

В.Н. Прилепская,
Е.А. Межевитинова,
А.В. Тагиева

Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
РАМН им. В.И. Кулаков
г. Москва

Гормональная внутриматочная рилизинг-система "Мирена"

За последние десятилетия в процессе развития внутриматочной контрацепции разработаны принципиально новые средства. Одним из них является гормональная внутриматочная рилизинг-система "Мирена".

Первоначально внутриматочное выделение гормонов было предложено с целью снижение риска экспульсии внутриматочных спиралей (ВМС) за счет релаксирующего действия гормона на мышцу матки. Однако на практике это не подтвердилось, так как частота экспульсии ВМС, содержащей прогестерон, не отличается от обычных внутриматочных средств [1]. Впервые гормоновыделяющая ВМС появилась в 1976 г. в США. Опыт использования данной системы показал, что прогестерон, вводимый внутриматочно, уменьшает менструальную кровопотерю [2].

Разработка новых подобных средств ведется и в настоящее время: в частности, в Финляндии, в Университете Хельсинки на ранней стадии разработки находится внутрицервикальное гормональное контрацептивное средство. Оно также содержит левоноргестрел, но в значительно меньших дозах, чем "Мирена". По мнению создателей, то, что новый контрацептив будет вводиться в цервикальный канал, а не в полость матки, упростит его применение.

Устройство и механизм действия

Внутриматочная система "Мирена" представляет собой Т-образный стержень с силастиковым контейнером, содержащим 52 мкг левоноргестрела. Корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг в сутки (через 5 лет - 14 мкг). Общая длина контрацептива 32 мм. Он импрегнирован сульфатом бария для рентгенодиагностики, имеет срок годности 3 года с условием хранения при комнатной температуре и с

защитой от прямых солнечных лучей и влаги. Рекомендуемая продолжительность использования "Мирены" - 5 лет, после чего она должна быть удалена или при необходимости заменена новой в связи с ослаблением с течением времени ее контрацептивных свойств. В Китае было проведено исследование, в котором 14 женщин применяли "Мирену" в течение 6 лет, причем сывороточные уровни левоноргестрела все еще поддерживались на средних значениях, мало отличаясь от уровней гормона в первые 2 года применения [3].

Левоноргестрел выбрали в качестве гормонального компонента для "Мирены" по следующим причинам: во-первых, данный гормон применяется более 20 лет в составе оральных контрацептивов и зарекомендовал себя как безопасное средство; во-вторых, левоноргестрел - один из наиболее сильных прогестинов, и выделение 20 мг гормона в сутки обеспечивает надежный контрацептивный эффект.

Выделяемый внутриматочно гормон попадает в органы-мишени, но доза его настолько мала, что возможность системных побочных действий минимальна. Для сравнения можно отметить, что эта доза составляет 2/3 и даже менее от суточной дозы левоноргестрела при приеме мини-пили (30 мкг в сутки) или при использовании норпланта (30 - 60 мкг в сутки) [4]. При мониторировании концентраций левоноргестрела в плазме крови показано, что уровни гормона выравнивались через несколько недель после введения "Мирены" и поддерживались в довольно стабильных значениях в течение всего дальнейшего периода использования контрацептива [5].

Левоноргестрел, выделяющийся из резервуара, попадает в полость матки, откуда через сеть капилляров в базальном слое эндометрия мигрирует в системный кровоток. Уже через 15 мин после введения "Мирены" левоноргестрел можно определить в плазме крови. Максимальные уровни гормона достигаются через несколько часов. В плазме левоноргестрел главным образом связывается с белком, связывающим половые стероиды. Именно этому процессу придается большое значение при объяснении метаболизма левоноргестрела [6].

Повышенные уровни глобулина, связывающего половые стероиды, и левоноргестрела обнаружены у

женщин с ановуляторными циклами, что может служить объяснением подавления функции яичников у этой группы больных. Локальное выделение левоноргестрела обеспечивает его высокие концентрации в эндометрии. Уровни гормона в миометрии и маточных трубах очень низкие и не зависят от продолжительности использования "Мирены". Имеются данные о том, что на фоне применения "Мирены" выделяется протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1, за счет чего ингибитируется влияние последнего на рост эндометрия [7].

