



Гормональная контрацепция в практике гинеколога. Вопросы и ответы

Н.Ю. Педаченко, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии
НМАПО имени П.Л. Шупика

Н.Ф. Захаренко, д.мед.н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Известно, что проблема контрацепции — одна из самых актуальных в гинекологии. В статье представлены различные аспекты применения гормональных контрацептивных препаратов. С учетом данных литературных источников и собственного опыта авторами даны практические рекомендации по выбору тактики ведения пациенток, дозированию комбинированных оральных контрацептивов в конкретных клинических ситуациях.

Ключевые слова: контрацепция, гормональные препараты, комбинированные оральные контрацептивы.

В Трускавце в 2018 г. при поддержке фармкомпании «Алвоген» состоялась научно-практическая конференция, посвященная особенностям применения гормональной контрацепции «Сто вопросов о женском здоровье». Форум был проведен в необычном для таких мероприятий формате. Основу презентаций составили ответы на актуальные вопросы, волнующие практикующих акушеров-гинекологов.

Во вступительном слове **руководитель отдела эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО имени П.Л. Шупика, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед.н. профессор Татьяна Феофановна Татарчук** отметила следующее. Несмотря на многолетнюю историю применения гормональных препаратов, обилие информации и доказательных данных об их безопасности, среди пациенток все еще сохраняется феномен гормонофобии. Поэтому во время консультирования женщинам необходимо предоставлять полную и достоверную информацию, чтобы помочь принять обоснованное решение и улучшить комплаенс.

Множество вопросов возникает и у врачей в ходе ежедневной работы. В этой связи, при подготовке к конференции на основе изучения современных

литературных источников и с учетом собственного клинического опыта спикеры сформулировали ответы на наиболее часто задаваемые вопросы.

Доклад **«Гормональная контрацепция в практике гинеколога. Вопросы и ответы»** представили д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО имени П.Л. Шупика **Наталья Юрьевна Педаченко** и старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», д. мед.н. **Наталья Феофановна Захаренко**.

В течение 60-летней истории применения гормональных препаратов прошли революционный путь. Так, первые гормональные контрацептивы содержали в одной таблетке столько гормонов, сколько сейчас их содержится в целой упаковке на один цикл приема. Высокая частота осложнений в те далекие годы применения высокодозированных контрацептивов безусловно способствовала формированию боязни их применения. В дальнейшем было проведено огромное количество исследований с целью поиска адекватных эффективных дозировок, подбора наиболее удобных лекарственных сочетаний, определения четких показаний и противопоказаний. Первая инструкция по приему комбинированных оральных



контрацептивов (КОК) состояла из 120 слов, а сегодня их количество в инструкции к КОК достигает 6000!

Н.Ю. Педаченко напомнила слушателям о разработанных ВОЗ Медицинских критериях приемлемости для использования методов контрацепции (МЕС, 2015), согласно которым выделяют следующие категории:

1 – состояние, при котором нет ограничений для использования данного метода контрацепции;

2 – состояние, при котором преимущества использования метода в целом преобладают над теоретическими или доказанными рисками;

3 – состояние, при котором теоретические или доказанные риски, как правило, преобладают над преимуществами использования метода;

4 – состояние, при котором применение метода контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья.

Далее в докладе прозвучали ответы на практические вопросы, заданные клиницистами в ходе подготовки к конференции.

– **Мигрень и приливы как проявления предменструального синдрома (ПМС). Как корректировать?**

На сегодняшний день ПМС рассматривается как проявление дефицита прогестерона или как нарушение воздействия этого гормона на рецепторы головного мозга и матки. Следует учитывать, что головную боль разделяют на немигренозную и мигрень (без ауры и с аурой). Мигрень является сложным психоневрологическим диагнозом, требующим тщательной дифференциальной диагностики узким специалистом. Соответственно, не всякая головная боль, о которой пациентка жалуется на приеме врачу гинекологу, может в действительности быть истинной мигренью, которая является противопоказанием к инициации КОК.

