировка препарата в США имеет такую формулировку: «Совместный прием гормональных контрацептивов может далее увеличить риск тромбообразования, инсульта и инфаркта миокарда», и указывает, что применение этих агентов вместе рекомендуется только в случае «наличия медицинской необходимости и если выгода лечения превышает потенциально повышенный риск» [102].

Нестероидные противовоспалительные препараты считаются эффективными, поскольку простагландины участвуют в патогенезе ТМК. Эндометрий женщин с ТМК содержит высокие уровни простагландинов E2 и F2α по сравнению с женщинами с нормальными месячными [30]. Соотношение вазодилатора E2 : вазоконстриктора F2α повышено [14], так же как и соотношение простагландина I2 : тромбоксана [31]. НПВС снижают уровни простагландинов, ингибируя циклооксигеназу. Самый последний обзор Cochrane о применении НПВС при лечении ТМК выявил, что в сравнении с плацебо среднюю потерю менструальной крови значительно снижали высокие дозы НПВС, но не низкие дозы НПВС [16]. Применяли такие НПВС, как мефенамовую кислоту, напроксен, ибупрофен, флурбипрофен, меклофеновую кислоту, диклофенак и индометацин. Разные НПВС не давали раз-

личий клинической эффективности, однако могут существовать различия в индивидуальном ответе на разные препараты [16]. В одном 16-месячном исследовании применения высоких доз НПВС при каждых месячных отмечали стабильное снижение потери крови на 25–35% [32]. НПВС также облегчают связанную с месячными боль и судороги, а также тошноту, рвоту и головную боль вследствие высвобождения простагландинов.

Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система как лечение тяжелого менструального кровотечения

Левоноргестрел-содержащая ВМС (ЛНГ-ВМС) утверждена в 120 странах мира для контрацепции и в 115 странах (недавно также в США) как второе показание – для лечения ТМК.

ЛНГ-ВМС состоит из пластиковой основы Т-образной формы, длиной 32 мм. Плечики гибкие и складываются в системе для введения ЛНГ-ВМС. Стержень, содержащий 52 мг ЛНГ в смеси с полидиметилсилоксаном, окутывает вертикальное плечико устройства. Стержень покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая контролирует скорость высвобождения ЛНГ из системы на уровне 20 мкг/сутки [103]. Чтобы сделать ВМС рентгеноконтрастной, в рамку введен сульфат бария. К основе вертикального ствола прикреплены две нити, которые предназначены для размещения ВМС и остаются внутри влагалища, что подтверждает присутствие ВМС в матке и облегчает ее конечное выведение.

Концентрация левоноргестрела во внутриматочной полости очень высока. Биопсия ткани приблизительно через 1 мес после введения высокодозовой ЛНГ-ВМС (со скоростью выделения на 50% выше, чем у модели, применяемой в США) показала концентрацию в эндометрии 470–1500 нг/г; намного более низкие уровни выявили в миометрии и фаллопиевых трубах (1,8–2,4 нг/г) [33]. ЛНГ быстро абсорбируется в капиллярную сеть в середине и под базальным эндометрием. В сыворотке ЛНГ выявляют через 15 мин после введения ЛНГ-ВМС. Пиковые уровни достигаются через несколько часов, однако первичная концентрация стабильного равновесия в сыворотке 150–200 пг/мл достигается в течение нескольких недель [36, 37].

Высокая локальная концентрация ЛНГ вызывает значительное сгущение цервикальной слизи, что препятствует проникновению сперматозоидов [38] и обеспечивает индекс Перла в первый год 0,1–0,2% и 5-летнюю совокупную частоту беременностей 0,5–1,5% [39, 40]. Эти данные вполне сопоставимы с частотой неудач многих методик женской стерилизации [41]. Эффективность ЛНГ-ВМС в сочетании с ее удобством и хорошими показателями преемственности метода ставят ЛНГ-ВМС на вершину контрацептивных методов. Аналогичную защиту от нежелательной беременности при клинических исследованиях и типичном применении показали только внутриматочные спирали с более 250 мм² меди и контрацептивные имплантаты [42].

