

УДК 618.174:616.035

ЗАПОРОЖАН В.М., НОСЕНКО О.М.

Одеський національний медичний університет, Кафедра акушерства
та гінекології № 1, м. Одеса

ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧАХ (ЛЕКЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ)

У лекції розглянуті питання персоніфікації гормонального лікування аномальних маткових кровотеч залежно від їх органічного та неорганічного походження, гострого або хронічного характеру, від вікового періоду жінки.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, органічне походження, неорганічне походження, гостра кровотеча, хронічна кровотеча, вік, гормональні засоби.

Маткові кровотечі відзначаються у 10-30% жінок репродуктивного віку, а в перименопаузі їх частота збільшується до 50%. Вони складають 20-30% всіх причин звернення жінок до гінеколога в репродуктивному віці, 50-70% – в пери- та постменопаузі. Маткові кровотечі займають друге місце серед причин госпіталізації жінок в гінекологічні стаціонари й служать показанням для 2/3 гистеректомій та абляції ендометрія. При цьому понад 1/3 жінок, які перенесли гістеректомію, не мають анатомічних змін в матці. Маткові кровотечі призводять до зниження якості життя жінок (фізичної, сексуальної, емоціональної, матеріальної), до економічних наслідків, пов'язаних з тимчасовою непрацездатністю та високою вартістю лікування.

Аномальними матковими кровотечами (АМК) називаються кровотечі, надмірні по тривалості (більше 8 днів), обсягу крововтрати (більше 80 мл), або частоті з інтервалом менше за 24 дні.

Робочою групою з менструальних порушень FIGO (2011) прийнята класифікаційна система причин АМК в репродуктивному віці PALM-SOEFIN. По етіології виділяють 9 основних категорій у вигляді наступних аббревіатур: P – Polip (поліп); A – Adenomyosis (аденоміоз); L – Leiomyoma (лейоміома); M – Malignancy (малігнізація) і hyperplasia (гіперплазія); S – Coagulopathy (коагулопатія); O – Ovulatory dysfunction (овуляторна дисфункція); E – Endometrial (ендометріальна); I – (ятрогенна); N – Not yet classified (ще не класифікована). Перші 4 категорії (група PALM) відображають органічні або структурні зміни – оцінюються при візуалізації

та при гістологічному дослідженні. Наступні 4 категорії (з групи SOEFIN) відображають неорганічні причини АМК, які не піддаються об'єктивізації, і п'ята категорія з цієї групи – рідко зустрічаються, поки не класифіковані.

При АМК на тлі поліпів ендометрію виконується поліпектомія під контролем цервікоскопії та гістероскопії, гормональне лікування не призначається. Гормональна терапія може бути проведена при поєднанні з гіперплазією ендометрія, лейоміомою матки та аденоміозом відповідно існуючим протоколам.

При АМК на тлі аденоміозу (АМК-А) призначаються такі гормональні препарати як прогестагени (діногест, ЛНГ-ВМС), КОК у безперервному режимі, агоністи гонадотропін-релізінг-гормону (аГнРГ).

Причиною АМК може бути лейоміома (АМК-Л), що впливає на молекулярні механізми ендометріального гемостазу. Гормональні засоби для лікування при цій патології КОК, аГнРГ, селективні модулятори прогестеронових рецепторів (уліпрістала ацетат (есмія)).

Терапія АМК при гіперплазії ендометрія (АМК-М) проводиться в залежності від її виду (класифікація ВООЗ) та віку пацієнтки. Використовуються гестагени, аГнРГ, ЛНГ-ВМС, КОК.

При АМК, пов'язаних з коагулопатіями, овуляторною дисфункцією, ендометріальним фактором, ятрогенними причинами та невстановленою етіологією (АМК-SOEFIN) призначаються прогестагени (21-й і 24-й день), КОК, ЛНГ-ВМС, аГнРГ.

АМК класифікують на хронічні та гострі. Хронічна кровотеча – це маткова кро-

вотеча, аномальна за обсягом, регулярністю та (або) частотою, що спостерігається протягом 6 місяців і більше, як правило, не потребує негайного лікарського втручання. Гостра кровотеча – епізод рясної кровотечі, що вимагає термінового втручання з метою запобігання подальшої крововтрати. Гостра АМК може виникнути вперше або на фоні вже існуючої хронічної АМК.

Традиційно для лікування гострих АМК використовують монофазні КОК (доза етинілестрадіолу 100 мкг/добу). Придушення КОК гонадотропінів та овуляції, інгібування росту залозистого епітелію ендометрія призводить до зниження крововтрати на 35-50%, регуляції ритму менструацій, контрацептивного ефекту, купірування симптомів дисменореї.

