

Медикаментозная терапия обильных менструаций: вчера и сегодня

Е. Н. Андреева¹, М. Б. Хамошина², Е. О. Цапиева²

¹ Эндокринологический научный центр Минздрава России

² Российский университет дружбы народов

Medication Treatment for Heavy Menstrual Bleeding: Yesterday and Today

E. N. Andreeva¹, M. B. Khamoshina², E. O. Tsapieva²

¹ Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia

² Peoples' Friendship University of Russia

Среди широкого спектра показателей здоровья женщин детородного возраста важное место занимает менструальная функция [2, 18]. В России заболеваемость женщин расстройствами менструации (англ. — menstrual disorders) за период 1995–2010 гг. возросла в 2,3 раза, превысив в 2010 г. полумиллионный рубеж (555,1 тыс. чел.). Тенденция к снижению роста первичной заболеваемости наметилась лишь с 2005 г. [3, 9]. Проблема обильных менструаций (англ. — heavy menstrual bleeding) имеет не только медицинское, но и социальное значение: чрезмерная ежемесячная кровопотеря, обусловленная ими, ассоциируется со снижением качества жизни женщин, экономическими потерями по причине нетрудоспособности [7, 9, 29, 31], создает предпосылки к формированию анемического синдрома, повышает риск развития ряда соматических заболеваний и акушерских осложнений, что особенно характерно для молодых женщин. По данным официальной статистики, 35,4% россиянок вынашивают беременность на фоне анемии [3]. Маточные кровотечения являются частой причиной госпитализации пациенток в гинекологические стационары и могут послужить показанием к оперативному вмешательству, включая гистерэктомию [6, 23].

Аномальные маточные кровотечения (АМК) у женщин репродуктивного возраста вне беременности могут быть проявлением разнообразных по своей природе нарушений. Стандартизация ведения таких пациенток в настоящее время затруднена из-за отсутствия единой терминологии и классификации, поскольку у одной женщины могут иметь место сразу несколько причин АМК. В настоящее время рабочей группой по менструальным расстройствам под эгидой FIGO предложена «Классификация причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста FIGO (PALM-COEIN)» [28], которая выделяет АМК, обусловленные наличием полипа, аденомиоза, лейомиомы и малигнизации или гиперплазии (P — polyp; A — adenomyosis; L — leiomyoma; M — malignancy and hyperplasia), и АМК, связанные с наличием коагулопатий, овulatory дисфункции, нарушений на уровне эндометрия, ятрогенных кровотечений и неклассифицированные, куда, в частности, входит хронический эндометрит (C — coagulopathy; O — ovulatory dysfunction; E — endometrial; I — iatrogenic; N — not yet classified).

Несмотря на значительные различия в подходах («симптом» или «диагноз»), существующие в разных странах мира, общепринятые международные критерии АМК включают:

- продолжительность кровяных выделений из влагалища менее двух или более семи дней на фоне укорочения

(менее 24 дней) или удлинения (более 35 дней) менструального цикла;

- кровопотерю более 80 мл или субъективно более выработанную по сравнению с обычными менструациями;
- наличие межменструальных или посткоитальных кровяных выделений [33].

При существовании основного заболевания (миомы матки, аденомиоза, гиперплазии эндометрия, системной коагулопатии), особенно при нарушении цикла, тактика клинициста, как правило, predetermined и направлена на устранение причины АМК. Однако у 10–15% женщин этиологию гиперполименореи выявить не удастся, в результате чего заболевание определяют как «идиопатическую меноррагию». По данным ВОЗ, распространенность обильных менструаций в различных странах, в зависимости от субъективной оценки, социальных и культурных особенностей восприятия женщинами менструальных кровотечений, колеблется от 8% до 27% [18]. В отечественной клинической практике весьма распространен синдромальный подход к постановке диагноза, который удобен тем, что максимально приближен к категориям МКБ-10 (N92 «Обильные, частые и нерегулярные менструации») [4]. При этом обильные и длительные менструации определяют как «гиперполименорею», при сохранении их регулярности — как «меноррагию».