В случаях цефалгической формы ПМС, не являющейся мигренью, применение КОК оправданно и эффективно, поскольку эти препараты способствуют устранению одного из факторов возникновения головной боли, а именно циклических колебаний уровней половых стероидов.

При этом следует помнить, что если же у женщины диагноз мигрени подтвержден неврологом, решение о применении КОК должно быть взвешенным, с учетом потенциальных тромбоземболических осложнений за счет эстрогенного компонента. У пациенток с мигренью в анамнезе, принимающих КОК, вероятность ишемического инсульта в 24 раза выше, чем у тех, которые КОК не использует (Gillum L.A. et al., 2000).

Согласно результатам Кокрановского обзора (Roach R.E. et al., 2015), риск инфаркта миокарда или ишемического инсульта был в 1,6 раза выше у лиц, использующих КОК. При этом наиболее высокий риск наблюдался у пациенток, принимавших таблетки с дозировкой > 50 мкг эстрогена. В соответствии с результатами исследований, опубликованных в библиотеке Кокрана по оценке

риска венозного тромбоза у применяющих гормональные контрацептивы женщин, можно заключить, что КОК, содержащие левоноргестрел и 30 мкг эстрогена, являются самой безопасной пероральной формой гормональной контрацепции у данного контингента пациенток.

– **Чем обусловлена мигрень на фоне применения КОК, следует ли отменять прием данных препаратов?**

Патогенез мигрени остается не до конца изученным. Вместе с тем на сегодняшний день доказана роль оксида азота (NO) в генезе мигренозной головной боли. Например, нитроглицерин (передает NO непосредственно в стенку сосуда) и гистамин (способствует выделению NO сосудами головного мозга) провоцируют приступ мигрени. Известно, что эстрогены являются посредниками в донации NO, а также то, что менструальная мигрень связана со снижением уровня половых гормонов. Кроме того, отмечено, что наступление беременности (повышение уровня гестагенов) благотворно влияет на частоту приступов мигрени. С другой стороны, в период постменопаузы у одних женщин мигрень угасает, у других – усугубляется.

Производные прогестерона положительно влияют на регенерацию миелиновых волокон, а значит, на способность нервной системы к адаптации (Mansour D. et al., 2011).

В руководстве (2010) Американской коллегии акушеров-гинекологов по использованию гормональных контрацептивов с непротивопоказательной целью подчеркнуты профилактические эффекты данных препаратов в отношении ряда крайне неблагоприятных состояний:

- рака эндометрия, яичников и колоректального рака;
- дефицита минеральной плотности костной ткани у женщин позднего репродуктивного и менопаузального возраста;
- когнитивных нарушений;
- **нарушения вагинальной микроэкологии;**
- атрофического вагинита и пременопаузальных урогенитальных расстройств;
- нарушения менструального цикла;
- **менструальной мигрени;**
- функциональных кист яичников.

Таким образом, при наличии мигрени рекомендуется принимать низкодозированные КОК непрерывно в течение 3 мес подряд.

– **У пациенток при приеме КОК отмечается мигренозная боль, нужно ли менять КОК?**

Целесообразно рассмотреть варианты препаратов с другим прогестагенным компонентом и с низким содержанием эстрогенов (10-20 мкг).

– **Можно ли применять КОК при глаукоме?**

На ежегодной конференции Academy of ophthalmology 2013 отмечена роль приема КОК как фактора риска в развитии глаукомы. В ходе исследований обнаружено, что у женщин, принимавших КОК более трех лет, в 2,05 раза чаще развивается глаукома.



– У пациентки при приеме КОК отмечается кровомазанье. Каковы возможные причины этого (кисты яичников, полипы, толщина эндометрия) и тактика ведения таких женщин?

В случае выявления патологии эндометрия при УЗИ следует провести гистероскопическое исследование с последующей патоморфологической диагностикой и разработать терапевтическую тактику в соответствии с полученными результатами.

По результатам Кокрановского обзора (2013), в котором проанализированы результаты исследований частоты возникновения кровомазания на фоне приема КОК за 30-летний период, применение ультранизкодозированных КОК (20 мкг этинилэстрадиола) обуславливало более высокую частоту кровомазаний, чем при условии приема контрацептивов с 30 мкг эстрогена.

