

© М. И. Ярмолинская,
М. А. Тарасова, Д. А. Высочина

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ГОРМОНАЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ С ВНУТРИМАТОЧНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

■ В статье представлены результаты исследования переносимости и эффективности комбинированного внутриматочного применения левоноргестрела с трансдермальным введением 17 β -эстрадиола в циклическом и непрерывном режимах у женщин в пери- и постменопаузе с климактерическим синдромом и генитальным эндометриозом. Обсуждаются целесообразность назначения различных схем гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе, с учетом анамнестических данных, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии; основные побочные эффекты ВМС «Мирена». Проанализирована динамика симптомов генитального эндометриоза и климактерического синдрома на фоне лечения и преимущества применения ВМС «Мирена» в комбинации с минимальными дозами эстрогенов по сравнению с другими методами лечения. Результаты исследования показывают, что применение гормонвыделяющей внутриматочной системы является эффективным и безопасным компонентом гормональной заместительной терапии у женщин с генитальным эндометриозом. Обеспечивая длительный антипролиферативный эффект на эндометрий, левоноргестрел-выделяющая система позволяет использовать эстрогены трансдермально в минимальной дозе и продолжительности для исключения рецидива эндометриоза и купирования симптомов климактерического синдрома.

■ **Ключевые слова:** генитальный эндометриоз; гормональная заместительная терапия; левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система; трансдермальная форма 17 β -эстрадиола

Введение

Генитальный эндометриоз — эстрогензависимое заболевание, имеющее высокую частоту встречаемости (не менее 50–60 %) среди женщин репродуктивного возраста и обычно подвергающееся регрессу после менопаузы. В то же время в постменопаузе эндометриоз выявляется у 2–4 % женщин, что свидетельствует о потенциальной возможности его персистенции даже в условиях значительной гипострогенемии [26]. Этот факт необходимо учитывать, определяя тактику гормональной заместительной терапии (ГЗТ) в пери- и постменопаузе у женщин с генитальным эндометриозом в анамнезе. По данным литературы, частота рецидива эндометриоза на фоне ГЗТ после экстирпации матки и билатеральной овариэктомии составляет около 0,5 % в год, а у женщин, имевших значительное поражение брюшины эндометриозом, достигает 9,1 % [14]. В связи с этим значительное поражение брюшины и недостаточный объем оперативного вмешательства рассматриваются, наряду с возрастом и гормональной активностью яичников, как основные факторы риска рецидива эндометриоза на фоне ГЗТ [14, 20].

Известно, что фактически все эндометриоидные очаги имеют рецепторы к эстрогенам. Концентрация эстрадиола в крови в пределах 40–100 пмоль/л приводит к регрессии эндометриоза, но при этом увеличивается риск деминерализации кости. При концентрации эстрадиола свыше 200 пмоль/л или более имеется протективное влияние на трабекулярную ткань, однако может произойти стимуляция пролиферации эндометриоидных очагов [28]. Эти данные определяют представление о терапевтическом окне ГЗТ, в котором применение эстрогенов не вызывает реактивации очагов эндометриоза [28].

На сегодняшний день не существует единой тактики ГЗТ у пациенток с эндометриозом в анамнезе. Основными рекомендациями являются: ограничение монотерапии эстрогенами, преимущественное использование комбинированной ГЗТ с гестагенами, даже после перенесенной гистерэктомии [17] и прекращение терапии при подозрении на рецидив заболевания [14].

Данные литературы о применении ГЗТ в пери- и постменопаузе у женщин с сочетанием наружного и внутреннего эндометриоза крайне немногочисленны и противоречивы. Большинство исследований носят ретроспективный характер и основываются на анализе различных методов диагностики и терапии [14, 20]. Не разработаны режимы комбинированного применения внутриматочной левоноргестрел-выделяющей системы (ЛНГ ВМС) и эстрогенов у данной категории больных.

Цель исследования

Оценка переносимости и эффективности комбинированного внутриматочного применения левоноргестрела (ЛНГ) с трансдермальным введением 17 β -эстрадиола в циклическом и непрерывном режимах у женщин в пери- и постменопаузе с климактерическим синдромом и генитальным эндометриозом.

