

Ановуляторні аномальні маткові кровотечі

Ю. М. Мельник

Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме

Застосування гормональної терапії із дотриманням принципу індивідуального підбору препаратів при ановуляторних аномальних маткових кровотечах дозволяє зберегти репродуктивний потенціал жінки, нормалізувати менструальний цикл та захистити ендометрій від неоплазії, профілакувати виникнення повторних аномальних маткових кровотеч, анемії та її наслідків, а також забезпечити належну якість життя жінки. Для лікування ановуляторних аномальних маткових кровотеч можуть застосовуватися комбіновані гормональні пероральні контрацептиви або прогестини. Широкий вибір прогестинів і різні дозування комбінацій з естрогенами дозволяють розробляти індивідуальні стратегії лікування та профілактики. Останніми роками отримано нові дані щодо фармакологічних можливостей дезогестрелу, а це розширює можливості його застосування в майбутньому.

Ключові слова: аномальні ановуляторні маткові кровотечі, дезогестрел, регулон, лактинет, савіс, дієногест.

ANOVULATORY ABNORMAL UTERINE BLEEDING

Y. M. Melnyk

Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of National University of Health Care of Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv

Summary

The use of hormone therapy drugs for anovulatory abnormal uterine bleeding in accordance with the principle of individual selection allows you to preserve the reproductive potential of a woman, normalize the menstrual cycle and protect the endometrium from neoplasia, prevent the occurrence of repeated abnormal uterine bleeding, anemia and its consequences, as well as ensure an adequate quality of life. Combined hormonal oral contraceptives or progestins can be used to treat anovulatory abnormal uterine bleeding. A wide selection of progestins and different dosages of combinations with estrogens make it possible to develop individual strategies in treatment and prevention. In recent years, new data on the pharmacological capabilities of desogestrel have been obtained, and this expands the possibilities of its use in the future.

Key words: abnormal anovulatory uterine bleeding, desogestrel, regulon, lactinet, savis, dienogest.

Результатом хронічного стресу, особливо в період війни та епідемії ковіду, є овуляторна дисфункція з хронічними аномальними матковими кровотечами (АМК). Ановуляторні кровотечі (АМК-О) — досить поширена гінекологічна патологія у підлітковому або перименопаузальному періодах життя жінки, а також серед пацієнток із синдромом полікістозних яєчників чи ожирінням [Fritz M. A. et al., 2011; Ferenczy A., 2003; Horbelt D. V. et al., 1996; Abulafia O. et al., 1999]. Ці жінки також піддаються підвищеному ризику розвитку ендометріальної неоплазії через тривалий вплив надлишку кортизолу, лептину та інсулінорезистентності, естрогенів або їх метаболітів 4-ОН та 16-ОН.

Тож, лікування АМК-О насамперед має бути спрямоване на нормалізацію менструального циклу та захист ендоме-

трія від неоплазії [Fritz M. A. et al., 2011]. Поточні варіанти лікування АМК-О залежно від причини включають застосування естроген-прогестинової та прогестинової терапії [Hickey M. et al., 2012].

Терапія комбінованими пероральними контрацептивами (КПК), як один з варіантів естроген-прогестинової терапії, найкраще підходить для сексуально активних жінок, яким необхідне застосування контрацепції [Nilsson L. et al., 1971].

Застосування прогестинів краще підходить для жінок у перименопаузальному періоді або для тих, хто не переносить або має протипоказання до використання комбінованих гормональних контрацептивів. Нині існує безліч прогестинів, які можуть бути корисними для лікування АМК-О.

Кожен прогестин має свої унікальні властивості, переваги та недоліки [Schindler A. E. et al., 2003]. Прогестинова терапія доступна в різних формах, включно з комбінованими гормональними контрацептивами, що містять лише прогестин, і циклічною прогестиновою терапією. Кожна форма має свої переваги та недоліки. Дослідження випадок-контроль показало, що ефект дії прогестинів у складі більшості комбінованих пероральних контрацептивів був достатнім для захисту від раку ендометрія [Maxwell G. L. et al., 2006]. Слід зазначити, що профілактичні ефекти досягаються при постійному прийомі прогестинів. Невідомо, чи зберігає циклічна прогестинова терапія у жінок у пременопаузі з АМК-О такий самий захисний ефект. Дані щодо препаратів менопаузальної гормональної терапії показують, що безперервні комбіно-





вані схеми естрогену і прогестину також знижують ризик раку ендометрія, тоді як циклічні схеми не впливають на цей ризик [Beral V. et al., 2005]. Таким чином, ризик раку ендометрія у жінок з АМК-О, які отримують циклічну терапію прогестинами, може бути таким самим, як і у жінок із регулярно овуляцією без отримання прогестину, адже немає достатньої кількості доказів, щоб довести зворотне.

