

Новые возможности в терапии аномальных маточных кровотечений, связанных с аденомиозом

Н.Н.Рухляда, Е.И.Бирюкова[✉], М.А.Мельникова, Д.М.Гасимова

ГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

Цель исследования – сравнение влияния трехфазного комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиол валерат и диеногест, в динамическом режиме и монопрепарата, содержащего диеногест, на снижение менструальной кровопотери на фоне аденомиоза.

Материалы и методы. Женщины в возрасте 18–50 лет с диагнозом «аденомиоз» и болевым синдромом, госпитализированные по поводу аномальных маточных кровотечений. Всем пациенткам выполнялись гистероскопия и curettage полости матки. После выписки и получения результатов гистологического исследования пациенткам 1-й группы (не нуждающимся в гормональной контрацепции) назначен монопрепарат диеногеста в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 6 мес; 2-й группе пациенток (нуждающихся в эффективной контрацепции) – трехфазный комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиол валерат и диеногест (2 дня эстрадиол валерата 3 мг, 5 дней эстрадиол валерата 2 мг/диеногест 2 мг, 17 дней эстрадиол валерат 2 мг/диеногест 3 мг, 2 дня эстрадиол валерат 1 мг, 2 дня плацебо). Пациентки 3-й группы (в контрацепции не нуждались) получали антифибринолитический препарат транексамовую кислоту в дозе 1000 мг/сут перорально. Оценивались показатели свертывающей системы крови.

Выводы. На фоне применения монопрепарата наблюдалось значимое и достоверное снижение объема менструальной кровопотери и выраженности болевого синдрома, что свидетельствует о его эффективности в терапии аномальных маточных кровотечений, связанных с аденомиозом.

Ключевые слова: аденомиоз, патологические маточные кровотечения, диеногест, транексамовая кислота, менструальные кровопотери.

[✉]28121973spb@mail.ru

Для цитирования: Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И., Мельникова М.А., Гасимова Д.М. Новые возможности в терапии аномальных маточных кровотечений, связанных с аденомиозом. Гинекология. 2015; 17 (3):13–16.

New ways in therapy of abnormal uterine bleedings related to adenomyosis

NN.Rukhliada, EI.Biriukova[✉], MAMelnikova, D.M.Gasimova

I.I.Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Budapeshtskaja, d. 3

The purpose of research was a comparison of the effect of a three-phase combined oral contraceptive (COC) containing estradiol valerate and dienogest in dynamic mode and single agent containing dienogest, to reduce menstrual blood loss on the background of adenomyosis.

Materials and methods. Women aged 18–50 years, with a diagnosis of adenomyosis and pain hospitalized for abnormal uterine bleeding. Hysteroscopy and curettage of the uterus were performed on all the patients. After discharge, and the results of histological examination, patients of group 1 (no need of hormonal contraception), dienogest monotherapy was administered at a dose of 2 mg per day continuously for 6 months. Group 2 patients (who needed effective contraception) were administered three-phase COCs containing estradiol valerate and dienogest (2 days 3 mg estradiol valerate, 5 days estradiol valerate 2 mg/2 mg dienogest, 17 days estradiol valerate 2 mg/3 mg dienogest, 2 day 1 mg estradiol valerate and 2 days of placebo); 3 group patients (not need for contraception) were treated with antifibrinolytic drug tranexamic acid at a dose of 1000 mg per day orally. Evaluates the performance of blood coagulation.

Conclusions. Against the background of monotherapy a significant and reliable reduction of menstrual blood loss and the severity of pain was shown that demonstrates its effectiveness in the treatment of abnormal uterine bleeding associated with adenomyosis.

Key words: adenomyosis, abnormal uterine bleeding, dienogest, tranexamic acid, menstrual blood loss.