Монофазні КОК застосовуються не тільки для проведення гормонального гемостазу у випадках гострих АМК, а також і для подальшої протирецидивної терапії по контрацептивній схемі. 30 мкг етинілестрадіолу забезпечують найбільш швидкий гемостатичний ефект за рахунок швидкого зростання епітелію залоз. Мікродозовані КОК через те, що містять 20 мкг етинілестрадіолу, не можуть бути використані для екстреного гормонального гемостазу. Мікродозовані КОК можуть призначатися надалі з укороченим безгормональним інтервалом до 3-4-х днів або в пролонгованому режимі з метою профілактики рецидивів АМК.

Результати досліджень показали схожу ефективність у вигляді 50% -вого зниження обсягу менструальної крововтрати транексамової кислоти і КОК, до складу якого входить 30 мкг етинілестрадіолу (ЕЕ) / 150 мкг левоноргестрелу (ЛНГ). КОК, який містить 30 мкг ЕЕ / 150 мкг ЛНГ, схвалений FDA для лікування гормонально-залежних порушень менструального циклу; може застосовуватися для проведення гормонального гемостазу, регуляції ритму менструацій та профілактики рецидивів АМК.

КОК при АМК призначаються без попереднього вишкрібання порожнини матки при ювенільних або при рецидивних АМК, а також за наявності патологогістологічного дослідження ендометрія тримісячної давнини. В інших випадках КОК призначаються після гістроскопії + роздільного діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки.

Результати 2 багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень, одне з яких проведено в Північній Америці, інше – в Європі та Австралії, показали переваги КОК, до складу якого входить натуральний естроген – естрадіолу валерат (ЕВ) і гібридний прогестаген – дієногест (ДНГ). 3-місячний прийом препарату спричинив зниження обсягу менструальної крововтрати на 71-79%, 6-місячний – сумарно на 88%, у 64% пацієнток спостерігалася нормалізація параметрів менструального циклу. Високу ефективність цього виду терапії пов'язують з ранньою проліферацією ендометрія під впливом естрогенів, збільшенням експресії прогестеронових рецепторів, антипроліферативними впливом високих доз дієногеста. У 2009 р. розпочато широкомасштабне дослідження INAS-SCORE за оцінкою короткострокових і довгострокових ризиків ЕВ / ДНГ. У 2012 р. КОК (ЕВ / ДНГ) отримав схвалення FDA для лікування гострих АМК неорганічного походження.

Поряд з КОК для лікування АМК застосовують прогестагени в циклічному і безперервному режимах. Результати одного з метааналізів свідчать про низьку ефективність прогестагенів, що призначаються в лютеїнову фазу циклу, при лікуванні маткових кровотеч у порівнянні з НПЗЗ, транексамовою кислотою або даназолом. Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я (2007) та Канадської асоціації акушерів-гінекологів (2013), прогестагени в лютеїнову фазу циклу не повинні застосовуватися як метод терапії гострих АМК.

Найбільш ефективно застосування прогестагенів в безперервному режимі системно або у вигляді внутрішньоматкової системи, що виділяє ЛНГ (ЛНГ-ВМС). Згідно з результатами метааналізу, зниження менструальної крововтрати, оцінене алкаліній-гематиновим методом, на тлі 3 міс. впливу ЛНГ-ВМС склало 77-89%, на тлі 6 міс. – 97%. Ідіопатична менорагія відноситься до одного з показань до використання ЛНГ-ВМС. В 2009 р. даний вид терапії схвалений FDA для лікування маткових кровотеч. Внутрішньоматковий вплив ЛНГ розглядається як терапія першої лінії для лікування АМК у жінок, не зацікавлених у вагітності. Цілою низкою наукових досліджень і метааналізів доведена схожа ефективність ЛНГ-ВМС і абляції ендометрія при лікуванні маткових кровотеч. Хоча на тлі ЛНГ-ВМС ефект

наростає з плином часу, достовірних відмінностей щодо зменшення обсягу крововтрати та частоті аменореї через 1 рік і 3 роки не виявлено.

Для лікування гострих маткових кровотеч ефективно використання аГнРГ. Атрофія ендометрія та аменорея зазвичай досягаються протягом 3-4 тижнів терапії. Ефект аГнРГ в зниженні менструальної крововтрати у жінок пременопаузального віку досягає 100%. Однак виражені гіпоестрогенні ефекти (припливи жару, вагінальна атрофія і зниження мінеральної щільності кісткової тканини) обмежують тривале застосування аГнРГ, рекомендується додаткова або так звана add-back терапія. Важливим є контроль артеріального тиску та корекція дози антигіпертензивних препаратів.

I етап лікування АМК – зупинка кровотечі. Він включає в себе створення лікувально-охоронного режиму; негормональну гемостатичну терапію (інгібітори фібринолізу, зокрема транексамова кислота (схвалено FDA) + нестероїдні протизапальні засоби; препарати, що підвищують контрактильну активність міометрія; фізіотерапевтичне лікування; рефлексотерапію; фітотерапію, вітамінотерапію; корекцію гемостазу.

