

Терапевтическая тактика при аномальных маточных кровотечениях, НЕ СВЯЗАННЫХ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ МАТКИ

Г.Б. ДИККЕ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна – заслуженный деятель науки и образования, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: +7 (495) 434-53-00, e-mail: galadikke@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представление современных данных о патогенезе аномальных маточных кровотечений (АМК) без анатомического субстрата (овуляторных, эндометриальных, коагулопатических) и эффективности их лечения медикаментозными средствами. **Основные положения.** Приведены сведения о патогенезе АМК, не связанных со структурными аномалиями матки. Показано, что негормональные лекарственные средства имеют сходную эффективность. Среди гормональных средств выгодно отличаются левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ВМС-ЛНГ) и эстроген-гестагенные препараты (комбинированные оральные контрацептивы, КОК). КОК купируют острый эпизод АМК в 66,8% случаев (по некоторым данным, в 88%), что выше по сравнению с негормональными препаратами; в хронических случаях – уменьшают кровопотерю на 88% (после 6 месяцев терапии) и не уступают по эффективности внутриматочным средствам с левоноргестрелом (83% после 3 месяцев терапии). **Заключение.** Таким образом, негормональные лекарственные средства имеют сходную эффективность в купировании АМК без анатомического субстрата, но уступают КОК. При хронических АМК средствами первой линии являются ВМС-ЛНГ и КОК, содержащие Э2В/ДНГ, которые способствуют нормализации менструального цикла и объема менструальной кровопотери с доказанной эффективностью.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, эстрадиола валерат, диеногест, гестагены, нестероидные противовоспалительные средства, транексамовая кислота

Для цитирования: Дикке Г.Б. Терапевтическая тактика при аномальных маточных кровотечениях, не связанных со структурными аномалиями матки. *Медицинский совет.* 2018; 21: 168-172. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-168-172>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic tactics in abnormal uterine bleeding WITHOUT ANATOMICAL SUBSTRATE

Galina B. DIKKE

Peoples' Friendship University of Russia: Moscow, 117198, Maclay st., 6.

Author credentials:

Galina B. Dikke – Honored Scientist and Education Worker, MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, «Peoples' Friendship University of Russia»; tel.: +7 (495) 434-53-00; e-mail: galadikke@yandex.ru

ABSTRACT

The purpose of the review: presentation of modern data on the pathogenesis of abnormal uterine bleeding (AMC) without anatomical substrate (ovulatory, endometrial, coagulopathic) and the effectiveness of their treatment with medication. **Basic provisions.** Information on the pathogenesis of AMC not associated with structural abnormalities of the uterus is presented. It was shown that non-hormonal drugs have similar efficacy. Among the hormonal agents, levonorgestrel-containing intrauterine system (IUD-LNG) and estrogen-progestogen preparations (combined oral contraceptives, COCs) favorably differ. COCs recover an acute episode of AMC in 66.8% of cases (according to some data – in 88%), which is higher in comparison with non-hormonal drugs; in chronic cases – reduce blood loss by 88% (after 6 months of therapy), and are not inferior in effectiveness to intrauterine devices with levonorgestrel (83% after 3 months of therapy). **The conclusion.** Thus, non-hormonal drugs have similar efficacy in arresting AMC without an anatomical substrate, but are inferior to COCs. In case of chronic AMC, the first-line drugs are IUD-LNG and COC containing E2B / NNG, which contribute to the normalization of the menstrual cycle and the volume of menstrual blood loss with proven efficacy.

Keywords: abnormal uterine bleeding, levonorgestrel-containing intrauterine system, estradiol valerate, dienogest, gestagens, non-steroidal anti-inflammatory agents, tranexamic acid

For citing: Dikke G.B. Therapeutic tactics in abnormal uterine bleeding without anatomical substrate. *Meditsinsky Sovet.* 2018; 21: 168-172. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-168-172>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ (АМК)

Согласно рекомендациям Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) 2011 года, параметры нормального менструального цикла включают: регулярность (с отклонениями от 2 до 20 дней при наблюдении в течение 12 месяцев), длительность цикла – 24–38 дней, продолжительность менструального кровотечения – 4,5–8 дней и объем кровопотери – от 5 до 80 мл [1].

Термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК) подразумевает любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста [1, 2]. Это состояние затрагивает приблизительно 30% женщин в течение репродуктивных лет и оказывает существенное влияние на их качество жизни [3].

На XIX Всемирном конгрессе акушеров и гинекологов FIGO (4–9 октября 2009 г., Кейптаун, Южно-Африканская Республика) Malcolm G. Munro предложил базовую классификацию АМК, которая была одобрена Исполнительным комитетом FIGO как «Классификационная система FIGO (PALM-COEIN) причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста» [4]. В этой системе причины АМК классифицируются как «связанные со структурными аномалиями матки» (PALM: полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация или гиперплазия) и «не связанные со структурными аномалиями матки» (COEIN: коагулопатии, овуляторная дисфункция, эндометриальная дисфункция, ятрогенные и неклассифицированные причины).

Рабочая группа XIX Всемирного конгресса акушеров и гинекологов установила, что маточные кровотечения могут быть аномальными по всем вышеперечисленным показателям и классифицируются на: острые – эпизод обильного кровотечения, требующего срочного врачебного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей кровопотери; хронические – в случае непредсказуемых, чрезмерно продолжительных, патологических по объему и/или частоте менструаций в течение 3 мес. и более, что, как правило, не требует экстренного врачебного вмешательства; межменструальные – характеризуются обычно незначительными кровянистыми выделениями между четко предсказуемыми сроками менструации [4].

Широко использовавшийся в прошлые годы термин «дисфункциональное маточное кровотечение» в настоящее время в системе терминов, предложенных FIGO, следует рассматривать как АМК овуляторные, эндометриальные или коагулопатические.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АМК, НЕ СВЯЗАННЫХ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ МАТКИ

На данный момент остается актуальным изучение механизмов маточного кровотечения в отсутствие анатомического субстрата. Определение наиболее вероятной

этиологии АМК имеет большое значение для выбора эффективного метода лечения для отдельного пациента и осуществляется путем изучения анамнеза, проведения физического обследования и анализа лабораторных тестов [2, 4, 5].

В этиопатогенезе АМК при нарушениях овуляции (овуляторные АМК) играют роль: отсутствие циклического производства прогестерона; эндокринопатии (СПКЯ, гипотиреоз, гиперпролактинемия, стресс, ожирение, анорексия, профессиональный спорт); необъяснимые нарушения овуляции (незрелость гипоталамо-гипофизарной системы в подростковом возрасте и угасание функции яичников в период менопаузального перехода) [4].

АМК, связанные преимущественно с нарушением ритма менструаций, нередко сопровождающиеся обильными менструальными выделениями, обусловлены изменениями координации между компонентами гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и органов-мишеней – нарушениями механизмов «положительной и отрицательной обратной связи» – и проявляются аномалиями синтеза эстрадиола или отражают внешние воздействия, которые могут влиять на нормальную функцию гипоталамуса – генератора импульсов гонадотропин-рилизинг гормонов. Она может включать в себя ряд изменений: от «качественных» нарушений в цикле, таких как недостаточность лютеиновой фазы, до прекращения циклической активности и ановуляции, как, например, при аменорее [6].

До недавнего времени уделялось недостаточное внимание вопросам физиологии эндометрия, его паракринной и аутокринной регуляции, а также роли эндометриальных факторов в патогенезе физиологического и патологического маточного кровотечения. Фундаментальные исследования последних десятилетий дали возможность изучить локальные биохимические процессы в эндометрии [4, 6]. Индукцию АМК связывают с изменениями в связях между сывороточными и клеточными концентрациями вазоактивных соединений, таких как простагландины, эндотелины, простациклины и фосфолипазы. Особое значение придается дефициту местного производства вазоконстрикторов, включая эндотелин-1 (сосудосуживающий пептид) и простагландин F_{2a} (вызывающий сокращения матки) [4].

Кроме этого, считается, что важную роль в менструальном гемостазе, а также в процессах отторжения и восстановления ткани эндометрия оказывают фибринолитические ферменты последнего. Повышение активности плазмина и избыточное образование активатора плазминогена в эндометрии приводит к усилению фибринолиза, что обуславливает один из основных механизмов патогенеза эндометриальных АМК [4, 7, 8].