Дезогестрел, прогестин третього покоління, має високу прогестагенну активність з низькою андрогенною і незначною або відсутньою глюкокортикоїдною і мінералокортикоїдною активністю [Stone S. C., 1995; Kaplan B., 1995]. Таким чином, дезогестрел може бути кращим вибором для жінок у перименопаузі або жінок, що страждають на ожиріння, які схильні до підвищеного ризику аномального метаболізму глюкози та ліпідів.

Результати подвійного сліпого рандомізованого контрольованого випробування (4 роки — 2014–2016, n = 109) оцінки ефективності циклічного призначення дезогестрелу порівняно з циклічним застосуванням медроксипрогестерону ацетату (МПА) для захисту ендометрія і нормалізації менструального циклу в жінок з АМК-О показало співставну ефективність та безпеку цих двох прогестинів після 6 місяців лікування (дезогестрел 150 мкг/день або МПА 10 мг/день, 10 днів/місяць, 6 місяців).

Еквівалентні добові та загальні дози прогестинів, які достатні для ендомет-

ріальної трансформації, раніше розглядали Schindler et al. (2003): МПА 5–10 мг/добу, загальна доза на місяць 80 мг, дезогестрел 150 мкг/добу, загальна доза на місяць 2 мг. Доведено, що дезогестрел має виражений антиовуляторний і антипроліферативний індекси, а також є одним із «сильних» прогестинів за індексом Макфейда з достатнім періодом напіввиведення (більше 20 годин), що й пояснює його ефективність (рис.) в нормалізації процесів в ендометрії і гіпоталамо-гіпофізарній системі.

У цьому дослідженні загальну місячну дозу 100 мг МПА або 1,5 мг дезогестрелу використовували протягом 10 днів. Хоча загальна доза 1,5 мг дезогестрелу була меншою, ніж передбачалося в огляді Шиндлера, це дозування було настільки ж ефективним, як і 100 мг МПА. Але 10-денне застосування одного або іншого прогестину не могло повністю трансформувати ендометрій у деяких пацієнток. Неефективна ендометріальна трансформація може бути пов'язана з недостатнім кумулятивним ефектом прогестину, його дозуванням та тривалістю застосування [Fritz M. A., 2011]. Передбачається, що для ефективного захисту ендометрія тривалість циклічної прогестинової терапії має становити 12–14 днів на цикл [Fritz M. A., 2011; Fraser I. S., 1990]. Однак ця рекомендація (12–14 діб) була заснована на інформації про прогестини першого покоління. Терапія більш потужними прогестинами третього покоління може захистити ендометрій за коротшої тривалості лікування — 10 діб.

Лікування вважалося ефективним, якщо в ендометрії після терапії гістологічно визначались невеликі неактивні залози із псевдодецидуальними стромальними змінами. Реакція ендометрія на дезогестрел була трохи кращою, ніж на МПА, що визначається часткою повної псевдодецидуалізації (78,0 % проти 70,4 %, P = 0,375). 95 % довірчий інтервал різниці (Δ) цього результату (-9,1 %, 24,4 %) вказує на достатню ефективність дезогестрелу порівняно з МПА, оскільки його нижня межа лежить вище межі не меншої ефективності в -10 %. Дезогестрел та МПА ефективно нормалізували кровотечу до прийнятого рівня (незначна або відсутність кровотечі відміни) у більше 90 % випадків, але у групі дезогестрелу спостерігався дещо вищий рівень тривалості кровотечі (10,0 % проти 3,4 %) [Soontrapa N. et al., 2022]. Групи дезогестрелу і МПА були порівнянними за віком ($44,8 \pm 5,7$ та $42,5 \pm 7,1$ років), індексом маси тіла ($24,8 \pm 4,7$ та $24,9 \pm 4,7$ кг/м²), освітою > 12 років (64,0 % та 61,1 %) і характеристиками АМК-О (нерегулярні кровотечі 100 %). Обидві групи були порівнянними за вихідними метаболічними параметрами, включно з рівнем глюкози в крові натщесерце, загальним холестерином, тригліцидами, холестерином ліпопротеїнів високої щільності і холестерином ліпопротеїнів низької щільності. Рівень недотримання був низьким в обох групах (2,8 % у групах дезогестрелу та 2,6 % у групах МПА). Це дослідження цікаве тим, що оцінювали гістологічну структуру ендометрію крім відновлення регуляції менструального циклу: циклічний режим дезогестрелу 150 мкг/день або МПА 10 мг/день, 10 днів/місяць викликав в ендометрії повну псевдодецидуалізацію більше, як у 70 % випадків у першому циклі лікування та нормалізацію менструації більше ніж у 90 % усіх циклів лікування (6 місяць).