Практической рекомендацией в случае появления у женщины кровомазаний при приеме КОК может быть переход на препарат с более высокой дозой эстрогенного компонента.

– **Микроаденома гипофиза с гиперпролактинемией. Как влияет прием КОК?**

В качестве ответа на этот вопрос были представлены результаты исследования А.В. Лабыгиной и соавт. (2006 г.), в котором выявлена высокая (23,6%) частота гиперпролактинемии у девушек, планирующих прием КОК. На фоне применения контрацептивов отмечалось снижение уровня пролактина у большинства (90%) исследуемых с исходной гиперпролактинемией, однако у 10% выявлено дальнейшее его повышение. Это требует более тщательного врачебного контроля, с учетом высокой распространенности хронической соматической и эндокринной патологии у данной группы пациенток. Авторы пришли к выводу, что у женщин, принимающих КОК, целесообразно проводить динамический контроль сывороточного уровня пролактина.

Известно, что гиперпролактинемия ассоциирована с развитием доброкачественной патологии молочных желез. Консервативное лечение дисгормональных заболеваний молочной железы подразумевает назначение следующих препаратов (Кокрановский обзор, 2003 г.):

- уровень доказательности А (определенно эффективные) – при повышенном уровне пролактина рекомендованы агонисты дофаминовых рецепторов (каберголин), антиэстрогены (тамоксифен), производные тестостерона, фитозэстрогены;
- уровень доказательности В (вероятно эффективные) – КОК, гестагены, агонисты гонадотропного рилизин-гормона (ГнРГ), неспецифические противовоспалительные средства;
- уровень доказательности С (вероятно неэффективные) – витамин Е, диуретики.

По данным R. L. Barbieri (2009), применение КОК не ассоциируется с повышением риска рака молочной железы. Так, ни длительный прием

КОК (> 15 лет), ни его раннее начало (в возрасте < 15 лет), а также их применение у женщин с отягощенным семейным анамнезом или в периоде пременопаузы не связаны с повышением риска рака молочной железы.

– **Есть ли необходимость исследовать уровень лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов у молодых женщин перед назначением КОК?**

Диагноз, который назывался бы «синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза после использования КОК» в доступной англоязычной литературе не встречается. Однако рекомендовано учитывать следующие аспекты:

- КОК блокируют овуляцию, воздействуя как на гипоталамус, угнетая импульсный выброс ГнРГ, так и на гипофиз, ингибируя ФСГ и ЛГ;
- иногда эта супрессия продолжается несколько месяцев после отмены КОК, приводя к **синдрому постконтрацептивной аменореи**;
- КОК-индуцированная супрессия не продолжается дольше 6 мес!
- если аменорея после приема КОК продолжается более 6 мес, то ее развитие не связано с применением контрацептивов, а регулярные кровотечения отмены при использовании КОК маскировали клинические проявления истинной причины аменореи.

Потеря менструальной регулярности может быть первым явным симптомом серьезной болезни или системного заболевания, поэтому вторичная аменорея является показанием для тщательного клинического анализа.

Прежде чем выбрать метод лечения, рекомендовано провести дифференциальную диагностику между опухолью гипофиза, синдромом истощения яичников и ранней менопаузой. С этой целью показано определение уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола.

Гипогонадотропный гипогонадизм характеризуется низкими уровнями ФСГ и ЛГ, которые могут развиваться вторично вследствие неадекватного синтеза ГнРГ в гипоталамусе, дефектов нейротрансмиттеров или изолированной гонадотропной недостаточности, а также как результат хронических заболеваний, высокого стрессорного уровня, голодания. Вторичная аменорея может быть симптомом аденомы гипофиза и гиперпролактинемии.