Имеется очень мало медицинских противопоказаний для применения ЛНГ-ВМС [104]. Эти противопоказания распределяются по таким четырем группам: злокачественные образования матки, инфекции, существующая карцинома и противопоказания к приему прогестинов. УЗИ внутриматочной полости должно показывать ее глубину 6–10 см, и эндометриальная полость не должна быть искажена большими фиброзными опухолями или перегородками, которые бы препятствовали размещению ЛНГ-ВМС на дне. Временным противопоказанием являются

локальные инфекции шейки матки или матки; введение ВМС следует отложить до успешного излечения инфекции. Карцинома шейки матки является противопоказанием, потому что окончательное лечение включает гистерэктомию или радиотерапию, что устраняет потребность женщины в контрацептивах. Единственным абсолютным противопоказанием для лечения прогестинами является текущий или недавний рак молочной железы (5 лет назад). Фактически любую женщину, включая никогда не рожавших, можно рассматривать как кандидатуру для применения ЛНГ-ВМС [43, 104].

Эффекты ЛНГ-ВМС на эндометрий комплексные, и были исследованы лишь частично [44, 45]. Как и другие внутриматочные устройства, сама рамка ЛНГ-ВМС индуцирует инфильтрацию стромальных воспалительных клеток и формирование поверхностных сосочков [46]. ЛНГ-ВМС от других ВМС отличает эффект ЛНГ. Высокие внутриматочные концентрации ЛНГ ингибируют эстрогеновые и прогестероновые рецепторы в эндометрии. ЛНГ индуцирует атрофию эндометриальных желез и стромы и вызывает децидуализацию стромы. Этот прогестин также вызывает изменения факторов роста, цитокинов, ферментов ремоделирования матрикса (например, матриксных металлопротеиназ) и меняет морфологию эндометриальной сосудистой системы. В целом эндометриальные эффекты отвечают за изменения кровотечения, которые наблюдаются с ЛНГ-ВМС.

В исследованиях фазы III контрацептивной эффективности ЛНГ-ВМС было отмечено, что среди пациенток с нормальным циклом вначале наблюдали значительное увеличение количества дней внеплановых мажущих выделений и кровотечений. Однако количество дней таких кровотечений быстро снижалось, так что через 4 мес применения медианное общее количество дней мажущих выделений и кровотечений приблизительно равнялось количеству дней кровотечений у этих женщин на исходном уровне. Через 12 мес у 20% женщин не было ни мажущих выделений, ни кровотечений [47]. Интересно отметить, что около 50% женщин к тому времени отмечали у себя аменорею, поскольку они часто не замечали легких кровотечений [48,49]. Через 24 мес процент женщин с объективной аменореей возростал до 40% и через 5 лет – до 50% [50].

Этот ранний опыт побудил многих исследователей изучать ЛНГ-ВМС в качестве лечения тяжелого и длительного менструального кровотечения. В одном из первых исследований Andersson и Rybo проверяли месячную потерю крови у 20 женщин, которые сообщали о чрезмерном кровотечении [51]. На исходном уровне кровопотери у этих женщин колебалась от 81 до почти 400 мл, средний уровень – 176 мл/цикл. Через 3 мес после введения ЛНГ-ВМС только у одной женщины отмечали чрезмерное кровотечение, которое через 12 мес нормализовалось. Через 3 мес общая потеря крови снизилась на 86%, а через 12 мес снижение было 97% [51]. Пять других исследований, которые изучали эффекты ЛНГ-ВМС при лечении женщин с ТМК, отметили снижение кровопотери от 85 до 97% в период до 5 лет [52]. Было значительное повышение уровней гемоглобина [53–55] и ферритина в крови, которое происходило параллельно с улучшением профиля кровотечения. В сравнительном исследовании Milsom и соавторы выявили, что через 12 мес нестероидный противовоспалительный агент (флурбипрофен) снижал потерю крови на 21%, транексамовая кислота снижала кровопотерю на 44%, а у пользовательниц ЛНГ-ВМС выявили снижения кровопотери на 96% [56]. У женщин с известными расстройствами коагуляции была выявлена эф-

фективность ЛНГ-ВМС при уменьшении чрезмерного менструального кровотечения. В одном исследовании среди 16 женщин с наследственными расстройствами кровотечения, с жалобами на тяжелое кровотечение пациентки получали ЛНГ-ВМС. Через 3 мес все женщины сообщили об улучшении месячных, и через 9 мес у 9 из 16 женщин была аменорея [57]. Международная группа экспертов оценивала диагностику и лечение расстройств кровотечений у женщин и одобрила применение ЛНГ-ВМС как лечения первой линии при кровотечениях у женщин, которые в данный момент не планируют беременность либо не желают сохранить фертильность в будущем [15]. Директивы Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) за 2008 г. упоминают ЛНГ-ВМС как вторичный выбор для лечения ТМК у женщин с болезнью фон Виллебранда, называя в качестве первоочередного лечения комбинированные гормональные контрацептивы [58]. Несколько исследований у женщин, страдающих от ТМК в сочетании с эндометриозом, показали, что ЛНГ-ВМС не только уменьшали дисменорею, но, что важно, также снижали потерю менструальной крови [59]. ЛНГ-ВМС снижали количество менструальных проблем у 85% подростков с медицинскими расстройствами или физическими или интеллектуальными нарушениями [60].