Ще в одному дослідженні отримали результати, які показали однакову ефективність в лікуванні дисфункціональних маткових кровотеч при застосуванні КПК з дезогестролом та КПК з левоноргестролом. Однак побічні ефекти, такі як збільшення ваги, акне і головний біль, були більш виражені у групі КПК з левоноргестролом, ніж у групі дезогестрелу [Suresh Swathi et al., 2020]. КПК з дезогестролом можна

застосовувати у пацієнок з АМК на фоні міом матки [Kriplani A. et al., 2016; Brito L. G. et al., 2017].

КПК з дезогестрелом, дезогестрел рекомендовані міжнародними настановами (Guideline for the management of Heavy Menstrual Bleeding in adolescents, British Society for Paediatric & Adolescent Gynaecology, 2020) для лікування тяжких менструальних кровотеч. Дезогестрел в дозі 75 мкг (Лактинет) (якщо стан не покращується на дозі 75 мкг, можна збільшувати до 150 мкг на добу) є першою лінією терапії для лікування тяжких менструальних кровотеч у підлітків та ранньому репродуктивному віці, якщо КПК з естрогенами протипоказані. При застосуванні дезогестрелу в дозі 75 мкг на 11–13 місяці 50 % пацієнок матимуть регулярні кровотечі або аменорею (Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Clinical Effectiveness Unit. Desogestrel-only pill, J Fam Plann Reprod Health Care., 2003).

В Україні дезогестрел входить до складу препаратів Регулон (30 мкг етинілестрадіолу та 150 мкг дезогестрелу) та Лактинет (дезогестрел 75 мкг).

Регулон широко використовують при АМК у пролонгованому режимі прийому, коли відсутні протипоказання, як для зупинки так і для профілактики рецидивів порушень менструального циклу.

Регулон — універсальний препарат при АМК, як при гострих так і хронічних, а також при тяжких менструальних кровотечах.

Регулон можна застосовувати для гормонального гемостазу з подальшим переходом на тривалий прийом у пролонгованому режимі, що неможливо при застосуванні багатофазних КПК з різними естрогенами і різним дозуванням дієногесту та інших прогестинів.

В останні роки перевагу надають пролонгованим режимам прийому Регулона порівняно зі стандартним режимом 21/7.

Перевага застосування Регулона, як і інших КПК — це їхня додаткова здатність знижувати загальний ризик раку і смертності, пов'язаної з раком яєчників, ендометрія і колоректальним

раком [Havrilesky L., 2013; Hannaford P., 2007]. Онкопротективний ефект за деякими локалізаціями раку може зберігатися до 20 років після припинення прийому цих препаратів [Gierisch J., 2013].

Також Регулон можна призначати після лікування прогестинами або агоністами гонадотропін-релізінг гормону, як препарат другої лінії терапії при деяких станах, наприклад при гіперплазії ендометрія.

В останні роки властивості дезогестрелу продовжуються активно вивчати, не дивлячись на достатній термін його перебування у фармацевтичному просторі. Так, несподівано у дезогестрелу та його метаболітів було виявлено потужну інгібуючу здатність росту резистентних до ліків штамів *S. Aureus*, що відкриває нові можливості для розробки антибактеріальних препаратів проти *S. Aureus* та нові перспективи щодо тактики ведення пацієнок з хронічним ендометритом [Steckbeck J. D. et al., 2014; Atia-Tul-Wahab et al., 2018; Ibrahim I. et al., 2020]. Застосування гормональних препаратів для лікування хронічного ендометриту, з одного боку, може бути суперечливим, а з іншого — перспективним, тому нині немає абсолютних протипоказань для їх використання.

Призначення Регулону буде обґрунтованим, коли є такі прояви хронічного ендометриту, як АМК або зміни в ендометрії, які не потребують додаткового втручання, визначені за результатами обстежень (ультразвукова діагностика, морфологія, цитологія). Жінки із хронічним ендометритом мають застосовувати надійний ефективний і доступний метод контрацепції. Це пов'язано з тим, що переривання вагітності при хронічному ендометриті підвищує ризики виникнення запальних станів та АМК. Під час медикаментозного аборту некротизовані ворсини загиблого хоріона, які врастають (мають контакт) в товщу слизової оболонки, можуть погіршити стан і запустити складні автоімунні запальні реакції. Під час інструментального переривання вагітності відбувається травматизація і поширення патологічного запального процесу. І найголовніше, яким би способом не проводилося переривання вагітності, виникає «гормональний» стрес для органів репродуктивної сис-

теми: збудження гіпоталамо-гіпофізарної системи та підвищене вироблення стероїдних гормонів, що може призвести до порушення характеру і ритму менструацій, формування ановуляторних циклів. Застосування Регулону згладжує або усуває «гормональний» стрес, сприяє реабілітації ендометрія і відновленню його рецептивності [Дикке Г. Б., 2012; Чечуга С. Б., 2018].

