

Прогестеронсодержащие контрацептивы: место в практической гинекологии (в помощь практикующему врачу)

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова[✉], С.А.Залеская
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»
Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[✉]katyanikitina@mail.ru

Прогестеронсодержащие контрацептивы не оказывают существенного влияния на обменные процессы и могут назначаться пациенткам с системными (сахарный диабет, ожирение) и другими заболеваниями. Дезогестрел входит в состав пероральных препаратов в дозе 75 мкг. Основным механизмом его контрацептивного действия является подавление овуляции (в 97% случаев). Частота наступления беременности составляет 0,17 на 100 женщин-лет. Прогестеронсодержащие контрацептивы не должны рассцениваться как препараты 2-го выбора при решении вопроса о планировании семьи. По рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний и Всемирной организации здравоохранения дезогестрел является приемлемым вариантом контрацепции для женщин с соматическими заболеваниями, определенной опухолевой патологией и тромботическими состояниями в анамнезе.

Ключевые слова: оральная контрацепция, прогестерон, дезогестрел, прогестиновые оральные контрацептивы, лактация.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Прогестеронсодержащие контрацептивы: место в практической гинекологии (в помощь практикующему врачу). Гинекология. 2018; 20 (3): 48–51. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.48-51

Review

Progesterone contraceptives: a place in practical gynecology (to practitioner aid)

Y.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova[✉], S.A.Zalenskaya
N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1
[✉]katyanikitina@mail.ru

Abstract

Progesterone-containing contraceptives do not have a significant impact on metabolic processes and can be prescribed to patients with systemic (diabetes mellitus, obesity) and other diseases. Desogestrel is a part of oral preparations in a dose of 75 mcg. The main mechanism of its contraceptive action is suppression of ovulation (in 97% of cases). The frequency of pregnancy is 0.17 for 100 women-years. Progesterone-containing contraceptives should not be considered, as preparations of the second choice when deciding on the issue of family planning. According to the recommendations of the Center for Disease Control and Prevention organization of health, desogestrel is an acceptable contraceptive option for women with somatic diseases, defined tumor pathology and thrombotic states in the anamnesis.

Key words: oral contraception, progesterone, desogestrel, progestin oral contraceptives, lactation.

For citation: Dobrokhotova Y.E., Borovkova E.I., Zalenskaya S.A. Progesterone contraceptives: a place in practical gynecology (to practitioner aid). Gynecology. 2018; 20 (3): 48–51. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.48-51

Вопросы планирования семьи и контрацепции были и остаются чрезвычайно актуальными. Это связано с изменением социально-экономической роли женщины в обществе, необходимостью долгосрочного планирования жизни, а также потребностью в максимально долгом сохранении репродуктивных возможностей. В настоящее время в науке и практике произошло смещение приоритетов в сторону повышения не только эффективности, но и безопасности лекарственных средств [1].

Впервые вопросы целесообразности применения гормональных контрацептивов были затронуты Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1994 г. в Атланте, США, и опубликованы в бюллетене под названием «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции» [1]. В 2009 г. и 2015 г. они были пересмотрены и дополнены на основании доказательной медицины. Согласно рекомендациям ВОЗ возможность применения гормональных контрацептивов градируется на 4 класса: класс 1 – ограниченный для применения препаратов нет, 2 – преимущества от использования превышают потенциальные риски, 3 – риски превышают потенциальную пользу препарата и 4 – применение контрацептивов сопряжено с неприемлемым риском для здоровья [2].

В табл. 1 приведены критерии безопасности применения прогестиновых оральных контрацептивов (ПОК), суммированные на основании рекомендаций ВОЗ и Центра по контролю за заболеваемостью (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) США [2].

Прогестеронсодержащие контрацептивы являются препаратами выбора для пациенток, которым противопока-

зано применение эстрогенов. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены таблетированные средства (дезогестрел), импланты (этоногестрел), внутриматочные спирали (левоноргестрел) и инъекционные гестагены (депо медроксипрогестерона ацетат) [2, 3].

Дезогестрел входит в состав пероральных препаратов в дозе 75 мкг (Лактинет®-Рихтер) [3]. Основным механизмом его контрацептивного действия является подавление овуляции, а суммарная эффективность выше, чем у комбинированных контрацептивов [3].