[✉]28121973spb@mail.ru

For citation: Rukhliada N.N., Biriukova E.I., Melnikova M.A., Gasimova D.M. New ways in therapy of abnormal uterine bleedings related to adenomyosis. Gynecology. 2015; 17 (3): 13–16.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – широко используемая форма контроля рождаемости благодаря контрацептивной эффективности и хорошей переносимости [1]. Один из современных гестагенных компонентов КОК – диеногест, помимо контрацептивного, оказывающий на эндометрий мощное антипролиферативное действие, обладающий хорошей переносимостью и минимальным риском развития побочных эффектов при длительном применении [2, 3]. Появление этого гестагена в виде самостоятельного препарата открыло новую веху в терапии эндометриоза, преимущественно его болевых проявлений [2, 3]. Кроме того, гестагены, вызывая децидуализацию эндометрия, при регулярном приеме обратимо подавляют пролиферацию эндометрия, вызывая аменорею, что позволяет эффективно использовать их в терапии аномальных маточных кровотечений (АМК), в основе которых лежит аденомиоз или гиперпластические процессы эндометрия (АМК-А, АМК-Р) [4–6]. Снижение объема менструальной кровопотери под влиянием гестагенов обусловлено подавлением избыточной пролиферации эндометрия, установлена и взаимосвязь между интенсивностью болевых ощущений, менструальной кровопотерей и степенью выраженности аденомиоза.

Достоверно установлено, что гормональные компоненты КОК оказывают разное воздействие на гемостаз, вызванное скорее типом и дозой эстрогена, чем гестагенным компонентом [5, 7, 8]. Доказана эффективность антифибринолитических средств, в частности транексамовой кислоты, в снижении объема менструальной кровопотери [7, 9–14]. На сегодняшний день эффективность диеногеста при преимущественно метроррагических проявлениях аденомиоза, а также при других видах патологии, приводящих к повышению объема менструальной кровопотери, не изучена.

Целью настоящего исследования было сравнение эффективности противорецидивной терапии диеногестом, содержащим низкодозированным КОК, диеногестом и антифибринолитиком (транексамовая кислота) в отношении изменения профиля менструальных кровотечений у женщин с аденомиозом при АМК, приводящих к повышению объема менструальной кровопотери и анемии.

Материалы и методы

Рандомизированное открытое исследование с контролем активного приема препаратов проводилось в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе в

Таблица 1. Первичные показатели коагулограммы в группах сравнения в начале терапии и на 7-е сутки

Измеряемый параметр гемостаза	1-я группа	2-я группа	3-я группа
D-димер [0–500 нг/мл]	234,0±86,7 (282,6±45,1)	240,4±112,8 (300,4±20,2)	197,3±94,9 (244,5±55,3)
Протромбиновый индекс – фактор II [70–120%]	142,1±32,4 (164,4±18,7)	136,6±44,18 (155,3±22,9)	122,0±38,8 (182,5±20,3)
Фибриноген, г/л	4,2±1,1 (5,5±0,6)	3,6±0,8 (4,2±0,2)	4,1±0,9 (5,7±0,3)

Примечание. В круглых скобках указаны параметры на 7-е сутки. Достоверных отличий в группах в 1-е сутки после введения в протокол не выявлено.

2012–2013 гг. План исследования был выбран с соблюдением требований Европейского комитета по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения, предназначенных для применения у человека (СНМР) [ЕМЕА/СРМР/ЕWP/519/98 Rev 1]. Протокол исследования был утвержден местным этическим комитетом. Все пациентки первично госпитализированы в НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе с синдромальным диагнозом АМК. Всем им были выполнены ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия и кюретаж полости матки, пункционная биопсия миометрия. У всех женщин был гистологически подтвержден диагноз «аденомиоз». После получения результатов гистологического исследования были назначены следующие препараты:

- 1-й группе – трехфазный КОК (эстрадиола валерат + диеногест согласно инструкции по применению);
- 2-й группе – диеногест (2 мг/сут);
- 3-й группе – транексамовая кислота в таблетированной форме (1000 мг/сут в течение 5 первых дней менструального цикла – МЦ).

Критерии включения:

- возраст 18–50 лет;
- наличие аденомиоза;
- наличие анемии (гемоглобин менее 120 г/л).