Для процесса нормального отторжения эндометрия (менструации) и своевременного прекращения кровотечения необходимо равновесие механизмов, способствующих возникновению кровотечения, и факторов, принимающих участие в его остановке, то есть обеспечивающих коагуляционный гемостаз. Естественная система ингибиторов активатора плазминогена, антиплазмина и других протеаз направлена на поддержание равновесия

между фибринообразованием и фибринолизом путем замедления и локализации процессов последнего. При избыточной активации плазмينا может развиться патологическое состояние – гиперфибринолиз, что может инициировать АМК и препятствовать его остановке [9].

Наконец, в генезе АМК может иметь место недостаточность молекулярных механизмов восстановления эндометрия (на фоне инфекции и воспаления) [10].

ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ АМК, НЕ СВЯЗАННЫХ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ МАТКИ, И ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

После исключения структурной патологии эндометрия медикаментозная терапия АМК является методом «первого выбора» [2, 5, 11].

С целью медикаментозной гемостатической терапии при острых АМК могут применяться негормональные препараты различных групп: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС: мефенамовая кислота, ибупрофен и др.), антифибринолитики (транексамовая кислота), препараты, усиливающие агрегационные свойства тромбоцитов (этамзилат) [11, 12]. Эффективность указанных средств была оценена в метаанализе, где сравнивалась эффективность норэтистерона, вводимого в лютеиновой фазе цикла, с транексамовой кислотой, мефенамовой кислотой и этамзилатом. Снижение среднего объема теряемой крови было сопоставимо и составило, соответственно, -111,0; -110,2; -73,0 и -100,0 мл [12].

Варианты лечения острого эпизода АМК с использованием гормональных средств включают конъюгированные эстрогены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и пероральные прогестины. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что препарат из конъюгированных эстрогенов останавливал кровотечение у 72% участников в течение 8 часов после введения по сравнению с 38% участников, получавших плацебо [13]. Исследование, в котором сравнивались участники, принимавшие КОК три раза в день в течение 1 недели, с теми, кто проходил терапию ацетатом медроксипрогестероном, вводимым три раза в день в течение 1 недели, показало, что кровотечение прекратилось у 88 и 76% женщин соответственно [14].

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучалась эффективность КОК (эстрадиола валерат и диеногест – E₂V/ДНГ) в остановке острого эндометриального кровотечения и последующего лечения в течение 6 мес. по сравнению с плацебо, где было показано снижение объема менструальной кровопотери на 88% и 24% соответственно [15], полностью излечились 43,8% пациенток против 4,2% соответственно, медиана снижения кровопотери составила 64,2% против 7,8% соответственно [16].

В метаанализе было показано, что эффективность любых КОК в купировании тяжелого кровотечения составляет 66,8% и не уступает таким средствам, как напроксен (58,4%), даназол (47,5%), мефенамовая кислота (84,2%) [17]. Лечение даназолом ограничивается тем, что вызывает

больше неблагоприятных эффектов, чем НПВС (ОР = 7,0; 95% ДИ: 1,7–28,2) и прогестагены (ОР = 4,05; 95% ДИ: 1,6–10,2) [11]. НПВС, как и прогестагены в циклическом режиме, продемонстрировали меньшую эффективность по сравнению с даназолом и транексамовой кислотой [18, 19]. Пациенты с кровотечением и аномалиями функции тромбоцитов должны избегать НПВС из-за их влияния на агрегацию тромбоцитов и их взаимодействия с лекарственными средствами, которые могут влиять на функцию печени и производство факторов свертывания крови [20].

После купирования острого эпизода кровотечения для лечения хронического АМК можно использовать также несколько вариантов лечения: внутриматочное средство с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ), КОК (циклические или пролонгированные режимы), прогестинотерапию (оральную или внутримышечную), транексамовую кислоту и НПВС [5].