– **Как вести пациенток в возрасте до 35 лет с устойчивой аменореей на фоне анорексии**

Врачебная тактика при гипоталамической аменорее на фоне анорексии:

- модификация поведенческих привычек – лечение первой линии;
- несмотря на противоречивые суждения, следует рассмотреть вопрос о коррекции низкого уровня эстрадиола (E_2) путем назначения оральных контрацептивов (Rickenlund A. et al.);



- если началась терапия КОК, ее следует прерывать для контроля восстановления пульсирующего синтеза ГнРГ;
 - при аменорее и анорексии пациентки могут нуждаться в заместительной гормональной терапии и мониторинге плотности костной ткани (Grinspoon S. et al.);
 - повышение индекса массы тела связано с наилучшим долгосрочным восстановлением менструаций (Falsetti L. et al.).
- Почему при длительном применении КОК повышается риск развития рака яичника, а при использовании чистых прогестинов этого не происходит?

В соответствии с вышеупомянутым документом ВОЗ МЕС использование КОК способствует снижению риска развития рака яичников. В период терапии женщины с раком яичника могут использовать КОК, комбинированный инъекционный контрацептив, комбинированный пластырь или комбинированное вагинальное кольцо.

– Каковы особенности контрацепции у пациенток, страдающих рассеянным склерозом?

В 2016 г. основанные на доказательных данных рекомендации по использованию противозачаточных средств пациентками с рассеянным склерозом были включены в МЕС в США. Единственным ограничением для применения гормональной контрацепции у этой категории больных является их длительная иммобилизация из-за опасений развития венозной тромбоэмболии. Для женщин с рассеянным склерозом, принимающих необходимые им для лечения потенциально тератогенные препараты, наиболее приемлемыми могут быть высокоэффективные методы контрацепции, которые являются долгосрочными (например внутриматочные устройства, имплантанты).

– Каковы особенности назначения КОК при фиброаденоме молочной железы?

Имеющиеся доказательства не дают оснований предположить, что прием КОК может влиять на повышенный риск рака молочной железы у женщин с отягощенной наследственностью или наличием генов BRCA1 и BRCA2.

Согласно результатам исследования Oxford-Family Planning Association, применение низкодозированных КОК (< 50 мкг эстрогена) способствует снижению риска госпитализации по поводу фиброаденомы и фиброзно-кистозной болезни молочных желез!

На фоне применения КОК частота фиброзно-кистозной мастопатии снижается на 50-75%. В случае развития рака молочной железы на фоне приема оральных контрацептивов заболевание имеет такие характеристики (Тихомиров А.Л., 2016):

- локализованный характер;
- более доброкачественное течение;
- хороший прогноз в отношении лечения.

У пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез применение комбинированных гормональных средств, содержащих половые

стероиды, на современном этапе нельзя считать противопоказанным. Скорее следует ожидать защитного эффекта (Радзинский В.Е., 2014).

– Насколько критично курение при применении КОК? Является ли курение абсолютным противопоказанием к их назначению и какова тактика наблюдения за курящей женщиной, принимающей КОК?

У курящих женщин, принимающих КОК, риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно инфаркта миокарда, выше по сравнению с некурящими. В исследованиях также продемонстрировано, что риск инфаркта миокарда повышается соответственно количеству сигарет, выкуриваемых за день.

Рекомендации:

- уменьшение количества выкуренных сигарет < 15 штук в сутки для женщин моложе 35 лет;
- наблюдение у кардиолога;
- отказ от курения для женщин старше 35 лет.

– Обострение варикоза (например геморрой) на фоне приема КОК. Нужно ли отменять препарат?

Флеботатический эффект КОК проявляется в виде:

- расширения просвета вен;
- увеличения вязкости крови;
- повышения отечности ткани.

С целью профилактики применяются флеботоники, препараты, улучшающие реологию крови, нестероидные противовоспалительные средства.

– Возможна ли прибавка веса у пациентки при приеме КОК или таковая связана с другими факторами?

Увеличение массы тела может быть следствием задержки жидкости в организме, которая связана с активирующим действием этинилэстрадиола на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Как следствие, возникают отеки, головная боль, нагрубание молочных желез.

– Как корректировать возникновение отеков на фоне приема КОК?

Рекомендовано применение низкодозированного КОК с прогестагеном, обладающим антиминералокортикоидным эффектом (дроспиренон).

