

A U T O R Z Y   Z A P R O S Z E N I

# Czynnościowe krwawienia maciczne – diagnostyka i leczenie

## Dysfunctional uterine bleeding – diagnostics and treatment

Jakimiuk Artur J.<sup>1,2</sup>, Grzybowski Wojciech<sup>1</sup>, Beta Jarosław<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, CSK MSWiA w Warszawie

<sup>2</sup> Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

### Streszczenie

Czynnościowe krwawienia maciczne są częstą dolegliwością wielu kobiet w okresie reprodukcyjnym. Rozpoznanie polega na wykluczeniu organicznych przyczyn nadmiernych krwawień macicznych. Diagnostyka oparta jest na wywiadach lekarskich, badaniu przedmiotowym, badaniach laboratoryjnych i obrazowych oraz ocenie histologicznej endometrium.

W terapii znajdują zastosowanie techniki operacyjne, zarówno radykalne włącznie z histerektomią jak i oszczędzające (resekcje i ablacje endometrium). Leczenie farmakologiczne z zastosowaniem różnorodnych związków stosowanych zarówno systemowo jak i miejscowo niejednokrotnie stanowi alternatywę dla inwazyjnej terapii zabiegowej.

Słowa kluczowe: **krwawienia maciczne / czynnościowe krwawienia maciczne / diagnostyka/leczenie /**

### Summary

Dysfunctional uterine bleeding (DUB) occurs frequently in women at the reproductive age and is unrelated to structural uterine abnormalities. It significantly impairs the quality of life for many otherwise healthy women.

Evaluation of patients with abnormal uterine bleeding and identification of those with DUB is based on medical records, physical examination, laboratory tests, uterine imaging and endometrial sampling. Surgical treatment options include hysterectomy and conservative surgery (endometrial resection or ablation).

Medical therapy, with the avoidance of possibly unnecessary surgery, is an attractive treatment option. However, there is considerable variation in practice and lack of consensus regarding the most effective therapy.

Key words: **metrorrhagia / dysfunctional uterine bleeding / diagnostics / treatment /**

### Adres do korespondencji:

Artur J. Jakimiuk  
Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, CSK MSWiA  
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa  
jakimiuk@yahoo.com  
tel. 022 508 11 22

Otrzymano: 03.03.2007

Zaakceptowano do druku: 31.03.2008

Jakimiuk Artur J, et al.

## Wstęp

W opracowaniu posłużono się aktualną literaturą przedmiotu włącznie z opracowanymi w innych krajach wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i postępowania w przypadku nieprawidłowych krwawień macicznych. Zalecenia poddano krytycznej ocenie zgodnie z wytycznymi EBM (*Evidence Based Medicine*).

Na podstawie uzyskanych dowodów można dokonać podziału rekomendacji według ich siły [1]:

- Stopień A: wyniki uzyskane z randomizowanych badań klinicznych z wiarygodną metodologią i spójnymi wynikami;
- Stopień B: wyniki uzyskane z randomizowanych badań klinicznych z wiarygodną metodologią, ale niespójnymi wynikami, ponadto w przypadku badań z niedoskonałościami metodologicznymi (np. duża liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, brak ślepej próby, niezaslepiiony proces randomizacji) lub obejmujących małe liczebnie grupy badane;
- Stopień C: wyniki uzyskane z badań głównie obserwacyjnych, metodologia mniej wiarygodna niż w stopniu B.

## Definicja

Czynnościowe krwawienie maciczne (DUB – *Dysfunctional Uterine Bleeding*) to nieprawidłowe, skąpe lub obfite, występujące regularnie lub acyklicznie krwawienie z jamy macicy u kobiet w wieku rozrodczym od *menarche* do menopauzy. Może być związane z prawidłowym cyklem owulacyjnym lub bezowulacyjnym. DUB stanowi rozpoznanie z wykluczenia. Można zdiagnozować DUB po wykluczeniu szeregu przyczyn prowadzących do nieprawidłowych krwawień macicznych (AUB – *Abnormal Uterine Bleeding*) [2, 3, 4, 5].

