

Alternatywne do histerektomii metody leczenia obfitych krwawień macicznych

An alternative to hysterectomy in the treatment of excessive uterine bleeding

Mariusz Zimmer, Anna Rosner-Tenerowicz, Artur Wiatrowski, Piotr Sysło

II Katedra i Klinika Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu;
kierownik Kliniki: dr hab. med. Mariusz Zimmer, prof. AM we Wrocławiu

Przeгляд Menopauzalny 2008; 3: 118–122

Streszczenie

Obfite krwawienia maciczne występują u 10–70% kobiet w wieku reprodukcyjnym. W części przypadków są to czynnościowe krwawienia maciczne, tzw. DUB – *dysfunctional uterine bleeding*, które można zdiagnozować po wykluczeniu organicznych przyczyn prowadzących do nieprawidłowych krwawień macicznych – AUB – *abnormal uterine bleeding*. Najczęstszą przyczyną obfitych krwawień w grupie AUB stanowią mięśniaki, ale także adenomioza, polipy endometrialne, przerost endometrium. Istnieje wiele metod leczenia obfitych krwawień macicznych. Około połowy pacjentek cierpiących z powodu nadmiernych krwawień nie udaje się wyleczyć za pomocą środków farmakologicznych stosowanych doustnie czy w postaci iniekcji z powodu ich nieskuteczności czy też nietolerancji. Powinno się u nich rozważyć założenie wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej progestagen. Taki sposób leczenia stanowi nową, skuteczną alternatywę w stosunku do ostatecznego rozwiązania, jakim jest leczenie operacyjne – wycięcie macicy.

Słowa kluczowe: obfite krwawienia maciczne, wewnątrzmaciczny system uwalniający progesteron, histerektomia

Summary

Excessive uterine bleeding is experienced by 10–70% of woman of reproductive age. In some cases it is dysfunctional uterine bleeding (DUB). DUB is diagnosed by excluding other possible causes of uterine bleeding: abnormal uterine bleeding (AUB). However, the most frequent causes of excessive uterine bleeding are anatomical changes, which can include: fibroids, adenomyosis, endometrial polyps, and hyperplasia of the endometrium. There are many methods of treatment of excessive uterine bleeding. Nearly half of patients cannot be cured with oral or injected medicaments because of their inefficiency or intolerance. We should consider use of the intrauterine system releasing progestogen in these cases. This way of treatment is a new, effective alternative to endometrial ablation or hysterectomy.

Key words: excessive uterine bleeding, intrauterine system releasing progestogen, hysterectomy

Wstęp

Obfite krwawienia maciczne ma 10–70% kobiet w wieku reprodukcyjnym [1]. Występują w postaci przedłużonej, zbyt częstej czy zbyt obfitej miesiączki bądź pomiędzy krwawieniami miesięczkowymi. W części przypadków są to czynnościowe krwawienia maciczne (DUB). Niektóre z nich są związane z prawidłowym cyklem owulacyjnym, lecz dominujące są zaburzenia funkcjonowania osi hormonalnej podwzgórze-prysadka-jajnik, niewydolności ciątka żółtego, czy znaczne obniżenie estradiolu przed owulacją.

Okolo 20% przypadków stanowią DUB związane z cyklami bezowulacyjnymi. Występują głównie po *menarche* lub przed menopauzą z powodu niedojrzałości osi podwzgórze-prysadka-jajniki oraz wygasania czynności jajników. Można je zdiagnozować po wykluczeniu innych przyczyn prowadzących do nieprawidłowych krwawień macicznych (AUB) [2, 3]. Najczęstszą przyczyną obfitych krwawień są zmiany organiczne, wśród których należy wymienić przede wszystkim mięśniaki, ale także adenomiozę oraz polipy endometrialne. Przeprowadzona przez de Wita

Adres do korespondencji:

dr hab. med. **Mariusz Zimmer**, prof. AM we Wrocławiu, II Katedra i Klinika Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii, Akademia Medyczna, ul. Dłubyńska 5/7, 50-328 Wrocław

i wsp. [4] w 2003 r. analiza w grupie kobiet z obfitymi krwawieniami wykazała w obrazie histeroskopowym brak makroskopowych zmian w jamie macicy u 57,5% kobiet w wieku przedmenopauzalnym i u 32,6% kobiet po menopauzie. Najczęstszymi zmianami organicznymi w obrębie jamy macicy były mięśniaki, u kobiet przed menopauzą stanowiły 20,1%, a u pacjentek po menopauzie 13,8%, następnie polipy endometrialne – odpowiednio 13,5 i 41,3%, zrosty 4,5 i 8,4%, przegroda 1,9 i 1,8% [4].

