



Побочные эффекты современных комбинированных оральных контрацептивов

О.А. Пустотина,
Э.Р. Герейбекова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

В статье представлен обзор данных литературы о наиболее часто встречающихся побочных эффектах современных комбинированных оральных контрацептивов: нерегулярных маточных кровотечениях, прибавке массы тела, психоэмоциональных и сексуальных расстройствах, головной боли, мигрени и дерматологических осложнениях.

Ключевые слова:

комбинированные оральные контрацептивы, чисто гестагенные контрацептивы, побочные эффекты

Side effects of modern combined oral contraceptives

O.A. Pustotina, E.R. Gerybekova Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The article provides an overview of the literature about the most common side effects of modern COCs: irregular uterine bleeding, weight gain, psycho-emotional and sexual disorders, headache, migraine and dermatological complications.

Keywords:

combined oral contraceptives, progestogen-only contraceptives, side effects

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) наиболее популярны среди гормональных методов предохранения от нежелательной беременности. Они имеют высокие индекс надежности (при правильном использовании индекс Перля <1) и профиль безопасности. Большинство женщин не испытывают никаких побочных эффектов при их использовании, но в ряде случаев КОК могут оказывать неблагоприятное воздействие [49].

Наиболее серьезные риски при использовании гормональных таблеток обусловлены тромбозами: венозными (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии) и артериальными (церебральный инсульт и инфаркт миокарда). Артериальные тромбозы при применении современных низкодозированных препаратов, содержащих менее 40 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), у здоровых некурящих женщин моложе 40 лет встречаются крайне редко. Повышение риска инсульта/инфаркта происходит с увеличением дозы ЭЭ у женщин, имеющих дополнительные факторы

риска сердечно-сосудистых осложнений: курение, сахарный диабет, инсульт/инфаркт в анамнезе, гипертензия, ожирение и др. При этом вид и поколение гестагена в составе КОК не влияют на данный показатель [14, 42].

Риск венозных тромбозов при приеме КОК несколько увеличивается. Это происходит в первые недели их использования и возвращается к общепопуляционному к концу 3-го месяца. При этом он остается в 2 раза ниже, чем у курящих женщин, и значительно уступает имеющемуся риску при беременности и после родов [14, 23]. Результаты многоцентрового исследования с участием 85 109 женщин, опубликованного в мае 2016 г. в журнале «Contraception», показали отсутствие различий между поколениями синтетических гестагенов в отношении риска как артериальных, так и венозных тромботических осложнений [14].

Перед назначением КОК пациентка также должна быть проинформирована и о таких возможных побочных эффектах, как кожная сыпь, нерегулярные маточные кровотечения,

головная боль, тошнота, нагрубание молочных желез, увеличение массы тела, изменение настроения, снижение либидо. Они встречаются преимущественно в первые 3 мес приема контрацептивов у 20–30% женщин и обычно самостоятельно проходят после этого периода, не требуя дополнительных врачебных манипуляций [54].

Следует отметить, что данные эффекты не всегда ассоциированы с действием гормональной контрацепции (ГК). Нередко они встречаются в общей популяции, а также при использовании плацебо. Тем не менее они влияют на качество жизни женщины и могут снизить комплаентность к использованию КОК [10]. Немаловажную роль играет гормонофобия, распространенная в нашей стране, при которой все неблагоприятные явления, возникающие во время приема КОК, трактуются пользователями как осложнения гормональной терапии. Неправильное восприятие и озабоченность по поводу побочных эффектов при отсутствии профессионального консультирования нередко становятся причинами прекращения использования гормональных методов предохранения от нежелательной беременности.

Снизить частоту и тяжесть их проявления можно путем дифференцированного назначения гормонального контрацептивного средства с учетом дозы и вида синтетических стероидов в их составе. В частности, используя линейку МОДЭЛЛЬ, объединяющую 4 препарата: Модэлла Про, содержащую 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, Модэлла Тренд – 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, Модэлла Пьюр – 35 мкг ЭЭ и 2 мг ципротерона ацетата, Модэлла Мам – 75 мкг дезогестрела, можно избежать или уменьшить проявление большинства из перечисленных побочных эффектов.

Нерегулярные маточные кровотечения

Механизм развития маточных кровотечений при ГК существенно отличается от естественного менструального цикла. Менструальное кровотечение происходит из глубоких спиральных артерий матки при отторжении толстого пролиферированного и секреторно трансформированного слоя эндометрия в результате влияния циклических колебаний секреции эндогенных гормонов. Гормональные методы предохранения от беременности, содержащие в своем составе синтетические аналоги эстрогена и прогестерона, блокируют пиковые колебания эндогенных гормонов в течение менструального цикла и предотвращают нарастание эндометрия. На протяжении всего периода использования контрацептивных средств он остается тонким и исключает необходимость ежемесячных менструальных кровотечений [21]. Маточное кровотечение происходит во время перерыва в действии синтетических стероидов, который в зависимости от вида препарата составляет от 2 до 7 дней, и обусловлено кратковременным повышением секреции эндогенных гормонов. Сокращение межгормонального промежутка при приеме достоверно уменьшает длительность и обильность планового кровотечения отмены [8].

Периодичность наступления менструальноподобного кровотечения зависит от режима приема контрацептива. Оно может случаться 1 раз в 2–5 мес при пролонгирован-

ном режиме или оставаться ежемесячным циклическим. Хотя клинических доказательств необходимости ежемесячных кровотечений отмены не существует.

Контроль цикла при приеме КОК напрямую зависит от дозы синтетического эстрогена в их составе. Наилучший эффект имеют таблетки, содержащие 30–35 мкг ЭЭ, тогда как нерегулярные межменструальные кровотечения чаще возникают при приеме КОК с 20 мкг ЭЭ.

Частота наступления нерегулярных маточных кровотечений у пользователей КОК составляет 20%. Как правило, они возникают в течение первых 3 мес и самостоятельно уменьшаются без медикаментозного вмешательства. Продолжающиеся нерегулярные кровотечения более 3 мес применения КОК или возникающие после периода удовлетворительного контроля цикла требуют исключения всех возможных причин их возникновения: беременность, заболевания шейки матки, инфекции, передаваемые половым путем, воспалительные заболевания органов малого таза, гиперплазия эндометрия, миома матки, эндокринные нарушения (гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпролактинемия), курение и прием противосудорожных средств. Также причиной нерегулярных кровотечений являются нарушения режима (пропуск таблеток, прием таблеток в разное время суток) и перерывы в использовании КОК на месяц и более с последующим возобновлением приема.

Одним из факторов риска нерегулярных маточных кровотечений при ГК является недостаток фолатов в организме [1]. При фолатдефиците формируется мегалобластный путь кроветворения, характеризующийся уменьшением количества и функциональной активности клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов). Повреждение тромбоцитов, необходимых для поддержания нормальной структуры и функции стенки микрососудов, тромбообразования и ингибирования фибринолиза может усиливать маточное кровотечение. Дополнительный прием фолиевой кислоты в сочетании с другими витаминами группы В восстанавливает тромбоцитарное звено гемопоза и помогает улучшить контроль цикла.

Общие рекомендации при нерегулярных кровотечениях при приеме КОК:

- не отменять КОК!
- продолжить прием КОК 3 мес, в течение которых у большинства женщин профиль кровотечений нормализуется;
- увеличить дозу ЭЭ, но не выше 35 мкг/сут;
- заменить на КОК, содержащий другой гестаген и/или этинилэстардиол в большей дозе;
- заменить на трехфазный КОК;
- назначить антифибринолитики (транексамовая кислота 500 мг 3 раза в сутки 5 дней);
- пролонгированный режим приема КОК в сравнении с циклическим не улучшает профиль кровотечений [55].

Прибавка веса

Наибольшее беспокойство у женщин, принимающих КОК, вызывает проблема прибавки веса. Она является наи-

более частой причиной отказа от использования КОК, особенно у подростков и молодых женщин. Клинические исследования, оценивающие влияние КОК на изменение массы тела, показывают, что большинство женщин не отмечают прибавки веса в этот период. В тех случаях, когда увеличение массы тела происходит, в среднем оно составляет 1 кг в год, что сопоставимо с ежегодной физиологической прибавкой массы тела у женщин, не использующих гормональных методов контрацепции **под влиянием иных факторов** [4, 20, 22, 44]. Некоторые КОК, например, содержащие дроспиренон с дополнительным антиминералокортикоидным эффектом, наоборот, могут снижать этот показатель [31].

В то же время КОК, содержащие гестагены с выраженной антиандрогенной активностью, но без антиминералокортикоидного эффекта могут увеличивать массу тела. В первую очередь это обусловлено подавлением андрогенной стимуляции мышечной активности, приводящим к дисбалансу потребления и расходования энергетических ресурсов. Избыточную прибавку веса могут вызывать также перерывы в использовании КОК на месяц и более с последующим возобновлением приема.

Рекомендации при излишней прибавке веса при приеме КОК:

- замена на КОК, содержащий гестаген с антиминералокортикоидной активностью (дроспиренон) [55];
- коррекция питания и образа жизни;
- коррекция режима приема КОК;
- исключение других возможных факторов увеличения массы тела;
- замена на КОК, содержащий гестаген с меньшей андрогенной активностью.

Психозэмоциональные нарушения, депрессия

Некоторые женщины во время приема КОК испытывают психозэмоциональные расстройства в виде раздражительности, тревоги, перепадов настроения и даже депрессивных расстройств, иногда с паническими атаками. Было доказано, что прием КОК первоначально может повышать степень когнитивно-эмоциональных нарушений, но в последующем, с увеличением длительности применения их частота и выраженность обычно снижаются [15].

Единого мнения о механизмах влияния КОК на настроение не существует. Известно, что более подвержены депрессивным расстройствам женщины, имеющие психозэмоциональные нарушения до начала использования методов ГК, так называемую репродуктивную депрессию. Ее возникновение обусловлено выраженными гормональными колебаниями во время менструального цикла, послеабортного, послеродового, пременопаузального периода [19, 27]. Влияние на настроение преимущественно реализуется через прогестерон и его метаболит аллопрегнанолон. Значительные колебания уровня прогестерона с резкими подъемами и последующими спадами играют главную роль в модуляции психозэмоциональных расстройств [17, 18, 47]. При этом снижение уровня нейроактивных стероидов, которое

происходит во время приема КОК, в отсутствие пиковых колебаний не увеличивает частоту депрессивных симптомов в сравнении с непринимавшими ГК ($OR=0,90-1,21$), что показало австралийское исследование с участием 9688 женщин в возрасте 22–27 лет [15]. Более того, микродозированные КОК и вагинальные кольца, обеспечивающие поступление 20 и 15 мкг ЭЭ в сутки, оказывают меньшее влияние на настроение, чем пероральные контрацептивы, содержащие 30–35 мкг ЭЭ. При этом раздражительность и тревожность уменьшаются с увеличением продолжительности использования ГК [44]. Более того, доказан клинический эффект дроспиренонсодержащих КОК с режимом применения 24/4 в купировании депрессивных расстройств при тяжелом предменструальном синдроме [17, 29, 36].

В целом анализ данных 658 пользователей КОК показал разнонаправленный эффект КОК на их психозэмоциональное состояние. Большинство женщин (71,4%) не обнаружили никаких изменений в своем психозэмоциональном состоянии, 16,3% испытали ухудшение настроения, 12,3% отметили улучшение [36].

В заключение следует отметить, что характер влияния КОК на психозэмоциональный статус женщины до сих пор остается спорным. При этом нельзя исключать и другие факторы риска возникновения депрессивных расстройств: хронический стресс, утомляемость, вредные привычки, состояние общего здоровья и др.

Рекомендации при психозэмоциональных нарушениях:

- коррекция образа жизни;
- замена на КОК с другими гестагенами (дроспиренон);
- переход на прием КОК в режиме 24/4 или пролонгированный;
- при сохранении депрессивных нарушений более 3 месяцев гормональные методы контрацепции противопоказаны [55].

Сексуальные нарушения

Результаты исследований влияния КОК на состояние сексуальной функции у женщин также показывают разноречивые результаты [6, 37, 45]. Большинство (84,6%) женщин при приеме КОК не испытывают никаких изменений в сексуальной активности, тогда как у 12% она повышается и у 3,5% снижается [40]. Хотя недавно опубликованный метаанализ сексуального поведения 1938 женщин, использующих разные методы предохранения от нежелательной беременности, вообще не выявил ассоциации между приемом КОК и сексуальной активностью [3].

Как известно, одним из факторов, влияющим на сексуальную активность женщин, является изменение секреции андрогенов. Систематический обзор 42 исследований с участием 1495 молодых здоровых женщин показал, что все КОК обладают антиандрогенным эффектом. Он реализуется двумя путями: за счет ингибирования синтеза андрогенов в яичниках и надпочечниках, активации в печени образования глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и связывания с ним свободного тестостерона (Т).

В результате происходит снижение как общего сыровоточного уровня Т ($p<0,0001$), так и его активной фракции. Степень снижения в среднем составляет 31% для общего Т и 61% для свободного. Несмотря на то что печеночный синтез ГПС коррелирует с дозой ЭЭ и андрогенностью гестагена (левоноргестрел – минимально, дроспиренон – максимально) и составляет от 50 до 250% ($p<0,0001$), со степенью снижения Т это не взаимосвязано [58].

Снижение уровня Т у ряда женщин вызывает симптомы андрогендефицита: нарушение сексуальной функции, снижение удовлетворенности и качества жизни (настроения, активности), негативное влияние на костную и мышечную массу. На основании этого был предложен один из подходов лечения сексуальной дисфункции при приеме КОК – Androgen Restored Contraception, заключающийся в дополнительном назначении дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Ежедневное применение 50 мг ДГЭА в течение 5 циклов полностью восстанавливает сыровоточный уровень тестостерона у женщин, принимающих КОК, содержащие ЭЭ с левоноргестрелом, и частично – у принимающих КОК, содержащие ЭЭ с дроспиреноном ($p<0,0001$), без появления каких-либо побочных эффектов [9, 57, 58].

В то же время целый ряд исследований, демонстрирующих отсутствие влияния КОК, содержащих гестагены с выраженной антиандрогенной активностью, на сексуальные желания женщины, не подтверждает данную концепцию [12, 44]. Объединенный комитет экспертов Международного эндокринологического сообщества, Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG), Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), Европейского общества эндокринологов (ESE) и Международного общества по менопаузе (IMS) не рекомендуют устанавливать диагноз дефицита андрогенов у здоровых женщин в связи с отсутствием его четких критериев и корреляции уровня андрогенов со специфическими признаками и симптомами [56].

Кроме того, изменение уровня андрогенов – далеко не единственный фактор, влияющий на сексуальность. Антиэстрогенное действие КОК также может снижать сексуальную активность. За счет блокирования влияния эстрогенов на структуры эндометрия КОК предотвращают его пролиферацию и могут вызывать атрофические изменения слизистой влагалища и вагинальный дискомфорт.

В одном исследовании оценивали влияние различных форм ГК на сухость влагалища, сексуальное желание и сексуальное удовлетворение. После трех циклов применения КОК, содержащих 15 мкг ЭЭ и 60 мкг гестодена, 20 мкг ЭЭ и 100 мкг левоноргестрела, и вагинального кольца, выделяющего 15 мкг ЭЭ и 120 мкг этоноргестрела в сутки, вагинальную сухость отметили 30,4, 12,7 и 2,1% женщин соответственно, что напрямую коррелировало с их сексуальной удовлетворенностью [45]. В результате женщины, принимавшие КОК с 15 мкг ЭЭ в сравнении с 20 мкг ЭЭ и вагинальным кольцом, более часто (30,4, 22,3 и 11,7% соответственно) отказывались от их дальнейшего использования [44]. Вагинальное контрацептивное кольцо в противоположность КОК улучшает секреторную функцию

слизистой влагалища за счет локального воздействия синтетических гормонов и поэтому может повышать сексуальное желание и удовлетворение [7].

Большое популяционное исследование с участием 1466 женщин, использующих различные методы предохранения от нежелательной беременности (КОК, внутриматочная спираль, презерватив, естественные методы, хирургическая стерилизация), показало, что КОК оказывают наименьшее влияние на психологическое состояние и сексуальную активность женщин [37].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что сексуальное поведение определяется не только уровнем половых гормонов, но и индивидуальной чувствительностью женщин к их изменениям. Кроме того, на женскую сексуальность может влиять целый ряд других факторов, среди которых немаловажную роль играет характер сексуальных отношений, «качество» сексуального партнера, стресс, образ жизни, питание, нарушение менструального цикла, дискомфорт во влагалище, культурные традиции и др. Поэтому однозначного ответа на вопрос о влиянии ГК на сексуальную функцию женщины универсальных рекомендаций для ее улучшения нет, так как она формируется под влиянием сложного комплекса биологических, психологических и социальных взаимодействий.

Дерматологические побочные эффекты

Как и любые другие лекарственные средства, КОК могут вызывать различные заболевания кожи и слизистых. Крапивницей и экземой может проявляться гиперчувствительность и аллергическая реакция на прием КОК. К эстрогензависимым кожным заболеваниям относят телеангиэктазии (розацеа), ангиому, сетчатую эритему. Во всех этих случаях комбинированная ГК будет противопоказана [55].

Наиболее часто при приеме КОК (у 10–25% женщин) встречается мелазма [26], которая расценивается как симметричная гиперпигментация кожи лица в области щек, верхней губы, лба и переносицы. Она широко распространена у людей с темным цветом кожи и особенно у женщин.

Процессы синтеза пигмента и регуляция функции меланоцитов до сих пор не вполне понятны. Однако предполагается, что в основе патогенеза мелазмы лежит генетически детерминированная гиперчувствительность клеток кожи к ультрафиолетовому излучению. Солнечные лучи, повреждая ДНК меланоцитов, ускоряют образование в них меланина и его перераспределение в клетки эпидермиса с образованием на коже пигментных пятен. Одним из триггеров патологической гиперпигментации являются гормональные изменения в организме женщины, причем гиперстимуляцию меланоцитов могут вызывать как эндогенные, так и синтетические эстрогены и гестагены [25]. Хотя клетки кожи у больных мелазмой наиболее чувствительны к действию эстрогенов [26, 48], снижение дозы ЭЭ в составе КОК не снижает число случаев гиперпигментации [41]. Ряд исследований показывает улучшение сим-

птомов мелазмы при замене КОК на чисто гестагенные контрацептивы, в частности на внутриматочную систему с левоноргестрелом [53].

В целом использование ГК женщинам с мелазмой не противопоказано. Тем не менее при ухудшении ее течения необходимо прекратить использование всех видов ГК и рекомендовать негормональные методы предохранения от нежелательной беременности.

Как известно, наиболее подвержены развитию мелазмы женщины, имевшие гиперпигментацию кожи во время беременности (хлоазма). Но в отличие от последней, которая проходит в течение нескольких недель после родов, гиперпигментация, возникшая на фоне КОК, может сохраняться в течение всего периода их использования. Поэтому всем женщинам с гиперпигментацией во время беременности для предупреждения развития мелазмы в период ГК необходимо рекомендовать использовать солнцезащитные кремы и избегать попадания на кожу прямых солнечных лучей [24].

Прием КОК может ухудшать также течение некоторых системных заболеваний: порфирии, системной красной волчанки, себореи, буллезных (пузырных) дерматозов и др. Одним из них является пемфигоид беременных – аутоиммунное гормонально-опосредованное заболевание, возникающее во время беременности и проходящее после родов. Оно проявляется сильно зудящими пузырьковыми высыпаниями на коже, сходными с герпетическими, поэтому ранее называлось герпесом беременных, хотя никакого отношения к вирусу герпеса оно не имеет [54].

Тем не менее у большинства женщин КОК улучшают состояние кожи и ее придатков. Прогестерон, входящий в состав всех ГК, изменяет биохимические процессы и pH выводного протока сальной железы в структуре кожи и в сочетании с антиандрогенным эффектом уменьшает проявления акне, гирсутизма и алопеции. Наиболее выраженным антиандрогенным действием обладают КОК, содержащие ципротерона ацетат. Его лечебное действие основано не только на подавлении синтеза андрогенов в яичниках и надпочечниках, но и блокировании образования активных форм тестостерона в коже за счет конкурентного связывания с периферическими рецепторами и ферментом 5 α -редуктазой [39, 46].

Головная боль, мигрень

Одним из частых побочных эффектов КОК является головная боль. Популяционное исследование с участием 46 506 женщин, принимавших КОК, показало, что частота головных болей у них увеличивается с возрастом. Если в возрасте 20–24 лет ей страдают 22% женщин, в 25–29 лет – 28%, то в 30–34 лет – 33% и в 35–39 лет – более 37%. При этом была выявлена прямая корреляционная зависимость от дозы ЭЭ и отсутствие связи с чисто гестагенными контрацептивами [50].

Головная боль, ассоциированная с приемом КОК, как правило, возникает в свободный от действия синтетических гормонов период под влиянием кратковременного выброса эндогенных стероидов, в первую очередь эстра-

диола, и у многих женщин постепенно уменьшается с увеличением длительности использования контрацептива [2].

Для снижения частоты и выраженности атак циклических головных болей рекомендуется использовать пролонгированный режим приема КОК [16] или чисто гестагенные контрацептивы [12]. При усилении головных болей в период использования ГК показаны только негормональные методы предохранения от нежелательной беременности [54].

Около 18% женщин страдают мигренозной головной болью. Она является более тяжелым состоянием, преимущественно возникает во время менструаций и проходит после наступления менопаузы [28]. Применение КОК при менструальной мигрени не противопоказано, но влияние их неоднозначно. Так, 39–65% женщин не обнаруживают никаких изменений в течении мигрени с началом приема КОК, 3–35% отмечают улучшение и 18–50% ухудшение [32]. Более часто ухудшается течение мигрени с аурой по сравнению с мигренью без ауры (у 56,4 и 25,3% женщин соответственно), кроме того, симптомы мигрени могут впервые появиться при приеме КОК [2].

Основные стратегии ГК у женщин с мигренью – стабилизация уровня эстрогенов и минимизация их колебаний во время менструального кровотечения. Этого можно достичь с помощью следующих методов:

- использование трансдермального эстрадиола во время перерыва в приеме КОК [52];
- сокращение межгормонального интервала с 7 до 4 или 2 дней [13, 35];
- применение пролонгированного режима приема КОК [51] или вагинального кольца [5].

Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты эффективности КОК в снижении частоты и тяжести приступов менструальной мигрени, необходимо учитывать возможные сосудистые осложнения. Как известно, мигренозная головная боль (особенно с аурой) сопряжена с высоким риском артериальных и венозных тромбозов, который в сочетании с КОК возрастает в 2–3 раза и еще более значимо при наличии дополнительных факторов риска, таких как курение, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, гипертония, тромбофилия, возраст старше 35 лет и др. [30]. Поэтому назначение ГК женщинам с мигренью должно быть строго дифференцированным. Наиболее угрожаемыми по тромбофилическим осложнениям являются женщины, страдающие мигренью с аурой, поэтому любые комбинированные ГК им противопоказаны. При этом доказана безопасность применения у таких женщин чисто гестагенных контрацептивов (кроме инъекций депо-медроксипрогестерона ацетата) [54]. В частности пероральные чисто гестагенные контрацептивы, содержащие 75 мкг дезогестрела, не только не повышают риск сосудистых осложнений, но и достоверно уменьшают тяжесть мигренозных головных болей (длительность, интенсивность, число дней приема анальгетиков), в том числе у женщин с прогрессирующей мигренью, на фоне приема КОК [33, 34]. Более того, при замене КОК на чисто гестагенные контрацептивы с дезогестрелом купируется большинство других эстроген-зависимых побочных эффектов: тошнота – у 92%, нагрубание молочных желез – у 90%, отеки – у 74% и дисменорея – у 93% женщин [49].

Заключение

Таким образом, прием КОК может сопровождаться неблагоприятными побочными эффектами. Большинство из них возникают в первые недели использования и самостоятельно регрессируют к концу 3-го месяца и не оказывают значимого влияния на состояние здоровья женщины. При этом риск побочных реакций ассоциирован не только с видом контрацептивных средств, но и с индивидуальными разли-

чиями уровня гормонов в сыворотке крови при их применении, обуславливающими индивидуальную чувствительность к действию ГК [49].

Квалифицированное консультирование по вопросам контрацепции, хороший опыт в этой области и оптимальное знание каждого метода контрацепции вместе с его возможными негативными последствиями обязательны для развития современной стратегии контрацепции [43].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва:

Пустотина Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников

E-mail: pustotina@gmail.com

Герейбекова Эльвира Руслановна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

ЛИТЕРАТУРА

1. Пустотина О.А., Ахмедова А.А. Роль фолатов в развитии осложнений беременности // Эффектив. фармакотер. Акушерство и гинекология. 2014. № 3. С. 66–74.
2. Aegidius K., Zwart J.A., Hagen K. et al. Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study // Neurology. 2006. Vol. 66. P. 349–353.
3. Boozalis A., Tutlam N.T., Chrisman R. et al. Sexual desire and hormonal contraception // Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 127, N 3. P. 563–72.
4. Burkman R.T., Fisher A.C., LaGuardia K.D. Effects of low-dose oral contraceptives on body weight: results of a randomized study of up to 13 cycles of use // J. Reprod. Med. 2007. Vol. 52. P. 1030–1034.
5. Calhoun A., Ford S., Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series // Headache. 2012. Vol. 52. P. 1246–1253.
6. Caruso S., Agnello C., Intelisano G. et al. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15µg ethinylestradiol/60 µg gestodene // Contraception. 2004. Vol. 69. P. 234–237.
7. Caruso S., Cianci S., Malandrino C. et al. Quality of sexual life of women using the contraceptive vaginal ring in extended cycles: Preliminary report // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2014. Vol. 19, N 4. P. 307–314.
8. Christin-Maitre S., Serfaty D., Chabbert-Buffet N. et al. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17β-estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. P. 1338–1347.
9. Coelingh Bennink H.J.T., Zimmerman Y., Laan E. et al. Maintaining physiological testosterone levels by adding dehydroepiandrosterone to combined oral contraceptives: I. Endocrine effects. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2016.06.022>
10. Coney P., Washenik K., Langley R.G. et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials // Contraception. 2001. Vol. 63. P. 297–302.
11. Croxatto H.B., Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data // Contraception. 1998. Vol. 58. P. 91S–97S.
12. Davies P., Fursdon-Davies C. et al. Progestogens for menstrual migraine // J. Br. Menopause Soc. 2003. Vol. 9. P. 134.
13. De Leo V., Scolaro V., Musacchio M.C., Di Sabatino A. et al. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96. P. 917–920.
14. Dinger J., Mhoner S., Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives // Contraception. 2016. Vol. 93, N 5. P. 378–385.
15. Duke J.M., Sibbritt D.W., Young A.F. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? // Contraception. 2007. Vol. 75. P. 27–31.
16. Edlow A.G., Bartz D. Hormonal contraceptive options for women with headache: a review of the evidence // Rev. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 3. P. 55–65.
17. Epperson C.N. Premenstrual dysphoric disorder and the brain // Am. J. Psychiatry. 2013. Vol. 170. P. 248–252.
18. Finocchi C., Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability // Neurol. Sci. 2011. Vol. 32, suppl. 1. P. S31–S35.
19. Flores-Ramos M., Heinze G., Silvestri-Tomassoni R. Association between depressive symptoms and reproductive variables in a group of perimenopausal women attending a menopause clinic in Mexico City // Arch. Womens Ment. Health. 2010. Vol. 13. P. 99–105.
20. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. et al. Combination contraceptives: effects on weight // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 1: CD003987. doi: [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858).
21. Grow D.R. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2002. Vol. 29. P. 425–436.
22. Hassan D.F., Petta C.A., Aldrighi J.M. et al. Weight variation in a cohort of women using copper IUD for contraception // Contraception. 2003. Vol. 68. P. 27–30.
23. Heit J., Kobbervig C., James A. et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 143, N 10. P. 697.
24. Jang Y.H. et al. The histopathological characteristics of male melasma: Comparison with female melasma and lentigo // J. Am. Acad. Dermatol. 2012. Vol. 66, N 4. P. 642–649.

25. Jang Y. H. et al. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24, N 11. P. 1312–1316.
26. Kang H.Y., Ortonne J.P. What should be considered in treatment of melasma // *Ann. Dermatol.* 2010. Vol. 22, N 4. P. 373–378.
27. Kurshan N., Epperson N.C. Oral contraceptives and mood in women with and without premenstrual dysphoria: a theoretical model // *Arch. Womens Ment. Health.* 2006. Vol. 9. P. 1–14.
28. Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F. et al., AMPP Advisory Group: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy // *Neurology.* 2007. Vol. 68. P. 343–349.
29. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 2: CD006586.
30. MacClellan L.R., Giles W., Cole J. et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study // *Stroke.* 2007. Vol. 38. P. 2438–2445.
31. Mansour D., Verhoeven C., Sommer W. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2011. Vol. 16. P. 430–443.
32. Massiou H., MacGregor E.A. Evolution and treatment of migraine with oral contraceptives // *Cephalalgia.* 2000. Vol. 20. P. 170–174.
33. Merki-Field G.S., Imthurn B., Langner R. et al. Headache frequency and intensity in female migraineurs using desogestrel-only contraception: a retrospective pilot diary study // *Cephalalgia.* 2013. Vol. 33, N 5. P. 340–346.
34. Nappi R.E., Merki-Feld G.S., Terreno E. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? // *J. Headache Pain.* 2013. Vol. 14, N 1. P. 66.
35. Nappi R.E., Terreno E., Sances G., Martini E. et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM) // *Contraception.* 2013. Vol. 18. P. 117–123.
36. Nevatte T., O'Brien P.M., Backstrom T. et al.; ISPMDC consensus on the management of premenstrual disorders // *Arch. Womens Ment. Health.* 2013. Vol. 16, N 4. P. 279–291.
37. Oddens B.J. Women's satisfaction with birth control: a population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning, and sterilization among 1466 women // *Contraception.* 1999. Vol. 59. P. 277–286.
38. Oinonen K.A., Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? // *J. Affect. Disord.* 2002. Vol. 70. P. 229–240.
39. Pasquali R., Gambineri A. Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 170. P. 75–90.
40. Pastor Z., Holla K., Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013. Vol. 18. P. 27–43.
41. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs // *JAMA.* 1967. Vol. 199, N 9. P. 601–605.
42. Roach R.E.J., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. et al. The risk of heart attack and stroke in women using birth control pills // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 July 8: CD011054.
43. Sabatini R., Cagiano R., Rabe T. Adverse effects of hormonal contraception // *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.* 2011. Vol. 8. P. 130–156.
44. Sabatini R., Cagiano R. Comparison profile of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives // *Contraception.* 2006. Vol. 74. P. 220–223.
45. Sanders S.A., Graham C.A., Bass J.L. et al. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation // *Contraception.* 2001. Vol. 64. P. 51–58.
46. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of hormonal contraception // *Minerva Ginecol.* 2010. Vol. 62. P. 319–329.
47. Schumacher M., Hussain R., Gago N. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair // *Front. Neurosci.* 2012. Vol. 6. P. 10–11.
48. Sheth V.M., Pandya A.G. Melasma: a comprehensive update: Pt I // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011. Vol. 65, N 4. P. 689–697.
49. Shulman L.P. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 205. P. S9–S13. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.057
50. Stewart W.F., Wood C., Reed M.L. et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men // *Cephalalgia.* 2008. Vol. 28. P. 1170–1178.
51. Sulak P., Willis S., Kuehl T., Coffee A. et al. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval // *Headache.* 2007. Vol. 47. P. 27–37.
52. Tassorelli C., Greco R., Allena M., Terreno E. et al. Transdermal hormonal therapy in perimenstrual migraine: why, when and how? // *Curr. Pain Headache Rep.* 2012. Vol. 16. P. 467–473.
53. Wang A., Kroumpouzou G., Locci-Molina N. Melasma Improving Spontaneously upon Switching from a Combined Oral Contraceptive to a Hormone-Releasing Intrauterine Device: A Report of Four Cases // *Acta Derm. Venereol.* 2015. Vol. 95. P. 624–625.
54. WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. 2015. 125 p.
55. WHO/RHR. Family Planning: A Global Handbook for Providers. Baltimore; Geneva : CCP; WHO, 2011.
56. Wierman M.E., Basson R., Miller K. et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99, N 10. P. 3489–3510.
57. Zimmerman Y., Foidart J.M., Pintiaux A. et al. Restoring testosterone levels by adding dehydroepiandrosterone to a drospirenone containing combined oral contraceptive: II. Clinical effects // *Contraception.* 2015. Vol. 91, N 2. P. 134–142.
58. Zimmerman Y., Eijkemans M.J., Coelingh Bennink H.J., Blankenstein M.A. et al. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2014. Vol. 20. P. 76–105.