## Czynnościowe krwawienia maciczne związane z cyklami bezowulacyjnymi

Niezrównoważona stymulacja estrogenami powoduje proliferację i przerost *endometrium*. W takim cyklu *endometrium* jest stale w fazie wzrostowej i nie ma fazy wydzielniczej. Brak cyklicznych zmian w *endometrium* zachodzących pod wpływem progesteronu prowadzi do wystąpienia krwawienia z przełamania wpływu estrogenów (*estrogen breakthrough bleeding*), które może być przedłużone i nadmiernie obfite.

Bezpośrednią przyczyną wystąpienia krwawienia jest tworzenie gęstej sieci patologicznie kruchych, podatnych na mikrourazy naczyń. Ogniskowe uszkodzenie naczyń powoduje uwolnienie enzymów proteolitycznych oraz inicjuje proces migracji leukocytów i makrofagów, co rozpoczyna krwawienie z jamy macicy [2, 6].

W całym okresie reprodukcyjnym czynnościowe krwawienia maciczne związane z cyklami bezowulacyjnymi stanowią mniejszość (<20%). Ten rodzaj krwawień występuje głównie w okresie po *menarche* oraz przed menopauzą (ponad 90% krwawień czynnościowych w tym czasie wiąże się z cyklem bezowulacyjnym). W trakcie pierwszych 4 lat po *menarche* zaledwie 25% cykli jest owulacyjnych. Czynnościowe krwawienia maciczne w tym okresie są powszechne i zwykle dochodzi do normalizacji krwawień miesięczkowych w ciągu kilku lat. W okresie przedmenopauzalnym coraz częstsze pojawianie się cykli bezowulacyjnych jest wtórne do stopniowo postępującego procesu wygasania czynności endokrynnej jajnika [2, 6].

## Czynnościowe krwawienia maciczne związane z cyklami owulacyjnymi

Ten rodzaj krwawień czynnościowych jest generalnie związany z prawidłową częstością krwawień miesięczkowych, co 21 do 35 dni. Spektrum nieprawidłowych krwawień w cyklu owulacyjnym jest szerokie.

Często występujące miesiączki mogą być konsekwencją skrócenia fazy follikularnej w wyniku zaburzonej regulacji osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-jajnik. Niewydolność ciała żółtego może objawiać się plamieniem przedmiesiączkowym lub częstymi miesiączkami, gdy wiąże się ze skróceniem fazy lutealnej. Przetrwale ciało żółte wydłuża cykl i może wydłużyć krwawienie. Przed owulacją, nagle, znaczne obniżenie stężenia estradiolu może być przyczyną plamień lub krwawień w środkowej fazie cyklu [2, 6].

## Diagnostyka czynnościowych krwawień macicznych

Podstawowymi narzędziami diagnostycznymi w rozpoznawaniu czynnościowych krwawień macicznych są dokładnie zebrane wywiady lekarskie oraz badanie przedmiotowe włącznie z badaniem ginekologicznym.

W trakcie zbierania wywiadów należy zwrócić uwagę na wzorec miesiączkowania, czas i obfitość krwawień, obecność plamień przed lub po miesiączce. Cennymi są informacje dotyczące występowania bólu i jego charakteru w związku z krwawieniem. Obecność cyklicznie występujących dolegliwości sugerujących zespół napięcia przedmiesiączkowego dotyczy zwykle kobiet z cyklami owulacyjnymi. Występowanie krwawień kontaktowych skłania do poszukiwania przyczyn organicznych. Krwotoczne miesiączki po *menarche* oraz obfite krwawienia z innych przyczyn w wywiadzie, nasuwają podejrzenie koagulopatii. Odpowiednio sformułowane pytania dotyczące obecności chorób ogólnoustrojowych lub przyjmowanych leków pozwolą wykluczyć te przyczyny nieprawidłowych krwawień macicznych. Należy pamiętać o subiektywnej ocenie intensywności krwawień macicznych przez kobiety. W trakcie badania przedmiotowego należy zwrócić uwagę na obecność cech anemizacji (bładość powłok, tachykardia, duszność) [4, 6].