Материал и методы исследования

В группу наблюдения были включены 83 пациентки в возрасте от 48 до 55 лет (средний возраст составил $50,6 \pm 1,6$). Из них 38 женщин ($45,8 \pm 5,8$ %) находились в перименопаузальном периоде и 45 больных ($54,2 \pm 5,4$ %) — в постменопаузе.

Критериями включения в группу явились:

1. Наличие аденомиоза, подтвержденного гистероскопией, в сочетании или без наружного генитального эндометриоза (НГЭ) в анамнезе.
2. Климактерический синдром различной степени тяжести.

Критериями исключения были:

1. Гормонально зависимые онкологические заболевания.
2. Тромбоэмболические заболевания.
3. Порфирия.
4. Сахарный диабет I типа.
5. Клинически значимые нарушения лабораторных показателей свертывающей системы крови.
6. Некомпенсированные заболевания щитовидной железы.
7. Не поддающаяся терапии артериальная гипертензия.

Все пациентки имели аденомиоз, подтвержденный гистероскопией. У 46 ($55,4 \pm 5,4$ %) женщин в анамнезе во время лапароскопического обследования или чревосечения был выявлен НГЭ различной степени распространенности. У большинства больных течение НГЭ носило рецидивирующий характер. Так, у 35 ($76,1 \pm 6,3$ %) женщин по поводу НГЭ оперативные вмешательства выполнялись повторно, из них у 9 пациенток ($19,6 \pm 5,8$ %) — трижды; у 2 ($4,3 \pm 3,0$ %) — четыре раза. Большинство женщин получили неоднократные курсы гормональной терапии с применением прогестагенов, антигонадотропинов и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. У 23 ($27,7 \pm 4,9$ %) больных в анамнезе была железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, у 7 ($8,4 \pm 3,0$ %) женщин — железистые и железисто-фиброзные полипы эндометрия. У 13 женщин ($56,5 \pm 10,3$ %) гиперпластические процессы носили рецидивирующий характер. У 26

больных ($31,3 \pm 5,1$ %) наблюдалась миома матки небольших размеров (размеры узлов не более 3 см) с интрамуральной и интрамурально-субсерозной локализацией узлов (табл. 1).

Климактерический синдром легкой степени наблюдался у 34 ($41 \pm 5,4$ %), средней степени тяжести — у 41 ($49,4 \pm 5,5$ %) и тяжелой степени — у 8 ($9,6 \pm 3,2$ %) женщин.

Индекс массы тела у 47 больных ($56,7 \pm 5,4$ %) находился в пределах нормы, 1 пациентка имела дефицит массы тела и 35 ($42,1 \pm 5,4$ %) — избыток массы тела. Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей) отмечены у 42 ($50,6 \pm 5,3$ %) женщин. У 3 пациенток ($3,6 \pm 2,0$ %) при ультразвуковом исследовании обнаружены гемангиомы печени, максимальный диаметр которых составил 3,3 см. У 25 ($30,1 \pm 5,0$ %) женщин была выявлена гипертоническая болезнь I степени, у 11 ($13,2 \pm 3,7$ %) — гипертоническая болезнь II степени, по поводу которой все пациентки получали базовую гипотензивную терапию. У 9 ($10,8 \pm 3,4$ %) женщин отмечалась вегетососудистая дистония по гипертоническому типу. 16 ($19,3 \pm 4,3$ %) больных, вошедших в исследуемую группу, наблюдались у флеболога по поводу варикозной болезни нижних конечностей, которая не требовала оперативного вмешательства.

Перед назначением ГЗТ всем пациенткам проводилось стандартное обследование: физикальный осмотр, измерение веса, роста, артериального давления, УЗИ органов малого таза (трансвагинально), маммография, мазки на онкоцитологию, выполнялись биохимический анализ крови и коагулограмма.

С учетом анамнестических (наличие НГЭ и гиперпластических процессов в эндометрии) и клинических данных (аденомиоза, проявлений климактерического синдрома) для ГЗТ в наблюдаемой группе применена гормоновыделяющая внутриматочная система «Мирена» в сочетании с трансдермальным введением 17- β эстрадиола в виде препарата «Дивигель» в минимальной дозировке (0,5 г) ежедневно. Известно, что внутриматочное применение ЛНГ эффективно для терапии аденомиоза и снижения пролиферативной активности эндометрия при использовании эстрогенов [5]. Трансдермальный путь введения эстрогенов оптимален у данной группы в связи с высокой частотой соматической патологии (заболевания желудочно-кишечного тракта более чем у половины пациенток, гипертоническая болезнь у 56 %, избыток массы тела более чем у трети больных).