Национальный институт клинических исследований NICE в Англии и Уэльсе рекомендует ЛНГ-ВМС в качестве первоочередного медикаментозного лечения при ТМК при условии, что у пациенток нет никаких очевидных проблем с маткой и они планируют отложить беременность, по крайней мере, на 12 ближайших месяцев [105].

В клинических исследованиях фазы III с целью получения утверждения от FDA для применения ЛНГ-ВМС при лечении идиопатического ТМК сравнивали эффекты ЛНГ-ВМС и эффекты циклического МПА. МПА избрали как препарат сравнения, потому что на тот момент это было единственное утвержденное FDA лечение аномального маточного кровотечения. Это исследование рандомизировало 79 женщин для получения ЛНГ-ВМС и 81 женщину для получения циклического МПА 10 мг, оральная прием в 16–25-й дни цикла. Для включения в исследования потенциальные субъекты должны были показать на этапе включения ТМК. Его определяли как минимум 80 мл потери крови при каждом из двух последовательных циклов. ТМК должно было быть идиопатическим; все известные причины кровотечения следовало исключить (кроме небольших миоматозных узлов с общим объемом не более 5 мл) [61].

Все участницы исследования пользовались стандартными санитарными прокладками, и кровопотерю анализировали с помощью модифицированной щелочной гематиновой методики в центральной лаборатории. В каждой группе медианная потеря крови составила около 150 мл за цикл. Ответ на ЛНГ-ВМС был быстрым и впечатляющим. По истечении 3 мес пользовательницы ЛНГ-ВМС показали снижение кровопотери до 30 мл, тогда как у пациенток с МПА кровопотеря снизилась до 136 мл. Эффективность каждого лечения со временем продолжала возрастать. По окончании исследования через 6 мес среднее значение потери крови у женщин с ЛНГ-ВМС составило только 7 мл, в то время как у женщин с МПА она была 121 мл ($p < 0,0001$) [61, 103]. Для этого исследования, чтобы женщину сочли «успешно пролеченной», FDA потребовало соблюдения двух условий. Первым условием было снижение кровопотери по меньшей мере на 50%; вторым условием была нормализация кровотечения у

женщины во время лечения (т.е. < 80 мл/месяц). Такая комбинация конечных точек ставила довольно жесткие рамки. Например, если женщина с исходной потерей крови 210 мл показала 61% снижение кровопотери при лечении, оно не считалось успехом, потому что во время лечения ее кровопотеря была 81,9 мл (> 80 мл/месяц). Но даже при таких жестких рамках 85% пользовательниц ЛНГ-ВМС были успешно пролеченными по сравнению с только 22% субъектов с МПА ($p < 0,001$). Ввиду убедительности полученных результатов в конце 2009 г. ЛНГ-ВМС получила одобрение FDA для лечения идиопатического ТМК у женщин, которые желают пользоваться ВМС для контрацепции [106].

В менее обширном 12-месячном проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 39 канадских женщин старше 30 лет с идиопатическим ТМК (> 80 мл/цикл), кровопотерю оценивали с помощью графической оценки потери крови (исходный балл РВАС 100 был эквивалентен 80 мл потери крови). Подходящих женщин случайно распределяли для получения ЛНГ-ВМС или оральной контрацептивной таблетки, содержащей 1 мг норэтиндрона ацетата и 20 мкг этинилэстрадиола. В обеих группах через 12 мес балл РВАС резко снизился. Однако снижение баллов РВАС с ЛНГ-ВМС было намного большим (83%), чем с оральными контрацептивами (68%); ($p > 0,002$) [62].

Для лечения ТМК все чаще применяют абляцию эндометрия, особенно в США, где только в 2008 г. было проведено 500 000 таких операций. В 2006 г. обзор Cochrane, сравнил ЛНГ-ВМС с хирургическим вмешательством, и Marjoribanks и соавторы сделали следующий вывод:

«Если кровотечение вызывает значительные проблемы, опции лечения включают хирургическую операцию (гистерэктомию либо операцию по истончению эндометрия) или введение в матку устройства, которое высвобождает гормоны (ЛНГ-ВМС). Обзор исследований выявил, что ЛНГ-ВМС улучшает качество жизни женщин с меноррагией так же эффективно, как и хирургическое лечение, в то время как небольшая часть женщин предпочитают оральные препараты. Хотя все эти виды лечения имеют потенциальные побочные эффекты, гистерэктомию чаще вызывает серьезные осложнения» [63].