Эффекты системы

Контрацептивный эффект "Мирены" основан на комбинированном действии следующих факторов: предотвращение пролиферации эндометрия и сгущение цервикальной слизи, за счет чего замедляется прохождение спермы через цервикальный канал [8]. Кроме того, "Мирена", возможно, вызывает реакцию на инородное тело, подобную реакции на введение медьюсодержащей ВМС, что предотвращает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки. Влияние "Мирены" на функцию яичников и гипоталамо-гипофизарной системы незначительно и слабо сказывается на механизме ее контрацептивного действия. Однако результаты многоцентровых исследований в Европе [9] и в Китае [10] показали, что у некоторых женщин, применяющих "Мирену", наблюдается ановуляция.

На фоне "Мирены" железы эндометрия становятся атрофическими, эпителиальные клетки неактивными, в строме происходит децидуальная реакция [10]. Эндометрий теряет чувствительность к эстрadiолу яичников. Сосудистые изменения в эндометрии заключаются в утолщении стенки артерий, уменьшении числа спиральных артериол и тромбозе капилляров [10]. Кроме того, в эндометрии отмечается асептическая воспалительная реакция, которая характеризуется повышенным количеством нейтрофилов, лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Перечисленные изменения эндометрия отмечаются в течение трех циклов после введения "Мирены" и в дальнейшем остаются стабильными, а после удаления возвращаются к норме.

"Мирена" является высокоеффективным, длительно действующим, безопасным и обратимым методом контрацепции. По контрацептивной эффективности "Мирена" сравнима с хирургической стерилизацией, но в отличие от последней контрацептивный эффект "Мирены" полностью обратим. После удаления "Мирены" в течение 12 мес частота наступления беременностей составляет 79,1 - 96,4% [11].

Клинические исследования

Результаты сравнительного исследования "Мирены" и медьюсодержащей ВМС Nova-T показали, что эффективность "Мирены" выше, чем у медьюсодержащих ВМС (индекс Перля составляет 0,1

и 1,6 соответственно) [12].

Клинические исследования "Мирены" охватывают более 10 000 женщин-лет. По их результатам частота наступления беременности в первый год использования "Мирены" составляет 0 - 0,2%, а общая частота за 5 лет - 0,5 - 1,1%. Индекс Перля при использовании "Мирены" в течение 7 лет составил 0,14 (12 000 женщин-лет) [13]. Таким образом, применение "Мирены" на сегодняшний день является одним из весьма эффективных методов контрацепции.

После введения "Мирены" в течение 2 - 3 мес. у женщин отмечаются периодически повторяющиеся нерегулярные кровянистые выделения из половых путей. Однако с течением времени выделения уменьшаются, а у части женщин возникает аменорея. Это происходит за счет сильного прогестагенного влияния левоноргестрела на эндометрий, который становится атрофическим. У некоторых женщин аменорея наступает в течение первых месяцев использования "Мирены", к концу первого года аменорея или скучные менструальноподобные выделения отмечаются примерно у 20% пациенток [3, 9]. К концу 5-го года использования "Мирены", по данным некоторых авторов, аменорея выявляется у 50% женщин [3, 9]. Указанные нарушения ритма кровотечений - наиболее частые побочные проявления, из-за которых некоторые женщины прекращают использовать "Мирену". Врач перед тем, как ввести "Мирену", должен объяснить пациентке, что изменения менструального цикла обратимы, после удаления спирали регулярность цикла восстанавливается, и это не представляет опасности для ее здоровья.

"Мирена" сочетает в себе свойства как гормонального, так и внутриматочного контрацептивного средства, что определяет спектр ее побочных действий. Доза левоноргестрела мала (всего 20 мкг), и лишь в первые несколько месяцев женщины могут отмечать те или иные побочные явления, которые, как правило, выражены незначительно. В первую очередь это - нагрубание молочных желез, появление акне, головные боли, изменения настроения, депрессия. По нашим данным, побочные реакции встречаются у 10% женщин, преимущественно в течение первых 2 мес. после введения ВМС.

