

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА, СОДЕРЖАЩЕГО ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ/ДИЕНОГЕСТ (E2V/DNG),

У ЖЕНЩИН С МЕНОРРАГИЕЙ

Меноррагия является патологическим состоянием, негативно отражающимся на физическом, эмоциональном и социальном качестве жизни женщины. Препаратами выбора терапии маточных кровотечений являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). КОК эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG) рекомендован для женщин как средство контрацепции. Особенности влияния препарата на эндометрий дают возможность его применения при маточных кровотечениях. Входящие в состав гормоны подавляют чрезмерную пролиферацию эндометрия, что приводит к уменьшению объема менструальных выделений. Представлены результаты исследования, которые подтверждают успешное применение E2V / DNG при меноррагиях у женщин репродуктивного возраста, в клинических ситуациях не требующих оперативного лечения.

Ключевые слова: меноррагия, обильное менструальное кровотечение, эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG), прогестагены, комбинированные оральные контрацептивы.

E.R. DOVLETKHANOV, PhD in Medicine, E.A. MEZHEVITINOVA, MD, A.N. MGERYAN, PhD in Medicine, P.R. ABAKAROVA, PhD in Medicine
 Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, MoH RF

ADMINISTRATION OF A COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING ESTRADIOL VALERATE/DIENOGEST (E2V/DNG) BY WOMEN WITH MENORRHAGIA

Menorrhagia is the pathological condition which is negatively affecting physical, emotional and social quality life of the woman. Medicines of the choice of therapy of uterine bleedings are the combined oral contraceptives (COC). The estradiol valerate/dienogest (E2V/DNG), represents the combined oral contraceptive (COC) recommended for women as contraceptive. Gives to feature of influence of medicine on endometrium the chance of its application in case of uterine bleedings. The hormones which are a part suppress excessive proliferation of endometrium that leads to reduction of amount of menstrual allocations. Results of a research which confirm successful application of E2V/DNG in case of the menorrhagia at the women of reproductive age in clinical situations who aren't requiring operational treatment are provided.

Keywords: a menorrhagia, heavy menstrual bleeding, estradiol valerate/dienogest (E2V/DNG), progestagen, combined oral contraceptives, COC.

Меноррагия, или обильное менструальное кровотечение (ОМК), представляет собой чрезмерную менструальную кровопотерю, длительностью более 7 дней, негативно влияющую на физическое, эмоциональное, социальное и материальное качество жизни женщины.

ОМК является частой причиной обращения женщин репродуктивного возраста к врачам, достигая, по данным разных авторов, 20–52%, занимает 2-е место среди госпитализаций женщин в гинекологические стационары и 2/3 показаний производимых гистерэктомий и аблаций эндометрия [1–3].

Причиной меноррагии могут быть различные заболевания органов и систем женщины (4):

- гиперпластические и доброкачественные опухолевые заболевания матки, такие как гиперплазия и полипы эндометрия, аденомиоз, миома матки;
- проблемы, связанные с беременностью: неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш, вне-маточная беременность;

- использование внутриматочных средств контрацепции;
- гормональный дисбаланс, дисфункция яичников, нарушение процессов овуляции, заболевания щитовидной железы;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- некоторые заболевания печени, почек;
- заболевания, связанные с нарушением свертывания крови – болезнь Виллебранда, нарушение функции тромбоцитов (тромбоцитопения);
- применение лекарственных препаратов, в т. ч. противовоспалительных и антикоагулянтов;
- онкологические заболевания: рак матки или шейки матки.

Диагностика меноррагии начинается с тщательного сбора анамнестических данных, информации о приеме лекарственных препаратов, осложнений предыдущих беременностей, родов и т. д. Проводится осмотр влагалища и шейки матки на предмет наличия инородных тел, травматических повреждений, полипов, опухолей, воспалительных или атрофических изменений. Женщинам,

страдающим ОМК, рекомендуется ведение менструального календаря, в котором отмечается продолжительность менструации, обильность и характер выделений [5].