Należy pamiętać o nowotworowym przeroście endometrium, w szczególności u kobiet z grupy ryzyka charakteryzujących się m.in. otyłością, przewlekłym brakiem owulacji, stosowaniem niezrównoważonej terapii estrogenowej, jak również obciążeniem dziedzicznym [2]. Wykluczenie powyższych zmian leży u podstaw jakiegokolwiek postępowania medycznego w przypadkach obfitych – nieprawidłowych krwawień macicznych.

Leczenie obfitych krwawień z macicy

Przed przystąpieniem do działań leczniczych należy wykluczyć proces złośliwy, który leczy się wg procedur onkologicznych. W arsenale środków medycznych w leczeniu nienowotworowych obfitych krwawień macicznych istnieje wiele metod stosowanych zależnie od przyczyny – począwszy od niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków antyfibrynolitycznych, poprzez doustną terapię hormonalną, analogi czy antagonistów GnRH, iniekcję progestagenów w formie *dépôt*, do domacicznego systemu uwalniającego progestagen. Wybranie odpowiedniego sposobu leczenia należy do lekarza, po uzyskaniu pełnej akceptacji pacjentki. Około połowy cierpiących z powodu nadmiernych krwawień nie udaje się wyleczyć za pomocą środków farmakologicznych stosowanych doustnie oraz w postaci iniekcji z powodu ich nieskuteczności i nietolerancji [1]. U tych pacjentek powinno się rozważyć założenie wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej progestagen. W badaniach porównujących skuteczność leczenia DUB wykazano przewagę wkładki wewnątrzmacicznej z lewonorgestrellem w porównaniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i antyfibrynolitycznymi [3]. Wkładka wewnątrzmaciczna z systemem uwalniania progestagenu ma zastosowanie w leczeniu nieprawidłowych krwawień macicznych (AUB) po odpowiednim postępowaniu kwalifikacyjnym. Taki sposób leczenia stanowi nową, skuteczną alternatywę w stosunku do ostatecznego rozwiązania, jakim jest leczenie operacyjne – histerektomia [2, 5–10].

Wewnątrzmaciczny system uwalniający progestagen

Pierwsze publikacje dotyczące zastosowania wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego progestagen pojawiły się na początku lat 70. XX w. Obecnie

stosowane wkładki wykonane z tworzywa sztucznego w kształcie litery T mają na pionowym ramieniu zbiornik z hormonem, uwalnianym w stałej dobowej dawce przez wiele lat. Tak dostarczany progestagen osiąga w endometrium (ok. 157 ng/g białka) oraz w miometrium (ok. 25 ng/g białka) wielokrotnie większe stężenie w porównaniu z poziomem w surowicy (ok. 134 pg/ml) [11]. Dzięki temu skuteczność miejscowego leczniczego działania na błonę śluzową i mięśniówkę macicy, a tym samym na mięśniaki estrogenowrażliwe, jest bardzo wysoka [12]. Jednocześnie stężenie hormonu w surowicy przy zastosowaniu wkładki jest mniejsze niż przy stosowaniu terapii doustnej, co prowadzi do zmniejszenia występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych [13, 14]. W przeprowadzanych badaniach klinicznych pacjentki stosujące wewnątrzmaciczny system uwalniania hormonów rzadziej zgłaszały występowanie bólu głowy, piersi, zmian skórnych o typie trądziku, drażliwości, zaburzeń snu, nadciśnienia tętniczego czy zakrzepów żył głębokich [15]. Wykazano również mniejszy wpływ na wątrobę, ujawniający się m.in. w postaci niższego stężenia androgenów i SHGB [12, 16–18].