"Мажущие" кровянистые выделения и олиго-аменорея также относятся к побочным проявлениям, связанным с действием левоноргестрела на эндометрий. В течение первого месяца продолжительность "мажущих" выделений" составляет 8 - 9 дней, через 6 мес. - от 1 до 4 дней в месяц, а затем они прекращаются. У части женщин (10%) может возникать олиго-аменорея, которая является обратимой, т.е. после удаления спирали продолжительность и интенсивность менструального цикла становится прежней.

Результаты клинических исследований,

продолжавшихся более 5 лет, свидетельствуют о том, что использование "Мирены" не оказывает влияния на систолическое или диастолическое давление и массу тела женщины. Не было выявлено изменений концентрации триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, а также параметров системы коагуляции и активности печеночных ферментов у женщин, использовавших "Мирену" [9].

Применение "Мирены" дает более высокую степень защиты от внематочной беременности по сравнению с другими ВМС. В европейском многоцентровом исследовании, в ходе которого был проведен анализ 5615 женщин-лет с использованием "Мирены" и 2776 женщин-лет с применением медьсодержащей ВМС Nova-T, Andersson и соавт. (1994) [12] привели следующие данные по частоте внематочной беременности: 0,2 на 100 женщин-лет для "Мирены" и 2,5 на 1000 женщин-лет для ВМС Nova-T. Использование "Мирены" способствует уменьшению частоты воспалительных заболеваний органов малого таза главным образом за счет повышения вязкости цервикальной слизи, что препятствует прохождению в полость матки не только сперматозоидов, но и патогенных микроорганизмов. По данным J. Toivonen и соавт. [14], частота воспалительных заболеваний органов малого таза и эндометрия на фоне "Мирены" ниже, чем при использовании медьсодержащих ВМС.

Поскольку в "Мирене" содержится левоноргестрел, метаболически ее можно сравнить с мини-пили, норплантом или инъекционными контрацептивами (депо-превера). Подсчитано, что выделение 20 мкг левоноргестрела в сутки создает уровни гормона в крови и органах-мишениях ниже, чем при использовании любого другого гестагенного метода контрацепции [4]. Эта доза составляет лишь две трети и даже меньше от суточной дозы мини-пили (30 мкг в сутки) или норпланта (60 мкг в сутки) [4]. Поэтому некоторые системные гормональные влияния при использовании "Мирены" выражены слабо, а иногда и совсем отсутствуют.

Изначально "Мирена" была разработана только как метод контрацепции. Однако результаты многих клинических испытаний показали, что данная система обладает целым рядом лечебных свойств. В основном эти лечебные эффекты обусловлены специфическим влиянием левоноргестрела на эндометрий.

Имеются данные об успешных результатах лечения гиперполименореи [15-17] и использовании "Мирены" для защиты эндометрия при проведении заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в перименопаузе [18].

У женщин с обильными и длительными менструациями нередко возникает железодефицитная анемия, а уменьшение объема и длительности менструальной кровопотери на фоне "Мирены" приводит к увеличению уровня

гемоглобина в крови и общих запасов железа в организме у женщин с анемией [19]. Это подтверждается данными K. Andersson и G. Rybo [15], которые в своих исследованиях показали, что после 3 мес. использования "Мирены" происходит уменьшение объема кровопотери на 86%, а через 1 год - на 97%. При этом средняя концентрация гемоглобина у женщин с гиперполименореей повысилась до 11 г/л через год после введения ВМС, а средняя концентрация ферритина в сыворотке до 13,5 мкг/л.

В исследовании J. Barrington [16] ВМС "Мирена" назначали женщинам с идиопатической гиперполименореей и альгоменореей, которым до этого врачи рекомендовали только хирургическое лечение в виде гистерэктомии. Результаты этого исследования показали, что через 9 мес. от проведения хирургического лечения отказались 82% женщин в связи с полным исчезновением гиперполименореи, кроме того, 80% женщин отметили значительное уменьшение симптомов альгоменореи, а у 56% пациенток исчезли симптомы предменструального синдрома.