Таблица 1

Характеристика обследованных пациенток до начала гормональной заместительной терапии

Показатели	Перименопауза (n = 38)		Постменопауза (n = 45)	
	n	M ± m, %	N	M ± m, %
Характеристика менструального цикла				
• регулярный	6	15,8 ± 5,9	0	—
• нерегулярный	32	84,2 ± 5,9	0	—
• мажущие кровянистые выделения до и после менструации	37	97,4 ± 2,6	0	—
Гинекологические заболевания				
• аденомиоз	38	100 ± 0	45	100 ± 0
• НГЭ в анамнезе	31	81,6 ± 6,3	15	33,3 ± 7,0
• гиперплазия эндометрия в анамнезе	14	36,8 ± 7,8	9	20,0 ± 6,0
• рецидивирующая гиперплазия в анамнезе	11	28,9 ± 7,4	2	4,4 ± 3,1
• полипы эндометрия (железистые и железисто-фиброзные) в анамнезе	5	13,1 ± 5,5	2	4,4 ± 3,1
• миома матки	12	31,6 ± 7,5	14	31,1 ± 6,9
Гормональная терапия НГЭ в анамнезе *				
• прогестагены	37	97,4 ± 2,6	44	97,8 ± 2,2
• антигонадотропины	28	73,7 ± 7,1	19	42,2 ± 7,4
• агонисты ГнРГ	6	15,8 ± 5,9	0	—
Оперативное лечение НГЭ в анамнезе				
• однократно	31	81,6 ± 6,3	15	33,3 ± 7,0
• дважды	29	76,3 ± 6,9	6	13,3 ± 5,1
• трижды	9	23,7 ± 6,9	0	—
• более трех раз	2	—	0	—
Соматические заболевания				
• хронические заболевания ЖКТ	17	44,7 ± 8,0	25	55,5 ± 7,4
• гемангиома печени	2	5,3 ± 3,6	1	2,2 ± 2,2
• вегетососудистая дистония	9	23,7 ± 6,9	0	—
• гипертоническая болезнь I ст.	16	42,1 ± 8,0	9	20 ± 6,0
• гипертоническая болезнь II ст.	4	10,5 ± 4,5	7	15,5 ± 5,4
• варикозная болезнь вен нижних конечностей	7	18,4 ± 6,3	9	20,0 ± 5,6
• избыток массы тела	20	52,6 ± 8,0	15	33,3 ± 7,0

* — применялись повторные курсы гормональной терапии различными препаратами

Использованы циклический и непрерывный режим введения эстрогенов. При циклическом режиме эстрогены применялись в течение 14 или 21 дня с последующим перерывом (соответственно 14- или 7-дневным) на фоне постоянного внутриматочного действия ЛНГ. Непрерывное использование эстрогенов обеспечивало монофазную комбинированную терапию. В наблюдаемой группе 38 женщин (45,8 ± 5,5 %) получали трансдермальную терапию 17-β эстрадиолом в циклическом режиме, 45 больных (54,2 ± 5,5 %) — непрерывно. У всех женщин в качестве гестагенного компонента ГЗТ применялась ВМС «Мирена».

Выбор длительности назначения эстрогенов (14 или 21 день) у женщин в перименопаузе зависел от клинических данных (наличие проявлений эндометриоза и выраженности климактерического синдрома) и гинекологического анамнеза (степень распространенности

НГЭ в анамнезе, длительность терапии и число рецидивов заболевания). Большинство женщин (29), имеющих НГЭ в анамнезе, получали 17-β эстрадиол 0,5 мг по 14 дней на фоне ВМС «Мирена». У 9 пациенток эстрогены применялись 21 день с последующим 7-дневным перерывом. 9 (23,7 ± 6,8 %) женщин, получавших 17β-эстрадиол в циклическом режиме, через 1,5–3 года были переведены на непрерывную схему терапии.