Совсем недавно, Kaunitz и соавторы опубликовали системный обзор рандомизированных клинических исследований, сравнивающих абляцию с ЛНГ-ВМС в лечении женщин с ТМК, которых оценивали с помощью баллов РВАС [64]. Шесть исследований соответствовали критериям включения: три из них сравнивали методики абляции первого поколения и ЛНГ-ВМС и три сравнивали методики абляции второго поколения и ЛНГ-ВМС. Результаты были впечатляющие. Через 6 мес ЛНГ-ВМС снижали кровопотерю так же, как и абляция. Аналогичное снижение кровопотери имелось через 12 и 24 мес. Когда ЛНГ-ВМС отдельно сравнивали с каждым поколением методики абляции, не отмечали никаких различий. В целом, частота неудач контроля кровотечения в обеих группах была одинаковой: частота неудач для ЛНГ-ВМС была 21,2% против 17,9% для абляции. Хотя имелись трудности в разработке полноценных инструментов измерения качества жизни в исследованиях меноррагии [65], сообщалось, что оба метода дают одинаковое улучшение качества жизни [64]. Однако между этими двумя лечениями было два значительных отличия. Пользовательницам ЛНГ-ВМС требовалось меньше анальгетиков/анестезии и не требовалось отдельной процедуры или устройства для обеспечения эффективной контра-

цепции. Поскольку абляция уничтожает значительную часть эндометрия, беременность после абляции могла осложниться такими серьезными проблемами с плацентой, как прорастающая плацента, более высокая частота спонтанных аборт и внутриутробная задержка роста плода [66–68]. Поэтому абляцию следует применять у женщин, которые не желают беременеть в будущем, и у тех, кто будет пользоваться каким-либо эффективным методом контроля зачатия постоянно и правильно вплоть до менопаузы. ЛНГ-ВМС дает как контрацепцию, по эффективности равную стерилизации, так и эффективное лечение ТМК. Ее могут использовать как женщины, желающие сохранить фертильность, так и те, кто не планирует увеличение семьи.

Другим важным моментом является то, что женщины, у которых ТМК вызвано аденомиозом, чаще терпят неудачу при лечении с помощью эндометриальной абляции, чем женщины с другими причинами чрезмерной потери крови [69]. Когда ЛНГ-ВМС применяли для лечения женщин с аденомиозом, она вызывала значительное снижение кровопотери через 6 мес, которое длилось 2 года [70]. Исследования меньшего масштаба выявили, что ЛНГ-ВМС может быть полезной при лечении тяжелого маточного кровотечения, вызванного малой или средней маточной лейомиомой [71, 72], хотя размер фиброзных опухолей не изменяется [73]. Другие исследования не подтвердили снижения кровопотери при миоме матки. [74].

Гистерэктомия долгое время была окончательным лечением для женщин с ТМК. Однако это хирургическое вмешательство сопровождается риском осложнений анестезии, инфекции и потери крови, а также другими рисками. В одном из ранних исследований изучали 56 женщин в возрасте 33–49 лет, которым назначили гистерэктомию для лечения чрезмерного кровотечения; их рандомизировали либо для ЛНГ-ВМС, либо для продолжения текущего медикаментозного лечения. Через 6 мес 64,3% пользовательниц ЛНГ-ВМС отменили операцию гистерэктомии в сравнении с 14,3% женщин, получавших другое лечение [54]. В более авторитетном исследовании 236 женщин в возрасте 35–49 лет с ТМК вследствие доброкачественных причин случайно распределяли либо для гистерэктомии, либо для ЛНГ-ВМС [75]. После 5 лет наблюдения пользовательницы ЛНГ-ВМС имели такие же баллы качества жизни, связанного со здоровьем. Важно, что 58% женщин из группы ЛНГ-ВМС избежали гистерэктомии; только 42% пользовательниц ЛНГ-ВМС прошли гистерэктомию в течение 5 лет наблюдения. Для этих 42% женщин стоимость ЛНГ-ВМС в конечном счете, не оправдала себя, однако успех у остальных 58% пользовательниц ЛНГ-ВМС снизил общую стоимость лечения. Таким образом, вычисленная прямая и непрямая стоимость лечения женщин в группе ЛНГ-ВМС через 5 лет была значительно ниже (2817 долларов США [95% CI: 2222–3530 долларов США]), чем стоимость гистерэктомии для всех пациенток (4660 долларов США [95% CI: 4014–5180 долларов США]) [75]. В одном исследовании показатели сексуальной жизни и качества жизни у женщин после операции были выше, чем у пользовательниц ЛНГ-ВМС [76]. Во втором исследовании после гистерэктомии сексуальная удовлетворенность возрастала и сексуальные проблемы уменьшались, в то время как среди пользовательниц ЛНГ-ВМС сексуальная удовлетворенность партнерами снижалась [77].