Критерии исключения:

- наличие субмукозных узлов лейомиомы;
- гиперплазия эндометрия;
- атипическая гиперплазия;
- злокачественная трансформация эндометрия;
- прием антикоагулянтов, антиагрегантов;
- врожденные и приобретенные коагулопатии;
- беременность.

В исследование не включались женщины при наличии лактации; менее трех МЦ после рождения ребенка, аборта или лактации; известная повышенная чувствительность к компонентам исследуемых препаратов; известные заболевания или состояния, которые могли привести к изменению всасывания, излишнему накоплению, нарушению обмена веществ или измененному выведению исследуемых препаратов; любые известные серьезные системные заболевания, которые могут влиять на проведение исследования или интерпретацию его результатов; неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы; клинически значимая депрессия; значения лабораторных показателей, выходящих за допустимые пределы при скрининге; операции, запланированные на период исследования; болезни печени; заболевания сосудов и обмена веществ или факторы, которые вызывают предрасположение к заболеваниям сосудов и обмена веществ; серповидноклеточная анемия; известные или подозреваемые злокачественные онкологические заболевания; злоупотребление алкоголем, наркотиками или лекарственными препаратами; прием запрещенных сочетанных препаратов; прием гормональных препаратов до начала приема препаратов (в том числе оральное, трансдермальное, внутриматочное или интравагинальное введение) в течение двух циклов до начала приема препаратов.

Объем кровопотери оценивали методом взвешивания использованных женщиной за период менструации прокладок и/или тампонов.

Всем пациенткам терапию начинали в сроки от 5 до 15 сут после получения гистологического заключения. Группы были идентичны по числу наблюдаемых, среднему возрасту и социальному статусу. Средний возраст женщин в выборке составил 32,5 года, а средний индекс массы тела – 22,3 кг/м². Пятнадцать (25%) женщин применяли оральные контрацептивы не менее чем полгода до исследования. Девять (15%) пациенток сообщили, что ранее не использовали никаких методов контрацепции.

Вся выборка пациенток с аденомиозом, болевым синдромом и метроррагией была разделена на три равночисленные группы. Женщины были проинструктированы о начале приема гормональных таблеток в первый день МЦ. Транексамовую кислоту назначали за сутки до предполагаемой даты начала менструации. Прием таблеток записывали с помощью дневниковых карточек.

В случае пропуска женщины должны были принимать пропущенные таблетки, как только вспоминали об этом, не позже следующего времени приема. Для каждого курса приема, если пропускалось больше 1 таблетки, нужно было использовать только самую последнюю из пропущенных (т.е. одну за предшествующий день).

Безопасность оценивалась с помощью регистрации развития побочных эффектов, затрудняющих продолжение лечения, а также общих физических и гинекологических обследований (включая основные показатели состояния организма, пальпацию молочных желез, трансвагинальное ультразвуковое исследование и мазок с шейки матки на цитологию), выполненных при скрининге.

Показатели свертывающей системы крови оценивали в первый день начала гормонотерапии или приема антифибринолитиков, через 7 сут, затем в интервале 70–90 сут и далее через 6 мес после введения в протокол. Оценивали: протромбин, D-димер, фибриноген, фактор VII, VIII, анти-тромбин III, активность протеинов С, S. Учитывая начало терапии не ранее чем через 10–14 дней после оперативного вмешательства, влияние операционной травмы на систему гемостаза не рассматривалось.

Оценка болевого синдрома была проведена по визуальной аналоговой шкале.

Клинические характеристики и различия исследуемых групп оценивали с использованием критерия χ^2 . Различия в оценках достоверности проанализированы с использованием критерия Манна–Уитни. Уровень статистической достоверности оценивали при $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 10.

Результаты

Скрининг проведен 60 женщинам в соответствии с критериями выбора для включения в исследование. Среди всей выборки наблюдения только 1 (5%) пациентка в 1-й группе была вынуждена прекратить прием препарата ввиду развившихся нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (постоянная тошнота), 1 (5%) пациентка во 2-й группе – вследствие постоянных мажущих кровянистых выделений, несмотря на то что препарат с диеногестом 2 мг обеспечил достаточное снижение объема кровопотери и нормализацию уровня гемоглобина, и 2 (10%) пациентки в 3-й группе – по причине угрожающего тромбоза поверхностных вен голени во время приема транексамовой кислоты (различия не достоверны, $p > 0,05$).