Do testów diagnostycznych stosowanych indywidualnie w konkretnych przypadkach w diagnostyce nieprawidłowych krwawień macicznych należą: ultrasonografia przezpochwowa włącznie z sonohisterografią, stężenie beta-HCG, morfologia krwi (stężenie hemoglobiny, liczba krwinek płytkowych), testy czynności tarczycy, testy czynności wątroby, koagulogram, stężenia gonadotropin (LH i FSH), prolaktyny i progesteronu, cytologia szyjki macicy, biopsja *endometrium*, histeroskopia z biopsją celowaną *endometrium* oraz wyłyżeczkowanie macicy (stopień C) [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Biopsja *endometrium* służy wykryciu rozrostów i raka *endometrium*. Zalecana jest u kobiet z czynnościowymi krwawieniami macicznymi, którym nie pomogła trzymiesięczna terapia empiryczna, których *endometrium* w badaniu ultrasonograficznym jest szersze niż 12mm, i które ukończyły 35 rok życia. Ponadto rekomenduje się wykonanie biopsji *endometrium* u kobiet młodszych, gdy są obecne czynniki ryzyka raka *endometrium* (stopień C) [6, 11, 12].

## Czynnościowe krwawienia maciczne – diagnostyka i leczenie.

W razie całkowitego braku odpowiedzi na terapię hormonalną lub u kobiet z uporczywymi, częstymi, obfitymi i przedłużonymi krwawieniami, które trwają powyżej 15 dni lub prowadzą do anemizacji wskazana jest weryfikacja histopatologiczna *endometrium*. Rekomendowana jest celowana biopsja zmian w jamie macicy w trakcie histeroskopii (stopień C) [6, 11]

### Profilaktyka czynnościowych krwawień macicznych

Nadmierne i przedłużone krwawienia miesiączkowe wiążą się z paleniem tytoniu, spożywaniem alkoholu, kokainy i amfetaminy oraz z otyłością. Propagowanie zachowań prozdrowotnych polegających na rezygnacji ze stosowania używek oraz normalizacji masy ciała stanowi profilaktykę pierwotną czynnościowych krwawień macicznych [6].

### Leczenie czynnościowych krwawień macicznych

Wydaje się być usprawiedliwionym wdrożenie leczenia czynnościowych krwawień macicznych jedynie na podstawie wywiadów i badania klinicznego. Przy prawidłowym rozpoznaniu, pod wpływem leczenia szybko dochodzi do uzyskania poprawy lub wyleczenia. Wykonywanie szeregu badań dodatkowych jest konieczne w razie braku poprawy w leczeniu empirycznym lub w uzasadnionych przypadkach podejrzenia innych niż czynnościowe przyczyny krwawień (stopień C) [6].

W terapii stosuje się leki hormonalne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki antyfibrynolityczne a także leczenie zabiegowe mające na celu zniszczenie *endometrium*, a w ostateczności, wycięcie trzonu lub całej macicy [3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15].

### Leczenie farmakologiczne czynnościowych krwawień macicznych związanych z cyklem bezowulacyjnym

#### Estrogeny

Zastosowanie dużych dawek estrogenów jest skuteczną metodą leczenia ostrego krwawienia. Iniekcja dożylna lub domięśniowa 25mg estrogenów skoniugowanych (lek niezarejestrowany w Polsce) powoduje zatrzymanie krwawienia w przeciągu 24-48 godzin. W razie potrzeby dawkę można powtórzyć po 6-12 godzinach (stopień B) [16]. Schemat terapeutyczny wymaga następnego podania gestagenów przez 14-28 dni (np. octan medroksyprogesteronu 10-20mg/dobę) [6].

#### Gestageny

Progesteron lub syntetyczne gestageny znajdują zastosowanie w leczeniu ostrych jak i przewlekłych czynnościowych krwawień macicznych.

Leczenie gestagenem ostrego krwawienia ma na celu zatrzymanie krwawienia i stabilizację *endometrium* prowadząc do występującego 2-7 dni po zakończeniu leczenia krwawienia z odstawienia. Ze względu na większą ilość objawów niepożądanych przy leczeniu wysokimi dawkami estrogenów zastosowanie wysokich dawek gestagenów może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną. Można w tym celu zastosować octan medroksyprogesteronu doustnie 5-10mg co 2 godziny przez 24

godziny lub do zatrzymania krwawienia lub 3x10mg przez 10-21 dni [6, 15] (stopień A).