Недавно были представлены обнадеживающие данные о долгосрочной эффективности ЛНГ-ВМС. В группе женщин, которые удалили свою первую ЛНГ-ВМС через

5 лет и заменили второй ЛНГ-ВМС, не было сообщений о повторении значительных нарушений кровотечения. Практически все женщины, которые с первой ВМС достигли аменореи, продолжали фиксировать аменорею и со второй спиралью. Те, у которых с первой ЛНГ-ВМС были мажущие выделения, со второй спиралью отмечали уменьшение мажущих выделений [78]. В то время как окончательным лечением остается гистерэктомия, она все чаще становится последним средством лечения для женщин со значительной патологией органов малого таза. После внедрения консервативных хирургических альтернатив (эндометриальной абляции и, возможно, эмболизации маточной артерии) и ЛНГ-ВМС количество гистерэктомий в Объединенном Королевстве снизилось [79].

ВЫВОДЫ

ЛНГ-ВМС – это один из наиболее эффективных методов контрацепции и самое эффективное лечение идиопатического ТМК. ЛНГ-ВМС снижает потерю крови и улучшает качество жизни, что составляет конкуренцию долгосрочным успехам эндометриальной абляции. ЛНГ-ВМС позволяет достигнуть такой сопоставимой эффективности без потребности в анальгетиках/анестезии, и без необходимости в отдельном методе контрацепции, что позволяет избежать потенциальных проблем плацентации, как при абляции. ЛНГ-ВМС не имеет возрастных ограничений, и ее могут использовать как женщины, желающие в будущем восстановить фертильность, так и те, кто больше не планирует увеличение семьи. ЛНГ-ВМС как первоочередное лечение ТМК значительно более экономично, чем гистерэктомия. Гистерэктомию следует применять преимущественно у женщин с тяжелой патологией органов малого таза, а также у тех, у кого медикаментозное лечение терпит неудачу.

Будущие перспективы

Тяжелое менструальное кровотечение – это очень частая и серьезная проблема, встречающаяся у женщин репродуктивного возраста. Имеется потребность в разнообразном гормональном и негормональном медикаментозном лечении. Теперь, когда Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) утвердило применение ЛНГ-ВМС при лечении ТМК у женщин, желающих пользоваться ВМС для контрацепции, использование этого эффективного, удобного и экономичного метода следует расширять. Хотя ЛНГ-ВМС показала полную приемлемость для женщин, которые никогда не рожали, была разработана меньшая версия с более низкой дозой ЛНГ и с более коротким сроком службы, которая сейчас проходит тестирование. Этот целевой продукт должен устранить последние остатки беспокорья относительно пригодности ВМС для никогда не рожавших женщин. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) в данный момент проводит оценку другой контрацептивной таблетки, содержащей эстрадиола валерат и диеногест [80], которая также показала эффективность в лечении ТМК. Если все эти продукты получат утверждение от FDA, женщины в США будут иметь выбор нескольких новых видов медикаментозного лечения ТМК: продукт с замедленным высвобождением транексамовой кислоты, ежедневная контрацептивная таблетка и две разных версии ЛНГ-ВМС, подходящих под размеры женской матки. Такое разнообразие гормональной и негормональной терапии поможет предотвратить много ненужных хирургических вмешательств.

Растущая проблема лишней массы тела и ожирения среди населения делает эстрогеновые контрацептивы менее популярными у женщин репродуктивного возраста вследствие опасности тромбоза.