Существуют клинические данные о том, что на фоне "Мирены" значительно уменьшается выраженность симптомов предменструального синдрома [20].

В многоцентровом исследовании было продемонстрировано, что на фоне использования "Мирены" происходит значительное уменьшение частоты заболевания миомой матки. У женщин же с миомой матки ее размеры через 6 - 18 мес. использования "Мирены" уменьшались [21].

Одной из перспектив для использования "Мирены" является ее применение для защиты эндометрия при проведении заместительной гормонотерапии эстрогенами [18]. В этих случаях главным преимуществом этого средства является отсутствие менструальной реакции и системных побочных явлений.

Другой перспективной возможностью для применения "Мирены" является ее использование в комбинации с тамоксифеном при лечении рака молочной железы [22]. В настоящее время тамоксифен довольно широко используется гинекологами и онкологами. Однако известно, что, являясь частичным агонистом эстрогенов, этот препарат может способствовать повышению риска возникновения гиперплазии эндометрия. В этой связи некоторые ученые полагают, что использование "Мирены" целесообразно у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы.

Таким образом, ВМС "Мирена" является новым, перспективным методом контрацепции и особенно показана женщинам с обильными и болезненными менструациями; пациенткам, имевшим побочные реакции на комбинированные гормональные препараты, содержащие эстроген, женщинам,

страдающим дисменореей.

"Мирена" не рекомендуется как метод контрацепции первого выбора молодым нерожавшим женщинам, а также во время периода лактации.

Противопоказаниями к применению "Мирены" являются:

- беременность или подозрение на нее;
- острые хронические воспалительные заболевания половых органов или обострения;
- злокачественные опухоли матки или шейки матки;
- маточные кровотечения из половых путей неустановленной этиологии;
- аномалии развития матки, мешающие введению спирали;
- острый гепатит;
- острый тромбофлебит или тромбоэмбolicкие нарушения.

Техника введения "Мирены" несколько отличается от техники введения обычных ВМС. Врачу необходимо обратить внимание на то, что "Мирена" несколько больше в диаметре из-за наличия резервуара с гормоном, поэтому иногда требуются несколько большее расширение цервикального канала и локальная анестезия. "Мирену" можно вводить женщине в любое время менструального цикла (при условии, что беременность исключена), а также непосредственно после абортов, произведенного в I триместре беременности при отсутствии инфицирования. После родов "Мирену" рекомендуют вводить не ранее чем через 6 нед.

Большое значение для повышения приемлемости спирали имеет консультирование пациенток. Женщину необходимо предупредить о том, что в течение первых 2 мес. возможно появление безболезненных нерегулярных мажущих кровянистых выделений из половых путей, которые в дальнейшем будут укорачиваться и уменьшаться в объеме, а затем совсем прекратятся. Следует объяснить пациентке, что временное прекращение менструаций не связано с нарушением функции яичников. Безусловно, важна информация о высокой эффективности и надежности данного метода контрацепции. Пациентке следует объяснить, что "Мирена" является обратимым методом контрацепции, и ее использование не оказывает влияния на течение последующих беременностей.

Обследование женщины перед введением ВМС "Мирена" включает: общеклиническое (общий осмотр, измерение АД), влагалищное исследование, бактериоскопию отделяемого из влагалища, УЗИ гениталий. Через 1 мес после введения "Мирены" необходимо провести первый контрольный осмотр женщины. Второй осмотр - через 3 мес., в

дальнейшем достаточно ежегодного осмотра.

Если в течение 6 нед. после последней менструации у пациентки не было менструального кровотечения, то следует исключить возможность беременности (определение бХГ в моче или в крови) или экспульсии "Мирены", хотя и то, и другое встречается крайне редко.

Таким образом, внутриматочная гормональная рилизинг-система является одним из новых, высокоэффективных методов контрацепции. Как и любое контрацептивное средство, она должна применяться в соответствии с показаниями и противопоказаниями, и как метод контрацепции - индивидуально и конкретно для каждой пациентки с учетом ее возраста, сопутствующих заболеваний, состояния репродуктивной системы и других особенностей женского организма.