Согласно рекомендациям Британского национального центра сотрудничества в области женского и детского здоровья термин «обильные менструальные кровотечения» следует трактовать как «чрезмерную потерю менструальной крови, которая вызывает физические, эмоциональные, социальные и материальные проблемы, последние могут возникать изолированно или сочетаться с другими симптомами. Любое вмешательство должно быть направлено на улучшение качества жизни» [29]. Следовательно, даже при наличии регул женщина, у которой менструация продолжается свыше 7 дней и сопровождается регулярной кровопотерей, превышающей 80 мл, уже нуждается в лечебно-профилактической помощи.

Эволюция подходов к лечению обильных менструаций прошла тот же путь, что и сама медицина: от сугубо симптоматической терапии и калечащих хирургических методов до филигранных органосохраняющих оперативных методик и патогенетической терапии с использованием медикаментозных препаратов и технологий, имеющих ряд дополнительных преимуществ, способствующих повышению качества жизни пациенток. К хирургическим методам лечения относят гистерэктомию, миомэктомию, эмболизацию или лапароскопическую окклюзию маточных артерий, гистероскопическую

резекцию и различные виды аблаций. Несмотря на высокую стоимость лечения и реальность рисков, сопряженных с утратой детородной функции и оперативным вмешательством, хирургические методы, ввиду высокой эффективности, широко распространены в клинической практике, в первую очередь среди контингента пациенток, у которых медикаментозная терапия оказалась неэффективной [1, 6, 13, 23, 26].

Перечень препаратов, используемых у пациенток с обильными менструациями, довольно обширен и включает в себя: НПВС, этамзилат, транексамовую кислоту, эстрогены, прогестагены, КОК, даназол, левоноргестрел-выделяющую внутриматочную систему (ЛНГ-ВМС) и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ).

НПВС ингибируют образование простаглицина — антагониста тромбоксана, который в больших количествах вырабатывается в эндометрии при меноррагии, стимулируя агрегацию тромбоцитов и инициируя коагуляцию. Систематический обзор 17 исследований показал, что НПВС, снижая кровопотерю на 58%, менее эффективны, чем транексам, даназол и ЛНГ-ВМС, сопоставимы с циклическим приемом гестагенов в лютеиновую фазу и КОК и превосходят по своей эффективности плацебо [24]. Вместе с тем их длительный прием ограничен увеличением вероятности побочных эффектов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта.

Данные об эффективности использования этамзилата при меноррагии в настоящее время не находят подтверждения. Препарат снижает кровопотерю из капилляров посредством коррекции аномалий адгезии тромбоцитов, не влияя на фибриновый каскад. В среднем его эффективность в снижении менструальной кровопотери не превышает 13%, что значительно меньше, чем при использовании других медикаментозных препаратов, в частности НПВС [29].

Транексамовая кислота — синтетический дериват аминокислоты лизина — обратимо блокирует плазминоген и предотвращает деградацию фибрина. В небольшом количестве исследований показано, что у женщин с идиопатической меноррагией транексамовая кислота в дозе 2–4,5 г/сут на протяжении 4–7 дней снижает менструальную кровопотерю на 34–59% в течение 2–3 циклов, что значительно превосходит по эффективности плацебо, мефенамовую кислоту, этамзилат и норэтистерон, применяемый в лютеиновую фазу цикла [36]. Не отличаясь по частоте побочных эффектов от плацебо, НПВС, циклического приема прогестерона в лютеиновую фазу и этамзилата, антифибринолитическая терапия приводит к более выраженному снижению объективных показателей кровотечения, значительно улучшая качество жизни и сексуальных отношений [21].

Вместе с тем проведенные к настоящему времени исследования по поводу повышения риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на фоне приема транексамовой кислоты имели низкую статистическую мощность и дали противоречивые результаты. В исследовании случай-контроль в результате сравнения риска ВТЭ при использовании транексамовой кислоты, мефенамовой кислоты и норэтистерона [34] выявлена тенденция к его повышению у всех препаратов (откорректированные показатели относительного риска — 3,20 [95% ДИ 0,65–15,78], 5,54 [95% ДИ 2,13–14,40] и 2,41 [95% ДИ 1,00–5,78] соответственно), что может быть обусловлено

вторичными нарушениями в свертывающей системе крови на фоне тяжелого маточного кровотечения, осложненного анемией. Однако, несмотря на нехватку доказательств, многие эксперты предостерегают от использования антифибринолитиков у пациенток с ВТЭ в анамнезе [36].