Полученные результаты и их обсуждение

Через месяц терапии все пациентки, имевшие легкую и среднюю степени тяжести климактерического синдрома, отметили значительное уменьшение нейровегетативных симптомов (табл. 2). Из 8 пациенток, которые обратились с климактерическим синдромом тяжелой степени, на фоне проводимой терапии нейровегетативные проявления уменьшились до легкой

Таблица 2

Динамика проявлений климактерического синдрома в зависимости от степени тяжести на фоне гормональной заместительной терапии у больных с генитальным эндометриозом

Выраженность климактерического синдрома	До ГЗТ		Через 1 месяц ГЗТ		Через 6 месяцев ГЗТ	
	Число пациенток	М ± m, %	Число пациенток	М ± m, %	Число пациенток	М ± m, %
Легкая степень	34	41,0 ± 5,4	28	33,7 ± 5,2	6	7,2 ± 2,8
Средняя степень	41	49,4 ± 5,5	12	14,5 ± 3,9	0	—
Тяжелая степень	8	9,6 ± 3,2	0	—	0	—

Таблица 3

Характеристика кровянистых выделений до и на фоне гормональной заместительной терапии в перименопаузе

	До ГЗТ, М ± m, %	3 месяца, М ± m, %	6 месяцев, М ± m, %	9 месяцев, М ± m, %	1 год, М ± m, %
Гиперполименорея	89,5 ± 5,0	21,0 ± 6,6	5,3 ± 3,6	0	0
Межменструальные кровянистые выделения	97,4 ± 2,6	86,8 ± 5,5	60,5 ± 7,9	39,5 ± 7,9	21,0 ± 6,6
Аменорея	0	0	0	2,6 ± 2,6	7,9 ± 4,4

степени у 5 (62,5 ± 17,1 %) больных, до средней степени тяжести — у 3 (37,5 ± 17,1 %) женщин. У 4 (10,8 ± 5,1 %) пациенток, не имевших в анамнезе НГЭ и миомы матки, доза дивигеля в связи с недостаточной эффективностью терапии была увеличена до 1,0 г ежедневно. На фоне коррекции дозы эстрогенного компонента у 3 (75 ± 21,65 %) больных проявления климактерического синдрома были купированы полностью, у 1 женщины нейровегетативные симптомы уменьшились до легкой степени.

Период наблюдения за женщинами, использовавшими для ГЗТ ВМС «Мирену» в сочетании с дивигелем, колебался от 1 года до 5,5 лет. Все пациентки отмечали хорошую переносимость, эффективность терапии и отсутствие симптомов, требующих ее отмены.

Наиболее частым побочным эффектом при использовании ЛНГ ВМС является наличие нерегулярных мажущих кровянистых выделений разной длительности. Атрофия желез эндометрия под влиянием ЛНГ, высвобождающегося за сутки в дозе 20 мкг, сопровождается у большинства женщин нерегулярными, скудными кровянистыми выделениями и не менее чем у 40 % в течение первых 12 месяцев применения — аменореей [1, 13, 21, 22]. В различных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность ЛНГ ВМС для лечения женщин, страдающих меноррагиями [1, 8, 10, 23], имеющих НГЭ и аденомиоз [3, 27]. Клинически локальный эффект ЛНГ на эндометрий проявляется гипоменореей или аменореей, значительным уменьшением болевого синдрома и выраженности меноррагии. Согласно литературным источникам, при использовании ЛНГ-выделяю-

щей системы наиболее значимые улучшения в симптоматике, оценивающие в количественном отношении кровопотерю на основании аналоговых и вербальных шкал, происходят в течение первых 12 месяцев терапии [12]. В последующем практически не отмечается значимых изменений [12].

Всем женщинам перед началом ГЗТ проведено консультирование, что повысило приемлемость терапии. Пациенткам объяснено, что циклический режим введения эстрогенов в сочетании с ВМС «Мирена» не создает условий для регулярного отторжения эндометрия и соответственно — регулярных кровянистых выделений.