II етап лікування АМК – попередження рецидивів включає усунення етіологічних чинників; нормалізацію функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи негормональними препаратами; коригуючу гормональну терапію монофазними КОК (3 міс.), потім прогестини в лютеїнову фазу циклу (норетістерон по 5 мг або дидрогестерон по 20 мг з 16-го по 25-й день циклу) – 3-6 міс.

Методи зупинки кровотечі використовуються відповідно віковим періодам жінки. При АМК ювенільного періоду застосовують маткові скорочувальні засоби, кровоспинні засоби, естроген-гестагенний гемостаз. При АМК репродуктивного періоду виконується гістероскопія + роздільне діагностичне вишкрібання; призначаються маткові скорочувальні засоби; кровоспинні препарати; проводиться естроген-гестагенний гемостаз. При АМК клімактеричного періоду: виконують гістероскопія + роздільне діагностичне вишкрібання; застосовують маткові скорочувальні засоби; кровоспинні препарати; проводять гормональний гемостаз гестагенами або виконують абляцію ендометрію.

Принципи ведення АМК після зупинки кровотечі включають в ювенільному періоді циклічну гормонотерапію естроген-гестагенами 3 міс., потім гестагенами в лютеїнову фазу менструального циклу до 6 міс. У репродуктивному періоді рекомендується циклічна гормонотерапія естроген-гестагенами 3 міс., потім гестагенами в лютеїнову фазу менструального циклу до 6 міс. У клімактеричному періоді необхідно вимикання функції яєчників (гестагени в безперервному режимі – 6 міс. (17-гідроксіпрогестерона капроат по 250 мг 2 рази на тиждень (перевага віддається розчину в етілолеаті).

Результати систематичних оглядів і метааналізів лягли в основу клінічних рекомендацій Національного інституту здоров'я (NICE), Американської і Канадської асоціацій акушерів-гінекологів (2013) по медикаментозній та немедикаментозній терапії маткових кровотеч. З рівнем доказовості А в якості препаратів першої лінії рекомендовані ЛНГ-ВМС, прогестагени тривалої дії, транексамова кислота, НПЗЗ, КОК. Даназол, коротку схему прогестагенів, етамзілат не рекомендується використовувати для лікування маткових кровотеч.

Висновки

Гормональне лікування АМК має бути персоналізованим залежно від їх органічного та неорганічного походження, гострого або хронічного характеру, від вікового періоду жінки. До гормональної терапії слід приступати тільки після повного виключення ризику малігнізації. Адекватні діагностичні дослідження та персоналізація лікувальних заходів дозволяють попередити розвиток маткових кровотеч з важкою анемізацією організму.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 121, № 4. – P. 891–896.
2. Archer D.F. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results / Archer D.F., Jensen J.T. // *Contraception.* – 2006. – Vol. 74, №6. – P. 439–445.

3. *Bhattacharya S.* Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena® for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis / *Bhattacharya S., Middleton L.J., Tsourapas A.* // *Health Technol. Assess.* – 2011. – Vol. 15, № 19. – P.1–252.
4. *Clinical Practice – Gynaecology Committee.* Abnormal uterine bleeding in premenopausal women / [*Singh S., Best C., Dunn S. et al.*] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2013. – Vol. 35, № 5 – P. 473–475.
5. *Clinical Practice – Gynaecology Committee.* Abnormal uterine bleeding in premenopausal women / [*Singh S., Best C., Dunn S. et al.*] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 473–475.
6. *Dinger J.C.* Internaitional Active Surveillance Study – Safety of Contraceptives: Role of Estrogens (INASCORE). [Website] *ClinicalTrials.gov*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009684?term=INASCORE&rank=1;ClinicalTrials.gov> identifier: NCT01009684. // Accessed March 19, 2 Lethaby A., Irvine G.A., Cameron I.T. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 1:CD001016011.
7. *Fraser I.S.* Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, doubleblind Phase III trial / *Fraser I.S., Jensen J.T.* // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, №10. – P. 2698–2708.
8. *Jensen J.T.* Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled

trial / *Jensen J.T., Parke S., Mellinger U.* // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, №4. – P. 777–787.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСОНІФИЦІРОВАННИЙ ПОДХОД К ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)

ЗАПОРОЖАН В.Н., НОСЕНКО Е.Н.

В лекции рассмотрены вопросы персонализации гормонального лечения аномальных маточных кровотечений в зависимости от их органического и неорганического происхождения, острого или хронического характера, от возрастного периода женщины.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, органическое происхождение, неорганическое происхождение, острое кровотечение, хроническое кровотечение, возраст, гормональные средства.

SUMMARY

PERSONALIZED APPROACH TO HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR ABNORMAL UTERINE BLEEDING (LECTURE FOR DOCTORS)

ZAPOROZHAN VM., NOSENKO O.M.

The lecture addressed issues personification hormonal treatment of abnormal uterine bleeding, depending on their organic and inorganic origin, acute or chronic nature and the woman's age period.

Keywords: abnormal uterine bleeding, organic origin, inorganic origin, acute bleeding, chronic bleeding, age, hormonal agents.

Поступила 23.06.2015