Краткое резюме

- Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) дает первоклассную контрацептивную эффективность как один из немногих «контрацептивов, которых не замечают».
- Медицинские противопоказания к применению ЛНГ-ВМС со временем сокращались, и у небеременных женщин они включают только острые инфекции, деформации матки, гинекологические карциномы или недавний рак молочной железы. Разделы противопоказаний и предупреждений на маркировке продукта не изменялись, кроме добавления FDA США серьезного показания для применения при тяжелом менструальном кровотечении.
- ЛНГ-ВМС более эффективны, чем любое другое медикаментозное лечение, утвержденное органами здравоохранения, включая транексамовую кислоту и циклический прогестин, а также продукты, используемые не по основным показаниям, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, даназол, контрацептивные таблетки и ежедневный прогестин.
- По сравнению с консервативным хирургическим лечением, таким как эндометриальная абляция, ЛНГ-ВМС имеет аналогичную эффективность, но также может использоваться как отдельное лечение женщинами, желающими сохранить фертильность в будущем, а также теми, кто больше не планирует деторождение.
- Долгосрочное применение последовательных ЛНГ-ВМС было хорошо воспринято. Установка второй внутриматочной системы продолжает или улучшает профиль кровотечения, достигнутый женщиной к концу срока первой ЛНГ-ВМС.
- ЛНГ-ВМС – это более экономичное лечение, чем гистерэктомия, как первоочередное лечение тяжелого менструального кровотечения у женщин без значительной патологии органов малого таза.

В то же время у женщин, более склонных к ановуляторному циклу, повышался риск как ТМК, так и гиперплазии эндометрия. Роль ЛНГ-ВМС как профилактического агента необходимо повысить, и она также может сыграть важную роль в лечении эндометриальной гиперплазии.

Финансовые и конкурентные интересы

Анита Л. Нельсон получила грант на исследование от «Байер Хелскэр Фармасьютикалс» и «Тева Фармасьютикал Индустриз, Лтд.» Она сотрудничает (получает гонорары) с компаниями «Байер» и «Тева». Она также работает консультантом (получает гонорары) в «Байер», «Тева» и «Ксанодин Фармасьютикалз, Инк». Автор не имеет других соответствующих должностей или источников финансирования от других организаций или обществ; не существует каких-либо финансовых интересов или финансовых конфликтов относительно содержания или материалов, обсуждаемых в этой статье, кроме приведенных здесь.

Автор не получала никакой помощи в составлении данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rees MC: Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding. Br. J. Obstet. Gynaecol. 98(3), 327-328 (1991).
2. Santer M, Warner P, Wyke S: A Scottish postal survey suggested that the prevailing clinical preoccupation with heavy periods does not reflect the epidemiology of reported symptoms and problems. J. Clin. Epidemiol. 58(11), 1206-1210 (2005).
3. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D: The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. Br. J. Obstet. Gynaecol. 99(5), 402-407 (1992).
4. Cote I, Jacobs P, Cumming D: Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. Obstet. Gynecol. 100(4), 683-687 (2002).
5. Farquhar CM, Steiner CA: Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. Obstet. Gynecol. 99(2), 229-234 (2002).
6. Fraser IS, Warner P, Marantos PA: Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. Obstet. Gynecol. 98(5 Part 1), 806-814 (2001).
7. Chimbira TH, Anderson AB, Turnbull A: Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. Br. J. Obstet. Gynaecol. 87(7), 603-609 (1980).
8. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW: Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br. J. Obstet. Gynaecol. 97(8), 734-739 (1990).
9. Reid PC, Virtanen-Kari S: Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. BJOG 112(8), 1121-1125 (2005).
10. Gudmundsdottir BR, Hjaltalin EF, Bragadottir G, Hauksson A, Geirsson RT, Onundarson PT: Quantification of menstrual flow by weighing protective pads in women with normal, decreased or increased menstruation. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 88(3), 275-279 (2009).
11. Willman EA, Collins WP, Clayton SG: Studies in the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. Br. J. Obstet. Gynaecol. 83(5), 337-341 (1976).
12. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT: Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. Br. J. Obstet. Gynaecol. 88(4), 434-442 (1981).
13. Dockeray CJ, Sheppard BL, Daly L, Bonnar J: The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 24(4), 309-318 (1987).
14. Edlund M, Blomback M, He S: On the correlation between local fibrinolytic activity in menstrual fluid and total blood loss during menstruation and effects of desmopressin. Blood Coagul. Fibrinolysis 14(6), 593-598 (2003).
15. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R et al.: Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. Am. J. Obstet. Gynecol. 201(1), 12.E1-E8 (2009).
16. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 17(4), CD000400 (2007).
- Important and comprehensive analysis of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory agents in the treatment of heavy menstrual bleeding.
17. Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K: Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. Br. J. Obstet. Gynaecol. 102(8), 611-620 (1995).
18. Cameron IT, Leask R, Kelly RW, Baird DT: The effects of danazol, mefenamic acid, norethisterone and a progesterone-impregnated coil on endometrial prostaglandin concentrations in women with menorrhagia. Prostaglandins 34(1), 99-110 (1987).
19. Lethaby A, Irvine G, Cameron I: Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 23(1), CD001016 (2008).
20. Gleeson NC: Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. Am. J. Obstet. Gynecol. 171(1), 178-183 (1994).
21. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS: A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 2: in excessive or heavy menstrual bleeding. Drug Saf. 31(4), 275-282 (2008).

22. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I: Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* (4), CD000249 (2009).
23. Edlund M, Andersson K, Rybo G, Lindoff C, Astedt B, von Schoultz B: Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic drug (Kabi 2161). *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102(11), 913-917 (1995).
24. NHS Centre for Reviews and Dissemination: Management of menorrhagia. *Eff. Health Care* 1(9) (1995).
25. Berntorp E, Follrud C, Lethagen S: No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thromb. Haemost.* 86(2), 714-715 (2001).
26. Fender GR, Prentice A, Gorst T et al.: Randomised controlled trial of educational package on management of menorrhagia in primary care: the Anglia menorrhagia education study. *BMJ* 318(7193), 1246-1250 (1999).
27. Sundstrom A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L: The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG* 116(1), 91-97 (2009).
28. Fraser IS, McCarron G: Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* 31(1), 66-70 (1991).
29. Archer DF: Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. *Contraception* 74(5), 359-366 (2006).
30. Willman EA, Collins WP, Clayton SG: Studies in the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 83(5), 337-341 (1976).
31. Makarainen L, Ylikorkala O: Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 93(9), 974-978 (1986).
32. Fraser IS, McCarron G, Markham R, Robinson M, Smyth E: Long-term treatment of menorrhagia with mefenamic acid. *Obstet. Gynecol.* 61(1), 109-112 (1983).
33. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T: Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 17(6), 529-536 (1982).
34. Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J: Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann. Med.* 22(2), 85-90 (1990).
35. Hidalgo MM, Hidalgo-Regina C, Bahamondes MV, Monteiro I, Petta CA, Bahamondes L: Serum levonorgestrel levels and endometrial thickness during extended use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 80(1), 84-89 (2009).
36. Sivin I: Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Drug Saf.* 26(5), 303-335 (2003).
37. Backman T: Benefit-risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug Saf.* 27(15), 1185-1204 (2004).
38. Lewis RA, Taylor D, Nativio MF, Melamed A, Sokol R, Mishell D: Effects of the levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) on cervical mucus quality and sperm penetration. *Fertil. Steril.* 92(3 Suppl.), S27 (2009).
39. Andersson K, Odling V, Rybo G: Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 49(1), 56-72 (1994).
40. Sivin I, el Mahgoub S, McCarthy T et al.: Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five year randomized study. *Contraception* 42(4), 361-378. (1990). Erratum in: *Contraception* 43(1), 100 (1991).
41. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J: The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (4), 1161-1168; discussion 1168-1170 (1996).
42. Trussell J, Hatcher RA, Nelson AL, Cates W Jr, Stewart F: *Contraceptive Technology* (19th Edition). Ardent Media, NY, USA 32 (2007).
43. Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I: Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 69(5), 407-412 (2004).
44. Sitruk-Ware R, Inki P: The levonorgestrel intrauterine system: long-term contraception and therapeutic effects. *Womens Health (Lond. Engl.)* 1(2), 171-182 (2005).
• Comprehensive review of the contraceptive and noncontraceptive health benefits of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG IUS).
45. Prager S, Darney PD: The levonorgestrel intrauterine system in nulliparous women. *Contraception* 75(6 Suppl.), S12-S15 (2007).
46. Phillips V, Graham CT, Manek S, McCluggage WG: The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. *J. Clin. Pathol.* 56(4), 305-307 (2003).
47. Suvisaari J, Lahteenmaki P: Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 54(4), 201-208 (1996).
48. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M et al.: Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 65(2), 129-132 (2002).
49. Baldaszti E, Wimmer-Puchinger B, Loschke K: Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3 year follow-up study. *Contraception* 67(2), 87-91 (2003).
50. Cameron IT: The levonorgestrel intrauterine system: the benefits of reduced bleeding. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 6(Suppl. 1), 27-32 (2001).
51. Andersson JK, Rybo G: Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 97(8), 690-694 (1990).
52. Xiao B, Wu SC, Chong J, Zeng T, Han LH, Luukkainen T: Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil. Steril.* 79(4), 963-969 (2003).
53. Tang GW, Lo SS: Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 51(4), 231-235 (1995).
54. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J et al.: Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 316(7138), 1122-1126 (1998).
55. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C: Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study(1). *Contraception* 65(5), 325-328 (2002).
56. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G: A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164(3), 879-883 (1991).
• Classic study investigating the comparative efficacies of the three medical treatments of heavy menstrual bleeding.
57. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL: The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG* 111(12), 1425-1428 (2004).
58. James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL: Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. *Obstet. Gynecol.* 114(3), 674-678 (2009).
59. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC: The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum. Reprod.* 20(3), 789-793 (2005).
60. Pillai M, O'Brien K, Hill E: The levonorgestrel intrauterine system (Mirena) for the treatment of menstrual problems in adolescents with medical disorders, or physical or learning disabilities. *BJOG* 117(2), 216-221 (2010).
61. Nelson AL: Mirena® in idiopathic menorrhagia: first-line treatment based on comprehensive clinical data. Presented at: XIX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. Cape Town, South Africa, 4-9 October 2009.
62. Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E et al.: Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 31(4), 340-347 (2009).
63. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C: Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), CD003855 (2006).
• Comprehensive analysis comparing the efficacy of LNG IUS with endometrial ablation in the treatment of heavy menstrual bleeding.
64. Kaunitz AM, Meredith S, Inki P, Kubba A, Sanchez-Ramos L: Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 113(5), 1104-1116 (2009).