Мажущие кровянистые выделения имели большинство пациенток, обследованных в перименопаузе. В течение первых 3 месяцев терапии мажущие нерегулярные выделения наблюдались у 33 (86,8 ± 5,5 %) женщин, через 6 месяцев — у 23 (60,5 ± 7,9 %), через год — сохранились у 8 (21,0 ± 6,6 %) больных. Аменорея через год отмечалась только у 7,9 % больных, что значительно меньше, чем в литературных сообщениях (табл. 3). Так, по данным различных исследований, число больных с аменореей на фоне первых 12 месяцев применения «Мирены» составляет в среднем около 40–54,4 % [5, 12]. Полученные нами результаты могут быть объяснены тем, что аденомиоз, который наблюдался у всех женщин, наиболее часто проявляется мажущими кровянистыми выделениями. Следует отметить, что с увеличением длительности терапии количество теряемой крови уменьшалось, что согласуется с литературными обзорами.

Поскольку уровень прогестерона в крови при внутриматочном использовании ЛНГ ниже, чем при применении оральных прогестагенов, системные побочные эффекты являются менее выраженными [2, 6], что является дополнительным преимуществом использования данного метода. Жалобы на незначительную прибавку массы тела на фоне ГЗТ отметили лишь 8 женщин ($9,6 \pm 3,2$ %) от общей группы, 1 — в перименопаузе, 7 — в постменопаузе. Других значимых системных побочных эффектов не наблюдалось.

Кроме того, при использовании ЛНГ выделяющей внутриматочной системы в качестве гестагенного компонента ГЗТ, нет необходимости в ежедневном применении таблетированных средств, что решает проблему их «забывания». Также отсутствует необходимость в дополнительной контрацепции, что может быть актуальным у женщин в перименопаузе.

На фоне проводимой ГЗТ не было случаев рецидива генитального эндометриоза. Размеры матки, миоматозных узлов, толщина эндометрия оценивались на основании интравагинального ультразвукового исследования в динамике через 1–3 месяца, а в дальнейшем каждые 6 месяцев. В течение длительного периода наблюдения (минимальный период составил 1,2 года, максимальный — до 5,3 лет) ни у одной пациентки с миомой матки на фоне ГЗТ не было выявлено роста миоматозных узлов, который бы потребовал отмены терапии.

ГЗТ с минимальной дозой эстрогенов в циклическом режиме на фоне постоянного воздействия ЛНГ безопасна с точки зрения риска рецидива генитального эндометриоза у женщин в перименопаузе. В образцах эндометрия, взятых у женщин, применяющих систему с ЛНГ, наблюдается картина атрофии эндометриальных желез и децидуализации стромы [21, 29] и снижение содержания маркера пролиферации KI67 [19]. Подобные изменения сохраняются и в случаях использования ЛНГ ВМС в сочетании с эстрогензаместительной терапией [1]. Доказано, что внутриматочное введение ЛНГ вызывает изменения в системе инсулиноподобного фактора роста (ИПФР) — супрессию ИПФР-1 и повышение секреции децидуализированными стромальными клетками глобулина, связывающего ИПФР как среди женщин репродуктивного возраста, так и в менопаузе [16, 18, 24, 25]. Этот механизм является одним из основных, вызывающих подавление роста эндометрия, когда система применяется изолированно или в комбинации с эстрогензаместительной терапией [18]. Отмечено, что применение

«Мирены» приводит к уменьшению ангиогенеза посредством снижения экспрессии в железах и строме эндометрия эндотелиального фактора роста (VEGF) [4, 9].

Патогенетические механизмы, с помощью которых внутриматочная гормоновыделяющая система влияет на генитальный эндометриоз, остаются неизвестными. На основании результатов повторных лапароскопий показано уменьшение степени распространенности эндометриоза уже через 6 месяцев применения ЛНГ ВМС [11]. Существуют предположения, касающиеся как системного, так и местного действия ЛНГ [13, 15]. Имеются данные, что уровень ЛНГ в перитонеальной жидкости, полученной во время повторной лапароскопии у больных с эндометриозом на фоне «Мирены» составляет 2/3 от уровня в сыворотке крови [11]. По мнению W. Kurker, уменьшение объема перитонеальной жидкости в сочетании с низкой концентрацией макрофагов и маркеров воспаления, могут являться одним из факторов, с помощью которого внутриматочная система оказывает влияние на выраженность тазовых болей [7]. Представленные результаты доказывают положительное влияние длительного использования данного вида терапии у женщин с симптомами эндометриоза.