ВМС-ЛНГ была признана лучшим средством для лечения хронических АМК по сравнению с лекарственными средствами для приема внутрь и по своей эффективности уступало лишь гистерэктомии, но улучшение качества жизни пациенток было схожим [2, 5, 21]. Среднее снижение объема кровопотери после трехмесячного курса лечения ВМС-ЛНГ составило 83% и было в 2 раза эффективнее по сравнению с лечением транексамовой кислотой на протяжении четырех курсов – 47% (p<0,01) [22].

В рандомизированном сравнительном исследовании в течение 12-месячного наблюдения в группе женщин, использовавших ВМС-ЛНГ, средняя месячная менструальная кровопотеря, измеренная методом щелочного гематина, упала с 300 мл в начале исследования до 44 мл через 12 месяцев, тогда как в группе КОК (30ЭЭ/ЛНГ) – с 274 мл до 118 мл. Среднее количество ежегодных дней кровотечения составило 34 против 65 соответственно. Женщины обеих групп сообщили об улучшении качества жизни, связанного со здоровьем [21]. Кроме того, ВМС-ЛНГ требовало более низких общих затрат по сравнению с абляцией эндометрия или гистерэктомией [23].

КОК снижают вероятность незапланированных или длительных и тяжелых эпизодов кровотечения, обеспечивают стабильность менструального цикла, уменьшают объем кровопотери, могут применяться в циклическом или непрерывном режиме и являются хорошим вариантом для женщин, нуждающихся в надежной контрацепции. В настоящее время именно КОК рассматривают в качестве гормональных средств «первой линии» для лечения овуляторных и эндометриальных АМК и «второй линии» (после транексамовой кислоты) – при коагулопатиях [2, 5, 23].

Механизм, обеспечивающий контрацептивное действие, а именно подавление циклической выработки гонадотропных и половых гормонов, является также и механизмом регуляции продолжительности менструального цикла и объема кровопотери, которые контролируются поступлением в организм стабильной дозы гестагена, содержащегося в КОК [6].

Нет никаких доказательств того, что один тип КОК (содержащие этинилэстрадиол и любой из гестагенов)

более эффективен, чем другой, но рекомендуется выбирать препарат, содержащий по меньшей мере 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), что обеспечивает лучший контроль цикла. Показано, что такая доза эстрогена способствует сохранению толщины эндометрия на уровне, предотвращающем его атрофию, что характеризуется меньшей частотой межменструальных кровотечений [23]. Юридическим основанием для применения препаратов в целях коррекции АМК является инструкция по медицинскому применению препарата.

Рандомизированные исследования с участием женщин с тяжелым менструальным кровотечением показали эффективность КОК, содержащего Э₂В/ДНГ [24, 25]. Так, при сопоставлении менструального профиля при приеме Э₂В/ДНГ с классическим КОК, содержащим 30 мкг этинилэстрадиола и левоноргестрел (ЭЭ/ЛНГ) (804 женщины, 7 циклов), было показано, что плановые кровотечения для каждого цикла лечения составили 77,7–83,2% в группе Э₂В/ДНГ и 89,5–93,8% – в другой ($p < 0,01$). В соответствии с этим результатом наибольшее количество женщин сообщили об аменорее в сравнении с группой ЭЭ/ЛНГ ($p < 0,01$). Что касается интенсивности планового кровотечения, ДНГ сократил как его продолжительность (4,1–4,7 дней против 5,0–5,2 дней), так и интенсивность. Процент женщин, имевших хотя бы 1 аменорейный цикл на 7 циклов лечения, составил 56,9% в группе ДНГ и 37,8% в группе ЛНГ. Доля женщин с внеплановыми кровотечениями была аналогична в обеих группах (14% и 12% соответственно), и в основном это характерно для первого месяца лечения. В обеих группах большая часть (75%) таких случаев была определена как кровомазание или слабое кровотечение. Дни кровомазания или слабых кровотечений оказались меньше в группе Э₂В/ДНГ как в первые 3 месяца, так и в последующие месяцы [26].

Использование КОК в целях коррекции менструального цикла и объема кровопотери поддерживается в зарубежных и отечественных руководствах по клинической практике [27–29].