Противозачаточные таблетки, содержащие прогестины, способствуют увеличению вязкости цервикальной слизи, угнетают овуляцию и вызывают атрофию эндометрия [4]. Овуляция подавляется в 50–60% циклов на фоне левоноргестрела и этоногестрела и в 97% случаев – на фоне дезогестрела. Преимущественно контрацептивный эффект достигается за счет изменений свойств цервикальной слизи, которые происходят в течение нескольких часов после применения препарата и сохраняются в течение 20 ч [5–7]. Именно потому принципиально важным является соблюдение регулярности в приеме ПОК.

Эффективность контрацепции на фоне приема ПОК (Лактинет®-Рихтер) очень высока, частота наступления беременности у пациенток в возрастной группе от 25 до 29 лет составляет 3,1 случая на 100 женщин-лет, 1,0 случая в возрастной группе 35–39 лет и снижается до 0,3 случая у женщин старше 40 лет. На фоне применения дезогестрела частота наступления беременности значительно ниже, что связано с более выраженным подавлением овуляции (0,17 на 100 женщин-лет) [8].

Прогестеронсодержащие контрацептивы не должны расцениваться как препараты 2-го выбора при решении вопроса о планировании семьи. **Показанием** к их назначению являются [5, 8, 9]:

- желание пациентки;
- период лактации;
- противопоказания к применению эстрогенсодержащих контрацептивов (мигрени с аурой, венозные тромботические осложнения, серповидно-клеточная анемия, цирроз печени, легочная гипертензия, курение);
- возраст пациентки старше 35 лет в сочетании с курением более 15 сигарет в сутки;
- ожирение, сахарный диабет.

Прогестеронсодержащие контрацептивы обладают значимой безопасностью за счет отсутствия в их составе этинилэстрадиола. Они не оказывают существенного влияния на обменные процессы и могут назначаться пациенткам с системными и онкологическими заболеваниями [5, 10].

Препараты не вызывают увеличения массы тела [11] и не повышают частоту развития головных болей [12]. Дезогестрел практически не влияет на показатели свертывающей системы крови [13], артериальное давление [14] и липидный спектр [15, 16]. Результаты крупных эпидемиологических исследований и систематических обзоров не выявили статистического повышения риска инсульта, инфаркта миокарда или венозной тромбоэмболии на фоне применения контрацептивов с дезогестрелом [17–22].

Минимально влияние дезогестрела и на показатели углеводного обмена, что делает его препаратом выбора для пациенток с ожирением и сахарным диабетом [15, 16, 23–25]. По результатам только одного исследования было выявлено, что у лактирующих латиноамериканских женщин с перенесенным гестационным диабетом применение ПОК ассоциировалось с большей частотой развития сахарного диабета 2-го типа (скорректированный относительный риск 2,87, 95% доверительный интервал 1,57–5,27) [26]. В связи с этим рекомендовано проводить тщательный гликемический контроль у женщин данной группы.

Противопоказанием для назначения прогестеронсодержащих контрацептивов являются [23]:

- Наличие в настоящее время венозной тромбоэмболии.
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функции печени).
- Печеночная недостаточность в настоящее время или в анамнезе.
- Установленные или предполагаемые злокачественные гормонозависимые опухоли (рак молочной железы).
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Установленная или предполагаемая беременность.

- Повышенная чувствительность к дезогестрелу или какому-либо другому компоненту препарата.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет – в связи с отсутствием сведений, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата.
- Непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Начинать прием таблетированных препаратов необходимо в 1-й день менструации (допустимо с 1 по 5-й дни). В связи с многофакторностью действия и быстротой наступления контрацептивного эффекта применение дополнительных (резервных) контрацептивов не требуется [10]. Из-за короткой продолжительности действия и периода полувыведения важно, чтобы таблетки принимались ежедневно в одно и то же время [23]. В случае если прием препарата начат

после 5-го дня менструального кровотечения, применение резервной контрацепции (презерватив) необходимо в течение 2 дней. Также в случае пропуска и отсрочки в приеме очередной таблетки необходимо как можно скорее выпить пропущенный препарат и в течение 2 дней дополнительно предохраняться презервативом [23, 24].