Stosowane przewlekle gestageny regulują cykl oraz zapobiegają hiperplazji *endometrium*. Większe korzyści terapia przynosi kobietom z DUB związanym z brakiem owulacji. U kobiet z DUB związanym z cyklami owulacyjnymi zastosowanie cyklicznie gestagenów, mimo, że zmniejsza utratę krwi miesiączkowej jest mniej skuteczne niż terapia kwasem traneksamowym, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, systemem wewnątrzmacicznym uwalniającym gestagen czy danazolem [17].

W terapii przewlekłej można stosować mikronizowany progesteron w dawce 200mg dziennie przez 12 dni w miesiącu, norethisteron 3x5mg dziennie między 5 a 25 dniem cyklu [17, 19], octan medroksyprogesteronu 5-10mg dziennie między 5 a 25 dniem cyklu [17,18], ewentualnie 150mg domięśniowo, co 13 tygodni (stopień A) [17].

#### Doustna tabletki antykoncepcyjna

Dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna służy do leczenia zarówno ostrych jak i przewlekłych czynnościowych krwawień macicznych.

Do terapii ostrego krwawienia rekomenduje się tabletki zawierające 30-35µg etynyloestradiolu według schematu 3-4 tabletki dziennie przez pierwszy tydzień, następnie 2-3 tabletki przez kolejny tydzień, następnie 1-2 tabletki przez kolejny tydzień. Po zakończeniu wystąpi krwawienie, od którego należy rozpocząć leczenie wg standardowego schematu 1 tabletki dziennie przez minimum 3 cykle [4, 6, 20].

W terapii przewlekłej stosuje się doustną tabletkę antykoncepcyjną według klasycznego schematu 1 tabletkę dziennie cyklicznie z 7 dniową przerwą [6]. Skuteczność doustnej tabletki antykoncepcyjnej w leczeniu pacjentek z *menorrhagia* została w jednym randomizowanym badaniu oceniona na podobnym poziomie co leczenie z użyciem kwasu mefenamowego, naproksenu i danazolu (stopień B) [20].

### Leczenie farmakologiczne czynnościowych krwawień macicznych związanych z cyklem owulacyjnym

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne hamują syntezę prostaglandyn blokując cyklooxygenazę. Redukują utratę krwi miesiączkowej o 30% i najprawdopodobniej skuteczne są jedynie w leczeniu DUB związanych z owulacją. Najlepiej udokumentowany wpływ na ograniczenie krwawienia mają kwas mefenamowy i ibuprofen. Należy jednak przyjąć, że podobnie korzystny wpływ wywierają również inne leki z tej grupy [6].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują podobną skuteczność w terapii DUB związanych z cyklem owulacyjnym co cyklicznie stosowane progestageny, doustna tabletki antykoncepcyjna czy wkładka domaciczna z gestagenem, natomiast są mniej skuteczne niż kwas traneksamowy czy danazol (stopień B) [21].

Kwas mefenamowy stosuje się według schematu: dawka początkowa 500mg, następnie 250mg co 6 godzin. Ibuprofen stosuje się w dawkach podzielonych 200-400mg do łącznej dawki dobowej 1200-3200mg [6].

Jakimiuk Artur J, et al.

**Leki antyfibrynolityczne**

Kwas traneksamowy jest inhibitorem aktywatora plazminogenu, którego większe stężenia stwierdza się w *endometrium* kobiet z *menorrhagia* w porównaniu do *endometrium* przy prawidłowej miesiączce [2]. Zmniejsza ilość traconej krwi miesięczkowej przy praktycznie braku działań niepożądanych, poprawiając jakość życia kobiet z *menorrhagia* (stopień A) [6, 7, 22].

Kwas traneksamowy stosuje się w 3-4 dawkach podzielonych w dawce dobowej 2-6 g przez okres 4-5 dni [22].

**Doustna tabletki antykoncepcyjna**

Stosowanie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej u kobiet mających cykle owulacyjne pozwala zmniejszyć utratę krwi w trakcie miesiączki oraz zapobiega plamieniom międzymiesiączkowym w środkowej fazie cyklu [20, 23, 24].

Lek stosuje się cyklicznie 1 tabletkę dziennie [2, 6].

**Wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrelm**

Zastosowanie wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel redukuje ilość traconej krwi miesięczkowej o 75-95%. Jest to wynikiem przemiany pseudodoczesnej *endometrium* pod wpływem gestagenu.

