

Персональный подбор гормональной контрацепции

И.В.Кузнецова✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»

Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Гормональная контрацепция является высокоэффективным средством предохранения от нежеланной беременности и широко применяется во всем мире уже более 50 лет. К сожалению, в России женщины по-прежнему не столь часто прибегают к использованию гормональных контрацептивов, как жительницы Европы, Северной и Южной Америки. Одной из причин отсутствия должного распространения гормональных противозачаточных средств в нашей стране остаются недостаточная осведомленность о полезных свойствах контрацепции наряду с преувеличенным представлением о негативных последствиях приема гормонов, а также недостаток времени у медицинского работника на адекватное консультирование. Для преодоления этой проблемы необходимо создавать легкие в использовании алгоритмы действий практикующего врача, помогающие максимально упростить и оптимизировать выбор гормонального контрацептивного средства для каждой конкретной женщины в зависимости от состояния ее здоровья, репродуктивного статуса и возраста. В данной публикации содержится пример подобного алгоритма, включающего варианты назначения оральных контрацептивных препаратов для разных групп женщин.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, лечебные эффекты гормональной контрацепции, хлормадинон, диногест, дроспиренон, дезогестрел, гестоден.

✉ ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Персональный подбор гормональной контрацепции. Гинекология. 2017; 19 (4): 36–43. DOI: 10.26442/2079-5696_19.4.36-43

Personal selection of hormonal contraception

I.V.Kuznetsova✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Hormonal contraception is a highly effective means of protecting against unwanted pregnancy and has been widely used throughout the world for more than 50 years. Unfortunately, in Russia, women still do not often use hormonal contraceptives as residents of Europe, North and South America. One of the reasons for the lack of proper distribution of hormonal contraceptives in our country remains insufficient awareness of the useful properties of contraception, along with an exaggerated view of the negative consequences of taking hormones, as well as a lack of time for the medical worker to provide adequate counseling. To overcome this problem, it is necessary to create easy-to-use algorithms of the practitioner's actions that help to simplify and optimize the choice of hormonal contraceptive for each specific woman depending on her health status, reproductive status and age. This publication contains an example of such an algorithm, including options for prescribing oral contraceptive drugs for different groups of women.

Key words: hormonal contraception, combined oral contraceptives, therapeutic effects of hormonal contraception, chloromadinone, dienogest, drospirenone, desogestrel, gestodene.

✉ ms.smith.ivk@gmail.com

For citation: Kuznetsova I.V. Personal selection of hormonal contraception. Gynecology. 2017; 19 (4): 36–43. DOI: 10.26442/2079-5696_19.4.36-43

Гормональная контрацепция динамично развивалась на протяжении последних 50 лет и предоставила за это время множество лекарственных средств [1]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения, 2015), являются одной из самых эффективных противозачаточных технологий, уступая, с индексом Перля 0,3%, только методам долговременной гормональной контрацепции, внутриматочной контрацепции и стерилизации. Помимо надежного предохранения от нежеланной беременности КОК обеспечивают ряд лечебных и профилактических эффектов, включая такие социально значимые результаты, как редукция риска рака эндометрия, яичников, колоректального рака и снижение смертности от всех причин [2–4].

К сожалению, распространение КОК на территории нашей страны тормозится многочисленными предубеждениями и страхами, которые подпитываются ошибками в назначении противозачаточных препаратов и недостаточным тщательным подбором конкретного лекарственного средства. Несмотря на немалое число руководств по индивидуальному выбору КОК, потребность в подобных материалах не иссякает. Рынок фармацевтических средств расширяется, синтезируются новые молекулы, и информация об эффектах новых контрацептивов остается актуальной, особенно в привязке к клиническому портрету конкретной женщины.

Контрацепция молодых женщин

Контрацептивные препараты сегодня назначаются с целью предохранения от беременности как здоровым, так и

пациенткам с нарушениями здоровья, у которых использование КОК преследует не только противозачаточную, но и лечебную цель [5]. Однако и среди здоровых женщин выделяют группы, для которых в большей степени приемлем тот или иной метод – так называемые группы с особыми медицинскими потребностями.

Одним из критериев деления по особым потребностям считается возраст. Применяемые сегодня низко- и микродозированные КОК не различаются по противозачаточному и терапевтическому эффектам. Разница между ними состоит в характеристиках побочных реакций, которые также могут отличаться у молодых (до 24 лет) и взрослых женщин. Этинилэстрадиол (ЭЭ) защищен от первичного метаболизма в печени благодаря наличию этинильного радикала, и это определяет его активное влияние на синтез печеночных белков, в результате которого повышается свертываемость крови и увеличивается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). У здоровых женщин особенности действия ЭЭ не имеют клинического значения, но при наличии предрасположенности к тем или иным нарушениям возможно появление побочных реакций и даже осложнений, различающихся по частоте у женщин, применяющих КОК с 20 или 30 мкг эстрогенного компонента [6].

Оценивать предрасположенность у молодых людей сложно, так как их личный анамнез еще не накопил достаточного количества событий, способных спровоцировать реализацию заложенного в генотипе риска. Следовательно, из соображений безопасности доза ЭЭ в контрацептивных препаратах у подростков и молодежи должна быть сни-

жена до минимально эффективной. Помимо риска осложнений микродоза ЭЭ позволяет уменьшить вероятность эстрогензависимой прибавки массы тела, связанной с задержкой жидкости, и увеличения уровня триглицеридов, поступающих в жировые депо. Прибавка массы тела – один из главных страхов юных пациенток, и во время консультирования необходимо убедить девушку в отсутствие серьезных оснований бояться этого [7].