Kwalifikacja pacjentek

Wybierając dany typ leczenia, należy odpowiednio zakwalifikować pacjentkę. Dzięki temu w większym stopniu unika się możliwych działań niepożądanych i osiąga pożądany efekt leczniczy. Głównymi przeciwwskazaniami do założenia wewnątrzmacicznej wkładki z progestagenem są stany zapalne narządu rodowego oraz zmiany nowotworowe. Do względnych przeciwwskazań należą przebyty zawal serca, udar mózgu, znacznie podwyższone ciśnienie tętnicze, zaburzenia krzepnięcia, żółtaczka czy migrena. Istnieje konieczność monitorowania stężenia glukozy u pacjentek wykazujących zaburzenia w gospodarce węglowodanowej. W związku z powyższym należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski, z uwzględnieniem przeciwwskazań do zastosowania wewnątrzmacicznego leczenia hormonalnego, a w szczególności ryzyka rozwoju zmian nowotworowych. Badanie fizykalne określające ogólny stan zdrowia, masę ciała, ciśnienie tętnicze, tętno, badanie ginekologiczne oraz badanie gruczołów piersiowych są parametrami kwalifikującymi do stosowania powyższej formy leczenia. Niezbędne jest wykonanie badania USG w celu oceny wielkości i kształtu jamy macicy, ustalenia obecności ewentualnych zmian patologicznych w mięśni i/lub jamie macicy oraz pomiaru grubości endometrium.

Najczęstszą organiczną przyczyną nadmiernych krwawień macicznych jest istnienie mięśniaków. Badanie USG sondą dopochwową pozwala na precyzyjne zaszeregowanie mięśniaków do jednego z typów – podsurowicowko-

wych, śródściennych czy podśluzówkowych. Ogromne znaczenie ma ustalenie dokładnej lokalizacji mięśniaków, ich typu, wielkości i kształtu jamy macicy, ponieważ parametry te warunkują możliwość założenia systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego progestagen.

W przypadku stwierdzenia w badaniu USG zmian deformujących jamę macicy należy przeprowadzić histeroskopię, która pozwala zakwalifikować pacjentkę do natychmiastowego założenia powyższej wkładki lub ustalić konieczność wycięcia uwidocznionych zmian, tak aby zwiększyć tolerancję i skuteczność leczniczą wewnątrzmacicznego systemu uwalniania hormonu.

Przed zastosowaniem wewnątrzmacicznego leczenia hormonalnego należy wyeliminować proces złośliwy, mogący być przyczyną AUB. Przy stwierdzeniu zmian organicznych należy przyjąć zasadę *zobaczyć-usunąć-zbadać*. W II Katedrze i Klinice Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu został opracowany algorytm postępowania, polegający na tym, że u każdej pacjentki kwalifikującej się do założenia wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego progestagen, u której w obrazie USG stwierdza się zmiany struktury jamy i/lub ściany macicy, wykonuje się histeroskopię. Badanie to ma na celu wyeliminowanie pacjentek z procesem złośliwym i tych, które mogłyby nie tolerować takiego sposobu leczenia. Schemat pozwala na jednoznaczne odrzucenie przypadków nienadających się do założenia opisywanego systemu [19]. Wieloletnie doświadczenie ośrodka pozwoliło uzyskać prawie 100-procentową skuteczność opisywanej metody w leczeniu obfitych krwawień [12].

Bardzo istotny wpływ na akceptację stosowania wkładki wewnątrzmacicznej przez pacjentki ma precyzyjne wyjaśnienie zasady działania metody i ewentualnych jej skutków ubocznych. Należy dokładnie poinformować o możliwościach zaniku miesiączkowania, zmniejszenia obfitości krwawień czy pojawienia się dość uciążliwych plamień utrzymujących się nawet do 6 mies. od rozpoczęcia leczenia. Dokładne wyjaśnienie uspokaja pacjentki i eliminuje chęć usunięcia wkładki, wynikającą z jej niezaakceptowania. Wybór ostatecznego postępowania leczniczego powinien opierać się na pełnym porozumieniu między pacjentką a lekarzem zgodnie z zasadą *lekarz proponuje, pacjent decyduje* [12].

Badania kliniczne wskazują na wysoką skuteczność wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego progestagen w leczeniu obfitych krwawień macicznych. Powoduje on znaczne zmniejszenie utraty krwi u połowy pacjentek już po 3 mies., a u 90% leczonych po roku. U 20% kobiet przed upływem roku od założenia wkładki miesiączki zanikają [6]. Skuteczność leczenia przy prawidłowej kwalifikacji sięga 98% kobiet, u których zawiodły konwencjonalne metody leczenia obfitych krwawień [7, 19]. Taki efekt leczniczy jest możliwy dzięki miejscowemu działaniu progesteronu na błonę śluzową macicy. Powoduje on zmniejszenie liczby

i wrażliwości receptorów estrogenowych i progesteronowych, a przez to ścieńczenie endometrium, atrofię gruczołów, przemianę doczesnową w podścielisku, co klinicznie manifestuje się mniej obfitymi krwawieniami miesięczkowymi, do zaniku ich włącznie [5–7, 20–22].

