

УДК 613.888:615.357

DOI: 10.33454/1728-1261-2020-3-45-47

# Терапевтические аспекты использования левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы «Мирена»

О. В. Горшкова, Г. В. Чижова

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел. +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipksz.khv.ru

## Therapeutic aspects of the use of the Mirena® (levonorgestrel-releasing intrauterine system)

O. V. Gorshkova, G. V. Chizhova

Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, Khabarovsk, Russia, zip code 680009; phone +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipksz.khv.ru

Гормональная контрацепция позволяет не только надежно предотвращать наступление нежелательной на определенном этапе жизни женщины беременности, но и оказывать лечебно-профилактическое воздействие на репродуктивную систему ее организма. Ряд гормональных контрацептивов содержит в своих аннотациях дополнительные лечебно-профилактические показания к назначению. Одним из таких контрацептивов является внутриматочная гормональная система «Мирена» (Bayer Pharma AG, Германия), антипролиферативное действие которой позволяет назначать ее с лечебной целью женщинам, страдающим идиопатической меноррагией и (или) имеющим необходимость в профилактике гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами.

**Ключевые слова:** гормональная контрацепция; левоноргестрел (ЛНГ); внутриматочная система «Мирена»; лечебные аспекты.

Hormonal contraception allows not only to reliably prevent the onset of unwanted pregnancy at a certain stage of a woman's life, but also to provide a therapeutic and prophylactic effect on the reproductive system of her body. A number of hormonal contraceptives contain additional therapeutic and prophylactic indications for prescription in the instructions for use. One of these contraceptives is the intrauterine hormonal system Mirena® (Bayer Pharma AG, Germany), its antiproliferative effect makes it possible to prescribe it for therapeutic purposes to women suffering from idiopathic menorrhagia and (or) who need to prevent endometrial hyperplasia during estrogen replacement therapy.

**Key words:** hormonal contraception; levonorgestrel (LNG); Mirena® intrauterine system; therapeutic aspects.

В решении медико-демографических проблем Российской Федерации одним из приоритетных направлений является охрана репродуктивного здоровья населения. Эффективным инструментом сохранения потенциала деторождения будущих матерей является гормональная контрацепция, позволяющая не только надежно предотвращать наступление нежелательной на определенном этапе жизни женщины беременности, но и оказывать лечебно-профилактическое воздействие на репродуктивную систему ее организма, предупреждая и купируя ряд гинекологических заболеваний [3, 7, 14].

Лечебный эффект гормональных контрацептивов, как и собственно контрацептивный, обусловлен механизмом их действия. В связи с тем, что данные гормональные препараты обладают способностью оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарную и половую системы женщины, они нашли широкое при-

менение в лечении различной гинекологической патологии [3, 4, 5, 6, 12, 13, 14]. Однако в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 года № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» назначение лекарственных средств для медицинского применения должно осуществляться с учетом инструкции по применению лекарственных препаратов [11]. Учитывая данный аспект, прямым показанием для назначения абсолютного большинства препаратов гормональной контрацепции является их применение с целью предупреждения наступления беременности. При этом ряд гормональных контрацептивов содержит в своих аннотациях дополнительные лечебно-профилактические показания к назначению. Одним из таких контрацептивов является внутриматочная гормональная система «Мирена» (Bayer Pharma AG, Германия) [1, 2, 10].

Действующее вещество ВМС «Мирена» – левоноргестрел (ЛНГ) – синтетическое производное 19-нортестостерона, соединение, родственное норэтистерону. Являясь одним из наиболее сильных прогестагенов, ЛНГ обладает выраженным сродством к рецепторам прогестерона и прочно связывается с ними. С рецепторами эстрогенов ЛНГ не связывается и, следовательно, не оказывает эстрогенного эффекта. Остаточное андрогенное действие ЛНГ незначительно и не вызывает клинических симптомов гиперандрогении. Препараты, созданные на основе ЛНГ, имеют высокую, близкую к 100 % биодоступность. Их метаболизм протекает в тканях печени, в результате чего образуются фармакологически неактивные метаболиты, выводящиеся из организма преимущественно с мочой и незначительно – с каловыми массами. Период полувыведения вещества составляет примерно одни сутки [1, 4, 5, 10].

