

ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ В ПУБЕРТАТЕ: ПРОГРЕСС И НОВЫЕ ЗАДАЧИ

д.м.н. В.О. Андреева – Главный внештатный гинеколог детского и подросткового возраста ЮФО и СКФО, гл.н.с. акушерско-гинекологического отдела НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ



АКТУАЛЬНОСТЬ

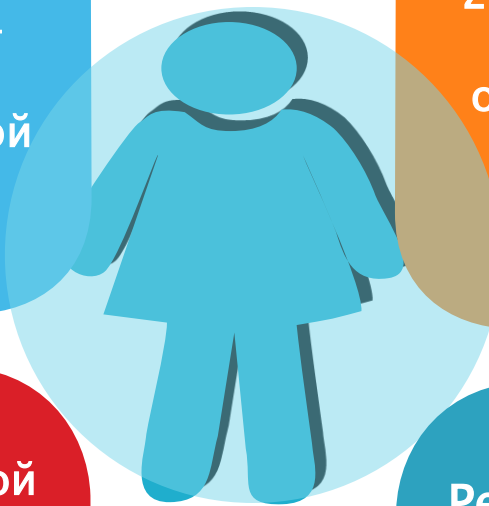


МКПП (N92.2) –
«дебют»
гормонзависимой
патологии

2-я причина по
частоте
обращаемости
к детскому
гинекологу

10% – 37.3% в
структуре детской
гинекологической
заболеваемости в
России

Рецидивы у 85%
женщин в
последующие
годы их жизни



АНОМАЛЬНОЕ МАТОЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

ДМК \Leftrightarrow АМК (аномальное маточное кровотечение)

АМК – любое маточное кровотечение, не соответствующее параметрам нормальной менструации (тяжелое и/или нерегулярное и/или длительное)

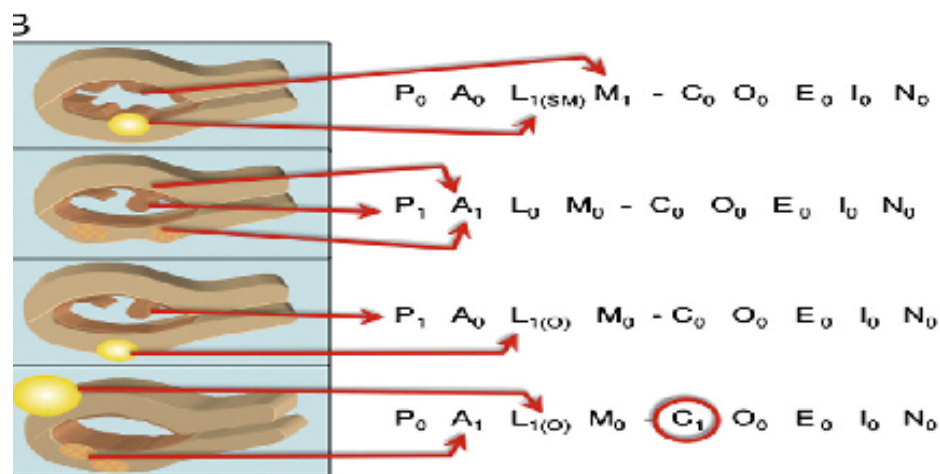
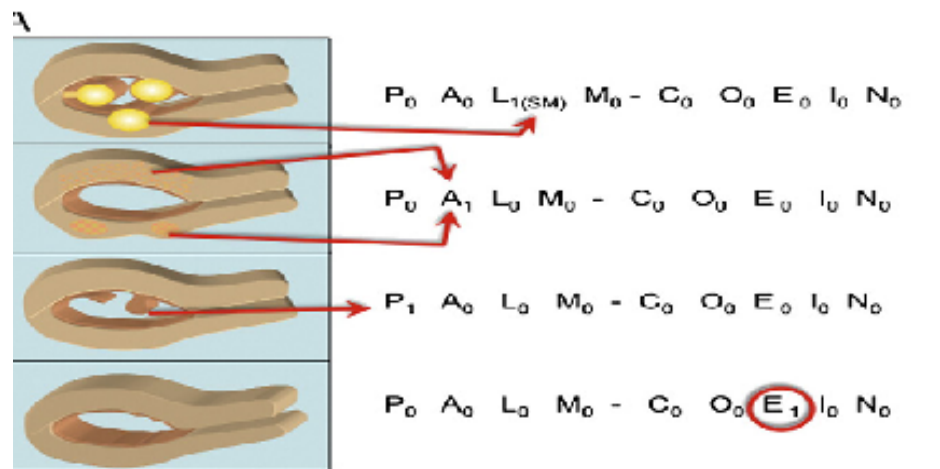
Параметры нормального менструального цикла:

- продолжительность 21-35 дней
- Длительность менструации $5_{\pm}2$ дня
- Средний объем кровопотери 35-40 мл (но не более 80 мл), что эквивалентно 16 мг железа





Классификация причин аномальных маточных кровотечений (FIGO, 2010) (Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. Am J Obstet Gynecol. 2012 Feb 8)



- P** - polyps
- A** - adenomyosis
- L** - leiomyoma
- M** – malignancy
- C**- coagulopathy
- O**- ovulatory disorders
- E**- endometrial causes
- I** - iatrogenic
- N**- not classified

Стандарт первичной медико-санитарной помощи/специализированной медицинской помощи детям при маточных кровотечениях пубертатного периода