Весьма эффективным средством купирования АМК является даназол, который за счет андрогенной активности вызывает атрофию и инактивацию эндометрия, одновременно стимулирует эритропоэз и тромбообразование. Систематический обзор показал, что даназол обладает более высокой эффективностью, чем прогестагены, НПВС и прогестерон-выделяющая внутриматочная система (Прогестасерт). Однако препарат значительно уступает другим методам в отношении побочных эффектов, а риск развития необратимых признаков маскулинизации у пациенток сводит на нет его терапевтические преимущества [11].

Прогестагены, применяемые в циклическом режиме в лютеиновую фазу цикла, обладая доказанной эффективностью при нарушениях менструального цикла, у пациенток с меноррагиями значительно уступают ЛНГ-ВМС, транексамовой кислоте, даназолу [22] и не рекомендуются в качестве специфического лечения обильных менструаций [33]. В настоящее время рандомизированные исследования по сравнению комбинации прогестагенов с эстрогенами либо гестагенов с плацебо в лечении нерегулярных кровотечений, связанных с ановуляцией, отсутствуют [22].

А-ГнРГ, обладая выраженным центральным действием, весьма эффективны в снижении менструальной кровопотери, в том числе в сравнении с плацебо [33]. Препараты вызывают аменорею у 89% пациенток, однако эти данные в основном получены при исследовании терапии менструальных кровотечений у женщин с миомой матки. При идиопатической меноррагии а-ГнРГ используются редко, в качестве терапии второй линии, особенно у пациенток с почечной недостаточностью или заболеваниями крови. Это связано с тем, что а-ГнРГ не лишены побочных эффектов, среди которых ведущими являются последствия ятрогенной гипоестрогении, прежде всего риск развития остеопенического синдрома, что влечет за собой необходимость параллельного назначения возвратной гормонотерапии [29, 33].

Следует признать, что до недавнего времени большинство методов медикаментозной терапии не имели доказательной базы, основанной на хорошо спланированных рандомизированных клинических исследованиях, и препараты назначались при отсутствии зарегистрированных показаний. Последние десятилетия озаменовались широким внедрением в клиническую практику ЛНГ-ВМС-технологии, получившей разрешение к применению для лечения идиопатической меноррагии. Действуя на локальном уровне, ЛНГ-ВМС вызывает атрофию эндометрия, что влечет за собой снижение менструальной кровопотери на 74–97% в течение одного года ее использования [20, 29, 35]. Систематические обзоры свидетельствуют, что ЛНГ-ВМС более эффективна, чем другие варианты медикаментозного лечения (норэтистерон) [25], и не уступает по эффективности хирургическим методам [25, 27]. Несмотря на отсутствие у ЛНГ-ВМС преимуществ по частоте ряда побочных явлений (менструальная боль, нагрубание молочных желез и т. д.), удовлетворенность женщин ЛНГ-ВМС значимо выше по сравнению с медикаментозными методами (норэтистерон) [25]. К ее до-

Таблица

Сводные результаты контроля цикла у женщин с обильными и длительными менструациями при приеме Клайры [15]

	Клайра	Плацебо	P
Среднее снижение потери менструальной крови, мл	414	109	< 0,0001
Медиана снижения потери менструальной крови, мл	343	62	< 0,0001
Среднее сокращение количества дней кровотечения	5,2	2,6	< 0,0038
Медиана сокращения количества дней кровотечения	4	2	< 0,0038
Среднее сокращение количества средств гигиены	40,6	18,5	< 0,0001
Медиана сокращения количества средств гигиены	40,0	12,0	< 0,0001

стоинствам следует отнести и возможность использования в целом ряде ситуаций у пациенток с нарушением свертываемости крови [32].

Многочисленные исследования убедительно продемонстрировали, что ЛНГ-ВМС составляет выгодную альтернативу гистерэктомии, эффективно влияя на состояние здоровья, физическое самочувствие, качество жизни пациенток и имея более низкую затратность. При этом все эффекты ЛНГ-рилизинг-системы сохраняются на протяжении пятилетнего периода ее использования [1, 27, 31]. Уступая абляции эндометрия по субъективному уровню кровопотери по графической шкале оценки кровопотери Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC), ЛНГ-ВМС сопоставима с этим методом по уровню удовлетворенности пациенток [31].