Регулон викликає децидуальну трансформацію ендометрія і впливає на процеси проліферації та апоптозу в ньому [Чечуга С. Б., 2018]. Крім «сильного» прогестину дезогестрелу Регулон містить 30 мкг етинілестрадіолу, який також чинить сприятливий вплив на структуру ендометрія. Саме завдяки поєднанню етинілестрадіолу з дезогестрелом потенціюється ефект прогестину та не спостерігаються зміни, які характерні для гіпо- та гіперестрогенії, що зменшує загальну частоту кровотеч, а також частоту кровотеч прориву на фоні тривалої гормональної терапії.

При АМК-О в поєднанні з ендометріозом рекомендовано застосування достатньо відомого прогестину дієногесту 2 мг (Савіс). Дієногест (Савіс) спеціально розроблений для лікування ендометріозу, АМК. Він є похідним 19-нортестостерону, який чинить антипроліферативну дію на вогнища ендометріозу [Foster R. H. et al., 1998; Schindler A. E., 2011]. Препарат реалізує протизапальний ефект шляхом контролю продукції простагландинів, інгібує неоангіогенез, зменшує ендогенну продукцію естрадіолу, пригнічуючи його трофічний вплив як на еутопічний, так і на ектопічний ендометрій, що приводить до атрофії ендометріюїдних уражень і гальмування зростання ендометріюїдних гетеротопій [Nakamura M. et al., 1999; Oettel M. et al., 1998; Okada H. et al., 2001]. Додаткові переваги дієногесту — антиандрогенна активність, яка становить приблизно третину активності ципротерону ацетату, і тривала ефективність після лікування (Gedeon Richter. Zafrilla (dienogest) 2 mg tablets. Summary of Product Characteristics, 2020). Вивчення біоеквівалентності препарату Савіс (дієногесту 2 мг) порівняно з еталонним препаратом проводили в одноцентровому рандомізованому відкритому двосторонньому



перехресному дослідженні. У ньому порівнювали швидкість і ступінь всмоктування таблетки дієногесту 2 мг (Савіс) та еталонного препарату після одноразового застосування. Критерії біоеквівалентності були дотримані, усі 90 % геометричних довірчих інтервалів перебували в межах допустимого діапазону для дієногесту (Gedeon Richter Plc. Randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of dienogest 2 mg film-coated tablet and visanne (reference) following a 2 mg dose in healthy subjects under fasting conditions, 2015). Також дієногест показав свою порівнянну ефективність у цілій серії інших досліджень [Caruso S. et al., 2016; Caruso S. et al., 2019]. Дієногест чинить профілактичну дію в післяопераційній терапії щодо рецидивів виникнення ендометріюїдних гетеротопій [Yamanaka A. et al., 2017].

Профіль безпеки використання дієногесту достатньо вивчений, і з

огляду на популярність його призначення, постійно відбувається накопичення даних. Наразі тривалість застосування дієногесту 2 мг може сягати до 5 років і більше. Ефект післядії дієногесту може спостерігатись до 6 місяців і більше (залежить від індивідуальних особливостей організму та клінічної ситуації). Для пацієнток з ендометріозом слід максимально використовувати медикаментозні методи терапії, наприклад Савіс, адже застосування дієногесту в дозі 2 мг ефективно зменшує біль, диспареунію, профілактує рецидиви після оперативного втручання, може бути альтернативою лікування внутрішньоматковою системою, що вивільняє левоноргестрел, у жінок з аденоміозом [Murji A. et al., 2020].

Якщо на фоні прийому дієногесту та тонкого ендометрію виникають неясні кров'яністі виділення, можна

додати натуральний (не синтетичний) естроген у вигляді спрея Лензетто, розпочати з 1 натискування, з оцінкою результату через 4–8 тижнів.

Зважаючи на доведену безпеку, фармакологічну еквівалентність та ефективність препарату Савіс, який містить дієногест у дозі 2 мг, перевагу слід віддавати консервативному підходу до лікування, уникаючи хірургічного втручання.

Застосування та індивідуальний вибір препаратів гормональної терапії при АМК-О (Регулон, Лактинет, Савіс, Лензетто) дозволяє зберегти репродуктивний потенціал, нормалізувати менструальний цикл та захистити ендометрій від неоплазії, профілактувати виникнення повторних АМК, анемії та їх наслідків і забезпечити належну якість життя.

Надійшла: 14.08.2024

Відомості про автора

Юрій Миколайович Мельник, к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗ України імені П. Л. Шупика; лікар акушер-гінеколог; лікар з ультразвукової діагностики; лікар генетик; Експерт ДООЗ міста Києва за напрямком «Акушерство і гінекологія. Пренатальна діагностика»

IGCS INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY

Дублін, Ірландія

16–18 жовтня 2024

<https://igcsmeeting.com>

Щорічна глобальна зустріч
Міжнародного товариства гінекологів-
онкологів