- **Вид медицинской помощи:** первичная медико-санитарная помощь/специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи:
амбулаторно/стационарно
Форма оказания медицинской помощи: плановая;
экстренная / плановая; экстренная ; неотложная
- **Средние сроки лечения (количество дней):** 21/14
- **Код по МКБ X*N92.2** - Обильные менструации в пубертатном периоде

Приказ № 1426н от 19.03.2013

Лабораторные методы исследования

A09.05.090	Исследование уровня ХГ в крови	0,4/0,4	1/1
A09.20.001	Микроскопическое исследование влагалищных мазков	1/1	1/1
A12.06.011; A26.06.036; A26.06.041; A26.06.048	RW, HBsAg Hepatitis B virus, IgM, IgG Hepatitis C virus, IgM, IgG HIV 1	1/1	1/1
A26.30.004	Бак. посев вагинального отделяемого	0,3/0,7	1/1
A09.05.065; A09.05.072; A09.05.064; A09.05.078; A09.05.131; A09.05.132; A09.05.135; A09.05.153;	Исследование ТТГ; прогестерона, ЛГ; ФСГ; об. Тс; об. Корт.; об. Т4 и уровня эстрогенов в крови	-/0,8	-/1

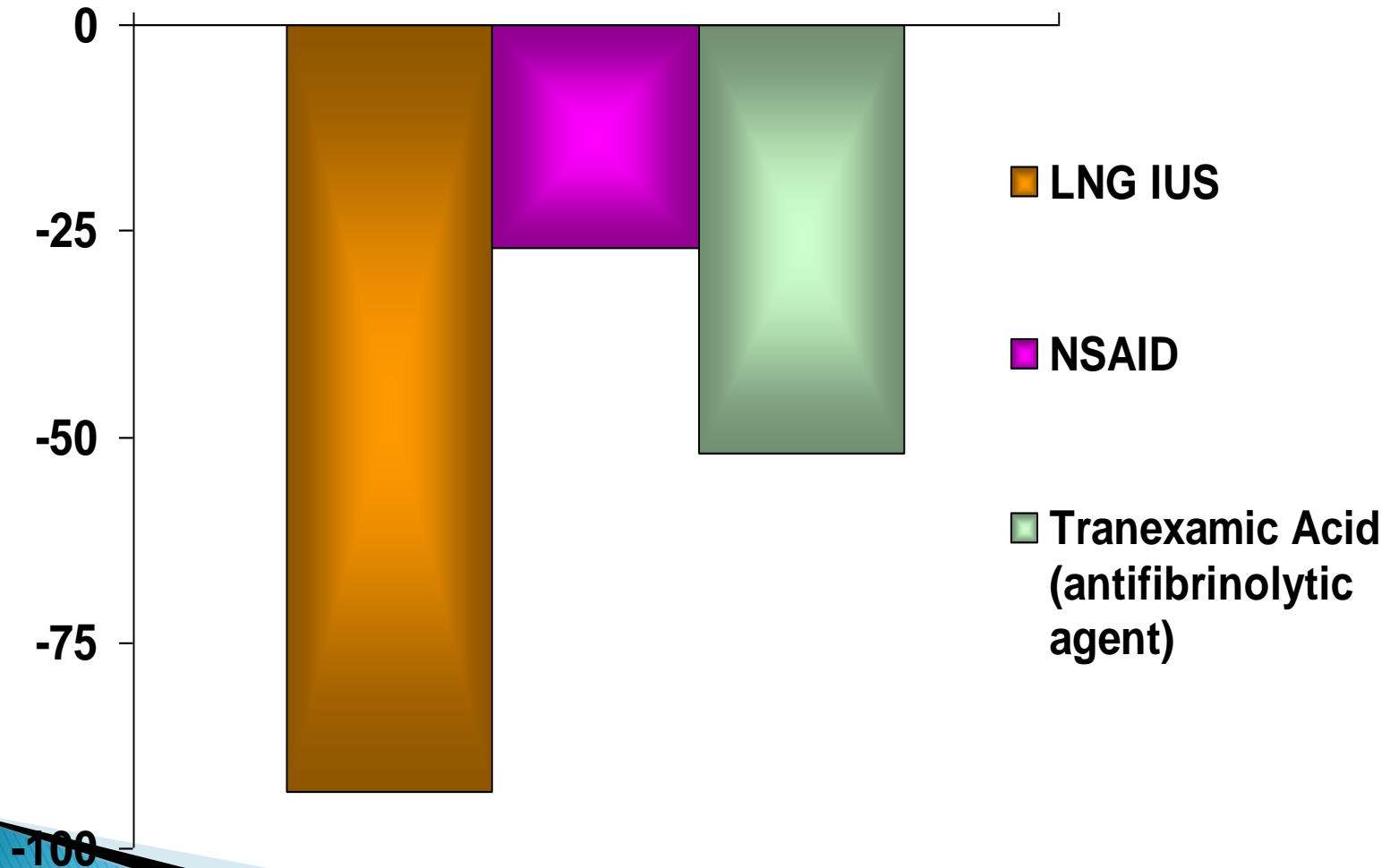
Лабораторные методы исследования

V03.005.003	Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза	1/1	1/1
V03.005.013	Комплекс исследований для диагностики железодефицитной анемии	0,5/-	1/-
V03.016.003; V03.016.006	Общие (клинические) анализы крови и мочи	1/1	1/1
V03.016.004	Анализ крови биохимический	1/0,9	1/1
V03.005.006	Коагулограмма	-/1	-/1
A12.05.005/006	Группа крови; Резус фактор	-/1	-/1