Более чем полувековая история использования КОК, содержащих этинилэстрадиол (КОК-ЕЕ), богата открытиями в области возможностей их терапевтического применения у гинекологических пациенток [8, 9]. Благодаря особенностям своего фармакологического влияния, реализуемого на всех уровнях репродуктивной системы, КОК-ЕЕ в циклическом режиме обеспечивают превосходный контроль цикла, значительно (на 40–50%) уменьшая ежемесячную кровопотерю, и снижают интенсивность дисменореи. При этом прогестагенный компонент обеспечивает подавление овуляции и ингибирует стероидогенез в яичниках, что приводит к атрофии эндометрия, а эстрогенный компонент благоприятно влияет на регенерацию эндометрия, снижая вероятность прорывного кровотечения [9]. По данным систематического обзора, по эффективности при меноррагии КОК-ЕЕ сопоставимы с НПВС (напроксен), низкими дозировками даназола и мефенамовой кислотой [17]. В настоящее время КОК включены в рекомендации по ведению пациенток с острыми и хроническими АМК, включая АМК, обусловленные дисфункцией яичников [26, 30, 33]. Несмотря на столь широкое использование в клинической практике, данных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, касающихся эффективности КОК-ЕЕ в лечении меноррагии, пока недостаточно [17].

Инновационным прорывом в этой области явился КОК, в состав которого входят эстрадиола валерат и диеногест, обладающий уникальными антипролиферативными фармакологическими свойствами. В России препарат получил название «Клайра» [5, 8]. В отличие от КОК-ЕЕ, высокая терапевтическая эффективность Клайры в отношении меноррагии получила подтверждение результатами международных

рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [10, 14–16].

Анализ обобщенных данных трех крупномасштабных, многоцентровых клинических исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, в которых приняли участие 2266 женщин, показал, что использование Клайры сопровождается значительным уменьшением менструальной кровопотери и укорочением продолжительности кровотечения отмены (табл.) [7, 10, 15]. Препарат в 15,5 раза превосходит плацебо по количеству женщин, полностью излечившихся от меноррагии (42,0% против 2,7%, $p < 0,0001$), и в 4,9 раза — по динамике уменьшения кровопотери (76,2% против 15,5%, $p < 0,0001$) [10]. Его эффективность составляет 76,2%, что существенно выше, чем у КОК-ЕЕ, и сопоставимо с эффективностью ЛНГ-ВМС [14, 15, 35], при этом терапевтический эффект у женщин с обильными и/или длительными менструальными кровотечениями достигается на первых месяцах лечения и продолжается в течение всего применения независимо от исходного объема кровопотери [10, 15, 16]. У женщин, страдающих гиперполименореей, это способствует значительному улучшению качества жизни, что соответствует рекомендациям международных экспертов [29] и подтверждается данными ряда исследований [10, 19]. Обширное доказательное досье позволило зарегистрировать у Клайры показание к лечению обильных и длительных менструаций без органической патологии более чем в 50 странах мира. В 2013 г. оно было зарегистрировано в России.

Преимущества «контрацептивного лечения» КОК-ЕЕ признаны и широко востребованы клиницистами всего мира, что отражено в международных клинических рекомендациях по ведению пациенток с АМК [26, 30, 33]. Однако внедрение в широкую клиническую практику Клайры — продукта интеграции сразу нескольких достижений контрацептивной отрасли текущего столетия, в состав которого входит эстрадиол, идентичный натуральному, — открывает новые перспективы в контексте улучшения здоровья и благополучия пациенток, страдающих меноррагией [5]. Режим динамического дозирования, воспроизводящий в организме женщины изменения на рецепторном уровне, аналогичные естественному циклу, и метаболическая нейтральность препарата, оба компонента которого не содержат этинильного радикала, обуславливают не только улучшение физического самочувствия, но и значительное повышение качества жизни [7, 19]. Преимущества препарата дополняют доказанные антиандрогенные свойства диеногеста, а отсутствие кон-

курении за стероид-связывающий глобулин и умеренная антигонадотропная активность последнего нивелируют риск негативного влияния на сексуальность [7], что особенно актуально для женщин с меноррагией, нуждающихся в длительной терапии.