Рвота или тяжелая диарея в течение 3 ч после приема прогестеронсодержащих контрацептивов могут снизить их эффективность, в связи с чем рекомендовано применение резервной контрацепции 2 дня [10].

На фоне ПОК не требуется проведение динамического наблюдения [10]. Пациентка должна быть осведомлена о наиболее частых побочных эффектах данного способа контрацепции и обращаться к врачу в случае их возникновения. К ним относятся ациклические маточные кровотечения,

Таблица 1. Критерии приемлемости применения прогестеронсодержащих контрацептивов	
Состояние пациентки	Класс
Возраст: • От менархе до 18 лет • 18–45 лет • После 45 лет	1 1 1
Анемия: • Талассемия • Серповидно-клеточная анемия • Железодефицитная анемия	1 1 1
Доброкачественные опухоли и ретенционные кисты яичников	1
Заболевания молочной железы: • Неуточненные • Мастопатия, фиброаденома • Семейный риск рака молочной железы • Рак молочной железы: – в настоящее время – в анамнезе	2 1 1 4 3
Кормление грудью: • <21 дня после родов • 21–30 дней после родов • 30–42 дня после родов • >42 дней после родов	2 2 1 1
Рак шейки матки	1
Эктопия и дисплазия шейки матки	1
Цирроз печени: • Компенсированный • Декомпенсированный	1 3
Тромботические осложнения: • Венозные тромбозы и эмболия в анамнезе • Острый тромбоз	2 2
Депрессивные расстройства	1
Сахарный диабет: • Гестационный сахарный диабет • Сахарный диабет без инсулинотерапии • Сахарный диабет с инсулинотерапией • Нефропатия/ретинопатия	1 2 2 2
Дисменорея	1
Рак эндометрия	1
Эндометриоз	1
Эпилепсия	1
Болезни желчного пузыря	2
Трофобластическая болезнь	1
Головные боли, мигрени	1
Артериальная гипертензия	1
ВИЧ-инфекция	1
Наследственные тромбофилии	2
Ишемическая болезнь сердца	2–3
Ожирение	1
Рак яичников	1
Воспалительные заболевания органов малого таза	1
Послеабортная контрацепция	1
Ревматоидный артрит	1
Перенесенная трансплантация органов	1
Системная красная волчанка	3
Заболевания щитовидной железы	1
Вирусный гепатит	1

олигоменорея, ретенционные кисты яичников, нагрубание молочных желез и акне [5, 11, 12]. В табл. 2 представлены частотные характеристики выявления данных эффектов.

Ациклические кровотечения и длительное кровомазание являются наиболее распространенными нежелательными эффектами на фоне применения ПОК, но частота их развития наименьшая при использовании дезогестрела [13]. На фоне дезогестрела в 50% случаев сохраняется регулярный характер менструальноподобных кровотечений, в 25–30% формируется стойкая аменорея [13]. На российском рынке дезогестрел в дозе 75 мкг представлен в составе препарата Лактинет®-Рихтер. В сравнительном исследовании эффективности общий индекс Перля при приеме препарата Лактинет®-Рихтер составил 0,4. Лактинет®-Рихтер приводит к снижению концентрации эстрадиола в плазме крови до значений, характерных для ранней фолликулярной фазы, и не оказывает влияния на минеральный, углеводный, липидный обмен и показатели гемостаза [23].

При применении препарата Лактинет®-Рихтер в течение 56 дней частота овуляции не превышает 1%, после прекращения приема овуляция восстанавливается через 7–30 дней (в среднем 17 дней). Препарат не способствует выведению из организма витаминов и минералов, в связи с чем дополнительное их применение не показано.

После приема внутрь дезогестрел быстро всасывается и превращается в биологически активный метаболит этоноргестрел, абсолютная биодоступность которого достигает 70%. Средний период полувыведения этоноргестрела около 30 ч, как при однократном, так и при многократном приеме. У кормящих матерей этоноргестрел выделяется с грудным молоком в соотношении молоко/плазма крови 0,37–0,55. Таким образом, при среднем потреблении грудного молока в количестве 150 мг/кг в сутки новорожденный может получать 0,01–0,05 мкг этоноргестрела на 1 кг массы тела в сутки. Лактинет®-Рихтер не влияет на качество (концентрации белков, лактозы или жиров) и количество грудного молока [25].