Безопасность применения «Мирены» гарантирована соблюдением медицинских критериев приемлемости и для ВМК, и для прогестагеновых гормональных контрацептивов, в соответствии с которыми III и IV категории состояния здоровья женщины расцениваются как противопоказания к использованию данного метода [7].

Установить прогестин-выделяющую ВМС, инициируя время начала использования метода, можно в любое время, при наличии уверенности, что пациентка не беременна либо с 1-го по 7-й день менструального цикла; после аборта ВМС можно ввести сразу или в течение 7 последующих дней при уверенности в отсутствии тазовой инфекции; при необходимости использования «Мирены» после родов сроки ее введения в полость матки могут быть в диапазоне от 4 недель до 6 месяцев после родов [7, 10].

После установления внутриматочной системы входящий в ее состав фармацевтический препарат, постепенно высвобождаясь в полость матки, активно всасывается и начинает действовать немедленно, о чем можно судить по изменению концентрации ЛНГ в плазме крови. Скорость высвобождения действующего компонента составляет первоначально 20 мкг в сутки и постепенно снижается, достигая 10 мкг в сутки через 5 лет. Попадая в системный кровоток, ЛНГ связывается с белками сыворотки крови, при этом от 40 до 60 % действующего компонента неспецифически соединяется с альбумином, и от 60 до 40 % активной составляющей – специфически с селективным переносчиком половых гормонов ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны).

В виде свободного стероида в циркулирующей крови присутствует приблизительно 1–2 % от суточной дозы ЛНГ [1, 6, 10, 12].

Высвобождаясь непосредственно в полость матки, ЛНГ изменяет состояние эндометрия, в котором и отмечается наибольшая концентрация вещества (468–1568 нг/г). Установившаяся высокая местная экспозиция ЛНГ обеспечивает градиент его концентрации в направлении от эндометрия к миометрию (по сравнению с миометрием в эндометрии концентрация более чем в 100 раз выше). При этом содержание ЛНГ в плазме крови (0,15–0,2 нг/г) в тысячи раз более низкое, чем в эндометрии. Это обеспечивает специфические преимущества применения рилизинг-системы для здоровья пациенток, позволяющие реализовать механизмы лечебного действия «Мирены» локально на уровне эндометрия, исключив отрицательное влияние ЛНГ на свертывающую систему крови, активность печеночных ферментов, параметры метаболического контроля и липидного спектра крови, показатели АД, массу тела, риски развития инсулинорезистентности [1, 10, 12].

Таким образом, высвобождение гестагена непосредственно в полость матки позволяет применять его в крайне низкой суточной дозе, обеспечивая тем не менее высокие концентрации ЛНГ в эндометрии.

Выделяющийся из резервуара «Мирены» ЛНГ, попадая в полость матки, проникает через сеть капилляров в базальный слой эндометрия, где способствует снижению чувствительности эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий невосприимчивым к эстрадиолу, что, в свою очередь, приводит к морфологическим изменениям в слизистой оболочке матки за счет процессов угнетения и выраженного подавления ее пролиферации. Оказываемое сильное антипролиферативное действие гестагена на эндометрий позволяет реализовать эффект местной внутриматочной терапии, вызывая у женщин, применяющих ВМС «Мирена», уменьшение продолжительности и объема менструальных кровотоков вплоть до трансформации скудных кровотоков в олиго- или аменорею. При этом функция яичников и концентрация эстрадиола в плазме крови остаются нормальными (предшествующее применение ВМС «Мирена» не оказывает влияния на репродуктивную функцию: приблизительно у 80 % женщин, желающих иметь ребенка, беременность наступает в течение 12 месяцев после удаления ВМС) [1, 6, 10, 12].