Leczenie mięśniaków

Częstość występowania mięśniaków macicy waha się wg statystyk od 20 do 80% u kobiet po 30. roku życia. Dzięki diagnostyce ultrasonograficznej, wykorzystującej technikę *power-doppler*, możliwe jest badanie unaczynienia guzów i wykluczenie z dużą pewnością ich złośliwych transformacji [12]. System hormonalny wkładki wewnątrzmacicznej jest skuteczny również w leczeniu obfitych krwawień spowodowanych obecnością mięśniaków. W II Katedrze i Klinice Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii we Wrocławiu od ponad 8 lat funkcjonuje program leczenia obfitych krwawień w przebiegu mięśniaków macicy przy użyciu powyższego systemu. Dzięki odpowiedniej kwalifikacji pacjentek akceptacja tego sposobu leczenia sięga ok. 99% [12].

Stosowanie histeroskopu zabiegowego, szczególnie z bipolarną elektrodą, stanowi obecnie podstawowy sposób leczenia pacjentek z mięśniakami podśluzówkowymi. W trakcie badania wykonuje się waporyzację mięśniaków wpuklających się do jamy macicy, odtwarzając prawidłowy kształt jamy i przygotowując miejsce do założenia wkładki. Prawidłowa kwalifikacja do tego typu zabiegu warunkuje sukces terapeutyczny. Przy większych zmianach procedurę taką wykonuje się dwuetapowo, tj. w pierwszym etapie przeprowadza się histeroskopię diagnostyczną z nagraniem badania na nośnik elektroniczny, co pozwala na dokładne ustalenie taktyki postępowania, z doбором odpowiedniego instrumentarium podczas drugiego etapu leczenia, tj. waporyzacji stwierdzanych zmian.

W przypadku kwalifikacji do zabiegów elektrowaporyzacji mięśniaków podśluzówkowych przydatna jest również zmodyfikowana przez autorów kwalifikacja Wamstera, Gordona i Taylora, przedstawiona w tab. I [23].

W razie rozpoznania mięśniaków typu 0 lub I wykonuje się endoskopowe ich usunięcie, a następnie kontrolną histeroskopię. W przypadku, gdy jama macicy nie jest zdeformowana, zakłada się wewnątrzmaciczny system uwalniający progestagen.

W przypadkach mięśniaków niekwalifikujących się do zabiegów endoskopowych typu II wg podanej wyżej klasyfikacji istnieje możliwość założenia systemu uwalniającego progestagen bezpośrednio po zabiegu histeroskopii diagnostycznej. Należy wówczas poinformować pacjentki o możliwości pojawienia się plamień międzymiesiączkowych częściej niż normalnie, utrzymujących się nawet do 12 mies. od założenia wkładki, dolegliwości bólowych podbrzusza, co może wiązać się ze stopniowym wydalaniem wkładki z jamy macicy. U leczonych

w ten sposób w 98% nastąpił znamienny wzrost parametrów morfologii krwi [19].

Poza działaniem istniejącego we wkładce wewnątrzmacicznej progestagenu na endometrium istnieją doniesienia o jego wpływie na miometrium. Uważa się, że progesteron pobudza endometrium do wydzielania białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu i hamuje tym samym jego aktywność proliferacyjną w stosunku do mięśniówki macicy [5, 6, 21, 22, 24–26].

Leczenie adenomiozy i endometriozy

Wkładka z progestagenem wywiera również korzystny wpływ na leczenie endometriozy i adenomiozy. Wykazano zmniejszenie bolesnego miesiączkowania i poprawę jakości życia u kobiet, u których po laparoskopowym rozpoznaniu endometriozy założono wkładkę wewnątrzmaciczną z progestagenem. Wyniki leczenia były zbliżone do tych, które uzyskano dzięki zastosowaniu agonistów GnRH [5, 6, 21, 22, 25–27].