– Фолликулярные кисты в подростковом возрасте. Какова тактика ведения таких пациенток?

Причины образования фолликулярных кист у подростков:

- наличие гормональных сбоев, связанных с половым созреванием;
- увеличенная масса тела и ожирение;
- стресс;
- вредные привычки;
- воспалительный процесс;
- дисфункция щитовидной железы;
- тяжелые нагрузки.

Важно отметить, что главная причина формирования фолликулярных кист яичников, а также персистенции фолликулов кроется в наличии хронического воспалительного процесса. Применение комбинированной гормональной



контрацепции «выключает» циклическую работу яичника, поэтому кисты при приеме КОК не формируются. Поэтому лечебная тактика при персистенции овариальных фолликулов – КОК + противовоспалительная терапия!

– **Через какой период времени после выскабливания можно применять КОК?**

КОК следует назначить сразу после кюретажа слизистой матки. Такое применение данных препаратов оправдано как профилактика эндометриоза.

– **Можно ли при аутоиммунных заболеваниях использовать КОК и какие?**

Анализ литературы свидетельствует об отсутствии исследований о влиянии КОК на течение аутоиммунных заболеваний. Гормональная контрацепция, обладая иммуносупрессивным действием, не оказывает отрицательного влияния на уровень антител к щитовидной железе (Bulow Pedersen I., 2006). Применение КОК способствует облегчению боли и улучшению качества жизни пациенток с ревматоидным артритом.

– **Преимущества назначения КОК при воспалительных заболеваниях органов малого таза**

Снижение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза на 50-70% после 1 года приема оральных контрацептивов происходит за счет:

- уменьшения количества теряемой менструальной крови, идеального субстрата для размножения болезнетворных микроорганизмов;
- меньшей дилатации цервикального канала при менструации вследствие указанного уменьшения кровопотери;
- снижения интенсивности маточных сокращений и перистальтической активности маточных труб;
- воздействия на консистенцию цервикальной слизи, делая ее труднопроходимой для патогенных возбудителей.

– **Пациентки часто жалуются на снижение либидо на фоне приема КОК. Так ли это?**

С чем связаны сложности с достижением оргазма на фоне КОК, отменять ли их?

Возможные причины возникновения проблемы с оргазмом:

- прием КОК с гестагенным компонентом, имеющим антиандрогенный эффект;
- развитие других побочных эффектов приема КОК, сопровождающихся соматическим дискомфортом.

Возможный путь устранения – замена КОК (применение контрацептивов с гестагеном без антиандрогенного действия: левоноргестрела, дезогестрела, гестодена).

Несколько следующих вопросов были связаны с применением КОК пациентками с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ).

– **Какие методы предохранения рекомендовать пациентке с СПКЯ?**

Пациентка 24 лет, без репродуктивных планов, с СПКЯ. Принимает КОК более двух лет, объем яичников не уменьшается. Какова тактика?

У молодых женщин с СПКЯ, не имеющих репродуктивных планов, первой линией лечения считаются КОК. В течение какого времени должен уменьшиться объем яичников и эффект какого прогестина наступает быстрее по вашим наблюдениям?

У женщины маленькая грудь, проблемы с кожей, высокие показатели кортизола. Какую контрацепцию назначить?

В этих случаях показан дроспиренон. Он является производным спиронолактона, обладает антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью, взаимодействует с рецепторами альдостерона.

Дроспиренон представлен в препаратах Миланда (комбинация с 30 мкг этинилэстрадиола), Дифенда (комбинация с 20 мкг этинилэстрадиола), джас (комбинация с 20 мкг этинилэстрадиола в 24 таблетках).

Одним из показаний к применению дроспиренона также является ПМС.

– **Какой КОК предпочтительнее назначить при гиперандрогении?**

Пациентке был назначен КОК, содержащий ципротерона ацетат в течение трех циклов с целью лечения. Какой КОК можно рекомендовать на постоянной основе приема для поддержания косметического эффекта?