65. Clark TJ, Khan KS, Foon R, Pattison H, Bryan S, Gupta JK: Quality of life instruments in studies of menorrhagia: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 104(2), 96-104 (2002).
66. Cook JR, Seman EI: Pregnancy following endometrial ablation: case history and literature review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 58(8), 551-556 (2003).
67. Hare AA, Olah KS: Pregnancy following endometrial ablation: a review article. *J. Obstet. Gynaecol.* 25(2), 108-114 (2005).
68. Lo JS, Pickersgill A: Pregnancy after endometrial ablation: English literature review and case report. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 13(2), 88-91 (2006).
69. Maia H Jr, Maltez A, Coelho G, Athayde C, Coutinho EM: Insertion of mirena after endometrial resection in patients with adenomyosis. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 10(4), 512-516 (2003).
70. Cho S, Nam A, Kim H et al.: Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198(4), 373.E1-E7 (2008).
71. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A: Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil. Steril.* 79(5), 1194-1198 (2003).
72. Mansour D: Modern management of abnormal uterine bleeding: the levonorgestrel intra-uterine system. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 21(6), 1007-1021 (2007).
73. Magalhaes J, Aldrighi JM, de Lima GR: Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 75(3), 193-198 (2007).
74. Mercorio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A et al.: The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 67(4), 277-280 (2003).
75. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P et al.: Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5 year follow-up. *JAMA* 291(12), 1456-1463 (2004).
- Excellent long-term study investigating the effectiveness of LNG IUS in reducing the need for unnecessary hysterectomy for heavy menstrual bleeding.
76. Kuppermann M, Varner RE, Summitt RL Jr et al.; Ms Research Group: Effect of hysterectomy vs medical treatment on health-related quality of life and sexual functioning: the medicine or surgery (Ms) randomized trial. *JAMA* 291(12), 1447-1455 (2004).
77. Halmesmaki K, Hurskainen R, Teperi J et al.: The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on sexual functioning among women with menorrhagia: a 5 year randomised controlled trial. *BJOG* 114(5), 563-568 (2007).
78. Gemzell-Danielsson K, Inki P, Boubli L, O'Flynn M, Kunz M, Heikinheimo O: Bleeding pattern and safety of consecutive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG IUS) - a multicentre prospective study. *Hum. Reprod.* 25(2), 354-359 (2010).
79. Reid PC, Mukri F: Trends in number of hysterectomies performed in England for menorrhagia: examination of health episode statistics, 1989 to 2002-2003. *BMJ* 330(7497), 938-939 (2005).
80. Endrikat J, Parke S, Trummer D, Schmidt W, Duijkers I, Klipping C: Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 78(3), 218-225 (2008).

Websites

101. Patient information for Provera (medroxyprogesterone acetate tablets) www.media.pfizer.com/files/products/ppi_provera.pdf (Accessed 2 February 2010)
102. Highlights of prescribing information for Lysteda (tranexamic acid) www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022430lbl.pdf (Accessed 20 January 2010)
103. Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) July 2008; detailed view: safety labeling changes approved by the US FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm121936.htm (Accessed 21 January 2010)
104. WHO medical eligibility criteria for contraceptive use, 2008 update http://apps.who.int/rhl/fertility/contraception/mec_update_2008.pdf (Accessed 21 January 2010)
105. NICE: Heavy menstrual bleeding (2007) www.nice.org.uk/guidance/CG44 (Accessed 24 February 2010)
106. US FDA news release: FDA approves additional use for IUD Mirena to treat heavy menstrual bleeding in IUD users www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm184747.htm (Accessed 22 February 2010)