Уменьшение дозы ЭЭ улучшает переносимость КОК, поскольку такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, головная боль, головокружение, депрессия, снижение полового влечения, нагрубание молочных желез, отечность, задерживают от дозировки эстрогена. Соответственно, микродозированные КОК существенно реже вызывают перечисленные симптомы по сравнению с низкодозированными препаратами. Но снижение дозы эстрогенного компонента приводит к усилению прогестагенных влияний на эндометрий и ухудшает профиль кровотечений, поэтому контроль менструального цикла осуществляется лучше при использовании низкодозированных комбинаций. В рамках этих отличий осуществляется выбор КОК для молодых и взрослых женщин.

Физиологическая особенность подросткового периода состоит в высокой чувствительности половых органов к эндогенным гормонам и их синтетическим аналогам [8]. Вследствие этого для контроля эндометрия девушкам и молодым женщинам (в возрасте до 24 лет) обычно достаточно микродозы ЭЭ. Вместе с тем подростки хуже переносят побочные эффекты КОК, обусловленные эстрогенным компонентом. Исходя из двух указанных обстоятельств Всемирная организация здравоохранения рекомендует микродозированные КОК, содержащие ЭЭ ≤ 20 мкг/сут, для предохранения от беременности у подростков и молодых женщин.

Выбирая микродозированный КОК молодой пациентке, следует учитывать психологические и поведенческие особенности данного контингента женщин. Юные пользователи КОК еще не имеют опыта регулярного приема таблеток, так же как и не ощущают достаточной ответственности за свое здоровье. Поэтому частота ошибок применения КОК у подростков и молодых женщин высока, и это влияет на контрацептивную эффективность метода. Преодоление данной проблемы возможно двумя путями – применением более надежного режима приема КОК и созданием дополнительной мотивации в регулярном приеме таблеток.

Первый путь был осуществлен формированием нового режима использования КОК с укороченным интервалом между двумя циклами активных таблеток (безгормональным интервалом), во время которого пациентка принимает плацебо, не прерывая таким образом прием КОК (режим 24+4) [9]. Это снижает вероятность ошибок и, что важнее, позволяет пролонгировать противозачаточный эффект и редуцировать риск овуляции при несвоевременном начале нового цикла, когда юная пользовательница по обычной для подростков рассеянности не успевает вовремя приобрести новую упаковку препарата.

Сегодня в режиме 24+4 используются микродозированные КОК, содержащие дроспиренон – ДРСП (Димиа®). Это неслучайно. Дополнительные активные таблетки позволяют при учете примерно 30-часового периода полувыведения ДРСП значительно уменьшить гормональные флуктуации между циклами. В результате укорочение безгормонального интервала не только повышает контрацептивную эффективность [10], но и дает ряд преимуществ, определяя редукцию симптомов, нередко возникающих в безгормональный промежуток, таких как тазовая, головная боль, нагрубание молочных желез и вздутие живота. Позитивное влияние КОК, которые содержат ДРСП (КОК-ДРСП), на состояние кожи, склонной к жирности и угревой сыпи, обещает дополнительную мотивацию подростков на регулярное использование препарата. Назначать КОК сексуально активным подросткам можно с менархе по прошествии трех регулярных менструаций.

В оптимальном репродуктивном возрасте на фоне более низкой, чем у юных женщин, чувствительности к гормонам и большей, с другой стороны, толерантности к эстрогенам

висимым побочным эффектам КОК на первый план выходит необходимость контроля менструального цикла, поэтому взрослым пациенткам предпочтительно назначать низкодозированные препараты. Выбирая КОК для женщины, не имеющей особых предпочтений и нюансов медицинского характера, следует обращать внимание на общий профиль безопасности и переносимости контрацептивного средства. Поскольку самой серьезной проблемой, связанной с применением эстрогенсодержащих препаратов, являются тромботические осложнения, поиск безопасного КОК фокусируется прежде всего на вероятном повышении риска тромбозов, свойственном той или иной комбинации.

Тромботические осложнения, бесспорно, зависят от дозы эстрогенного компонента, однако в последнее время широко обсуждается вероятность влияния на риск их развития входящих в КОК прогестинов [11–16]. Данные имеющихся на сегодняшний день исследований противоречивы, методология их проведения часто не предусматривает решения задачи по сравнительной оценке эффектов различных комбинаций на риск тромбозов, поэтому вопрос о протромботическом влиянии прогестинов в составе КОК остается открытым. Исходя из текущей ситуации с позиций безопасности в отношении тромботического риска следует предпочесть КОК, имеющие длительную историю применения и минимально скомпрометированные по риску венозной тромбозии. К таким препаратам относятся микродозированные КОК с левоноргестрелом и низкодозированные КОК с хлормадинона ацетатом – ХМА (Белара®). Преимущества КОК, содержащих ХМА (КОК-ХМА), перед КОК, содержащими левоноргестрел, состоят в антиандрогенном эффекте и лучшем профиле влияния на липиды крови.

Подбор контрацепции женщинам старшей фертильной группы

Здоровые некурящие женщины, перешагнувшие 35-летний рубеж жизни, составляют старшую возрастную группу пользователей контрацепции. Овуляция и способность к зачатию сохраняются вплоть до менопаузы, олигоменорея отнюдь не служит доказательством ановуляторных циклов. Частота наступления беременности в старшей фертильной группе хоть и снижается с возрастом, но остается достаточно высокой, чтобы задумываться о надежной контрацепции [17]. Об уровне фертильности можно косвенно судить по числу абортотворных беременностей у женщин 35–44 года: по данным Росстата за 2014 г., это количество составило почти 217 тыс., т.е. четвертую (!) часть прерываний беременности на территории России за один год.