Во время исследования первичные значения показателей гемостаза не имели достоверных отличий в группах сравнения. Данные показатели характеризовали незначительные гипокоагуляционные нарушения, характерные для АМК (табл. 1). Абсолютные значения D-димера после приема антифибринолитиков были несколько ниже по сравнению с 1 и 2-й группами (197,3 нг/мл, что, видимо, говорит о более низкой скорости распада полимерносвязанного фибрина).

На 7-е сутки терапии изменения показателей коагулограммы были достоверны во всех группах в сравнении с 1-ми сутками терапии. Так, наибольший рост D-димера отмечен во 2-й группе, а значимое увеличение протромбина наблюдалось в 3-й группе (до 182,5%, $p < 0,05$). Рост фибриногена был более выражен в 1 и 3-й группах и в меньшей степени – во 2-й.

Таблица 2. Показатели коагулограммы в группах сравнения на 7-е сутки после введения в протокол, а также через 6 мес

Измеряемый параметр гемостаза	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Фактор VII (VIIc) [70–120%]	100,7±19,2*	102,2±8,5*	90,2±15,2
	117,2±18,2*	106,3±17,5*	92,2±13,1
Фактор VIII (VIIIc) [70–150%]	82,3±18,3	86,6±9,8	90,3±11,8
	91,9±9,6	90,9±10,2	88,6±11,1
Активность протеина С [70–150%]	126,6±13,2*	110,8±14,2*	112,2±14,6
	110,0±11,4*	99,8±12,9*	114,5±8,1
Активность протеина S [52–118%]	112,0±14,7	106,1±9,9	99,3±7,7**
	101,3±9,7	93,2±11,6	101,1±10,3

Примечание. Первое значение – параметр на 70–90-е сутки, второе – через 6 мес; * $p < 0,01$; ** в сравнении с показателями 1 и 2-й групп, $p < 0,001$.

Изучение динамики изменения прокоагуляционных маркеров в ходе длительного приема препаратов в течение 2 и более месяцев показало, что именно гормонсодержащие препараты при длительном приеме оказывают достоверное влияние на ингибицию антикоагуляционных параметров (активность протеинов С и S) в отличие от антифибринолитика. Интересно, что улучшение показателей гемостаза было достоверно как при приеме комбинированного эстроген-гестагенного препарата, так и при приеме диеногеста. Был отмечен достоверный рост активности фактора VII при приеме КОК с диеногестом и монопрепарата диеногеста к 6-му месяцу, а также достоверное снижение активности протеинов С и S через полгода после начала приема даже в сравнении с параметрами через 2 мес после введения в протокол (табл. 2). Интересно, что соответствующие параметры системы гемостаза при приеме транексамовой кислоты не претерпели динамического изменения, хотя нами отмечены изначально более низкие показатели активности протеина S в сравнении с 1 и 2-й группами (99,3±7,7%) в 3-й группе.

В ходе исследования под гемостатическими эффектами мы подразумевали не только изменение параметров коагуляционного звена гемостаза, но и результат гормонального действия препаратов на эндометрий, вызывающий аменорею или снижение объема менструальной кровопотери. Анализ влияния препаратов на МЦ показал, что 12 женщин в 1-й группе отметили объективное снижение объема кровопотери, измеренное путем взвешивания использованных за время менструации прокладок (60%), что было достоверно меньше, чем во 2-й группе, где аменорея развилась у 10 пациенток и у 7 характер менструации изменил циклический режим на периодические скудные кровянистые выделения (17, или 85%; $p < 0,001$). В 3-й группе аменорея не развилась ни в одном случае, а субъективное снижение объема кровопотери отмечено у 10 (50%) участниц исследования. Таким образом, в течение 6 мес терапии у 14 (73,7%) из 19 женщин 1-й группы мы наблюдали восстановление нормального уровня гемоглобина, во 2-й группе эффект достигнут у 17 (89,5%) пациенток, что достоверно выше ($p < 0,001$), и в 3-й группе – у 9 из 18 (50%).