Leczenie przerostów endometrium

Wewnątrzmaciczny system z progestagenem może być stosowany w leczeniu przerostu prostego endometrium. Po 3–6 mies. leczenia zwykle brak jest już wykładników ultrasonograficznych przerostu endometrium, co potwierdzano kontrolną biopsją. Istnieją badania wskazujące na wycofanie się także przerostu złożonego i atypowego. Trzeba jednak pamiętać o rzadkich przypadkach, w których wykryto raka endometrium w trakcie stosowania tego typu terapii. Opisywane są badania, w których w stopniu G1 po zastosowaniu progestagenu stwierdzono pełne wyleczenie u 62% pacjentek [3, 6, 29]. Powyższe doniesienia, wg autorów niniejszej pracy, nie zmieniają jednak zasad postępowania onkologicznego w tego typu rozrostach.

Leczenie alternatywne do operacji

Dzięki nowym, pozaantykonceptyjnym zastosowaniom wkładki wewnątrzmacicznej z progestagenem można uniknąć wykonywania droższych i ryzykowniejszych procedur medycznych, począwszy od zmniejszenia liczby wykonywanych wyłęczekowań czy ablacji endometrium, a skończywszy na histerektomii lub amputacji trzonu macicy. W wielośrodkowych badaniach z randomizacją oceniano skuteczność wkładki w leczeniu obfitych krwawień w grupie pacjentek zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Po pół roku ok. 65% pacjentek zostało zdyskwalifikowanych z zabiegu operacyjnego ze względu na korzystny efekt leczniczy dzięki zastosowaniu wkładki [30, 31]. Według innych publikacji w 1/3 macic usuniętych z powodu mięśniaków macicy nie znaleziono w badaniu histopatologicznym żadnej patologii [32].

Tab. I. Kryteria kwalifikacji do zabiegów elektrowaporyzacji mięśniaków podśluzówkowych

Typ mięśniaka	Średnica mięśniaka	Postępowanie
O	1) do 2,5 cm	jednoczesne usunięcie
	2) 2,5–5 cm	jednoczesne lub dwuetapowe usunięcie
	3) >5 cm	supresja analogami GnRH + jednoczesne lub dwuetapowe usunięcie
I	1) do 2,5 cm	jednoczesne usunięcie
	2) 2,5–5 cm	supresja analogami GnRH + jednoczesne lub dwuetapowe usunięcie
	3) >5 cm	supresja analogami GnRH + jednoczesne lub dwuetapowe usunięcie*
II	1) do 2,5 cm	supresja analogami GnRH + ew. HSC*
	2) 2,5–5 cm	supresja analogami GnRH + ocena możliwości HSC po przejściu do grupy II-1
	3) >5 cm	supresja analogami GnRH, przy braku skuteczności tego leczenia – inne metody usuwania

*rozważyć indywidualnie

Należy podkreślić możliwość uniknięcia ryzyka powikłań związanego ze znieczuleniem oraz techniką chirurgiczną, które towarzyszą zabiegom operacyjnym, natomiast po założeniu wkładki rzadko występują działania niepożądane. Przemijające plamienia, nieregularne krwawienia czy łagodne cysty jajników, które najczęściej znikają samoistnie po 3 mies. stosowania wkładki, stwierdza się w ok. 10%. Przyrost masy ciała, obrzęki, bóle brzucha, głowy, napięcie piersi, nudności, labilność emocjonalna występują w 1–10%. Rzadko spotykanym powikłaniem (0,01–0,1%) może być perforacja ściany macicy, która zdarza się w trakcie zakładania wkładki [33].

Koszty histerektomii przewyższają 2–5-krotnie metodę leczenia hormonalnym systemem wewnątrzmacicznym [10, 34, 35].

System wewnątrzmacicznego uwalniania progesteronu jest nie tylko bezpieczniejszą, ale także tańszą metodą leczenia, umożliwiającą zachowanie możliwości rozrodu, a przez to zwiększającą komfort życia pacjentek. Stanowi alternatywę chirurgicznego leczenia nadmiernej krwawień z macicy, z zastrzeżeniem prawidłowej kwalifikacji pacjentek do tej formy leczenia [6, 21, 36].