Инструментальные методы

A03.20.004	ВАГИНОСКОПИЯ	0,3/1	1/1
A03.20.005	ВУЛЬВОСКОПИЯ	0,3/0,4	1
A04.20.001	УЗИ МАТКИ И ПРИДАТКОВ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЕ	0,2/0,8	1
A04.20.001	УЗИ МАТКИ И ПРИДАТКОВ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЕ	-/0,3	1
A05.23. 001	ЭЭГ С НАГРУЗОЧНЫМИ ПРОБАМИ	-/0,6	0/1
A05.23. 002	РЭГ	-/0,6	0/1
A03.052.001	КОМПЛЕКСНОЕ УЗИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ	-/0,1	0/1

Menorrhagia Medical Therapy: Bleeding Reduction with LNG-IUS vs NSAID and Tranexamic Acid



ЛЕЧЕНИЕ – АМК–СОЕН – не связанных с органической патологией (Клинические рекомендации Национального института здоровья (NICE), Американской и Канадской ассоциаций акушеров–гинекологов (2013 год). Уровень доказательности А.

- ▶ Ингибиторы фибринолиза (ингибитор активации плазминогена – транексамовая кислота 4 г/сутки – 7 дней) – снижение кровопотери на 40–60%.
- ▶ НПВС – снижение кровопотери на 20–40%
- ▶ **Этамзилат не рекомендуется использовать для лечения АМК**

Негормональные препараты
– I линия лечения

- ▶ ЛНГ–ВМС
- ▶ прогестагены
- ▶ КОК (среднесуточная доза ЭЕ – 100 мкг)
- ▶ **Даназол не рекомендован для лечения АМК**

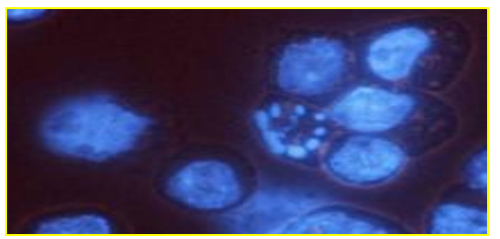
Гормональные препараты – I
линия лечения

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории РФ, с указанием средних суточных и курсовых доз

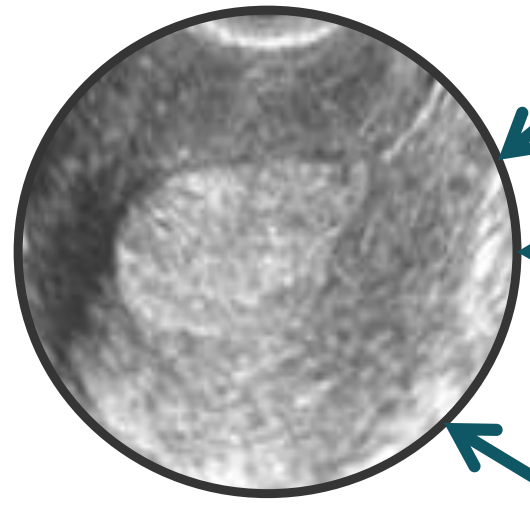
Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. измерения	ССД***	СКД****
A03AD	Папаверин и его производные		0,5			
		Дротаверин		мг	40	560
B02AA	Аминокислоты		1			
		Транексамовая кислота		мг	200	2000
		Транексамовая кислота		мг	2000	10000

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории РФ, с указанием средних суточных и курсовых доз

M01AE	Производные пропионовой кислоты	0,3			
			Ибупрофен	мг	200 2800
N01BB	Амиды	0,2			
			Лидокаин	мг	400 1200
N05BA	Производные бензодиазепина	0,2			
			Диазепам	мг	30 60
R06AE	Производные пиперазина	0,2			
			Цетиризин	мг	10 100
R06AX	Другие антигистаминные средства системного действия	0,2			
			Лоратадин	мг	10 140



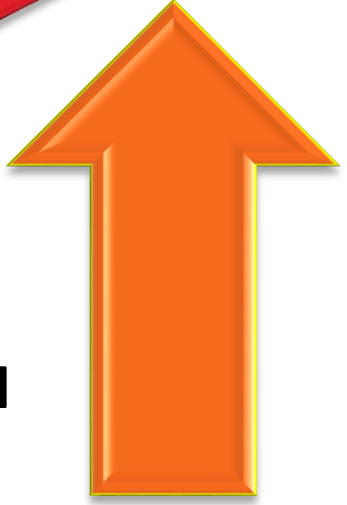
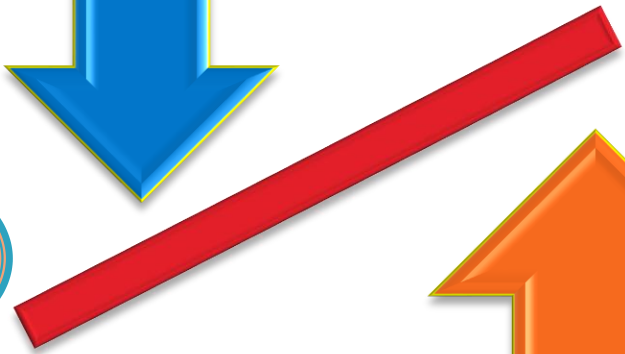
Дисбаланс факторов роста и апоптоза



ВЗОМТ



АПОПТОЗ



Пролиферация

Гиперэстрогения

ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЭНДОМЕТРИИ

Антибактериальная терапия

- Активация воспаления вызывает относительное усиление пролиферации и подавление апоптоза в эндометрии, что лежит в основе патогенеза гиперпластических процессов и рецидива МКПП, а также обосновывает необходимость АБ-терапии