Следующий этап диагностики включает ряд исследований:

- определение крови на β-ХГ у женщин репродуктивного возраста при подозрении на беременность;
- определение уровня гемоглобина, биохимический анализ, коагулограмма, исследование крови на гормоны; онкомаркеры СА 19-9, СА-125;
- исключение воспалительных заболеваний органов малого таза и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (методом полимеразной цепной реакции на ИППП);
- для выявления предраковых или раковых клеток в шейке матки рекомендован цитологический анализ мазка по Папаниколау.

При подозрении на патологию матки и яичников проводят УЗИ органов малого таза, биопсию шейки матки, пайпель-биопсию эндометрия, гистероскопию, выскабливание и гистологическое исследование ткани эндометрия.

Отсутствие лечения меноррагии может привести к анемии и сопровождаться характерными для этого состояния симптомами, такими как чувство усталости, слабость, одышка, головокружение.

Современные методы лекарственной терапии ОМК включают гормональные препараты – прогестагены, КОК, средства, предупреждающие железодефицитную анемию, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы фибринолиза.

КОК являются препаратами выбора при меноррагиях и широко применяются при лечении ОМК. Входящие в состав КОК гормоны подавляют чрезмерную пролиферацию эндометрия, что приводит к уменьшению объема менструальных выделений.

За последние 20 лет произошли изменения в тактике лечения женщин с ОМК.

Российские рекомендации для пациенток с аномальными маточными кровотечениями предполагают максимальное использование медикаментозных средств и минимальное применение хирургических методов лечения.

Лечение осуществляют дифференцировано, в соответствии с выявленной причиной кровотечения. Методом выбора для лечения маточных кровотечений, не связанных с органической патологией, является медикаментозная терапия, в том числе назначение КОК [6, 7].

Женщинам, страдающим ОМК, рекомендуется ведение менструального календаря, в котором отмечается продолжительность менструации, обильность и характер выделений

Международная экспертная группа под эгидой FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) в 2011 г. создала новую систему классификации маточных кровотечений PALM – COEIN, которая позволяет более точно определить причины маточного кровотечения [8] (рис. 1).

Национальный Институт Здравоохранения Великобритании (NICE) издал клиническое руководство [9, 10] и рекомендации (стандарт качества 2013) [11] для ведения пациенток с меноррагией (рис. 2).

Однако не у всех КОК подтверждена эффективность при лечении ОМК. На сегодняшний день только препарат, содержащий эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG), имеет среди показаний лечение ОМК [12].

Анализ ряда оригинальных исследований и обзорных статей, опубликованных с использованием терминов эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG), позволяет сделать выводы об эффективности и безопасности применения E2V/DNG в терапии данной патологии [13–19].