Заключение

В настоящее время клинический арсенал врача-гинеколога включает широкий перечень методов, позволяющих эффективно оказывать лечебно-профилактическую помощь пациенткам, страдающим меноррагией. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и не лишен недостатков и ограничений, что определяет их выбор в конкретной клинической ситуации. Для российского клинициста актуальной является правомочность назначения лекарственного средства или выполнения инвазивного вмешательства. Выбор всегда делается в пользу пациентки исходя из ее потребностей и индивидуальных особенностей. Однако безоговорочное юридическое обоснование сегодня имеют лишь показания к применению препарата/технологии у пациенток с обильными менструациями. Все остальные клинические си-

туации требуют отдельного осмысления с учетом имеющихся сопутствующих диагнозов и информированного согласия женщины.

Интенсивное внедрение гормональной контрацепции в клиническую практику в последнее десятилетие существенно изменило отношение к этому классу препаратов. Расширение спектра гормональных контрацептивов, изначально обладающих высоким профилем безопасности и особыми терапевтическими возможностями, которые подтверждены доказательными данными и закреплены в инструкции к препаратам в виде соответствующих показаний, ознаменовало наступление эпохи «контрацептивного лечения», когда препараты могут быть обоснованно применены даже у женщин, *не нуждающихся в контрацепции*. Регистрация соответствующего показания к применению препарата Клайра для «лечения обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии» на территории России, несомненно, значительно расширит клинические и юридические возможности практикующих врачей в отношении улучшения здоровья и качества жизни пациенток с обильными менструациями.

Резюме

Несмотря на формирование в последние годы положительной тенденции, в России сохраняются высокие показатели заболеваемости расстройствами менструации. Наряду с медицинской и социальной значимостью, терапия аномальных маточных кровотечений у молодых женщин актуальна с учетом предстоящего им материнства. В статье представлен обзор доказательной базы различных вариантов медикаментозной терапии обильных менструаций. Показаны преимущества КОК, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, имеющего показания к применению с лечебной целью.

Ключевые слова: расстройства менструации, обильные менструации, медикаментозная терапия.

Summary

The incidence rates of menstrual disorders in Russia are still high, despite a positive trend observed in recent years. Being a medical and social issue, treating abnormal uterine bleeding in young women takes on additional importance in the context of their ability to become pregnant in the future. This paper reviews the evidence base for using various medication regimens to treat heavy menstrual bleeding. The authors describe the advantages of a combined oral contraceptive containing Estradiol Valerate and Dienogest to be used as a therapeutic treatment for this problem. **Keywords:** menstrual disorders, heavy menstrual bleeding, medication treatment.

Литература

- Андреева Е. Н. Фармакоэкономическая оценка использования различных методов лечения меноррагий // Пробл. репродукции. 2011. № 4. С. 48–55.
- Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. / М. С. Тулунова [и др.] // Вестн. РУДН. 2011. № 5. С. 280–283.
- Здравоохранение в России — 2011 г. Федеральная служба государственной статистики, 2011. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_34/Main.htm (дата обращения — 21.06.2013).
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. Электронная версия. URL: <http://10mkb.ru/> (дата обращения — 21.06.2013).
- Прилепская В. Н. Натуральная оральная контрацепция — новый стиль и качество жизни женщины. Клиническая лекция // Доктор.Ру Гинекология Эндокринология. 2012. № 7 (75). С. 46–48.
- Татарчук Т. Ф. Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. Н. Тумченко, И. Н. Капшук // Репродуктивная эндокринология. 2012. № 1. С. 74–78.
- Хамошина М. Б. Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат, на качество жизни женщин / М. Б. Хамошина, А. В. Носова, Е. А. Зорина // Доктор.Ру Гинекология Эндокринология. 2012. № 1 (69). С. 33–36.
- Хамошина М. Б. Гормональная контрацепция без этинилэстрадиола: ожидания, возможности, перспективы / М. Б. Хамошина, И. С. Савельева, Е. О. Цапиева, Е. А. Зорина // Доктор.Ру. 2011. № 9 (68). Ч. I. Эндокринология. С. 15–20.
- Хамошина М. Б. Нейроэндокринные гинекологические синдромы: что могут комбинированные оральные контрацептивы? / М. Б. Хамошина, Е. О. Цапиева, Е. А. Зорина, О. В. Гончарова // Доктор.Ру Гинекология Эндокринология. 2012. № 7. С. 49–54.
- A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding / J. Jensen, A. Machlitt, U. Mellinger, M. Schaeffers [et al.] // Fertil. Steril. 2009. Vol. 92. Iss. 3. Suppl. P. S32.
- Beaumont H. H. Danazol for heavy menstrual bleeding / H. H. Beaumont, C. Augood, K. Duckitt, A. Lethaby // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Iss. 3.
- Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up / R. Hurskainen, J. Teperi, P. Rissanen, A. M. Aalto [et al.] // JAMA. 2004. Vol. 291. N 12. P. 1456–1463.