Заключение

Полученные данные показывают, что заместительная гормональная терапия, включающая применение эстрогенов трансдермально и ЛНГ внутриматочно является эффективным и безопасным методом лечения климактерического синдрома в пери- и постменопаузе у женщин с генитальным эндометриозом. ЛНГ ВМС вызывает в нормальном и эктопическом эндометрии выраженный пролонгированный антипролиферативный эффект, который сохраняется при применении минимальных доз эстрогенов трансдермально в циклическом (длительностью 14 или 21 день ежемесячно) или непрерывном режимах. Доза эстрогенов и режим применения определяются особенностями течения эндометриоза и динамикой клинических проявлений климактерического синдрома.

Литература

1. Anderson K. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial / Andersson K., Odland V., Rybo G. // *Contraception*. — 1994. — Vol. 49. — P. 56–72.
2. Du M. Serum levels of levonorgestrel during longterm use of Norplant [in Chinese] / Du M., Shao O., Zhou X. // *J. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. — 1999. — Vol. 34. — P. 363–365.

3. *Fedele L.* Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of recto-vaginal endometriosis / Fedele L., Bianchi S., Zanconato G. // *Fertil. Steril.* — 2001. — Vol. 75. — P. 485–488.
4. *Hague S.* *In vivo* angiogenesis and progestogens / Hague S., MacKenzie I. Z., Bicknell R. // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17. — P. 786–793.
5. *Hampton N. R. E.* Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women / Hampton N. R. E., Rees M. C. P., Lowe D. G. // *Human Reproduction.* — 2005. — Vol. 20, N 9. — P. 2653–2660.
6. *Hurk P. J.* Van de Non-contraceptive use of levonorgestrel-releasing intrauterine system / Van de Hurk P. J., O'Brien P. M. S. // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 1. — P. 13–19.
7. *Kupker W.* Paracrine changes in the peritoneal environment of women with endometriosis / Kupker W., Schultze-Mosgau A., Diedrich K. // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 4. — P. 719–723.
8. *Lahteenmaki P.* Open randomised study of the use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy / Lahteenmaki P., Haukkamaa M., Puolakka J. // *BMJ.* — 1998. — Vol. 316. — P. 1122–1126.
9. *Laoag-Fernandez J. B.* Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on the expression of vascular endothelial growth factor and adrenomedullin in the endometrium in adenomyosis / Laoag-Fernandez J. B., Maruo T., Pakarinen P. // *Human Reproduction.* — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 694–699.
10. *Lethaby A. E.* Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding / Lethaby A. E., Cooke I., Rees M. // *Cochrane Review. In the Cochrane Library. Update Software.* — Oxford, 2001.
11. *Lockhat F. B.* Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel (Mirena) / Lockhat F. B., Emembolu J. O., Konje J. C. // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 83, N 2. — P. 395–404.
12. *Lockhat F. B.* 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 / Lockhat F. B., Emembolu J. O., Konje J. C. // *Human Reproduction.* — 2005. — Vol. 20, N 3. — P. 789–793.
13. *Luukkainen T.* The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects / Luukkainen T. // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65. — P. 699–702.
14. *Matorras R.* Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy / Matorras R., Elorriaga M. A., Pijoan J. I. // *Fertil. Steril.* — 2002. — Vol. 77. — P. 303–308.
15. *Pakarinen P.* The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine circulation / Pakarinen P., Luukkainen T., Laine H. // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10. — P. 2390–2394.
16. *Pekonen F.* Intrauterine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein-1 production in the human endometrium / Pekonen F., Nyman T., Lahteenmaki P. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75. — P. 660–664.
17. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The Investigation and Management of Endometriosis, October 2006 Guidelines // <http://www.rcog.org.uk>
18. *Rutanen E. M.* mRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-1 are constantly expressed in the endometrium during use of an intrauterine levonorgestrel system / Rutanen E. M., Salmi A., Nyman T. // *Mol. Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 3. — P. 749–754.
19. *Salmi A.* The effect of intrauterine levonorgestrel use on the expression of c-JUN, oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in human endometrium / Salmi A., Pakarinen P., Peltola A. M. // *Mol. Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 4. — P. 1110–1115.
20. *Sesti F.* Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III–IV. A randomized comparative trial / Sesti F., Pietropolli A., Capozzolo T. // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 88. — P. 1541–1547.
21. *Silverberg S. G.* Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel releasing intrauterine devices / Silverberg S. G., Haukkamaa M., Arko H. // *Int. J. Gynecol. Path.* — 1986. — Vol. 5. — P. 235–241.
22. *Sivin I.* Long-term contraception with the loevonorgestrel 20 µg/day (LNG 20) and the copper T 380 Ag intra-uterine devices: a five year randomised study / Sivini I., El-Maghoub S., McCarthy T. // *Contraception.* — 1990. — Vol. 42. — P. 361–378.
23. *Stewart A.* The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review / Stewart A., Cummins C., Jordan R. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 74–86.
24. *Suhonen S.* Endometrial response to hormone replacement therapy as assessed by expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 in the endometrium / Suhonen S., Haukkamaa M., Holmstrom T. // *Fertil Steril.* — 1996. — Vol. 65. — P. 776–782.
25. *Suvanto-Luukkainen E.* Insulin-like growth factor-binding protein-1: a biochemical marker of endometrial response to progestin during hormone replacement therapy / Suvanto-Luukkainen E., Sundstrom H., Penttinen J. // *Maturitas.* — 1995. — Vol. 22. — P. 255–262.
26. *Taylor A. A.* Postmenopausal endometriosis and malignant transformation of endometriosis: a case series / Taylor A. A., Kenny N., Edmonds S. // *Gynecological Surgery.* — 2005. — Vol. 2. — P. 135–137.
27. *Verselloni P. A.* Levonorgestrel releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhoea associated with endometriosis — a pilot study / Vercellini P., Aimi G., Panazza S. // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 72. — P. 505–508.
28. *Zakaria F.* Science and the state / Zakaria F. // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 866. — P. 260.