Piśmiennictwo

1. Ewa Nowak-Markwitz. Leczenie nadmiernych krwawień. *Scheringówka* 2007; 2: 22-4.
2. Wolff E, Duleba A. Seeking medical options for abnormal uterine bleeding. *Contemporary Ob Gin* 2005; 50: 26.
3. Jakimiuk A, Grzybowski W, Beta J. Czynnościowe krwawienia maciczne – diagnostyka i leczenie. *Gin Pol* 2008; 79: 254-8.
4. de Wit AC, Vleugels MPH, de Kruif JH. Diagnostic hysteroscopy valuable diagnostic tool in the diagnosis of structural intra-cavitary pathology and endometrial hyperplasia or carcinoma? Six years of experience in non-clinical diagnostic hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 79-82.
5. Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system, systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 9-28.
6. Jeffrey T Jensen, MD, MPH Don't forget the other benefits of levonorgestrel IUS. *Contemporary Ob/Gyn*; 2007; Vol. 52; Nr1, p. 46.
7. Xiao B, Wu Sc Chong J, et al. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003; 79: 963-9.
8. Andersson JK, Rybo G. The levonorgestrel-releasing intrauterine system device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obst Gynaecol* 1990; 97: 690-4.
9. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obst Gynaecol* 1997; 104: 614-6.
10. Nagrani R, Barrington JW, Bowen-Simpkins P. Can the levonorgestrel intrauterine system replace surgical treatment for the management of menorrhagia? *BJOG* 2002; 109: 345-7.
11. Luukkainen T, Haukkamaa M. Concentrations of levonorgestrel in endometrium and myometrium after oral and intrauterine administration. Steroid Research Laboratory, Department of Medical Chemistry, University of Helsinki, Finland; 181-6.
12. Zimmer M. Mirena – alternatywa operacyjnego leczenia obfitych krwawień miesięczkowych spowodowanych mięśniakami macicy. *Scheringówka* 2005; 1: 25-8.
13. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lähteenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod* 1995; 10: 2390-4.
14. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1982; 17: 529-36.
15. Andersson K, Lars-Ake M, Goran R, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel – a new way of adding progesterone in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 963-7.
16. Raudaskoski T, Laatikainen T, Kaupilla A. Sex-hormone binding globulin as an indicator of the hepatic impacts of continuous combined hormone replacement regimens. *Maturitas* 1998; 29: 87-92.
17. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380 Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research. *Fertil Steril* 1994; 61: 70-7.
18. Rönnerdag M, Odland V. Health effects of long term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 716-21.
19. Zimmer M, Wiatrowski A. Leczenie nadmiernych krwawień z macicy przy pomocy histeroskopii operacyjnej. W: *Zaawansowane techniki operacyjne w ginekologii – hysterektomia*. Malinowski A (red.). Wyd. ICZMP, Łódź 2007.
20. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, et al. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5 (3): 235-41.
21. Recep Y, Begum Pekin Y, Ertan A, Necdet S. A Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of abnormal uterine bleeding. *Marmara Medical Journal* 2004; 17: 053-057.
22. Cameron IT. The levonorgestrel intrauterine system: the benefits of reduced bleeding. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6 (Suppl 1): 27-32.
23. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 736-40.
24. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79: 1194-8.
25. Fujimoto J, Hirose R, Ichigo S, et al. Expression of progesterone receptor from A and B mRNAs in uterine leiomyoma. *Tumour Biol* 1998; 19: 126-31.
26. Maruo T, Samoto T, Takeuchi S, Spitz I, Johansson E. Usefulness of levonorgestrel-releasing IUD in the management of menorrhagic women with uterine myoma and adenomyosis. In: *proceedings of the presentation held at the Xth International Congress of the Society for the Advancement of Contraception*; Manila; Philippines; 1998.
27. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRh analogue for the treatment of chronic pelvic pain in woman with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993-8.
28. Bahamondes L, Ribeiro-Huguet P, de Andrade KC, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 580-92.
29. Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1297-8.
30. Barrington JW, Arunkalaivanan AS, Abdel-Fattah M. Comparison between the levonorgestrel-releasing intrauterine system and tera ballon ablation in the treatment of menorrhagia. *Eur J Obst Gynecol Repr Biol* 2003; 108: 72-4.
31. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with levonorgestrel-releasing intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001; 76: 304-9.
32. Clarke A, Black N, Rowe P, et al. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 611-20.
33. Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug Saf* 2004; 27: 75-90.
34. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004; 291: 1456-63.
35. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Quality of life and cost effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 273-7.
36. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, et al. Open randomized study of use of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122-6.
37. Zhu P, Liu X, Luo H, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod* 1999; 14: 970-5.