Важным терапевтическим фактором в пользу монопрепарата диеногеста явилось то, что непрерывное его назначение вызывало уменьшение толщины эндометрия до 2–3 мм (при сонографическом исследовании в сроки не ранее чем через 60 сут после включения в протокол), а прием КОК с диеногестом или транексамовой кислотой не приводил к преходящим атрофическим процессам эндометрия. В то же время необходимо углубленное исследование, направленное на изучение морфологических изменений в очагах аденомиоза и функциональном слое эндометрия при монотерапии диеногестом.

Учитывая 6-месячную продолжительность терапии в нашем исследовании и то, что прием препаратов во всех группах при достижении положительного клинического эффекта рекомендован для продления курса терапии, переносимость – один из важных факторов приемлемости. Так, только 4 (6,7%) женщины в нашем исследовании были вынуждены прекратить прием, при этом переносимость всех препаратов отмечена как хорошая. В 1-й группе у 2 (10%) пациенток отмечалась периодическая головная боль и у 1 – периодические незначительные признаки дисфункции

ЖКТ, описываемые как «дискомфорт на голодный желудок». Во 2-й группе данных эффектов не отмечено, однако, несмотря на то что у всех пациенток достигнуты нормализация уровня гемоглобина и ликвидация анемии, периодические мажущие кровянистые выделения наблюдались у 4 (20%) из 20 пациенток. Во время приема препарата со стороны органов ЖКТ в 3-й группе у 5 (25%) пациенток отмечен периодический субъективный дискомфорт, проходящий самостоятельно после окончания 5-дневного курса лечения, однако угрожающий тромбоз поверхностных вен голени был причиной отмены препарата у 2 (10%) женщин через 3 мес от начала курсовой терапии.

До начала лечения все пациентки оценивали болевой синдром по визуальной аналоговой шкале как 61,5±9,3 мм. К окончанию курсов лечения в 1-й группе отмечено улучшение состояния пациенток – 35,83±6,2 мм ($p < 0,05$). Во 2-й группе отмечено значительное уменьшение болевого синдрома – 19,65±4,1 мм ($p < 0,05$), в то время как в 3-й группе состояние пациенток осталось практически без изменений – 59,4±9,8 мм ($p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты исследования показывают, что трехфазный КОК воздействует на гемостатические параметры аналогично монопрепарату диеногеста. Общепринято, что воздействие КОК на свертывание и фибринолиз зависит в основном от эстрогенового компонента, его дозировки в препарате. Эстрадиола валерат обладает гораздо меньшей, чем этинилэстрадиол, способностью индуцировать синтез белков гемостаза в печени, как показано в клинических исследованиях, которые оценивали ангиотензиноген и гемостатические параметры. Однако изменения, наблюдаемые с КОК, отражают не только влияние эстрогенового, но и прогестагенового компонента. В нашем исследовании доказано, что монотерапия диеногестом, как и сочетание диеногеста с эстрадиола валератом, привели к изменению параметров гемостазиограммы при их длительном приеме, выражающемся в увеличении активности фактора свертывания VII и достоверном снижении активности протеинов С и S через полгода терапии.

В нашем исследовании подтверждено влияние диеногеста на болевой синдром, сопровождающий аденомиоз, что коррелирует с данными крупных рандомизированных международных исследований. Безусловно, диеногест, входящий в состав КОК с эстрадиола валератом, также достаточно эффективно устраняет менструальную боль.