Литература

1. Speroff L., Darney PhD. A Clinical Gyde for Contraception, Williams and Wilkins, New York, USA, 1996, p. 199.
2. Newton J., Szoutagh F., Lebech P., Rowe A. A collaborative study of progesterone intrauterine device (Progestacert), *Fertil Steril* 1979; 19:575-89.
3. Xiao B., Zeng T., Shanchun W., Sun H., Xao N. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use, *Contraception* 1995; 51: 359-65.
4. Ji G., Shu-li W., Shang-chun W., Bo-ling, et al. Comparsion of the clinical performance, contraceptive efficacy and acceptability of levonorgestrel-releasing IUD and Norplant-2 implants in China. *Contraception* 1990; 41(5): 485-94.
5. Nilsson CG., Haukkamaa M., Vierola H., Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol* 1982; 17:529.
6. Bilian X., Liying Z., Mengchun J., Luukkainen T., Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device, *Contraception* 1990; 41:353.
7. Rutanen E-M. IGF in endometrial function. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12:2.
8. Ortiz ME., Croxatto HB. The mode of action of IUDs. *Contraception* 1987; 36:37.
9. Sivin I., Stern J. International Committee for Contraception Research, Health during prolonged use of levonorgestrel 20 g/d and the copper Tcu 380 Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study, *Fertil Steril* 1994; 61:70.

10. Gu Zh., Zhu P., Luo H., Zhu Xi., Zhang Gu., Wu Sh. A morphometric Study on the Endometrial Activity of Women Before and After One Year with LNG-IUD in Situ, *Contraception* 1995; 52:57-61.
11. Andersson K., Batar I., Rybo G. Return to fertility after removal of levonorgestrel intrauterine device and Nova T., *Contraception* 1992; 46:575-84.
12. Andersson K., Odilind V., Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use. A randomised comparative trial, *Contraception* 1994; 49:56-72.
13. Sivin I., Stern J., Coutinho E., Mattos CER, El Mahgoub S., Diaz S., Pavez M., Alvarez F., Brache V., Thevinin F., Diaz J., Faundes A., Diaz MM, McCarthy T., Mishell DR Jr., Shoupe D., Prolonged intrauterine contraception: A seven year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and the copper T380Ag IUDs, *Contraception* 1991; 44:473.
14. Toivonen J., Luukkanen T., Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infections: three years comparative experience of levonorgestrel with copper-releasing intrauterine devices, *Obstet Gynecol* 1991; 77:261.
15. Andersson K., Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia, *Brit J. of Obstet Gynecol* 1990; 97:697.
16. Barrington JW., Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia, *Brit J. of Obstet and Gynecol* 1997; 104:614-6.
17. Bounds W., Robinson G., Kubba A., Guillebaud J. Clinical Experience with a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device (LNG-IUD) as a contraceptive and in the treatment of menorrhagia, *Brit J. Fam Plan* 1993; 19:193-4.
18. Andersson K., Mattsson L-A., Rybo G., Stadberg E. Intrauterine Release of Levonorgestrel - A New Way of Adding Progestogen in Hormone Replacement Therapy, *Obstet Gynecol* 1992; 79:963-7.
19. Faundes A., Alvares F., Brache V., Tejada AS. The role of the levonorgestrel IUD in the prevention and treatment of iron deficient anemia during fertility regulation, *Int. J. Gynecol Obstet* 1988; 26:429-33.
20. Scholten PC., Schagen van Leeuwen JH., Christiaens GCML., Haspels AA. Perimenstrual symptoms with levonorgestrel Nova-T and Multiload Cu250 intrauterine devices. In: Scholten P.C., ed. *The levonorgestrel IUD. Clinical performance and impact on menstruation. Thesis for PhD University of Utrecht, The Netherlands, 1989.*
21. Singer A., Iiommi A. Successful treatment of fibroids using an intrauterine progesterone device (abstract 14th World Congress of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Montreal, Canada, 1994).
22. Neyen P., De Muylder X., Van Belle Y., Campo R., Vanderick G. Tamoxifen and the uterus, *BMJ* 1994; 309:1313-4.