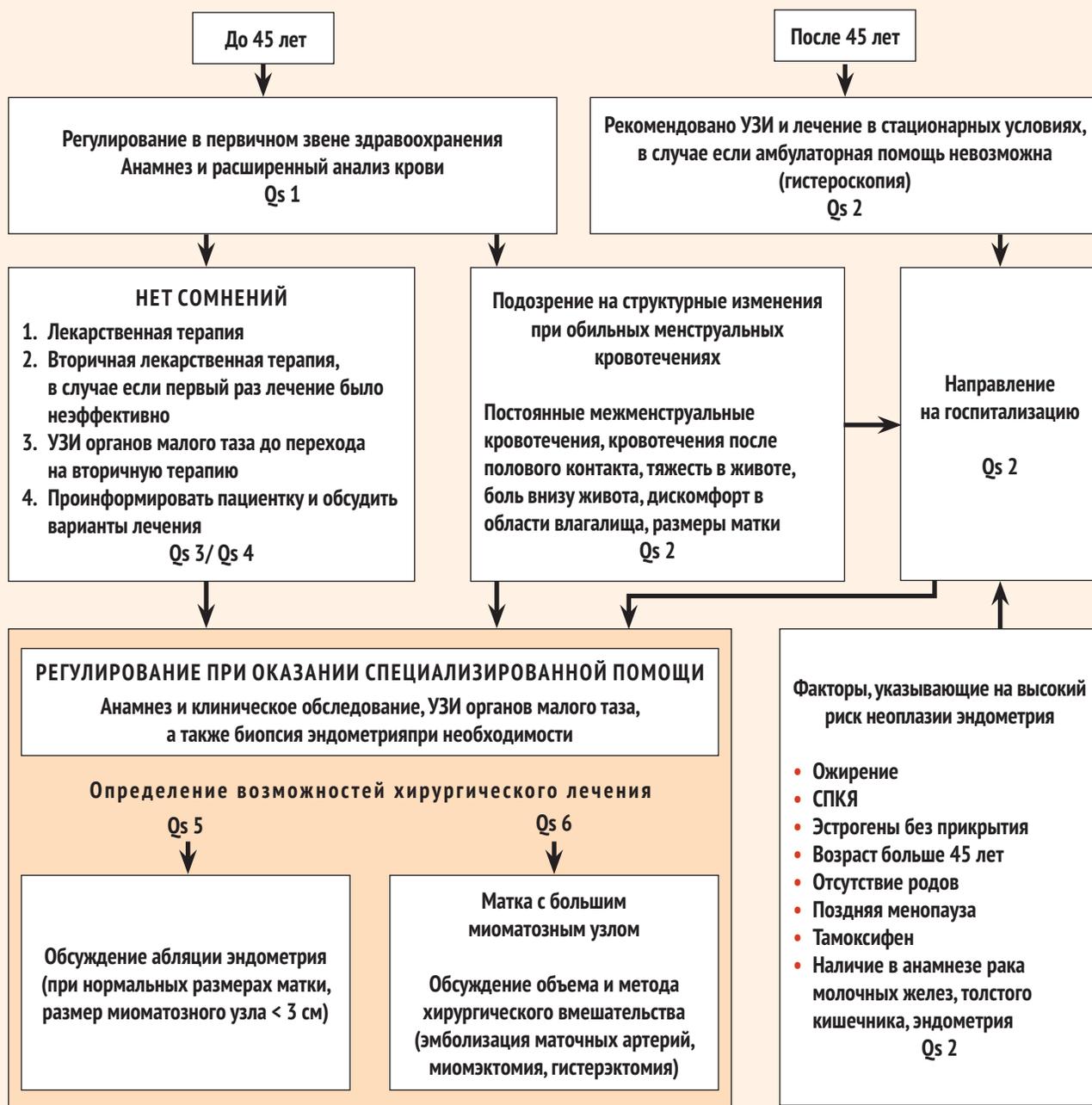
E2V/DNG представляет собой КОК с уникальной 4-фазной схемой дозирования, рекомендованный для женщин как надежное средство контрацепции.

Эстрогенный компонент – эстрадиола валерат – является предшественником естественного 17β-эстрадиола человека (1 мг эстрадиола валерата соответствует 0,76 мг 17β-эстрадиола). Он отличается от обычно используемых в КОК эстрогенов, которыми являются синтетические эстрогены (этинилэстрадиол или его предшественник местранол), содержащие этинильную группу в положении 17α. В отличие от синтетических эстрогенов эстрадиола валерат не оказывает существенного влияния на функцию печени, на концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) и параме-

Рисунок 1. Система классификации маточных кровотечений PALM – COEIN



Рисунок 2. Рекомендации по ведению пациенток с меноррагией



Стандарт качества 1 (Quality statement (Qs) 1): диагноз и начальная оценка.

Для женщин с симптомами ОМК необходим подробный анамнез и полный анализ крови.

Стандарт качества 2 (Quality statement (Qs) 2): диагноз и медицинский осмотр.

Для женщин с ОМК при подозрении органической или гистологически подтвержденной патологии необходим медицинский осмотр перед направлением к врачу-специалисту для дальнейшего обследования.

Стандарт качества 3 (Quality statement (Qs) 3): медикаментозное лечение.

Для женщин с ОМК без органической и гистологически подтвержденной патологии предлагают медикаментозное лечение.

Стандарт качества 4 (Quality statement (Qs) 4): симптоматическое (временное) медикаментозное лечение.

Для женщин с ОМК, которым планируется дальнейшее обследование и лечение, предлагают транексамовую кислоту или нестероидные противовоспалительные препараты.

Стандарт качества 5 (Quality statement (Qs) 5): малоинвазивные внутриматочные оперативные вмешательства (гистерорезектоскопия, абляция). Для женщин с ОМК и нормальной маткой или миомами малых размеров (<3 см) как предпочтительный выбор перед гистерэктомией.

Стандарт качества 6 (Quality statement (Qs) 6): доступ к вмешательствам для фибромиом больших размеров.

Для женщин с ОМК и большими фибромиомами выбирают хирургическое или радиологическое вмешательство (эмболизация, миомэктомия, гистерэктомия). Выбор должен быть документирован.

тры гемостаза. В комбинации с диеногестом эстрадиола валерат демонстрирует повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), тогда как концентрация холестерина на липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) несколько снижается.

Диеногест представляет собой прогестаген, характеризующийся дополнительными антиандрогенными эффектами. Его эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства незначительны. Благодаря особой химической структуре, диеногест сочетает наиболее важные преимущества 19-норпрогестагенов и производных прогестерона.

Препарат блокирует пролиферацию эндометрия, что послужило причиной его применения для лечения ОМК, не сопровождающихся органической патологией.

Цель исследования: оценить возможность и эффективность применения эстрадиола-валерата/ диеногеста (E2V / DNG) у женщин с ОМК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России наблюдались женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет, ведущие активный образ жизни и обратившиеся с целью подбора современных методов контрацепции. Изучены особенности менструальной функции, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, количество и исход беременностей, частота аборт, применение методов контрацепции ранее, уровень образования, условия работы и т.д.

Женщины были тщательно обследованы (соматически и гинекологически) с использованием современных лабораторных и инструментальных методов. Оценивались показания и противопоказания к назначению современных гормональных методов контрацепции в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [8].

Была отобрана когорта женщин в количестве 30 человек с жалобами на ОМК.

Группа исследования включала пациенток с ОМК (минимум два эпизода кровотечения с менструальной кровопотерей ≥ 80 мл), длительными менструальными кровотечениями (минимум два эпизода кровотечения продолжительностью ≥ 8 дней), частыми менструальными кровотечениями (более пяти эпизодов кровотечения с минимум 20 дней кровотечения в целом) или комбинацию выше перечисленных патологических состояний.

Для определения объема кровопотери использовалась визуальная оценка кровотечения, предложенная J.R. Yanssen, – заполнение визуальных таблиц с подсчетом количества использованных тампонов и прокладок в разные дни менструации.

Подсчитывалось общее количество баллов соответственно степени промокания использованного материала. Количество баллов 185 и выше расценивалось как диагностический критерий меноррагии. Хотя меноррагии достаточно редко представляют угрозу для жизни, тем не

Таблица 1. Продолжительность и объем кровянистых выделений у пациенток

Интервал наблюдения	Продолжительность кровянистых выделений (дни)	Объем кровянистых выделений (баллы)
исходно	$8,8 \pm 0,5$	$201 \pm 14,0$
1 месяц	$7,8 \pm 0,52$	$154 \pm 14,2$
3 месяца	$5,4 \pm 0,3$	$138 \pm 11,1$
6 месяцев	$4,9 \pm 0,32$	$129 \pm 8,5$

менее они причиняют множество неудобств и значительно ухудшают качество жизни современной женщины, влияя на состояние здоровья, сексуальную жизнь, профессиональную деятельность и социальную активность.

Оценивались продолжительность и объем кровянистых выделений до начала приема препарата, через 1, 3 и 6 месяцев приема КОК. Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, применение гормональной контрацепции оказывало положительный эффект в отношении уменьшения как длительности, так и объема кровянистых выделений. Уменьшение объема и длительности кровопотери расценивалось женщинами как весьма благоприятное свойство препарата, улучшающее качество их жизни.

Участники должны были использовать барьерный метод контрацепции в течение не менее 3 месяцев до назначения лечения, не иметь органическую патологию, которая могла бы быть причиной меноррагии (что должно быть подтверждено результатами УЗИ органов малого таза), отсутствие гиперплазии эндометрия в течение последних 6 месяцев, хронического эндометрита, аденомиоза, эндометриоза, а также аблации эндометрия или выскабливания в течение двух месяцев до включения в группу исследования.

В отличие от синтетических эстрогенов эстрадиола валерат не оказывает существенного влияния на функцию печени, на концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды и параметры гемостаза

Женщины были исключены из исследования, если использовали антибактериальную терапию, НПВП, гормональные препараты на момент обращения в клинику; имели индекс массы тела > 32 ; курили более 10 сигарет в день в возрасте старше 35 лет, а также другие критерии в соответствии с противопоказаниями для использования комбинированных оральных контрацептивов.

Результаты проведенного комплексного клинико-лабораторного обследования показали, что средние значения параметров биохимического анализа крови, липидного спектра крови, гемостаза у женщин отобранной когорты перед назначением контрацепции соответствовали референсным значениям.

Всем пациенткам был назначен КОК, содержащий E2V/DNG с динамическим режимом дозирования, имитирующим естественный менструальный цикл (МЦ), согласно инструкции к препарату. Каждый 28-дневный цикл приема включал 3 мг E2V в 1 и 2 дни использования контрацептива; 2 мг E2V и 2 мг DNG в 3, 4, 5, 6 и 7 дни; 2 мг E2V и 3 мг DNG в 8–24 дни и 1 мг только E2V в 25 и 26 дни. На 27 и 28 дни принимались неактивные таблетки, содержащие плацебо.

Длительность применения препарата составила 6 месяцев (168 дней).

Пациенткам было предложено ежедневно отмечать особенности самочувствия, которые могли возникнуть в ходе применения контрацептивов, а также фиксировать любые побочные эффекты и изменения в МЦ.

Контрольное наблюдение и обследование проводилось через 3 и 6 месяцев.

Эхографическое исследование проводилось в отделении функциональной диагностики с использованием мультиспектрального влагалищного датчика на аппарате экспертного уровня Voluson EX (DE, США). Исследование выполнялось во II фазу с 21 по 24 день МЦ, в последующем на 21–24 таблетке принимаемого контрацептива.

Оценивались размеры матки, структура, состояние эндометрия и яичников.

В ходе наблюдения оценивалась контрацептивная эффективность, индивидуальная переносимость, наличие побочных эффектов и осложнений, а также объем менструальной кровопотери на фоне приема препарата.

Приемлемость определяли на основании анализа регистрации жалоб пациенток, частоты и характера побочных реакций, индивидуального анализа менограмм в динамике в процессе приема контрацептива. Оценивали наличие побочных эффектов и осложнений, анализировали причины отказа от предложенного метода контрацепции.

Безопасность определялась как на основании регистрации всех неблагоприятных реакций на лекарства, которые были оценены субъективно женщинами и объективно врачом, так и на основании оценки их метаболического влияния на организм женщины. Изучалось влияние гормональной контрацепции на молочные железы, динамику артериального давления (АД), массу тела, изменения липидного спектра крови и некоторых параметров гемостаза.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ

Статистическую обработку полученных результатов проводили в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики. Все полученные данные были введены в формат компьютера с операционной системой MS Windows. Для работы были использованы статистические программы Statistica 6,0 и SPSS, Microsoft Excel 2010 для Windows 7, Biostat.

Данные описательной статистики представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений. Качественные данные представлены в виде абсолютных

и относительных частот. С целью определения значимости (достоверности) различий значений изучаемых признаков исходно и на фоне наблюдения в группе был использован парный критерий Стьюдента (t) для средних величин. Вероятность ошибки (p), соответствующую данному числу наблюдений и значению доверительного коэффициента t, определялась по таблице Стьюдента. Изменения количественных показателей в разные сроки наблюдения оценивались при помощи парного критерия Вилкоксона (для 2 временных точек). Сравнение качественных показателей осуществлялось при помощи χ^2 . Различия между сравниваемыми величинами признавались достоверными при $p < 0,05$ (95%-ный уровень достоверности). Для изучения связи между показателями применялся метод линейной регрессии и корреляции с определением коэффициента корреляции и установлением его значимости по критерию t с 95%-ным уровнем надежности ($p < 0,05$). Если коэффициент корреляции $r = 0,3$, то взаимосвязь считали слабой, если $r = 0,5$, то умеренной, а если $r = 0,6$ и выше, то сильной.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В отобранной группе у большинства женщин – 26 (86,6%) отмечался регулярный МЦ (21–32 дня). Средний возраст наступления менархе составил $12,9 \pm 1,49$ лет. Средняя продолжительность МЦ составила $27,1 \pm 3,01$ дня. Средняя длительность менструального кровотечения – $6,76 \pm 1,28$ дня.

Менструации были обильными у всех пациенток выделенной группы.

Болезненные менструации с менархе (первичная дисменорея) отмечали 7 (23,3%) женщин, вторичная дисменорея наблюдалась у 18 (63,3%) пациенток; предменструальный синдром (преимущественно психоневрологические симптомы) – у 11 (36,6%) пациенток, 7 (23,3%) женщин отмечали масталгию.

Хотя меноррагии достаточно редко представляют угрозу для жизни, тем не менее они причиняют множество неудобств и значительно ухудшают качество жизни современной женщины, влияя на состояние здоровья, сексуальную жизнь, профессиональную деятельность и социальную активность

При оценке эффективности препарата в течение всей длительности приема ни у одной пациентки беременность не возникла, все женщины были мотивированы на использование контрацептива, пропуск таблеток не отмечала ни одна пациентка.

Частота побочных реакций при применении гормонального контрацептива, содержащего эстрадиол валерат/диеногест (E2V/DNG) после первого месяца приема (табл. 2).

Фиксированные побочные эффекты, указанные в таблицах 2 и 3, в основном являлись преходящими, не

Таблица 2. Выраженность побочных эффектов после первого месяца приема препарата

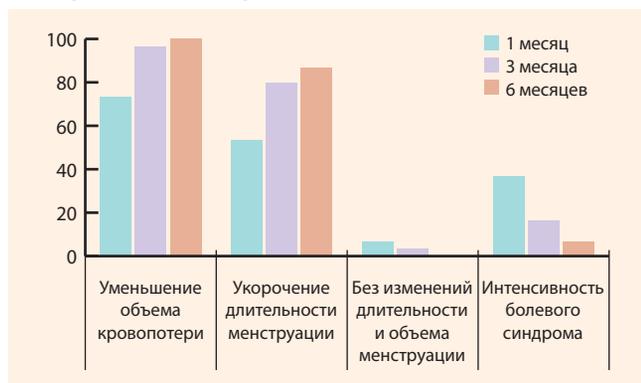
Характер побочных реакций	Количество женщин (n = 30)	
	Абс. число	%
Ациклические и мажущие кровянистые выделения	8	26,6
Масталгия	5	16,6
Головные боли	2	6,6
Тошнота	7	23,3
Снижение либидо	4	13,3
Аллергическая реакция	-	-
Отеки	2	6,6

требовали дополнительного лечения, большей частью наблюдались в первые 1–3 месяца использования препарата, проходили самопроизвольно и не явились причиной отмены препарата.