Выводы

На основании проведенного исследования можно утверждать, что монопрепарат диеногеста 2 мг является не только признанным препаратом для лечения болевых проявлений аденомиоза, но и достаточно эффективным средством, приводящим к снижению объема менструальной кровопотери при АМК, связанных с аденомиозом. Применение диеногеста в дозе 2 мг – эффективный метод фармакотерапии повышенного объема менструальной кровопотери при аденомиозе, а его эффективность выше антифибринолитика (транексамовой кислоты) или КОК с диеногестом (ликвидация анемии наблюдается у 89,5% пациенток). Это закономерно, так как трехфазный КОК с диеногестом изучен и зарегистрирован для лечения обильных менстру-

альных кровотечений, не обусловленных органическими причинами, а транексамовая кислота обладает симптоматическим действием. Наиболее значимым побочным эффектом монопрепарата диеногеста являются нерегулярные мажущие кровянистые выделения, которые не приводят к рецидиву АМК или повторному снижению уровня гемоглобина и не требуют отмены препарата.

Литература/References

1. *Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Rukovodstvo po kontratseptsii. Pod red. V.N.Prilepskoj. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]*
2. *Сотникова Л.С., Удут Е.Н., Насырова Р.Ф., Тонких О.С. Современная терапия эндометриоза: опыт применения визанны. Проблемы репродукции. 2012; 6: 34–9. / Sotnikova LS, Udut EN, Nasyrova RF, Tonkikh OS. Sovremennaja terapija endometrijoza: opyt primeneniia vizanny. Problemy reprodukcii. 2012; 6: 34–9. [in Russian]*
3. *Sbimitsu Y, Takeuchi T, Mita S et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. Mol Hum Reprod 2009; 15: 693–701.*
4. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006. / Adamian LV, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometriozy. M.: Meditsina, 2006. [in Russian]*
5. *Рухляда Н.Н. Клинико-морфологическая диагностика и обоснование тактики эндохирургического лечения аденомиоза у женщин репродуктивного возраста. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2004; с. 348. / Rukhliada N.N. Kliniko-morfologicheskaia diagnostika i obosnovanie taktiki endokhirurgicheskogo lecheniia adenomioza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Dis. ... d-ra med. nauk. SPb, 2004; s. 348. [in Russian]*
6. *Duckitt K, McCully K. Menorrhagia. Clin Evid 2005; 14: 2324–42. Cochrane Review.*
7. *Макацария АД, Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Тромбозы и тромбоемболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоемболических осложнений. Рук. для врачей. М.: МИА, 2007; с. 42. / Makatsariia AD, Bitsadze V.O., Akin'shina SV. Trombozy i tromboembolii v akusbersko-ginekologicheskoi klinike: molekuliarno-geneticheskie mekhanizmy i strategii profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhenenii. Ruk. dlia vrachei. M.: MIA, 2007; s. 42. [in Russian]*
8. *Naib S, Bhattacharya S. Benefits and Risk of Pharmacological Agents Used for the Treatment of Menorrhagia. Drug Safety 2004; 27 (2): 75–90.*
9. *Плоткин Д.В., Поваарихина О.А. Современные средства лекарственной гемостатической терапии. ФАРМиндекс. Практик. 2004; 6: 40–6. / Plotkin DV, Povarikhina OA. Sovremennye sredstva lekarstvennoi gemostaticheskoi terapii. FARMindeks. Praktik. 2004; 6: 40–6. [in Russian]*
10. *Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты: клиническое значение. Фарматека. 2008; 16: 17–22. / Shevchenko JuL, Stoiko JuM, Zamiatin MN. Krovosberegaiushchii effekt traneksamovoi kisloty: klinicheskoe znachenie. Farmateka. 2008; 16: 17–22. [in Russian]*
11. *Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. BMJ 1996; 313 (7057): 579–82.*
12. *Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1994; 73 (3): 274–7.*
13. *Gultekin M, Diribas K, Buru E, Gokceoplu MA. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding. Clin Exp Obstet Gynecol 2009; 36 (3): 163–5.*
14. *Srinil S, Jaisamram U. Treatment of idiopathic menorrhagia with tranexamic acid. J Med Assoc Thai 2005; 88 (Suppl. 2): S1–6.*

Сведения об авторах

Рухляда Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. гинекологической клиники ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе

Бирюкова Елена Игоревна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гинекологии №2 ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе. E-mail: 28121973spb@mail.ru

Мельникова Мария Александровна – аспирант ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе

Гасымова Джамаля Машкюровна – аспирант ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе