

Актуальные вопросы использования комбинированных оральных контрацептивов

С.О.Дубровина[✉]

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

В статье изложены актуальные вопросы применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК): при ожирении, предменструальном синдроме; рассматриваются риск тромбозов при применении КОК и экономическое обоснование скрининга тромбофилии перед назначением КОК, а также «быстрый старт» приема КОК после экстренной контрацепции.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, ожирение, тромбозы, предменструальный синдром, экстренная контрацепция.

[✉]s.dubrovina@gmail.com

Для цитирования: Дубровина С.О. Актуальные вопросы использования комбинированных оральных контрацептивов. Гинекология. 2018; 20 (2): 60–63. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.60-63

Topical issues in combined oral contraceptives usage

S.O.Dubrovina[✉]

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29

The article presents topical issues of combined oral contraceptive (COC) use: among women with obesity, the effectiveness of COC in the management of premenstrual syndrome, the risk of thrombosis among women using of COCs and the economic justification for screening thrombophilia before the appointment of combined oral contraceptives, and the "quick start" of COCs after emergency contraception.

Key words: combined oral contraceptives, obesity, thromboses, premenstrual syndrome, emergency contraception.

[✉]s.dubrovina@gmail.com

For citation: Dubrovina S.O. Topical issues in combined oral contraceptives usage. Gynecology. 2018; 20 (2): 60–63. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.60-63

Безопасность гормональной контрацепции у женщин с ожирением

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в целом безопасны для женщин с ожирением или избыточной массой тела. Однако хорошо известно, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск метаболических, сердечно-сосудистых и репродуктивных расстройств. Более того, ожирение связано с увеличением гестационной заболеваемости. Правильная и безопасная контрацепция у женщин с ожирением чрезвычайно важна для уменьшения непланируемой беременности. Она позволяет предпринять до зачатия меры, направленные на снижение гестационных рисков. Существующие данные не подтверждают, что женщины с ожирением менее совместимы с данной терапией или подвергаются большему риску при использовании КОК. КОК, как правило, безопасны для страдающих избыточной массой тела или ожирением женщин при отсутствии других условий, повышающих риск тромбоэмболии. Однако сосуществование известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как старший возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, увеличивают риск тромбоэмболии в достаточной степени, чтобы не рекомендовать использование КОК. Наилучшим является индивидуальный подход к женщинам с ожирением в плане назначения методов контрацепции с учетом всех pros & cons [1].

КОК и прибавка массы тела

В отношении прибавки массы тела достаточно давние плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали отсутствие специфических побочных эффектов на фоне приема контрацептивов [2, 3]. Кохрановское ревю по поводу прибавки массы тела на фоне применения КОК включило анализ 49 исследований. Результаты показали, что большинство разных комбинаций эстрогенов и гестагенов не приводят к увеличению массы тела [4]. Тем не менее у некоторых женщин возможна гормональнозависимая прибавка массы тела на фоне приема активных таблеток, нивелировать которую можно назначением КОК с прогестагенами, обладающими антиминералокортикоидными свойствами. Дроспиренон, который входит, например, в состав препаратов Модэль Тренд и Модэль Про, предупреждает увеличение массы тела и периферические

отеки, связанные с вызываемой эстрогенами гормонозависимой задержкой жидкости, что обеспечивает хорошую переносимость препаратов [30, 31].

КОК и риск тромбозов

Экзогенные эстрогены могут повышать коагуляционные свойства крови и стимулировать вазоконстрикционное звено ренин-ангиотензивной системы [5], увеличивая риск тромбозов в 2–4 раза у женщин, использующих КОК [6]. В то время как абсолютный риск тромбоза глубоких вен или легочного тромбоза низкий у здоровых женщин в репродуктивном возрасте (3,84 на 10 тыс.) [6], ассоциация двух факторов риска (избыточная масса тела или ожирение + использование КОК) может вызывать беспокойство [1, 7]. Однако несмотря на повышение риска тромбозов у женщин, использующих КОК, данное осложнение крайне редкое явление [6]. Поэтому, в общем, КОК безопасны для достаточно здоровых женщин с ожирением. Только сочетание избыточной массы тела или ожирения с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, увеличивает риск тромбоэмболии в достаточной степени, чтобы не рекомендовать использование КОК [8]. Эффект КОК на риск тромбозов зависит как от используемого гестагена, так и дозы этинилэстрадиола. КОК, содержащие III поколение прогестинов, ассоциированы с большим тромбогенным риском по сравнению с предыдущими генерациями, однако эти различия зачастую являются статистически недостоверными [9, 10, 26].

Беспокойство по поводу неэффективности КОК

Существует общая обеспокоенность, что КОК могут быть менее эффективны у женщин с ожирением в связи с неадекватной супрессией гипоталамо-гипофизарной-яичниковой оси. Некоторые механизмы снижения эффективности предполагают «разведение» гормонов в большем объеме крови и жировой массе, ускорение метаболизма лекарств из-за повышенной активности ферментов печени и повышенное поглощение лекарств в жировой массе [11, 12]. Фармакокинетические исследования показали, что требуется до 5 дней для достижения прогестинном терапевтического уровня в сыворотке у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами, не страдающими ожирением

[12], что, в конечном счете, приводит к снижению биодоступности лекарственного средства. Таким образом, основная уязвимость этих женщин приходится на первые дни после периода отсутствия таблеток. Однако неизвестно, может ли непрерывный режим обойти этот недостаток и достичь постоянных терапевтических уровней противозачаточных гормонов у женщин с ожирением [1]. Тем не менее исследования эффективности контрацепции у женщин с ожирением обнадеживают. В рамках проекта по выбору контрацептивов в течение 3 лет были обследованы 9256 женщин, при этом не было выявлено каких-либо различий в неэффективности контрацепции у женщин, использующих КОК или другие средства, среди разных весовых категорий [13, 14].

Учитывая разницу в практической (9) и теоретической (0,3) эффективности КОК, следует остановиться на нарушениях режима приема КОК. 40% женщин сообщали о пропуске приема таблеток во время 1-й недели после безгормонального перерыва. Многие женщины не знают, как себя вести в случае пропуска таблеток. Они продолжают вести половую жизнь, не используя дополнительные методы контрацепции, не обращаются к врачу, не делают тест на беременность. Пролонгированный режим может улучшить приверженность приему женщин, которые забывают снова начать прием таблеток после безгормонального интервала. Повышается процент «забывчивых» женщин, которые, переключившись со стандартного режима на пролонгированный, становятся более дисциплинированными [27, 28]. Примером одобренного для приема в пролонгированном режиме контрацептива может служить Модэлль Либера. КОК содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и еще 7 таблеток с 120 мкг этинилэстрадиола вместо обычного безгормонального интервала. В последние 7 дней длительного приема препарата (в дни 85–91) на фоне применения 10 мкг этинилэстрадиола вместо плацебо происходят усиление подавления фолликулярного аппарата яичников и снижение риска пропуска овуляции. Дополнительно при применении препарата количество менструальноподобных кровотечений уменьшается всего до 4 в год [29].

Риск тромбозов, ассоциированный с использованием эстрогенсодержащих контрацептивов

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), абсолютные различия между КОК с разными прогестинами в отношении тромбозов минимальны, поэтому рекомендации не должны базироваться на типе прогестинов [8].

Общий анализ 2 исследований, проведенных в США, показал, что исполь-

зование контрацептивов, содержащих менее 50 мкг этинилэстрадиола, не связано с повышенным риском развития инсульта у женщин с мигренями [15].

Экономическая оценка скрининга тромбофилии до назначения КОК

ВОЗ классифицирует комбинированную гормональную контрацепцию как «неприемлемый риск для здоровья» для женщин с тромбогенными мутациями, но не рекомендует универсальный скрининг тромбофилии перед назначением КОК, учитывая низкую распространенность тромбофилии и высокие затраты на скрининг [17].

Влияние КОК на ткани глаз

Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в глазу отвечает за их окулярные эффекты. Частота возникновения окулярных осложнений оценивается как 1 на 230 тыс., включая

симптомы сухости глаз, отек роговицы, нейроофтальмологические или сосудистые осложнения сетчатки. Серьезные нейроофтальмологические осложнения включают в себя черепно-мозговой паралич, гемианопсию, папиллярный отек и ретробульбарный неврит. Оклюзия центральной ретиальной артерии или вен, внутриглазные кровоизлияния, аневризмы, макулярный или папиллярный отек и острая ишемическая оптическая невропатия представляют собой сосудистые осложнения оральных контрацептивов. С другой стороны, эстрогены улучшают симптомы кератоконъюнктивита и проявляют защитный эффект против глаукомы, катаракты и деградации коллагена роговицы. Более того, антиоксидантное и нейропротекторное действие эстрогенов указывает на потенциальные положительные эффекты при нейродегенеративных заболеваниях глаз,

включая связанную с возрастом макулярную дегенерацию и диабетическую ретинопатию. Однако врачи должны принимать во внимание системную и офтальмологическую историю пациентов, прежде чем выбирать какой-либо метод контрацепции [18].

Купирование предменструального синдрома

Рандомизированное исследование показало, что женщины с предменструальным синдромом (ПМС) имеют ненормальный ответ на нормальную концентрацию стероидных гормонов. Текущие исследования направлены на изучение роли нейротрансмиттеров, которые могут изменять настроение и поведение [19]. Несмотря на то что этиология ПМС непонятна, существует гипотеза, что он есть результат альтерации между гормонами и нейротрансмиттерами, включая серотонин и эндорфины, а также индивидуальной предрасположенности [20]. Ановуляция ликвидирует симптомы ПМС. КОК способствуют хорошему контролю цикла и снижению выраженности ПМС благодаря минимизации колебаний уровней гормонов и небольшому терапевтическому перерыву для реализации менструальноподобного кровотечения [19]. Препараты с 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (например, Модэль Тренд) показаны для контрацепции и лечения тяжелой формы ПМС. Показана клиническая эффективность препарата Модэль Тренд в облегчении симптомов тяжелой формы ПМС, таких как выраженные психоэмоциональные нарушения, нагрубание молочных желез, головная боль, боль в мышцах и суставах, увеличение массы тела и другие симптомы, ассоциированные с менструальным циклом [30].

«Контроль менструального цикла»

Под хорошим контролем менструального цикла подразумеваются низкая частота нерегулярных прорывных кровотечений и кровозамазания, наступление менструальноподобного кровотечения отмены во время безгормонального интервала. Принято считать, что КОК с 30 мкг этинилэстрадиола контролируют цикл несколько лучше, однако согласно рекомендациям комитета Великобритании по безопасности медикаментов женщинам, получающим оральные контрацептивы, необходимо назначать препарат с наименьшим достаточным количеством как эстрогена, так и прогестерона [32]. И это нашло отражение в практике назначений КОК, большее количество которых содержит именно 20 мкг этинилэстрадиола.

Первый микродозированный КОК в Европе с 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела задал новый стандарт дозирования эстрогенного компонента и уже 30 лет остается одним из наиболее востребованных [33, 34]. Во время его появления основное беспокойство было связано с контролем менструального цикла из-за низкой дозы эстрогенного компонента. В исследованиях было показано, что у большинства женщин при его приеме отмечался нормальный характер менструальных кровотечений [35]. Препараты с 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела широко применяются в настоящее время (например, Модэль Овуле).

«Быстрый старт» гормональной контрацепции после экстренной контрацепции

Кохрановский обзор показал, что незащищенный половой акт в том же цикле приема экстренной контрацепции (ЭК) увеличивает показатели беременности в 2–3 раза по сравнению с женщинами, у которых не было секса после использования ЭК [21]. Это обосновывает важность иницирования регулярной контрацепции сразу после ЭК, а не ожидания следующего менструального цикла – практика, известная как «быстрый старт» [22]. Существуют два мнения относительно «быстрого старта». Первое постулирует, что «быстрый старт» гормональной контрацепции после ЭК может снизить эффективность препарата для ЭК, поскольку улипристала ацетат, модулятор рецептора прогестерона, может противодействовать гормональной конт-

рацепции, потенциально вызывая побочные эффекты [23]. Другие исследователи полагают, что «быстрый старт» гормональной контрацепции после улипристала ацетата не уменьшает эффективность гормональной контрацепции, но повышает риск побочных эффектов и не приводит к ациклическим кровотечениям. Однако прием КОК сразу после ЭК уменьшает способность ЭК отсрочить овуляцию [24, 25].

Факультет сексуального и репродуктивного здоровья (FSRH) в настоящее время рекомендует женщинам ждать не менее 5 дней после использования улипристала ацетата до начала гормональной контрацепции [22]. Дополнительные меры предосторожности в отношении контрацепции (т.е. воздержание) требуются до тех пор, пока не будет установлена эффективность гормональной контрацепции. Эта рекомендация основана на мнении V.Brache и соавт. (2015 г.), которые показали, что частота овуляции в течение 5 дней после применения улипристала ацетата была выше среди женщин, которые начали прием КОК, по сравнению с женщинами, использующими плацебо [24].

Литература/References

1. Rocha ALL, Campos RR, Miranda MMS et al. Safety of hormonal contraception for obese women. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 (12): 1387–93.
2. Coney P, Wasbenik K, Langley RG et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001; 63: 297–302.
3. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception* 1999; 60: 81–5.
4. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD003987.
5. Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Heitbecker R. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 204–13.
6. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012; 344: e2990. DOI: 10.1136/bmj.e2990
7. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007; 139 (2): 289–96.
8. World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2015.
9. Lidegaard Ø, Lkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890. DOI: 10.1136/bmj.b2890
10. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010813.
11. Murtby AS. Obesity and contraception: emerging issues. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 156–63.
12. Edelman AB, Carlson NE, Cherala G et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity. *Contraception* 2009; 80: 119–27.
13. McNicholas C, Madden T, Secura G, Peipert JF. The contraceptive CHOICE project round up: what we did and what we learned. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57: 635–43.
14. McNicholas C, Zhao Q, Secura G et al. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (3): 585–92.
15. Sheikh H, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: a systematic review headache. *Headache* 2018; 58 (1): 5–21.
16. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (2): 380–9.
17. Vernon E, Hiedemann B, Bowie B. Economic Evaluations of Thrombophilia Screening Prior to Prescribing Combined Oral Contraceptives: A Systematic and Critical. *Appl Health Econ Health Policy* 2017; 15 (5): 583–95.

18. Moschos M, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. *Int J Ophthalmol* 2017; 10 (10): 1604–10.
19. Wichianpitaya J, Taneepanichskul S. A comparative efficacy of low-dose combined oral contraceptives containing desogestrel and drospirenone in premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 487143.
20. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 2006; 74 (2): 100–3.
21. Cheng L, Cbe Y, G Imezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001324.
22. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH). *Quick Starting Contraception*, 2010. <http://www.fsrh.org/documents/ceguidance-quickstartingcontraception/> (accessed 14 Mar 2017)
23. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception – mechanisms of action. *Contraception* 2013; 87: 300–8.
24. Brache V, Cochon L, Duijkers IJ et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. *Hum Reprod* 2015; 30: 2785–93.
25. Cameron ST, Berger C, Michie L et al. The effects on ovarian activity of ulipristal acetate when 'quickstarting' a combined oral contraceptive pill: a prospective, randomized, double-blind parallel-arm, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2015; 30 (7): 1566–72.
26. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018. DOI: 10.1002/ijgo.12455 [Epub ahead of print]
27. Aubeny E et al. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9: 267–77.
28. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011; 83 (5): 397–404. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.01.021. Epub 2011 Mar 12.
29. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Модэль Либер. / *Instruktsiia po primeneniuu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Modell' Libera.* [in Russian]
30. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Модэль Тренд. / *Instruktsiia po primeneniuu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Modell' Trend.* [in Russian]
31. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Модэль Про. / *Instruktsiia po primeneniuu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Modell' Pro.* [in Russian]
32. Von Eickstedt K-W. Sex hormones and related compounds including hormonal contraceptives. Chapter 42 in: MNG Dukes, L Beeley, (eds). *Side Effects of Drugs Annual 14*, Amsterdam: Elsevier, 1990; p. 349.
33. Denmark. Ministry of Health. Approval of a new oral contraceptive, 1988. *Ann Rev Popul Law* 1988; 15: 16.
34. Fotherby K. Clinical experience and pharmacological effects of an oral contraceptive containing 20 g oestrogen. *Contraception* 1992; 46 (5): 477–88.
35. Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 g ethinylestradiol and either 150 g desogestrel or 75 g gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3 (4): 179–89.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИИАП ФГБОУ ВО РосИГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com