Активное антипролиферативное действие ВМС «Мирена» позволяет применять ее для лечения идиопатических АМК (аномальных маточных кровотоков), протекающих по типу

меноррагии, т.е. меноррагии при отсутствии гиперпластических процессов в эндометрии (рак эндометрия, метастатические поражения матки, субмукозный или крупный интерстициальный миоматозный узел, приводящий к деформации полости матки), эндометрита, экстрагенитальных заболеваний и состояний, сопровождающихся выраженной гипокоагуляцией (например, болезнь Виллебранда, тяжелая тромбоцитопения), симптомами которых является меноррагия. Через 3 месяца применения ВМС «Мирена» менструальная кровопотеря у женщин с меноррагией снижается минимум на 60 %, а через 6 месяцев применения наблюдается уменьшение количества теряемой с менструацией крови может достигать 95 % от исходного объема. Эффективность снижения менструальной кровопотери при использовании ВМС «Мирена» в течение двух лет сопоставима с хирургическими методами лечения АМК (аблацией или резекцией эндометрия). Уменьшение менструальных кровопотерь снижает риск развития железодефицитной анемии [1, 6, 10, 12].

Кроме того, инструкция по применению ВМС «Мирена» содержит указание на способность контрацептива уменьшать выраженность симптомов дисменореи [8, 9, 10, 12].

Еще одним позитивным аспектом использования ВМС «Мирена» с лечебно-профилактической целью является ее эффективность в предупреждении развития гиперплазии эндометрия у женщин, получающих постоянную терапию эстрогенами, в том числе менопаузальную гормональную терапию (МГТ). При этом антипролиферативная активность поступающего внутриматочного ЛНГ одинаково высока как во время перорального использования эстрогена, так и при трансдермальном его применении [6, 10, 12, 13].

Таким образом, в соответствии с официальной инструкцией к препарату показаниями к применению ВМС «Мирена», кроме контрацепции, являются наличие у женщины идиопатической меноррагии и (или) необходимость профилактики гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами [10].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Большой универсальный справочник лекарственных препаратов / Л. А. Кратенко. – Харьков : Клуб семейного досуга, 2018. – 512 с.
2. Гинекология : нац. рук. / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов и др. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1007 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС МЗ РФ). – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=мирена&t=tn> (дата обращения : 10.11.2020). – Текст : электронный.
4. Карахалис, А. Ю. Персонализированный выбор гормональной контрацепции // Гинекология. – 2018. – № 4. – С. 52–54.
5. Карахалис, А. Ю. Пролонгированный режим: контрацептивные и неконтрацептивные преимущества // Consilium Medicum. – 2017. – № 6. – С. 54–58.
6. Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции : рук. для врачей / И. Б. Манухин, А. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – 4-е изд., перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с.
7. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции / ВОЗ. – 5-е изд. – Женева, 2015.
8. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи : приказ М-ва здравоохранения Рос. Федерации № 203н от 10.05.2017. – URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения : 10.11.2020). – Текст : электронный.
9. Овсянникова, Т. В. Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста: эндокринные аспекты / Т. В. Овсянникова, И. А. Куликов // Гинекология. – 2019. – № 21 (1). – С. 65–68.
10. Олина, А. А. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора / А. А. Олина, Т. А. Метелева // Рус. мед. журнал. Мать и дитя. – 2019. – № 2. – С. 76–82.
11. Полная инструкция ВМС «Мирена». – URL: <https://mirena-vms.ru/instruktsiya> (дата обращения : 10.11.2020). – Текст : электронный.
12. Пролонгированный режим контрацепции у молодых женщин – новый инструмент клинициста / М. Б. Хамошина, И. А. Чакчурина, Е. М. Дмитриева и др. // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – № 3 (25). – С. 102–105.
13. Руководство по контрацепции / В. Н. Прилепская. – 5-е изд., доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 400 с.
14. Хамошина, М. Б. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов / М. Б. Хамошина, Ю. А. Бриль. – М. : Ред. журнал «StatusPraesens», 2014. – 20 с.