Заключение

- Прогестеронсодержащие контрацептивы являются препаратами выбора для женщин, назначение которым эстрогенсодержащих средств противопоказано или может вызвать ухудшение состояния здоровья. Доза дезогестрела в них значительно ниже доз в любой комбинации оральных контрацептивов. Таблетки находятся в блистерах из 28 активных таблеток, которые принимаются непрерывно.
- Контрацептивный эффект ПОК достигается прежде всего за счет изменения качества цервикальной слизи и атрофии эндометрия, также в некоторой степени оказывается влияние и на овуляцию. Из всех препаратов только дезогестрел подавляет овуляцию в 97% случаев, что и определяет его высокую эффективность и крайне низкие показатели индекса Перля.
- Прогестеронсодержащие препараты подвергаются быстрому метаболизму и выводятся из организма через 30 ч. В связи с этим для сохранения контрацептивного эффекта крайне важен регулярный прием препаратов. На фоне пропусков в приеме дезогестрела, с учетом его подавления овуляции, использование резервной контрацепции также рекомендовано, но риск наступления беременности крайне мал.
- Нерегулярные менструальные кровотечения – наиболее часто встречающееся нежелательное явление на фоне использования ПОК, частота их меньше в случае назначения дезогестрела.
- Согласно рекомендациям CDC и ВОЗ, дезогестрел и другие ПОК являются приемлемым вариантом контрацепции для женщин с экстрагенитальными заболеваниями и тромботическими состояниями в анамнезе.

Литература/References

1. Kaunitz AM. Revisiting progestin-only OCs. *Contemp Ob Gyn* 1997; 91.
2. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition*, World Health Organization, 2015.

Таблица 2. Распространенность нежелательных явлений на фоне применения прогестеронсодержащих контрацептивов [23]

Класс систем органов	Частота нежелательных реакций		
	Часто, $\geq 1/100$, $< 1/10$	Нечасто, $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Редко, $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$
Нарушения психики	Изменение настроения, снижение либидо, депрессивное расстройство		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		
Нарушения со стороны органа зрения		Непереносимость контактных линз	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Акне	Алопеция	Кожная сыпь, крапивница, узловатая эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Болезненность молочных желез, нерегулярные менструальные кровотечения, аменорея	Дисменорея, киста яичника, вагинит	Выделения из молочных желез, эктопическая беременность
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Увеличение массы тела	Утомляемость	

- Benagiano G, Primiero FM. Seventy-five microgram desogestrel mini-pill, a new perspective in estrogen-free contraception. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 163.
- Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008; 34: 237.
- Speroff L, Darney P. *A Clinical Guide for Contraception*, 4th ed, Williams and Wilkins, Baltimore 2005.
- Lebech PE, Svendsen PA, Ostergaard E, Koch F. The effects of small doses of megestrol acetate on the cervical mucus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1969; 48 (Suppl. 3): 22.
- Wright SW, Fotberby K, Fairweather F. Effect of daily small doses of Norgestrel on ovarian function. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 65.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011; 83: 397.
- Vessey MP, Lawless M, Yeates F et al. Progestogen-only oral contraception. Findings in a large prospective study with special reference to effectiveness. *Br J Fam Plann* 1985; 10: 117.
- Curtis KM, Jallaoui TC, Tepper NK et al. *U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use*, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65: 1.
- Lopez LM, Edelman A, Chen M et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD008815.
- MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache* 2013; 53: 247.
- Belsey EM. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception* 1988; 38: 181.
- Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004; 69: 89.
- Godsland IF, Crook D, Simpson R et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323: 1375.
- Winkler UH. Blood coagulation and oral contraceptives. A critical review. *Contraception* 1998; 57: 203.
- Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Contraception* 1998; 57: 315.
- Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67.
- Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257.
- Bergendal A, Persson I, Odeberg J et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 600.
- Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception* 2016; 94: 678.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. *ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol* 2006; 107: 1453.
- Curtis KM, Tepper NK, Jallaoui TC et al. *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65: 1.
- Dunson TR, McLaurin VL, Grubb GS, Rosman AW. A multicenter clinical trial of a progestin-only oral contraceptive in lactating women. *Contraception* 1993; 47: 23.
- Kjos SL, Peters RK, Xiang A et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 533.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katyunikitina@mail.ru

Залеская Софья Алексеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»