Диеногест – производное нортестостерона с антиандрогенной активностью, которая составляет приблизительно 40% активности ципротерона ацетата. При применении диеногеста с целью контрацепции (в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола) индекс Перля составляет 0,2, то есть контрацептивный эффект очень надежный. Диеногест также может использоваться в сочетании с эстрадиола валератом для менопаузальной гормональной терапии у пациенток с гиперандрогениями в анамнезе. Простыми словами, на втором месте после ципротерона ацетата по силе антиандрогенного действия находится диеногест.

– **У пациентки стеатогепатоз, уровень триглицеридов повышен. Можно ли назначать КОК и какой?**

Рекомендации: предпочтение следует отдавать КОК с дроспиреноном (не требует дезактивации в печени, не влияет на уровень секс-стероидсвязывающего глобулина).

В публикации (2010) в одном из самых авторитетных медицинских изданий мира British Medical Journal обобщен 39-летний опыт сравнительного наблюдения за большой выборкой британских женщин, применявших или никогда

* Stassi AF, Baravalle ME, Belotti EM, Amweg AN, Angeli E, Velázquez MML, Rey F, Salvetti NR, Ortega HH. Altered expression of IL-1 β , IL-1RI, IL-1RII, IL-1RA and IL-4 could contribute to anovulation and follicular persistence in cattle. Theriogenology. 2018 Jan 3;110:61-73



не применявших таблетированную контрацепцию. Всего в когорту вошло 46 112 пациенток; в группе не применявших пероральные средства общее число пациенто-лет наблюдения составило 378 006, в группе применявших – 819 175.

Польза таблетированной гормональной контрацепции в целом была четко суммирована действительно революционным выводом: «По сравнению с женщинами, никогда не применявшими пероральную контрацепцию, те, кто использует гормональные противозачаточные средства, имеют достоверно более низкий риск смерти от всех причин (отношение рисков 0,88; 95% доверительный интервал: 0,82-0,93)».

Гормональна контрацепція в практиці гінеколога. Запитання та відповіді

Н.Ю. Педаченко, Н.Ф. Захаренко

Відомо, що проблема контрацепції – одна з найактуальніших в гінекології. У статті представлено різні аспекти застосування гормональних

контрацептивних препаратів. З урахуванням даних літератури і власного досвіду авторами дані практичні рекомендації щодо вибору тактики ведення пацієнток, дозування комбінованих оральних контрацептивів в конкретних клінічних ситуаціях.

Ключові слова: контрацепція, гормональні препарати, комбіновані оральні контрацептиви.

Hormonal contraception in the practice of a gynecologist. Questions and answers

N. Yu. Pedachenko, N. F. Zakharenko

It is known that the problem of contraception is one of the most priority in gynecology. Various aspects of the use of hormonal contraceptive drugs are presented in the article. Taking into account the literature evidences and own experience, the authors give practical recommendations on choosing tactics of management of patients, dosing of combined oral contraceptives in specific clinical situations.

Keywords: contraception, hormonal preparations, combined oral contraceptives.

①

ЗАПИСНА КНИЖКА



Міністерство охорони здоров'я України
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Департамент охорони здоров'я Дніпропетровської ОДА
Українська асоціація репродуктивної медицини



Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі міжнародного симпозіуму «Теорія та практика репродукції людини», що відбудеться **27-29 травня 2018 р.** у м. Дніпрі за адресою: пл. Шевченка, 1.

Реєстрація здійснюється:

- попередньо на сайті Української асоціації репродуктивної медицини (УАРМ) www.uarm.org.ua;
- за місцем проживання при поселенні;
- за місцем проведення пресимпозіумів (шкіл) 27.05.2018 р.;
- за місцем проведення засідань 27-28.08.2018 р.

Контакти УАРМ:

тел./факс: +380 (372) 58-55-11;
моб.: +38 095-85-38-135.

З питань реєстрації, проживання в готелі, іншої додаткової інформації – компанія «Кологістикс»: тел./факс: +38 044-377-57-79;
моб.: +38 066-935-12-13, +38 066-707-10-47.
Для членів УАРМ: uarm2018@colo-gistics.com.

Оргкомітет