29. Zhu P. The effect of intrauterine devices, the stainless steel ring, the Copper T 220 and releasing levonorgestrel, on the bleeding profile and the morphological structure of the human endometrium — a comparative study of three IUDs. A morphometric study of 96 cases / Zhu P., Luo H. Z., Xu R. H. // Contraception. — 1989. — Vol. 40. — P. 425–438.

Статья представлена К. А. Шаповаловой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

LEVONORGESTREL — RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM IN HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

Yarmolinskaya M. I., Tarasova M. A., Visochina D. A.

■ **Summary:** The efficacy and acceptability of levonorgestrel — releasing intrauterine system using combined transdermal application of 17 β -estradiol in cyclic and continuous regimens in peri- and postmenopausal women with genital endometriosis are resulted in the article. There are an expediency of different HRT scheme's using in peri- and postmenopause, considering the anamnesis, concomitant gynecological and extra gynecological diseases and main side-effects of the treatment are discussed. We analyzed the dynamics of genital endometriosis and climacteric symptoms during the treatment with intrauterine system "Mirena" combined the minimal doses of estrogens and showed the advantages of the method. Adaptation of levonorgestrel-releasing intrauterine system is an effective and save component of hormone replacement therapy in women with genital endometriosis. The long antiproliferative effect of the system on endometrium allows the employment of estrogens in minimal doses during the short period in order to eliminate the disease's relapse and to treat the climacteric symptoms.

■ **Key words:** genital endometriosis; hormonal replacement therapy; levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNg-IUS); transdermal 17 β -estradiol

 **Мирена®**
Уверенность надолго

Длительная надёжная контрацепция с лечебными преимуществами



объединяет преимущества
внутриматочной
и гормональной
контрацепции

обладает минимальным
системным влиянием
(местное действие
левоноргестрела)

- удобная
- долгосрочная
- обратимая

уменьшает объем,
длительность
и болезненность
менструаций

www.mirena.ru

Инструкция по применению МИРЕНА® (MIRENA®).

Внутриматочная система (ВМС) с левоноргестрелом 20 мкг/24 часа

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

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

Противопоказания: беременность или подозрение на нее, воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции нижних отделов мочеполового тракта, послеродовой эндометрит, септический выкидыш в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям, дисплазия шейки матки с признаками атипии, злокачественные процессы матки или шейки матки, патологическое маточное кровотечение неясной этиологии, врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибриомы, ведущие к деформации полости матки, острые заболевания или опухоли печени, рак молочной железы, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочное действие: К обычным побочным действиям (отмечаемым более чем у 10% женщин, использующих Мирену®), относятся изменения характера маточных кровотечений и отсроченная атрезия фолликулов. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