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории РФ, с указанием средних суточных и курсовых доз

J01AA	Тетрациклины	0			
	Доксициклин		мг	200	2800
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия	0,1			
	Амоксициллин		г	1,5	10,5
J01CR	Комбинации пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз	0,3			
	Амоксициллин+ [Клавулановая к-та]		мг	3000+ 600	21000+ 4200
J01XD	Производные имидазола	0,5			
	Метронидазол		мг	500	2500
	Метронидазол		мг	1000	5000

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. измерения	ССД***	СКД****
J02AC						
	Производные триазола		0,6			
		Флуконазол		мг	150	300
		Флуконазол		мг	400	4000

Гормональный гемостаз

- Отсутствие эффекта от симптоматического гемостаза
- Анемия средней или тяжелой степени на фоне длительного кровотечения
- Рецидив кровотечения в отсутствии признаков органической патологии матки

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории РФ, с указанием средних суточных и курсовых доз

G03CA	Природные и полусинтетические эстрогены		0,8			
		Эстрадиол		мг	2	28
G03DA	Производные прегн-4-ена		0,5			
		Прогестерон		мг	100	700
G03DB	Производные прегнадиена		0,5			
		Дидрогестерон		мг	5	10
J02AC	Производные триазола		0,6			
		Флуконазол		мг	400	4000
		Флуконазол		мг	150	300

Гемостаз эстрогенами

- Эстрадиола валерат – 2мг, по 2мг каждые 6 ч до полной остановки кровотечения с постепенным понижением дозы в течение последующих 3 дней до 1 таблетки (2 мг) в сутки.
- После остановки кровотечения назначаются прогестагены- 10 мг дидрогестерона 2-3 р/с

Гемостаз прогестагенами

При выраженных побочных реакциях, непереносимости или противопоказаниях к применению эстрогенов, возможно назначение прогестагенов:

- медроксипрогестерон по 5–10 мг,
 - микронизированный прогестерон по 100мг,
 - дидрогестерон по 10 мг –
- каждые 2 ч или 3 раза в день в течение суток до прекращения кровотечения

Гормонотерапия заболеваний, проявляющихся н.м.ц.

Эстрогены

- Стимулируют пролиферацию
- Подавляют апоптоз

Гестагены

- Индукция апоптоза
- Антигонадотропная активность

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ ГОРМОНАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА



Применение только
монофазных КОК



Этинилэстрадиол
30 мкг



прогестаген 3 поколения
(дезогестрел 150 мкг или
гестоден 75 мкг)

ЭЭ — гемостатический эффект;
потенцирует действие
прогестина, увеличивая
количество рецепторов к
прогестерону

Дезогестрел — стабилизация
стромы и базального слоя
эндометрия

Выбор режима приема прогестагенов для регуляции цикла и лечения пролиферативных заболеваний

Циклический режим

- В наибольшей степени соответствует физиологической норме
- Используется при функциональных нарушениях менструального цикла
- Режим циклического приема: 11-25 дни

**Оптимальный вариант –
дидрогестерон**

Пролонгированный режим

- Направлен на подавление овуляции и эндогенного синтеза эстрогенов
- Используется при органических гормонозависимых заболеваниях
- Два варианта: 5-25 дни цикла и непрерывный прием

**Оптимальный вариант –
прогестины с анти-
гонадотропной активностью**

Показания к применению

Препарат используют:

для лечения **прогестероновой**

недостаточности (**эндометриоза**, **бесплодия**);

для повышения уровня **прогестерона** при угрозе **выкидыша** или привычном выкидыше;

у пациенток с **синдромом предменструального напряжения**;

при **дисменорее**;

в составе комплексного лечения **вторичной аменореи** в комбинации с **эстрогенами**;

при нерегулярном менструальном цикле;

в качестве **заместительной гормонотерапии** во время естественной или хирургической **менопаузы** при интактной матке;

при дисфункциональных маточных кровотечениях.

Противопоказания

Дидрогестерон противопоказан к приему:

при **лекарственной аллергии**;

пациентам с **синдромом Ротора**;

при **синдроме Дабина-Джонсона**;

больным тяжелой **печеночной недостаточностью**.

Подробнее: <http://medside.ru/didrogesteron>

Дидрогестерон способствует секреторной трансформации эндометрия

- ▶ Дидрогестерон вызывает секреторную трансформацию эндометрия, **подготовленного эстрогенами**¹
- ▶ Пероральная прогестагенная активность дидрогестерона в 20 раз больше, чем у микронизированного прогестерона²
- ▶ Минимальная эффективная доза^{1,3,4}:
 - Дидрогестерон – 10 мг
 - Микронизированный прогестерон – 200 мг

1. King R, Whitehead M. Assessment of the potency of orally administered Progestins in women. *Fertil Steril* 1986;46:1062-6

2. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the hu-man endometrium. *Maturitas* 2009; 65(1): S3-S11

3. Brotherton J. Animal biological assessment. In: *Sex Hormone Pharmacology* Academic Press, London, New York, San Francisco, 1976, pp. 42-78

4. Claassen V. et al. Influence of dydrogesterone (6-dehydroretroprogesterone, Duphaston) on ovulation in the rat, rabbit and monkey. *Acta Endocrinol*, 1971;67(3):551-62

Связь со стероидными рецепторами и стероидсвязывающими глобулинами крови

	PR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG
Прогестин	PR						
Прогестерон	50	0	0	10	100	0	36
Дидрогестерон	75	0					

*PR: рецептор прогестерона ;
AR андрогеновый рецептор;
ER: эстрогеновый рецептор;
GR: глюкокортикоидный рецептор;
MR: минералокортикоидный рецептор;
SHGB: секс-гормон-связывающий глобулин;
CBG: кортикостероид-связывающий глобулин*

Дидрогестерон – высокоселективный аналог прогестерона с высокой эффективностью и высоким профилем безопасности

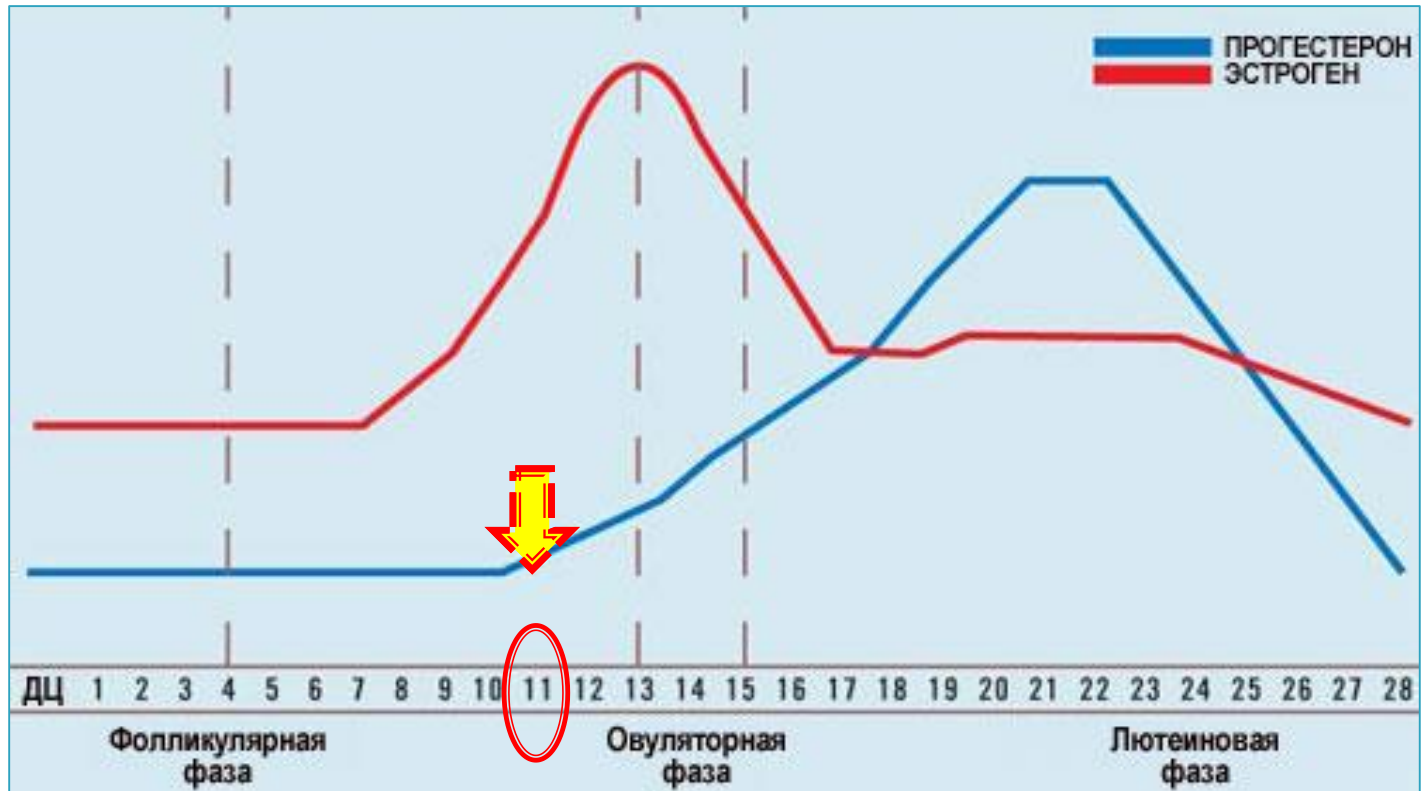
В отличие от КОК и экзогенного прогестерона не подавляет синтез ГТГ и овуляцию

Может назначаться с 11-го дня менструального цикла

Поддерживает преовуляторный пик прогестерона

Не влияет на углеводный и липидный обмен

При нерегулярных менструациях дидрогестерон назначается с 11 по 25 день МЦ

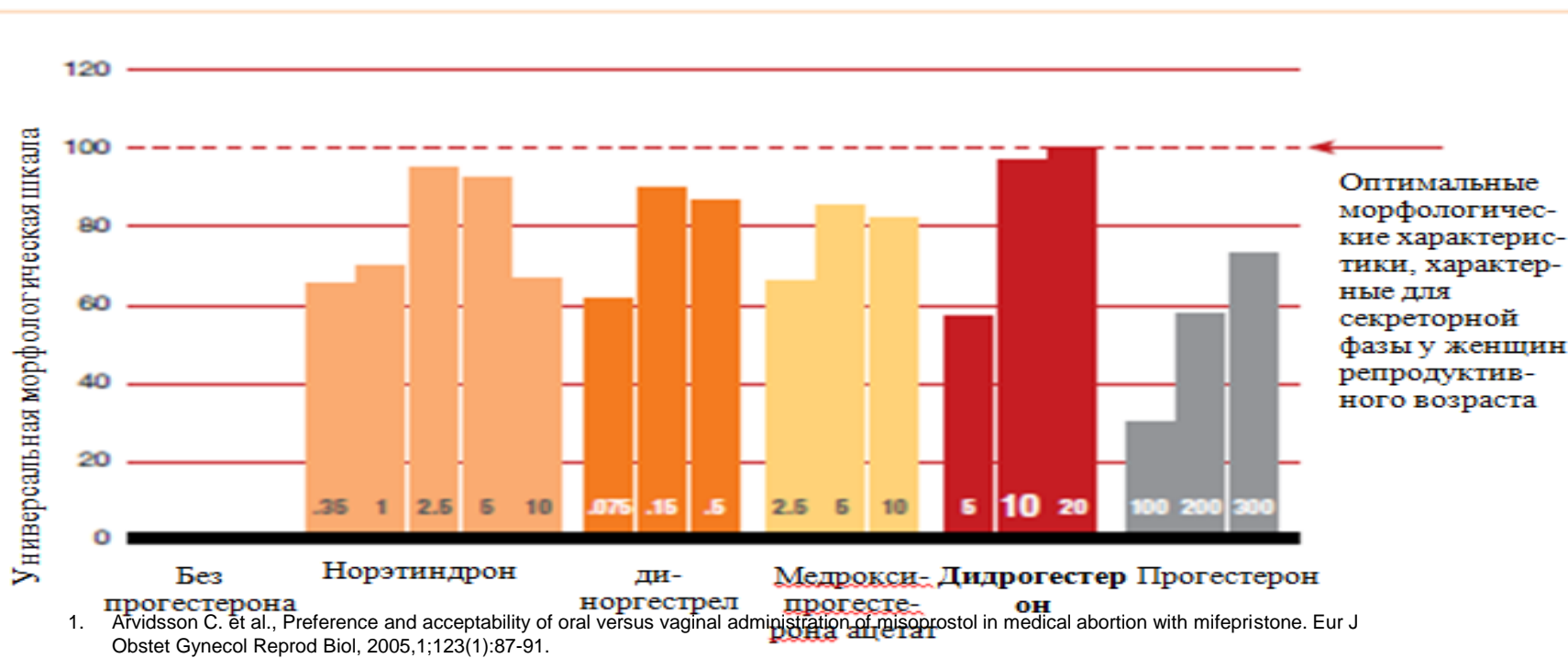


Назначение дидрогестерона с 11 дня МЦ:

- соответствует преовуляторному подъему прогестерона
- не подавляет синтез собственного прогестерона
- поддерживает овуляцию в терапевтических дозировках

Влияние пероральных гестагенов на секреторную трансформацию эндометрия^{1,2,3,4}

Морфологическая трансформация эндометрия, вызванная различными дозами прогестагенов. Общая оценка морфологии складывается из оценок каждого из гистологических параметров.



1. Arvidsson C. et al., Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005;1;123(1):87-91.
2. Aydar CK, Coleman BD., TREATMENT OF PRIMARY DYSMENORRHEA: A DOUBLE-BLIND STUDY. JAMA, 1965 ;14;192:1003-5
3. Badimon L., Bayes-Genis A., Effects of progestogens on thrombosis and atherosclerosis. Hum Reprod Update, 1999;5(3):191-9
4. Bagis T. et al., The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. J Clin Endocrinol Metab, 2002;87(10):4536-40.

Международное наблюдательное исследование по оценке эффективности терапии дидрогестероном НМЦ

955 пациенток

64 исследовательских
центра в 4-х странах

Цель исследования:

- Оценить влияние дидрогестерона на регуляцию МЦ и устойчивость эффектов лечения после прекращения терапии дидрогестероном

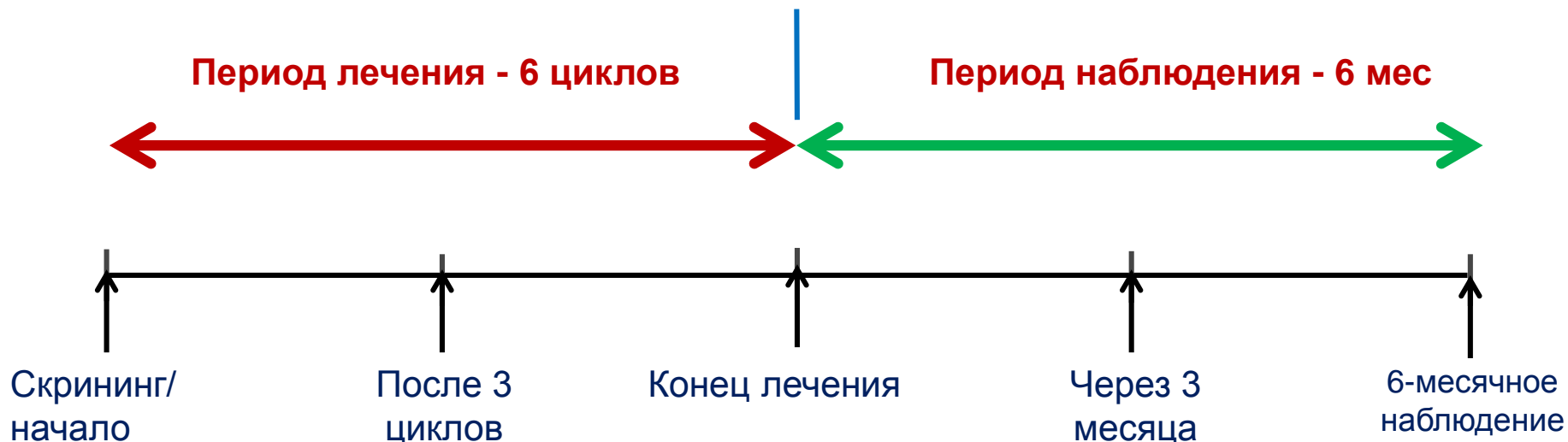
Критерии включения:

- Женщины 18–40 лет с нерегулярным МЦ, по меньшей мере, на протяжении 3 месяцев
- Назначение дидрогестерона для лечения прогестероновой недостаточности

НМЦ – нарушение менструального цикла, МЦ, - менструальный цикл ;

Подзолкова Н.Н. Дидрогестерон: результаты терапии по регуляции менструального цикла в рутинной клинической практике в России, Украине, Казахстане и Узбекистане. Данные постмаркетингового наблюдательного исследования. XVI Всероссийский научный форум «Мать и дитя», 22-25 сентября 2015 года.

Дизайн исследования



Безопасность: последующее наблюдение через 30 дней после лечения для отслеживания нежелательных явлений

3 подгруппы пациенток на основе типа расстройства менструального цикла

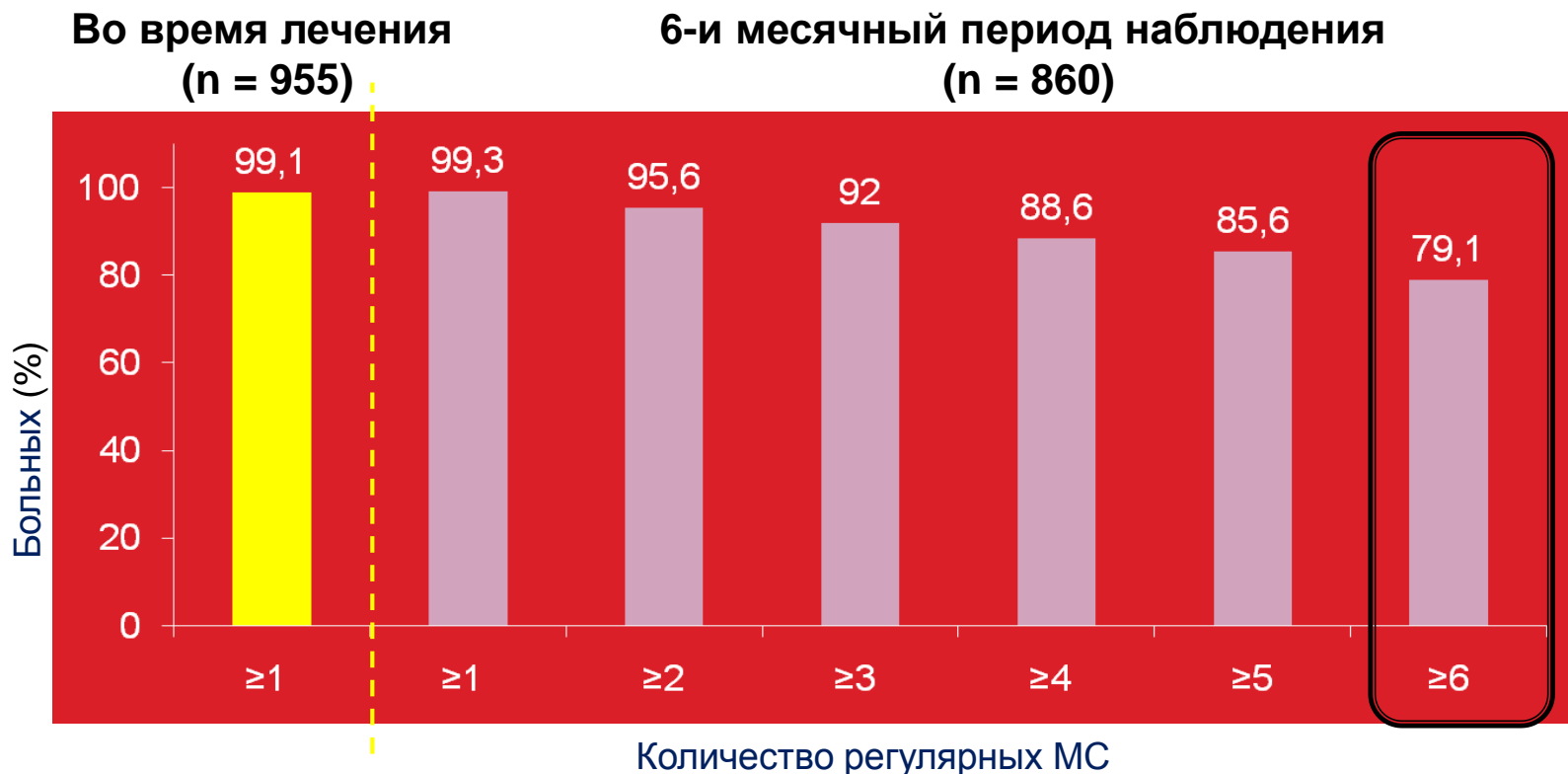
- Полименорея (МЦ < 21 дней; n = 110)
- Олигоменорея (МЦ > 35 дней; n = 726)
- Нарушения неопределенного характера (n = 119)

**Всем пациенткам назначался
дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день
с 11 по 25-й день менструального цикла
в течение 6 месяцев**