W badaniach porównujących skuteczność w redukcji obfitości krwawień miesięczkowych wykazano przewagę wkładki wewnątrzmacicznej z lewonorgestrelm w porównaniu do niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz leków antyfibrynolitycznych (stopień B).

W porównaniu z histerektomią nie stwierdzono różnic w jakości życia, ogólnym stanie zdrowia czy wartościach hemoglobiny (stopień B).

**Androgeny**

Danazol zmniejsza utratę krwi u kobiet z *menorrhagia* w stopniu porównywalnym z innymi schematami leczenia farmakologicznego (stopień B) [25].

Ze względu na szerokie spektrum działań niepożądanych włącznie z wirylizacją istotny jest problem akceptacji terapii przez kobiety.

Zastosowanie danazolu w dawce 200-400mg dziennie w dwóch podzielonych dawkach przez okres 3-4 miesięcy jest skuteczną metodą przygotowania pacjentki do zabiegu ablacji *endometrium* (stopień A) [26].

**Analogi GnRH**

Agonistycznie działające analogi GnRH nie zostały zarejestrowane do leczenia czynnościowych krwawień macicznych. Zastosowane przez 3 miesiące przed ablacją zmniejszają szerokość *endometrium* w większym stopniu niż danazol, jednakże w obu grupach efekt jest satysfakcjonujący klinicznie [26] (stopień A).

Można uzyskać zmniejszenie objętości krwawienia stosując kombinowany schemat leczenia analogiem GnRH w połączeniu z cykliczną hormonalną terapią zastępczą [27] (stopień B).

**Chirurgiczne leczenie czynnościowych krwawień macicznych****Wyłyżczkowanie jamy macicy.**

Jest to skuteczny zabieg hamujący ostre, obfite, czynnościowe krwawienie maciczne. Mechanizm działania nie jest do końca jasny. Ewakuacja niezłuszczonych mas tkankowych powoduje odsłonięcie warstwy podstawnej *endometrium*. Jest to pobudzający sygnał inicjujący fizjologiczne procesy hamujące krwawienie (miejscowe wykrzepianie, obkurczenie tętniczek spiralnych i podstawnych oraz nabłonkowanie) [2].

**Ablacja *endometrium***

Opracowano cały szereg zabiegów mających na celu zniszczenie błony śluzowej macicy. Do klasycznych zalicza się techniki histeroskopowe (laser, elektroresekcja). W ostatnim czasie opracowano różnorodne procedury zabiegowe niewymagające stosowania histeroskopii. Do destrukcji *endometrium* wykorzystuje się różne źródła energii (fale radiowe, mikrofały, hipertermia, krioterapia) [28]. Brak jest obecnie badań porównujących poszczególne rodzaje ablacji [3].

Ablacja *endometrium* jest techniką operacyjną przeznaczoną dla kobiet, które odmówiły leczenia farmakologicznego, u których istnieją przeciwwskazania do takiego leczenia lub gdy leczenie nie przyniosło rezultatów [6, 28].

Ablacja *endometrium* stanowi alternatywę dla zabiegu wycięcia macicy, choć należy podkreślić, że w pewnej grupie chorych dojdzie do nawrotu nieprawidłowych krwawień w ciągu kilku lat obserwacji (stopień A) [28, 32].

W randomizowanym badaniu po roku leczenia kobiety częściej wskazywały na ablację *endometrium* niż wkładkę wewnątrzmaciczną z lewonorgestrelm jako skuteczniejszą, poprawiającą jakość życia metodę terapii (stopień B) [29].

Na początku roku 2008 opublikowano wyniki wielośrodowego retrospektywnego badania francuskiego obejmującego grupę 143 kobiet leczonych z powodu DUB. W terapii zastosowano technikę hydrotermoablacji (HTA – *HydroThermoAblation*). Średni okres obserwacji po zabiegu wynosił 9 miesięcy. W tym czasie 72,7% kobiet oceniło efekt leczenia jako satysfakcjonujący [30].

**Wycięcie macicy**

Operacja całkowitego wycięcia macicy lub nadszyjkowej amputacji trzonu macicy jest radykalnym sposobem leczenia czynnościowych krwawień macicznych (stopień A) [3, 31, 32]. Biorąc pod uwagę korzyści płynące z tego rodzaju leczenia należy wziąć pod uwagę ryzyko powikłań związanych ze znieczuleniem oraz stosowaniem techniki chirurgicznej [6, 31].