Отечественные клинические рекомендации [29] содержат информацию о необходимости использования у женщин зрелого возраста только КОК с натуральными эстрогенами. Известно, что эстрадиол (Э₂) и Э₂В обладают менее выраженным влиянием на систему печени по сравнению с ЭЭ и, как следствие, на гемостатические параметры [30–32]. В ходе масштабного исследования INAS SCORE изучался риск развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне краткосрочного и долгосрочного приема Э₂В/ДНГ и других КОК в условиях реальной клинической практики (50203 пациентки, 105761 женщин-лет, из которых 20,3% пациенток получали Э₂В/ДНГ) [33]. Авторы пришли к выводу, что коэффициенты риска ВТЭ и других серьезных сердечно-сосудистых событий достаточно отличаются от единицы (приблизительно 0,5), чтобы показать превосходство Э₂В/ДНГ по сравнению с другими КОК и ЭЭ/ЛНГ, учитывая достаточную статистическую мощность исследования.

Норэтистерон является наиболее часто используемым пероральным прогестогеном в лечении АМК. Препарат

рекомендуется назначать по 5 мг внутрь три раза в день с 5-го по 26-й день менструального цикла. Было показано, что этот режим снижает потерю крови более чем на 80% [34]. Напротив, введение норэтистерона в лютеиновой фазе (16–25 дни) цикла не имело эффекта и не рекомендуется [34]. Несмотря на значительное снижение объема кровопотери при лечении норэтистероном, удовлетворенность пациентов может ограничивать долгосрочное использование из-за высокой распространенности прогестагенных побочных эффектов. Поэтому его чаще назначают как краткосрочную меру, например, для прекращения тяжелого кровотечения или регулирования менструации в преддверии какого-либо важного жизненного события.

В обзоре 2016 г. показано, что у женщин, страдающих тяжелым менструальным кровотечением, активизируется фибринолитическая система во время менструальной фазы цикла [35]. Это приводит к ускоренной деградации фибринового сгустка, который образуется для индукции гемостаза, и, таким образом, увеличение фибринолиза приводит к повышению кровопотери.

Транексамовая кислота обычно используется для противодействия этой аберрации у женщин с тяжелым менструальным кровотечением. Препарат имеет короткий период полувыведения, что требует регулярного введения 1 г внутрь три-четыре раза в день во время менструации. Поскольку это требуется только во время тяжелых кровотечений (приблизительно 4 дня в месяц), побочные эффекты минимальны, но могут включать желудочно-кишечные симптомы. Транексамовая кислота приемлема для женщин, которые пытаются забеременеть, или тех, кто испытывает значительные побочные эффекты при использовании гормональных препаратов. Сообщается, что транексамовая кислота приводит к 50%-ному снижению менструальной кровопотери [35].

Исследования неоднократно демонстрировали, что повышенное местное воспаление связано с увеличением менструальной кровопотери. Провоспалительный цитокин TNF- α , а также фермент, участвующий в синтезе простагландинов ЦОГ-2, были значительно повышены в менструальной крови женщин с тяжелым менструальным кровотечением по сравнению с женщинами с нормальными менструациями [36, 37]. НПВС оказывают противовоспалительный эффект путем ингибирования циклооксигеназы, которая является ферментом, который катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксаны. Мефенамовая кислота является наиболее часто используемым в исследованиях НПВС для лечения и приводит к снижению кровопотери на 25–50% [35]. Другие НПВП показывают сходную эффективность [35]. Однако, несмотря на значительное снижение кровопотери, у 52% женщин, получавших мефенамовую кислоту в течение 2 месяцев, наблюдалась кровопотеря более 80 мл за цикл [35].

Как и антифибринолитические препараты, НПВС предлагают негормональное лечение для женщин, желающих забеременеть или избежать гормональных побочных эффектов, но имеют дополнительное преимущество

от болеутоляющих свойств. Побочные эффекты включают желудочно-кишечные эффекты, и эти препараты не подходят для тех женщин, которые ранее имели язвенную болезнь или у которых имеются расстройства коагуляции.