МЦ, менструальный цикл; n, количество пациентов в каждой выборке или подгруппе

Подзолкова Н.Н. Дидрогестерон: результаты терапии по регуляции менструального цикла в рутинной клинической практике в России, Украине, Казахстане и Узбекистане. Данные постмаркетингового наблюдательного исследования. XVI Всероссийский научный форум

Дидрогестерон восстанавливает и поддерживает регулярный менструальный цикл



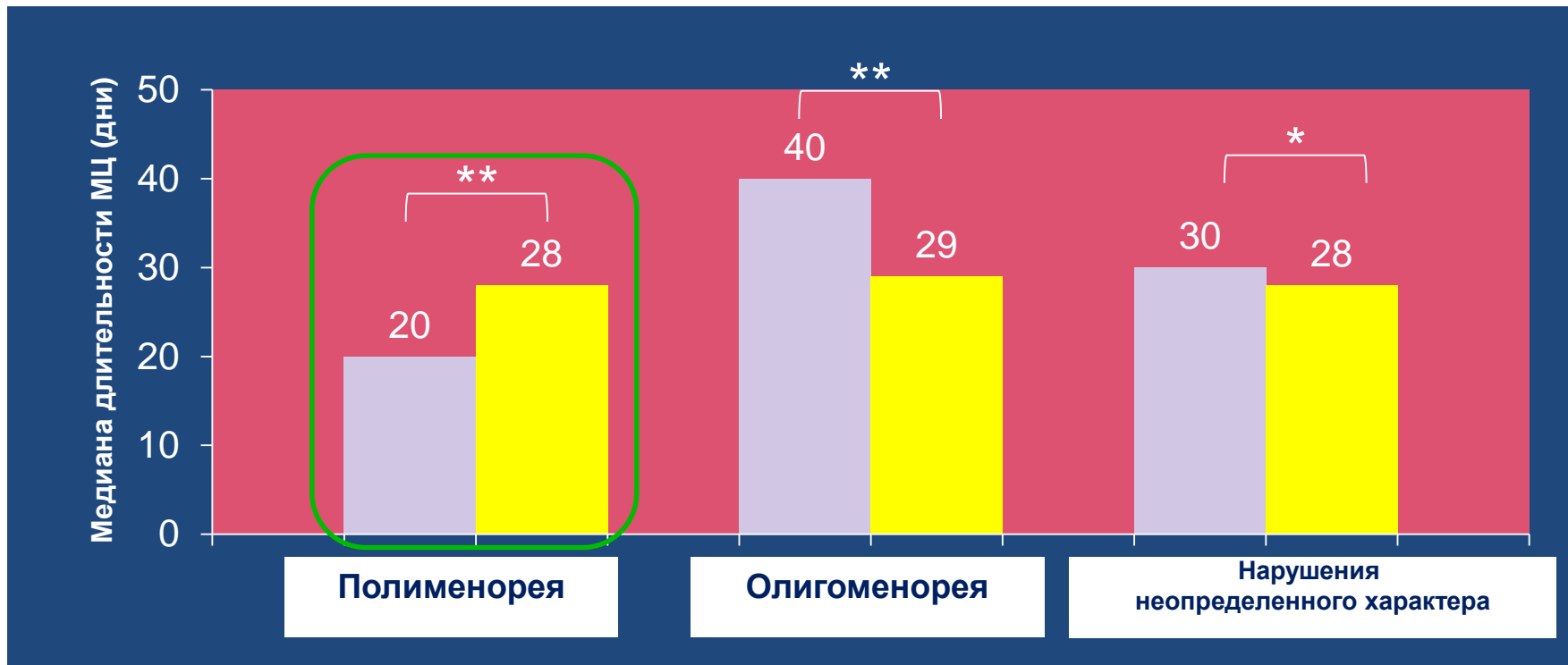
У 79,1% пациенток эффекты терапии дидрогестероном сохранились на протяжении всего периода динамического наблюдения – как минимум в течение

6 последовательных циклов после завершения лечения.

N – число пациенток в каждой группе

Подзолкова Н.Н. Дидрогестерон: результаты терапии по регуляции менструального цикла в рутинной клинической практике в России, Украине, Казахстане и Узбекистане. Данные постмаркетингового наблюдательного исследования. XVI Всероссийский научный форум «Мать и дитя», 22-25

Дидрогестерон® способствует восстановлению работы репродуктивной системы



**Продолжительность МЦ значительно улучшилась
во всех подгруппах пациенток**

МЦ - менструальный цикл

Подзолкова Н.Н. Дидрогестерон: результаты терапии по регуляции менструального цикла в рутинной клинической практике в России, Украине, Казахстане и Узбекистане. Данные постмаркетингового наблюдательного исследования. XVI Всероссийский научный форум «Мать и дитя», 22-25 сентября 2015 года

Заключение по исследованию

- Дидрогестерон продемонстрировал эффективное восстановление регулярных МЦ при терапии НМЦ
- Лечение дидрогестероном ассоциируется с высокой удовлетворенностью со стороны пациентов и врачей
- Дидрогестерон продемонстрировал хорошую переносимость, и полученные результаты по безопасности соотносятся с уже известным профилем безопасности

Дюфастон® восстанавливает полноценную работу гипоталамо–гипофизарно–яичниковой системы и предотвращает повторные проявления менструальных нарушений

МЦ – менструальный цикл; НМЦ – нарушение менструального цикла



Polyp
Adenomyosis
Leiomyoma
Malignancy and hyperplasia

Coagulopathy
Ovulatory dysfunction
Endometrial
Iatrogenic
Not yet classified

Благодарю за внимание