W roku 2007 opublikowano wyniki prospektywnego randomizowanego badania porównującego histerektomię z ablacją *endometrium* w leczeniu DUB. Na podstawie 2-letniego okresu obserwacji porównano obie metody chirurgiczne pod kątem skuteczności oraz występowania objawów niepożądanych. Obie metody były porównywalne w zmniejszaniu bólu, uczucia zmęczenia oraz konieczności korzystania z pomocy medycznej. Nieco skuteczniejszą w redukcji krwawień okazała się histerektomia, niestety częściej towarzyszyły jej powikłania i objawy niepożądane.

## Czynnościowe krwawienia maciczne – diagnostyka i leczenie.

Wadą ablacji okazała się częsta potrzeba reoperacji. W ciągu 48 miesięcy 32 pacjentki z grupy 110 wymagało wykonania ponownego zabiegu chirurgicznego [33].

## Piśmiennictwo

1. Jaeschke R, Guyatt G, Cook D, [et al.]. Evidence based medicine (EBM), czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach (POWAP). Odcinek 11: Wytyczne postępowania. Cz. II – sposób przedstawiania wytycznych, czyli siła zaleceń. *Med Prakt.* 1999, 11, 115-119.
2. Speroff L, Fritz M. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
3. Munro M. Dysfunctional uterine bleeding: advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001, 13, 475-489.
4. Albers R, Hull S, Wesley R. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician.* 2004, 69, 1915-1926.
5. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG). Dysfunctional uterine bleeding. *ACOG Technical bulletin*. Washington, 1989, no 134.
6. FIRST Consult/Medical Topics/Dysfunctional Uterine Bleeding: <http://www.firstconsult.com>
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Heavy Menstrual Bleeding* (Draft for consultation). 2007.
8. Working Party on behalf of the National Health Committee, New Zealand. *Guidelines for the management of heavy menstrual bleeding*. 1998.
9. Intracorp – Public For Profit Organization. *Abnormal uterine bleeding/dysfunctional uterine bleeding*. 2005.
10. American College of Radiology – Medical Specialty Society. *Abnormal vaginal bleeding*. 2006.
11. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001, 72, 263-271..
12. Zuber T. Endometrial biopsy. *Am Fam Physician.* 2001, 63, 1131-1135.
13. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en sante, Quebec, Canada. *Endometrial ablation techniques in the treatment of dysfunctional uterine bleeding*. 2002.
14. National Institute for Clinical Excellence. *Fluid-filled thermal balloon and microwave endometrial ablation techniques for heavy menstrual bleeding*. 2004.
15. The UK Department of Health. PRODIGY guidance. *Menorrhagia*. 2005. [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)
16. DeVore R, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a double blind randomized controlled study. *Obstet Gynecol.* 1982, 59, 285-291.
17. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4. Art. No CD001016.
18. Appgar B, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician.* 2000, 62, 1839-1846.
19. Irvine G, Campbell-Brown M, Lumsden M, [et al.]. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol.* 1998, 105, 592-598.
20. Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 3. Art. No CD000154.
21. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, [et al.]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 3. Art. No CD000400.
22. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No CD000249.
23. Davis A, Godwin A, Lippman J, [et al.]. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol.* 2000, 96, 913-920.
24. Fraser I, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 1991, 31, 66-70.
25. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, [et al.]. Danazol for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No CD001017.
26. Sowter M, Lethaby A, Singla A. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No CD001124.
27. Thomas E, Okuda K, Thomas N. The combination of a depot gonadotrophin releasing hormone agonist and cyclical hormone replacement therapy for dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991, 98, 1155-1159.
28. Lethaby A, Hickey M, Garry R. Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No CD001501.
29. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril.* 2001, 76, 304-309.
30. Guillot E, Omnes S, Yazbeck C, [et al.]. Endometrial ablation using hydrothermablators: Results of a French multicenter study. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008, 36, 45-50.
31. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No CD003855.
32. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, [et al.]. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 2. Art. No CD000329.
33. Dickersin K, Munro M, Clark M, [et al.]. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007, 110, 1279-1289.