Менструальноподобная реакция наступала через 28–30 дней.

Большинство пациенток отметили уменьшение продолжительности кровянистых выделений и объема кровопотери после первого месяца приема контрацептива. Уменьшение объема менструальной кровопотери через 1 месяц отмечали 22 (73,3%) пациентки, у 16 (53,3%) – укорочение длительности менструального кровотечения до 4–6 дней, у 2 (6,6%) женщин не было каких-либо значимых изменений в характере менструации после месяца применения контрацептива (рис. 3).

Рисунок 3. Лечебные эффекты гормонального контрацептива, содержащего E2V/DNG



Все пациентки указали на снижение интенсивности менструальных болей при приеме препарата.

В процессе динамического наблюдения у женщин обследуемой группы с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией (n = 11) выявлен регресс патологического процесса молочных желез по данным ультразвукового

исследования. Состояние молочных желез у пациенток без фиброзно-кистозной болезни не изменялось в течение всего периода наблюдения.

В процессе наблюдения не были выявлены статистически значимые изменения массы тела, однако прибавка в весе от 1 до 2 кг отмечалась у 4 (13,3%) только на первом месяце приема препарата, к 4–6 месяцу вес возвращался к исходному значению.

Анализ индивидуальных показателей АД в обеих подгруппах до и на фоне использования контрацепции свидетельствовал об отсутствии влияния данного препарата на эти параметры. Ни у одной пациентки не было отмечено патологического повышения АД. Оно колебалось в пределах нормативных значений (от 110/60 до 125/80 мм рт. ст.) Вариабельность динамических показателей систолического и диастолического давления не имела статистически значимых различий при сравнении с исходными данными.

Анализ параметров гемостаза проводился до назначения контрацепции, через 3 и 6 месяцев использования контрацептива.

Все изученные параметры гемостаза у пациенток до назначения контрацепции были в пределах референсных значений. В ходе наблюдения за пациентками в течение всего времени приема контрацептива было выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена у 3 (10%) пациенток по сравнению с исходными значениями на 6 месяце приема препарата. Отмечалось также статистически значимое снижение уровня протромбинового индекса у 2 (6,6%) женщин на 6 месяце применения препарата. Зафиксировано статистически значимое снижение среднего уровня Ма у 3 (10%) пациенток на 6 месяце и МНО у 4 (13,3%) женщин на 6 месяце применения контрацептива по сравнению с исходными параметрами.

Необходимо отметить, что средние значения всех показателей гемостазиограммы оставались в пределах референсных значений. Поэтому, несмотря на колебания

Таблица 3. Динамика побочных эффектов на протяжении всего периода наблюдения

Характер побочных реакций	Количество женщин (n = 30) %		
	1	3	6
месяц	1	3	6
Ациклические и мажущие кровянистые выделения	26,6	20	6,6
Масталгия	16,6	6,6	0
Головные боли	6,6	3,3	0
Тошнота	23,3	0	0
Снижение либидо	13,3	6,6	3,3
Аллергическая реакция	0	0	0
Отеки	6,6	3,3	0

значений некоторых показателей, состояние системы гемостаза на основании изученных данных соответствовало таковому у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Оптимальным алгоритмом лечения пациенток с меноррагиями является назначение медикаментозной терапии прогестинсодержащими препаратами, в том числе комбинированными оральными контрацептивами

По данным ультразвукового обследования органов малого таза признаки овуляции – исчезновение изображения тени фолликула и появление жидкости позади матки в виде эхонегативной полоски – зарегистрированы во вторую фазу МЦ у всех 30 респонденток. Средние показатели размеров матки, яичников соответствовали аналогичным показателям здоровых женщин репродуктивного возраста и не послужили противопоказанием для назначения гормональной контрацепции. Фертильность до назначения контрацепции была подтверждена у всех пациенток.