13. *Diagnosis and treatment of menorrhagia* / R. Hurskainen, S. Grenman, I. Komi, E. Kujansuu [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007. N 86. P. 749–757.
14. *Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial* / I. S. Fraser, T. Römer, S. Parke, S. Zeun [et al.] // *Hum. Reprod.*, 2011. Vol. 26. N 10. P. 2698–2708.
15. *Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of estradiol valerate and dienogest* / I. S. Fraser, S. Parke, U. Mellinger, A. Machlitt [et al.] // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2011. Vol. 16. Iss. 4. P. 258–269.
16. *Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial* / J. T. Jensen, S. Parke, U. Mellinger, A. Machlitt [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117. N 4. P. 777–787.
17. Farquhar C. *Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding* / C. Farquhar, J. Brown // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Iss. 4.
18. Harlow S. D. *Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: A systematic review* / S. D. Harlow, O. M. R. Campbell // *BJOG.* 2004. Vol. 111. N 1. P. 6–16.
19. *Impact of estradiol valerate/dienogest (E2V/DNG) on work productivity and activities of daily living impairment in European/Australian women with heavy and/or prolonged menstrual bleeding (HPMB)* / Wasiak R. [et al.] // *Abstract at the 13th World Congress on controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility: 4–7 November 2010. Berlin, Germany).*
20. Khamoshina M. B. *The levonorgestrel-excreting-rilizing-system 'Mirena' as a method of contraceptive choice of the women with menstrual disorders* / M. B. Khamoshina, T. A. Novikova // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2008. Vol. 13. Suppl. 2. P. S142–143.
21. Lethaby A. *Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding* / A. Lethaby, C. Farquhar, I. Cooke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Iss. 4.
22. Lethaby A. *Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding* / A. Lethaby, G. A. Irvine, I. T. Cameron // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Iss. 1.
23. Lethaby A. *Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding* / A. Lethaby, S. Shepperd, I. Cooke, C. Farquhar // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Iss. 1.
24. Lethaby A. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding* / A. Lethaby, C. Augood, K. Duckitt // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Iss. 4.
25. Lethaby A. *Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding* / A. Lethaby, I. Cooke, M. C. Rees // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Iss. 4.
26. *Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. American College of Obstetricians and Gynecologists* // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. N 4. P. 891–896.
27. Marjoribanks J. *Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding* / J. Marjoribanks, A. Lethaby, C. Farquhar // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Iss. 2.
28. Munro M. G. *FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age* / M. G. Munro, H. O. D. Critchley, M. S. Broder, I. S. Fraser // *Intern. J. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 113. N 1. P. 3–13.
29. *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy menstrual bleeding.* London: RCOG Press, 2007.
30. *Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction* // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122. N 1. P. 176–185.
31. *Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial* / R. Hurskainen, J. Teperi, P. Rissanen, A. M. Aalto [et al.] // *Lancet.* 2001. Vol. 357. N 9252. P. 273–277.
32. Schaedel Z. E. *The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders* / Z. E. Schaedel, G. Dolan, M. C. Powell // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 193. N 4. P. 1361–1363.
33. Singh S. *Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women* / S. Singh, C. Best, S. Dunn, N. Leyland [et al.] // *JOGC.* 2013. N 35. Suppl. 1. P. S1–28.
34. Sundström A. *The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database* / A. Sundström, H. Seaman, H. Kieler, L. Alfredsson // *BJOG.* 2009. Vol. 116. N 1. P. 91–97.
35. *The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review* / A. Stewart, C. Cummins, L. Gold, R. Jordan [et al.] // *BJOG.* 2001. Vol. 108. N 1. P. 74–86.
36. Wellington K. *Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia* / K. Wellington, A. J. Wagstaff // *Drugs.* 2003. Vol. 63. N 13. P. 1417–1433. ■