Женщинам старше 35 лет при первичном назначении КОК рекомендуются препараты, содержащие микродозу ЭЭ или эстрадиол. Этот подход базируется прежде всего на представлениях о возрастном увеличении риска эстрогензависимых осложнений. Но сам по себе возрастной фактор не может служить основанием для отказа от назначения КОК, поскольку комбинированная гормональная контрацепция сохраняет преимущества перед другими противозачаточными методами и в старшей возрастной группе.

Благодаря присутствию эстрогенного компонента, КОК могут быть полезны в лечении климактерического синдрома. Экспериментальная модель приливов жара показала, что ЭЭ в дозе 0,1 мг/кг в сутки предотвращал налоксониндуцированный подъем температуры с достоверной разницей по сравнению с контролем [18]; клиническая практика подтверждает способность КОК снижать выраженность и частоту климактерических симптомов. Оценка эффектов эстрогенов на костную ткань в экспериментальных исследованиях продемонстрировала сохранение минеральной плотности кости при использовании ЭЭ [19], а в клинических исследованиях были получены данные, подтверждающие повышение минеральной плотности кости [20], снижение интенсивности костного ремоделирования и улучшение физического мышечного статуса [21] при использовании КОК женщинами в перименопаузе. Терапия менопаузальных расстройств с помощью ЭЭ возможна, но не стоит забывать, что основным компонентом КОК является

прогестин, а единственным показанием к применению – контрацепция. Поэтому предлагать прием КОК сексуально активным женщинам до наступления менопаузы имеет смысл, рассчитывая не столько на терапевтический, сколько на профилактический эффект в отношении патологических симптомов климакса.

При выборе прогестинов в составе микродозированного КОК целесообразно ориентироваться на еще один важный для женщин старшей фертильной группы фактор – контроль менструального цикла и профилактику аномальных маточных кровотечений (АМК), частота которых особенно высока в периоде перименопаузы [22]. В этой связи преимуществами имеют прогестины, производные норгестостерона, обладающие выраженным прогестагеным эффектом: левоноргестрел, дезогестрел, гестоден (ГСД) и диеногест (ДНГ). Каждый из перечисленных прогестинов имеет свои достоинства. Для первичного назначения КОК здоровой женщине старшего возраста хороший выбор представляет микродозированный КОК с ГСД (КОК-ГСД) Линдинет 20. Благодаря небольшой антиминералокортикоидной и сильной прогестагеновой активности ГСД препарат хорошо переносится, обеспечивая в то же время контроль менструального цикла и профилактику АМК. Применение КОК пациентками старшей фертильной группы рекомендуется вплоть до возраста естественной менопаузы. Поскольку более 90% женщин завершают менструальную функцию к 55 годам, в качестве возрастной границы использования гормональной контрацепции принят указанный возраст [23].

Помимо возрастного аспекта в качестве фактора, определяющего выбор контрацептива у здоровой женщины, рассматривается ее репродуктивный статус. В этой связи интерес представляют два направления противозачаточных стратегий, представленных далее.

Контрацепция после аборта и послеродовая контрацепция

Искусственное прерывание беременности оказывает сильнейшее негативное влияние на здоровье и психику женщины. Парадоксально, но при всем отрицательном отношении к аборту и медикам, и общества в целом он является существенным фактором риска повторного искусственного прерывания незапланированной беременности. Этот парадокс демонстрирует недостатки оказания медицинской помощи, особенно в части адекватного консультирования по вопросам послеабортной контрацепции.

Гормональные противозачаточные средства могут назначаться непосредственно после прерывания беременности [24]. Среди КОК наилучшим профилем с позиций послеабортной контрацепции характеризуются препараты с ДНГ (КОК-ДНГ), представителем которых является Силует®. ДНГ обладает антипролиферативным эффектом на эндометрий, дополняемым выраженной противовоспалительной и антиангиогенной активностью [25]. Эти свойства прогестина определяют преимущества КОК-ДНГ в послеабортной контрацепции, когда существенно увеличивается риск инвазии эндометриальных клеток в миометрий с последующим исходом в аденомиоз. Усиленные противовоспалительные свойства ДНГ полезны в профилактике воспалительных заболеваний органов малого таза, риск которых возрастает с каждым последующим абортом. Наконец, благодаря сильному прогестагеновому эффекту КОК-ДНГ надежно контролирует кровотечение после медикаментозного аборта и благодаря минимальному влиянию на метаболические параметры хорошо переносится.

Контрацепция после родов должна быть безопасной не только для женщины, но и для ее ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Исходя из негативного влияния КОК на качество и количество грудного молока кормящим женщинам для контрацепции рекомендуется применение чисто прогестагеновых средств (Лактинет®) [26]. Основанием для применения чисто прогестагеновой контрацепции с позиций безопасности матери является повышенный риск тромбоемболических осложнений в послеродовом периоде [27].

Неконтрацептивные эффекты гормональных противозачаточных препаратов

Второе глобальное направление в использовании КОК имеет целевую аудиторию сексуально активных, потенциально фертильных женщин с нарушениями здоровья или высоким риском заболеваний, профилактика и терапия которых возможна с помощью комбинированных гормональных противозачаточных средств [28].

Прогестины, подавляющие синтез провоспалительных простагландинов, обладают противовоспалительными и анальгетическими свойствами, что позволяет позиционировать КОК в качестве средства предохранения от беременности с дополнительным лечебным и/или профилактическим эффектом в отношении тазовой боли, эндометриоза и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, а также некоторых экстрагенитальных воспалительных заболеваний, например, ревматоидного артрита. ДНГ-содержащие КОК (Силует®) имеют дополнительные преимущества при наличии болевого симптома ввиду наличия у прогестина механизмов, осуществляющих противовоспалительную активность. При установленном эндометриозе у женщины с тазовой болью КОК-ДНГ рекомендуются применять непрерывно или в пролонгированном режиме 63+7 или 84+7 дней [29].

Данные клинических исследований, систематизированные в двух Кохрановских обзорах, продемонстрировали, что использование ЭЭ-содержащих КОК пациентками с АМК позволяет снизить кровопотерю на 35–69% в зависимости от дозы эстрогена и типа прогестина – препараты, содержащие 30 мкг ЭЭ и прогестин с сильной активностью в отношении эндометрия, например Линдинет 30, предпочтительны [30]. Потенциал эстрадиолсодержащих КОК в контроле менструальных кровотечений выше, чем у препаратов с ЭЭ, и комбинация ДНГ с эстрадиолвалератом в динамическом режиме дозирования имеет зарегистрированное показание к терапии обильных (тяжелых) менструальных кровотечений. Но это показание относится только к кластеру обильных регулярных менструаций. В отношении остановки (гормональный гемостаз) и контроля нерегулярных менструальных кровотечений низкодозированные монофазные препараты с сильным прогестагеном, такие как Линдинет 30, имеют преимущества [31]. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) и национальные общества акушеров-гинекологов признают всю лекарственную группу КОК одним из терапевтических средств при АМК, не связанных с органическими причинами, у женщин до наступления менопаузы [30–33].

Помня о необходимости дифференцировать причины АМК, важно понимать, что структурная патология матки или экстрагенитальные заболевания далеко не всегда являются препятствием к назначению гормональных препаратов. Диагностированная врожденная коагулопатия считается независимым показанием к применению КОК даже в отсутствие сексуальной активности, поскольку повышение свертываемости крови при их приеме положительно влияет на течение основного заболевания. Рекомендация КОК сексуально активным женщинам после удаления полипа эндометрия вполне обоснована и приемлема, так же как и после миомэктомии. Применение КОК, особенно в пролонгированном режиме, снижает риск рецидива простой гиперплазии эндометрия [34, 35]. В исследовании, проведенном среди больных аденомиозом, применение КОК с ГСД (Линдинет 30) в пролонгированном режиме 63+7 в течение 6 мес снижало выраженность болевого симптома у 87% больных, уменьшало менструальную кровопотерю у 83,3% и обеспечивало контроль цикла у 54,2% пациенток [36]. Стоит, однако, заметить, что при сочетании болевого симптома и АМК более предпочтительно назначение КОК-ДНГ, в том числе препарата Силует®.

В целом женщины, применяющие гормональную контрацепцию, реже страдают от анемии и имеют более высокие запасы железа в организме, что позволяет считать использование КОК одной из стратегий снижения риска железодефицитной анемии [37]. Вторая профилактическая

стратегия, связанная с КОК, состоит в доказанной редукции риска рака тела матки, которая имеет прямую зависимость от продолжительности применения препаратов и сохраняется более 20 лет после окончания использования контрацепции. Метаанализ наблюдательных исследований, проведенных в период 2000–2012 гг., показал данные об относительном риске (ОР), равном 0,57 (95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,77) и снижении абсолютного риска приблизительно на 1,77% у женщин, использовавших КОК, по сравнению с никогда не применявшими этот вид контрацепции [38]. Эффект онкопротекции комбинированных гормональных контрацептивов в отношении эндометрия понятен и связан с теми же процессами, что и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Снижение пролиферативного потенциала эндометрия напрямую зависит от антиэстрогенных свойств прогестинов, поэтому конечное влияние КОК на вероятность развития рака отличается: прием препаратов, в состав которых входят производные норгестостерона, редуцирует риск рака эндометрия в 2 раза больше, чем применение КОК, в состав которых входят прогестины, имеющие умеренную прогестагенную активность. В линейке прогестагенной активности от более к менее сильной прогестины расположены в таком порядке: производные норгестостерона, производные прогестерона, производные спиронолактона.

Между тем существуют клинические ситуации, когда силой прогестагенного эффекта у женщины с АМК и риском гиперплазии эндометрия стоит пожертвовать ради достижения дополнительных терапевтических целей. Примером может служить сочетание АМК и андрогензависимых дерматопатий [39]. Наиболее ярким представителем комбинации риска пролиферативных заболеваний эндометрия и гиперандрогенизма является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), а оптимальным выбором КОК, предусматривающим профилактику гиперплазии эндометрия и коррекцию андрогензависимых поражений кожи, можно считать

препарат, содержащий ХМА, Белара®. При назначении КОК-ХМА пациенткам с СПКЯ следует также учитывать его положительный относительно других КОК профиль тромботического риска и влияния на липидный обмен.

Комбинированные средства, содержащие ХМА, могут использоваться в лечении андрогензависимых дерматопатий любого происхождения, в том числе и в отсутствие нарушений секреции и метаболизма андрогенов у женщин с угревой болезнью. Это положение относится ко всем КОК, содержащим антиандрогенные прогестины и подтвердившим свою эффективность в клинических исследованиях [40].

Европейское общество дерматовенерологов и косметологов рекомендует использовать КОК в сочетании с топической терапией или системными антибиотиками при папуло-пустулезных акне тяжелой степени или узловато-кистозных акне [41]. Угревая сыпь легкой степени не является самостоятельным показанием для применения КОК, но модифицирует индивидуальный выбор гормональных препаратов, назначаемых по другим показаниям. Женщины с жалобами на жирность кожи и угревую сыпь, нуждающиеся в контрацепции и не имеющие противопоказаний к назначению КОК, могут получать препарат, содержащий ХМА (Белара®), или другие антиандрогенные КОК, в том числе с ДРСП (Димиа®, Мидиана®).

Преимущества КОК-ДРСП для женщин с андрогензависимыми дерматопатиями и/или СПКЯ лежат в плоскости антиминералокортикоидной активности ДРСП. Уровень активности РААС повышен у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, что объясняется включением в деятельность РААС биологически активных веществ, синтезируемых адипоцитами висцерального жира, таких как ангиотензин (прямое участие) или свободные жирные кислоты, лептин (опосредованное участие). Для больных с СПКЯ характерны избыток висцерального жира и повышенная активность РААС; аналогичная картина может наблюдаться и при других расстройствах, связанных с ожирением. Если у


ГЕДЕОН РИХТЕР
 Заботимся
о женском здоровье


Здраво и красиво

ЭСМИЯ®
 24+4
ДИМИА®
 Фелара®
 Мидиана®
 Силует®
 Линдинет
ЛАКТИНЕТ®-РИХТЕР

женщины с андрогензависимыми дермопатиями в клиническом портрете преобладают метаболические расстройства, выбор КОК склоняется в сторону препаратов, содержащих ДРСП, поскольку его антиминералокортикоидные свойства снижают активность РААС. Другим преимуществом применения КОК-ДРСП является их регулирующий эффект в отношении пищевого поведения [42]. В целом КОК-ДРСП отличаются оптимальным профилем контроля массы тела по сравнению с другими КОК [43].

Комбинированные контрацептивные средства часто используют для лечения предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), несмотря на то что среди побочных реакций, возникающих при использовании КОК, отмечаются соматические симптомы и нарушения настроения, свойственные данным заболеваниям. Происхождение ПМС связывают с нарушением обмена и соотношений нейростероидов в головном мозге, генез ПМДР – преимущественно с генетически обусловленной серотонинергической дисфункцией и, вероятно, аномальными уровнями других нейротрансмиттеров. При этом овуляция с сопутствующим ей пиковым выбросом овариальных стероидов становится триггером симптомов, а при подавлении ее симптомов регрессируют [44]. Данное наблюдение стало основанием для применения ингибиторов овуляции в терапии ПМС и ПМДР.

При диагностированном ПМДР 1-й линией фармакотерапии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), оптимально – в низкой дозе и интермиттирующем режиме [45]. Другие средства, в том числе анксиолитики и препараты, подавляющие овуляцию, рекомендуются как средства 2-й линии выбора, если СИОЗС почему-либо неприменимы или оказались недостаточно эффективны в редукции симптомов. Очевидно, такая практика берет начало в психиатрической клинике, где обычно проводится лечение больных ПМДР и где назначение гормональных средств не приветствуется в силу плохой осведомленности специалистов о возможностях подобной терапии.

Поскольку ПМДР возникает у женщин детородного возраста и является долговременным состоянием, переносимость терапии рассматривается как один из важнейших факторов ее приемлемости. СИОЗС не лишены побочных эффектов, они часто вызывают сексуальную дисфункцию, бессонницу, нервность, усталость и, так же как и КОК, головную боль и тошноту. К тому же, в отличие от КОК, прием которых не повышает связанные с беременностью риски, СИОЗС увеличивают риск пороков развития плода, поэтому их применение должно прикрываться надежной контрацепцией.

Проблема терапии ПМС/ПМДР получила новую возможность преодоления при появлении КОК-ДРСП. ДРСП, с одной стороны, способен вмешиваться в процессы обмена нейромедиаторов в головном мозге, действуя подобно метаболитам прогестерона, и в то же время блокировать избыточную активность РААС на периферическом и центральном уровнях. Антиминералокортикоидный эффект ДРСП обеспечивает снижение активности РААС и уменьшение побочных реакций, связанных с задержкой жидкости.

Хорошая переносимость и положительное влияние КОК-ДРСП на физическое и психическое состояние [46] стали основой для активного изучения эффектов комбинации у женщин с предменструальными жалобами [47–49]. Иницированные в дальнейшем исследования подтвердили эффективность КОК-ДРСП в лечении ПМС и ПМДР [50], а контрацептивы, содержащие ДРСП, в том числе Мидиана® и Димиа®, получили дополнительное показание к применению.

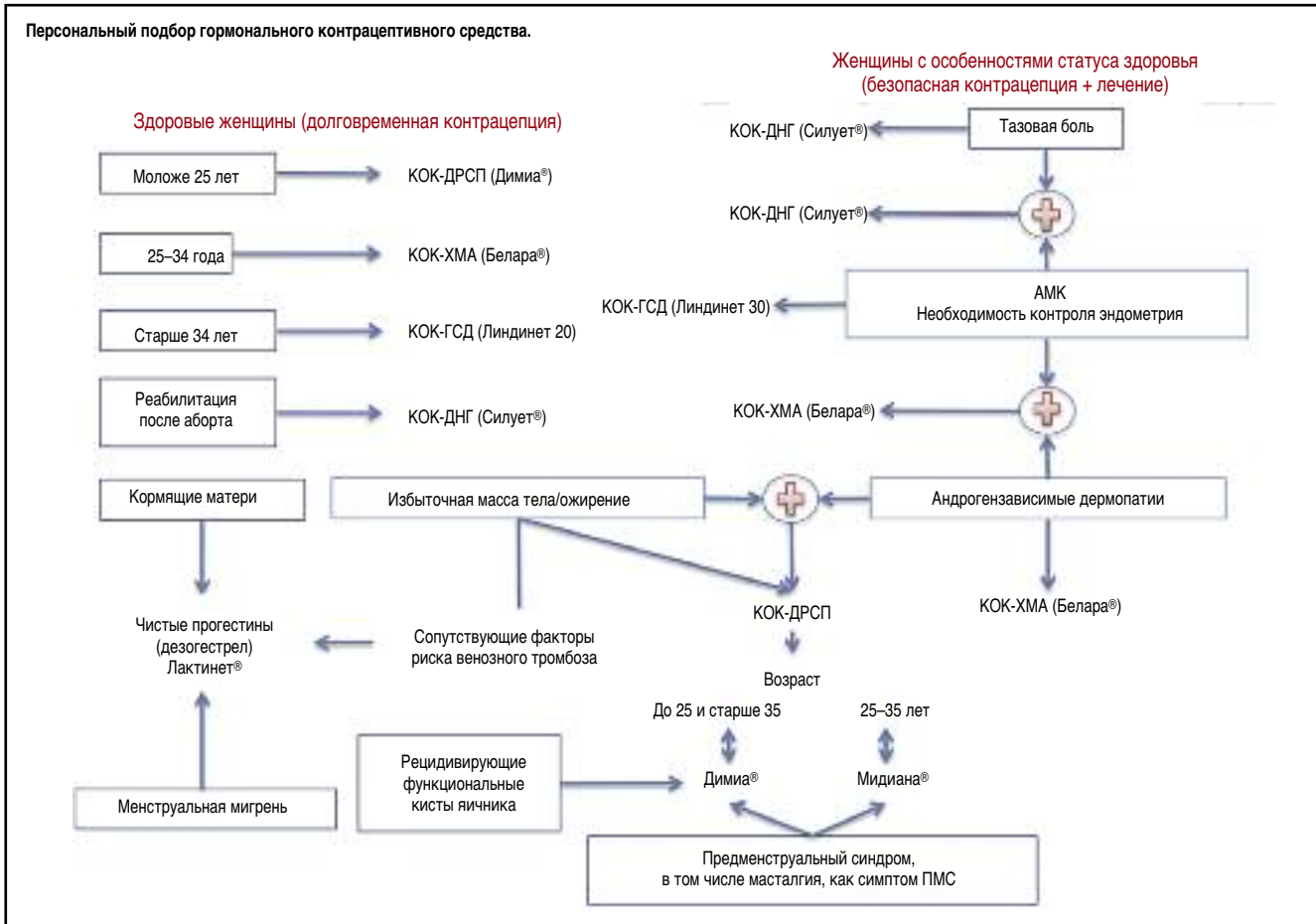
Интересно, что у пациенток с ПМС/ПМДР на фоне применения КОК-ДРСП подвергаются редукции даже те симптомы, которые обозначены как возможные побочные эффекты приема КОК. В частности, являясь, как и вся группа КОК, депрессогенными лекарствами, КОК-ДРСП успешно лечат депрессию у больных ПМДР [50]. Женщины с ПМС, имеющие в виде одной из главных жалоб масталгию, отмечают существенное облегчение симптома при использова-

нии КОК-ДРСП, несмотря на то что молочные железы довольно часто реагируют на прием КОК болезненным нагрубанием. Этот эффект, очевидно, опосредуется двумя механизмами – транзиторным повышением секреции пролактина и задержкой жидкости, вызванной эстрогензависимой активацией РААС. У пациенток с ПМС избыточная активность РААС может быть преодолена назначением КОК-ДРСП (Мидиана® или Димиа®), причем исходя из приемлемой для разных возрастных групп дозы микродозированный КОК Димиа® больше подходит молодым женщинам и пациенткам старшей возрастной группы, а низкодозированный препарат Мидиана® представляется оптимальным выбором для пациенток в возрасте от 25 до 35 лет (см. рисунок).

Еще одно функциональное состояние циклического характера, требующее профилактики, – ретенционные кисты яичника, особенно часто встречаемые в периоды нестабильного функционирования репродуктивной системы [51]. Эффективным методом предотвращения развития овариальных кист и снижения чрезмерной хирургической активности является назначение КОК. Лечебный потенциал КОК здесь невелик: анализ рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировал, что применение КОК не ускоряет исчезновения кист, большинство из которых спонтанно исчезает после 1–3 менструаций. В результате тактикой ведения женщин с предположительно ретенционными кистами яичника (фолликулярные кисты, кисты желтого тела) было принято пассивное наблюдение на протяжении 2–3 циклов с решением вопроса об оперативном лечении при сохранении образования яичника.

Но отсутствие лечебного эффекта не умаляет профилактического значения приема КОК. Подавление гонадотропной функции гипофиза с помощью КОК у женщин, нуждающихся в предохранении от беременности, является патогенетически и клинически оправданной профилактикой нарушений фолликулогенеза и овуляции, лежащих в основе развития функциональных кист яичника. Ввиду необходимости максимального воздействия на рост доминантного фолликула целесообразно сокращать безгормональные интервалы, используя режим применения 24+4 (Димиа®) или пролонгированный режим для любого другого КОК. Назначение КОК в периоде перименопаузы имеет преимущества перед использованием менопаузальной гормональной терапии у пациенток с рецидивирующими кистами яичников даже при наличии приливов жара, поскольку циклическая менопаузальная гормональная терапия, применяемая до окончания менструальной функции, сопровождается высоким риском рецидивов кист из-за отсутствия супрессии фолликулогенеза.

Профилактические свойства КОК распространяются не только на функциональные кисты яичников; использование данной группы препаратов обладает мощным ресурсом по предотвращению рака яичников, в том числе у женщин с генетической предрасположенностью [52]. Как яичника редко диагностируется на ранних стадиях, а его позднее выявление связано с неблагоприятным прогнозом, следовательно, профилактика этого заболевания приобретает особую значимость. Очевидно, развитие рака яичников можно предотвращать с помощью подавления овуляции и снижения уровня эстрогенной стимуляции в репродуктивном возрасте, т.е. с помощью применения КОК [53]: редукция риска находится в прямой зависимости от длительности использования контрацепции и сохраняется более 30 лет после прекращения приема контрацептивов. Проведенный в 2008 г. метаанализ 45 исследований случай–контроль и когортных исследований показал снижение частоты рака яичника в 5-летний период на 29, 19 и 15% у женщин, прекративших прием КОК менее 10, 10–19, 20–29 лет назад [54]; метаанализ 2013 г., объединивший наблюдательные исследования, опубликованные между 2000–2012 гг., выявил ОР рака яичников, равный 0,73 (95% ДИ 0,66–0,81), у женщин, когда-либо принимавших КОК, по сравнению с пациентками, никогда их не использовавшими [55], при явной зависимости уровень снижения риска зависел от длительности приема контрацептивов. У пациенток, использовав-



ших контрацептивы менее года, ОР составил 0,91 (95% ДИ 0,78–1,07), 1–5 лет – 0,77 (95% ДИ 0,66–0,89); 5–10 лет – 0,65 (95% ДИ 0,55–0,77), более 10 лет – 0,43 (95% ДИ 0,37–0,51); ОР сохранился после прекращения приема контрацептивов на уровне 0,41 (95% ДИ 0,34–0,50) до 10 лет, 0,65 (95% ДИ 0,56–0,74) – 10–20 лет, 0,92 (95% ДИ 0,76–1,12) – 20–30 лет, 0,79 (95% ДИ 0,58–1,12) более 30 лет.

Комбинированные гормональные контрацептивы сохраняют бесспорное лидерство среди противозачаточных методов благодаря оптимальному сочетанию надежности, переносимости, доступности и наличию дополнительных лечебных и профилактических эффектов. Но в ситуациях, когда применение эстрогенов потенциально опасно или неприемлемо по другим причинам, комбинированным средствам следует предпочесть чисто прогестагенную контрацепцию. Помимо упомянутого примера использования чистых прогестинов у кормящих матерей внутриматочные системы, имплантаты или оральные препараты (Лактинет®) могут рекомендоваться пациенткам с установленными тромбофилиями [56]. Прогестагенную контрацепцию можно предложить женщинам, имеющим клинические факторы высокого риска в личном или семейном анамнезе, но не желающим подвергаться тестированию на полиморфизм генов свертывания крови. Комбинация факторов умеренного риска венозного тромбоза, таких как ожирение, возраст и другие, также могут стать основанием для выбора чисто прогестагенной контрацепции.

Особое место в спектре показаний к назначению оральной прогестагенной контрацепции занимает менструальная мигрень – широко распространенная форма заболевания, которая встречается более чем у 50% пациенток с мигренью. Менструальная мигрень недостаточно диагностируется неврологами, гинекологами, врачами общей практики, что отчасти обусловлено ошибочной трактовкой жалоб на головную боль как часть ПМС. Между тем происхождение менструальной мигрени существенно отличается от генеза ПМС и ПМДР. Сопоставление профилей колебания уровней половых гормонов и появления мигрени демон-

стрирует, что приступ провоцируется падением концентрации эстрадиола. Серия экспериментальных работ показала, что половые гормоны влияют на корковую гипервозбудимость – основной патофизиологический механизм развития мигрени – через активирующие (глутамат) и ингибирующие (γ-аминомасляная кислота) нейротрансмиттеры. В частности, эстрадиол увеличивает активность рецептора N-метил-D-аспартат глутамата и уменьшает синтез γ-аминомасляной кислоты, а также снижает порог возникновения распространяющейся корковой депрессии, влияя на активность генов, кодирующих синтез субстанций, запускающих и поддерживающих развитие распространяющейся корковой депрессии [57]. Уменьшение колебаний уровней эстрадиола с одновременным снижением его секреции можно достичь непрерывным применением чисто прогестагенной оральной контрацепции (Лактинет®).

Таким образом, разнообразие лекарственных препаратов группы КОК позволяет сегодня делать персонализированный выбор для женщины, нуждающейся в предохранении от нежеланной беременности. Разумеется, этот выбор, как и сам метод гормональной контрацепции, нельзя навязывать. Решение о применении того или иного противозачаточного метода и конкретного противозачаточного средства должна принять сама женщина. Но врач обязан предоставить ей максимально полную информацию для того, чтобы этот выбор стал оптимальным решением, позволяющим планировать семью и получать дополнительные «бонусы» для своего здоровья.

Литература/References

1. Sitruk-Ware R, Nath A, Misbell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* 2013; 87 (3): 319–30.
2. Veljković M, Veljković S. The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl* 2010; 63 (9–10): 657–61.
3. Dossus L, Allen N, Kaaks R et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 127 (2): 442–51.

4. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010; 82 (3): 221–9.
5. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11 (1): 41–7.
6. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016; 353: i2002.
7. Mayeda ER, Torgal AH, Westhoff CL. Weight and Body Composition Changes During Oral Contraceptive Use in Obese and Normal Weight Women. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23 (1): 38–43.
8. Blum RW, Astone NM, Decker MR et al. A conceptual framework for early adolescence: A platform for research. *Int J Adolesc Med Health* 2014; 26: 321e31.
9. Anttila L, Bachmann G, Hernadi L et al. Contraceptive efficacy of a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mg/drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155 (2): 180–2.
10. Dinger J, Minh TD, Buttman N et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 33–40.
11. Dinger JC, Heinemann LA, Kubl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the European active surveillance study on oral contraceptives based on 142, 475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344–54.
12. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
13. Reid RL, Westhoff C, Mansour D et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 117–22.
14. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: A review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 33–8.
15. Szarewski A, Mansour D, Shulman LP. 50 years of 'The Pill': Celebrating a golden anniversary. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 231–8.
16. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: Results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
17. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT et al. Volitional Determinants and Age-related Decline in Fecundability: A General Population Prospective Cohort Study in Denmark. *Fertil Steril* 2013; 99 (7): 1958–64.
18. Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJT. Preventive effect of oral estrorel in a menopausal hot flash model. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl. 1): 15–21.
19. Coelingh Bennink HJT, Heegaard A-M, Visser M et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estrorel in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl. 1): 2–14.
20. Kannis JA, Adams J, Borgström F et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008; 42 (1): 4–15.
21. Allali F, Mansouri L, Abourazzak F et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Women's Health* 2009; 9: 31.
22. Bonafede MM, Miller JD, Lukes AS et al. Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs. *Clinin Econom Outcom Res* 2014; 6: 423–9.
23. Allen RH, Cuiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016; 23 (1): 183–91.
24. Che Y, Liu X, Zhang B, Cheng L. Oral contraception following abortion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (27): e3825.
25. Mueck AO. Dinogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011; 6 (1): 5–15.
26. Hall KS, Trussell J, Schwarz EB. Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States. *Contraception* 2012; 86 (6): 653–8.
27. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T et al. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106 (2): 304–9.
28. Practice Bulletin. Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010; 15 (1): 206–18.
29. Caruso S, Iraci M, Cianci S et al. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest* 2016; 8: 923–31.
30. ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 176–85.
31. ACOG. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 891–6.
32. Munro MG et al for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Intern J Gynecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
33. SOGC. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women 2013; 35 (5; Suppl. 1): 1–28.
34. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперпластических процессов эндометрия. *Акуш. и гинекол.* 2007; 1: 53–7. / Podzolkova N.M., Kuznetsova I.V. Primenenie marvelona v prolongirovannom rezhime v kachestve protivorecidivnoi terapii giperplasticheskikh protsessov endometriia. *Akush. i ginekol.* 2007; 1: 53–7. [in Russian]
35. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2016; 27 (1): e8.
36. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К., Басина И.Б., Червоная И.Ю. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. Эффективная фармакотерапия. 2009; 5: 18–24. / Karakhalis L.Yu., Fedorovich O.K., Basina I.B., Chervonnoia I.Yu. Vliianie patogeneticheski obosnovannoi terapii adenomioza na ego techenie. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2009; 5: 18–24. [in Russian]
37. Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R et al. A simple and feasible questionnaire to estimate menstrual blood loss: relationship with hematological and gynecological parameters in young women. *BMC Women's Health* 2014; 14: 71.
38. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22 (11): 1931–43.
39. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome – part 1. *Endocr Pract* 2015; 21 (11): 1291–300.
40. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD004425.
41. Рагимова З.Э., Каиль-Горячкина М.В. Междисциплинарные аспекты андроген-зависимой дерматитии (обзор литературы). *Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2016; 3: 56–62. / Ragimova Z.E., Kail-Goriachkina M.V. Mezhdistsiplinariye aspekty androgen-zavisimoi dermopatii (obzor literatury). *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl. Consilium Medicum).* 2016; 3: 56–62. [in Russian]
42. Naessén S, Carlström K, Byström B et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32 (5): 548–54.
43. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27 (1): 13–24.
44. Bäckström T, Haage D, Löfgren M et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience* 2011; 191: 46–54.
45. Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD001396.
46. Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Invest* 2009; 29 (2): 73–8.
47. Аганезова Н.В., Лунде В.А. Клинический опыт применения комбинированного монофазного орального контрацептива с дроспир

- реноном при синдроме предменструального напряжения. Проблемы репродукции. 2008; 1: 66–72. / Aganezova NV, Linde VA. Klinicheskiy opyt primeneniia kombinirovannogo monofaznogo oral'nogo kontratseptiva s drospirenonom pri sindrome predmenstrual'nogo napriazheniia. Problemy reproduktivnoi. 2008; 1: 66–72. [in Russian]
48. Сасунова РА, Межевитинова ЕА. Предменструальный синдром. Гинекология. 2007; 9 (6): 34–8. / Sasunova RA, Mezhevitiнова EA. Predmenstrual'nyi sindrom. Gynecology. 2007; 9 (6): 34–8. [in Russian]
49. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Reprod Med 2008; 53 (Suppl. 9): 729–41.
50. Breech LL, Braverman PK. Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Int J Womens Health 2009; 1: 85–95.
51. Геворкян МА, Манухина ЕИ, Смирнова С.О., Кузнецова Е.М. Профилактика формирования функциональных кист (клиническая лекция). Эффективная фармакотерапия. 2015. / Gevorkian MA, Manukhina EI, Smirnova S.O., Kuznetsova E.M. Profilaktika formirovaniia funktsional'nykh kist (klinicheskaiia lektiia). Effektivnaia farmakoterapiia. 2015. [in Russian]
52. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2013; 31: 4188–98.
53. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2013; 212: 514.
54. Beral V, Doll R, Hermon C et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet 2008; 371: 303–14.
55. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2013; 122: 139–47.
56. Mantha S, Karp R, Raghavan V et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ 2012; 14: e4944.
57. Табеева Г.Р., Громова С.А. Эстрогены и мигрень. Неврологический журн. 2009; 5: 45–53. / Tabeeva GR, Gromova SA. Estrogeny i migren'. Nevrologicheskii zburn. 2009; 5: 45–53. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».
E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com