При контрольном ультразвуковом исследовании отмечалось уменьшение передне-заднего размера срединно-

го маточного эха (М-эха) до 4–6 мм через 6 месяцев приема препарата у всех пациенток. Структура эндометрия характеризовалась как однородная, у 2 пациенток определялись эхонегативные включения в базальном слое эндометрия.

ВЫВОДЫ

Эстрадиола валерат/диеногест представляет собой новый контрацептивный препарат. Имеет высокий профиль безопасности, эффективности и приемлемости, хорошую комплаентность и переносимость. Препарат может быть с успехом применен у женщин позднего репродуктивного возраста и в перименопаузе, в ситуациях, требующих контроля за длительностью и обильностью менструальных выделений. Особенности влияния препарата на эндометрий обосновывают возможность его применения в лечении обильных маточных кровотечений.

Оптимальным алгоритмом лечения пациенток с меноррагиями является назначение медикаментозной терапии прогестинсодержащими препаратами, в том числе комбинированными оральными контрацептивами. Только в случае отсутствия эффекта показаны радикальные методы лечения. Хирургические методики лечения у женщин, желающих сохранить фертильность, должны применяться только в крайнем случае.



ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под редакцией В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е издание, переработанное и дополненное, ГЭОТАР-Медиа. 2016: 885-894.
2. Heavy Menstrual Bleeding. Division of Blood Disorders, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/women/menorrhagia.html/>
3. Fast Facts for Your Health: Menorrhagia. National Women's Health Resource Center (NWHRC), Washington, D.C. <http://www.healthywomen.org>.
4. Menstruation: Heavy Bleeding (Menorrhagia). PreventDisease.com. http://preventdisease.com/diseases/menstruation_heavy_bleeding.html
5. Клинические рекомендации «Акушерство и гинекология». Под редакцией Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е издание, переработанное и дополненное, ГЭОТАР-Медиа, 2016, 1024 с.
6. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. и др. Гормональная контрацепция. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2011, 256 с.
7. Women with Inherited Bleeding Disorders: Surgical Options for Menorrhagia. Canadian Hemophilia Society. <http://www.hemophilia.ca/en/2.5.5.php>.
8. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 113: 3–13.
9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, 2007.
10. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44. London National Institute for Health and Clinical Excellence. January 2007.
11. Heavy menstrual bleeding. Quality standard. NICE nice.org.uk/guidance/qs47. 2013.
12. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
13. Phillip CS, Faiz A, Dowling NF, Beckman M, Owens S, Ayers C, Bachmann G. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2008, 198: 163.e1–163.e8.
14. Appgar BS, Kaufman AH, George-Nwogu U, Kittendorf A. Treatment of menorrhagia. *American Family Physician*, 2007, 75: 1813–1820. <http://www.aafp.org/afp/20070615/1813.html>.
15. Heavy Bleeding and Endometrial Ablation. FertilityAnswers.com. http://www.fertilityanswers.com/endometrial_ablation.htm.
16. Menorrhagia (heavy menstrual bleeding). MayoClinic.com Health Library. http://www.riversonline.com/health_reference/Womens-Health/DS00394.cfm.
17. De Leoa V, Fruzzettib F, Musacchio MC, Scolaroa V, Di Sabatinoa A, Morgantea G. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. *Contraception*, 2013, 88: 364–368.
18. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1990, 97: 734–739.
19. Межевитинова Е.А., Бурлев В.А., Набиева К.Р., Ильясова Н.А., Иноземцева Е.А. Комплексная оценка эффективности, переносимости и безопасности комбинированного гормонального контрацептива третьего поколения. *Медицинский совет*, 2015, 9: 54–61.