НПВП и антифибринолитические препараты могут использоваться вместе, но их следует прекратить через 3 месяца, если нет симптоматического улучшения. Если они полезны, их можно продолжать неограниченно и также можно использовать в качестве адъювантной терапии с гормональными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, негормональные лекарственные средства имеют сходную эффективность в купировании АМК без анатомического субстрата, но уступают КОК. При хронических АМК средствами первой линии являются ВМС-ЛНГ и КОК, содержащие Э₂В/ДНГ, которые способствуют нормализации менструального цикла и объема менструальной кровопотери с доказанной эффективностью.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fraser I.S., Critchley H.O., Broder M., Munro M.G. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(5): 383-90.
- Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive aged women. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 557. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(4): 891-896.
- Matteson K.A., Abed H., Wheeler T.L., Sung V.W. et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19(1): 13-28.
- Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113(3): 3-13.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute of Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44. London: RCOG Press; 2007. UpDate 2018. Available at: <http://www.nice.org.uk>.
- Ferin M. The Hypothalamic-Hypophyseal-Ovarian Axis and the Menstrual Cycle. Glob. libr. women's med. 2008 (ISSN: 1756-2228) [web] [viewed 31 August 2014] Available from: <http://www.glowm.com>.
- Kadir R.A., Economides D.L., Sabin C.A., Owens D., Lee C.A. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet.* 1998; 351(9101): 485-9.
- Munro M.G. Abnormal Uterine Bleeding. *Cambridge University Press.* 2010:978-0-521-72183-7.
- Kolev K., Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2016; 175(1): 12-23.
- Toth M., Patton D.L., Esquenazi B., Shevchuk M., Thaler H., Divon M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 57(5): 361-6.
- Bradley L.D., Gueye N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1): 31-44.
- Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2000, Issue 4. Art. No.: CD000249. DOI: 10.1002/14651858. CD000249.
- DeVore G.R., Owens O., Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding—a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol.* 1982; 59: 285-91.
- Munro M.G., Mainor N., Basu R., Brisinger M., Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(4): 924-9.
- Fraser I.S., Parke S., Mellinger U., Machlitt A. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011; 16(4): 258-269.
- Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Machlitt A. et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117(4): 777-787.
- Farquhar C., Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, Issue 7(4). Art. No.: CD000154.
- Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000400.
- Lethaby A., Irvine G.A., Cameron I.T. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001016.
- Kadir R.A., Lukes A.S., Kouides P.A., Fernandez H., Goudemand J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril.* 2005; 84: 1352-1359.
- Lethaby A., Hussain M., Rishworth J.R., Rees M.C. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015, Issue 4. Art. No.: CD002126.
- Leminen H., Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health.* 2012; 4: 413-421.
- Shabaan M.M. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: A randomized clinical trial. *Contraception.* 2011 Jan; 83: 48.
- Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Fraser I.S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 777-87.
- Abu Hashim H., Alsherbini W., Bazeed M. Contraceptive vaginal ring treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial with norethisterone. *Contraception.* 2012; 85: 246-252.
- Ahrendt H.J., Makalova D., Parke S., Mellinger U., Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception.* 2009; 80(5): 436-44.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Heavy menstrual bleeding [NICE clinical guideline 44]. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence, 2016. Access mode: <https://www.nice.org.uk/>.
- ACOG practice bulletin no. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010; 115:206-218.
- Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. 49 с. [Menopausal hormone therapy and the preservation of the mature age women's health. Clinical guidelines (treatment protocol). М., 2015. 49 p.] (In Russ).
- Grandi G., Napolitano A., Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12: 779-787.
- Sitruk-Ware R., Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27: 13-24.
- Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005; 8(Suppl 1): 3-63.
- Dinger J., Minnh T.D., Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016; 94: 328-39.
- Lethaby A., Irvine G., Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1) CD001016.
- Maybin J.A., Critchley H.O.D. Medical management of heavy menstrual bleeding. *Women's Health (Lond).* 2016; 12(1): 27-34.
- Malik S., Day K., Perrault I., Charnock-Jones D.S., Smith S.K. Reduced levels of VEGF-A and MMP-2 and MMP-9 activity and increased TNF-alpha in menstrual endometrium and effluent in women with menorrhagia. *Hum. Reprod.* 2006; 21(8): 2158-2166.
- Smith O.P., Jabbour H.N., Critchley H.O. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. *Hum. Reprod.* 2007; 22(5): 1450-1456.