Лекция 3

# ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

В современных условиях планирование семьи и рождаемости — необходимое условие развития цивилизованного общества, сохранения здоровья женщины и экологического равновесия.

**Контрацепция — предохранение от нежелательной беременности**. Много проблем препятствует повсеместному внедрению методов контрацепции: социальные, финансовые, религиозные, культурные традиции и ограничения, особенно в развивающихся странах. Если в развитых государствах около 60% женщин используют методы контрацепции, то в развивающихся странах — не более 10%, причем каждая четвертая беременность нежелательная. Социальная значимость планирования семьи обусловлена тем, что в мире ежегодно происходит 185 млн беременностей, из них 54 млн — нежелательных; 26 млн абортов; 20 млн осложненных абортов, 580 тыс. случаев материнской смертности; 104 тыс. случаев предотвращенной материнской смертности. В 2009 г. количество абортов в России приблизилось к количеству родов: 1,7 млн родов (1 724 553) и 1,2 млн абортов (1 161 690). Как известно, аборт отрицательно влияет на физическое и психическое здоровье женщины, способствуя возникновению ряда гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома матки, хронический эндометрит, бесплодие и т.д.). Следует отметить наметившуюся в последнее время четкую тенденцию к снижению артифициальных абортов, что связано не только с расширением использования методов контрацепции, но и использованием медикаментозного прерывания беременности.

Повышение уровня использования современных методов контрацепции способствует снижению количества нежелательных беременностей и сохранению репродуктивного здоровья.

Одним из наиболее простых в применении и эффективных методов является гормональная контрацепция. В настоящее время самое большое число пользователей ОК — в США, т.е. 17% всех женщин мира репродуктивного возраста, принимающих ОК, живут в этой стране. Среди европейских стран самая высокая частота применения ОК в Германии (60%). В России ОК принимают 7% женщин, в крупных городах этот показатель выше — 20–25%.

Бурное развитие гормональной контрацепции началось с 1956 г., когда американский ученый Г. Пинкус показал, что синтетические производные прогестерона подавляют овуляцию, а добавление малых доз эстрогенов существенно усиливает тормозящее действие прогестагенов и улучшает контроль менструального цикла. Первый таблетированный препарат для перорального применения — так называемый оральный контрацептив — был назван Эновидом®. В его состав входило 150 мкг местранола (метилированный этинилэстрадиол) и 9,85 мг прогестагенов (норэтинодрела). Применение Эновида® было начато в 1960 г. В 1961 г. компания «Шеринг» (Германия) разработала первый в Европе ОК — Ановлар®. В этот период женщин интересовала более всего надежность метода. Затем появились требования к переносимости и безопасности ОК. С этого времени фармацевтическая промышленность занята совершенствованием препаратов этого ряда. Основное направление исследований — устранение побочного действия половых стероидов. Поскольку нежелательные метаболические эффекты имеют четкий дозозависимый эффект, основное направление исследований — снижение дозы эстрогенного и прогестагенного компонента контрацептива, а также создание прогестагенов, не имеющих андрогенных и глюкокортикоидных эффектов. В современных ОК содержание гормонов в десятки раз меньше, чем в препаратах предыдущих поколений.

В настоящее время надежность ОК не подвергается сомнению. Но женщины стали более требовательны к удобству применения и дополнительным преимуществам, например, к влиянию на кожу и волосы и, самое главное, отсутствию прибавки массы тела.

Таким образом, требования к «идеальному контрацептиву» можно охарактеризовать так: 100% надежность, 100% переносимость, 100% обратимость, 100% безопасность плюс дополнительные неконтрацептивные преимущества.

Многие десятилетия в России гормональная контрацепция внедрялась с трудом. В 1960–1970-х гг. КОК в основном использовались в качестве препаратов для гормонотерапии, а не для контрацепции. Очевидно, это было следствием задержки развития гинекологической эндокринологии в нашей стране, а также негативной установки врачей и населения из-за укоренившегося представления о вредном влиянии гормональных препаратов на организм женщины. Причем среди этих вредных воздействий превалировал возрастающий риск венозных тромбозов у женщин старше 35 лет, с МС, курильщиц, а также онконастороженность. Известно, что частота злокачественных новообразований репродуктивных органов заметно снижалась под влиянием гормональных контрацептивов (ГК).

## РАК МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

При длительном применении низко- и микродозированных КОК снижается частота фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) на 40%. Что касается рака молочных желез (РМЖ), то большинство работ не выявили его повышения относительно популяционных значений или подтвердили снижение до исходных через 10 лет после отмены препаратов. Наиболее важным ФР является длительное применение КОК в молодом возрасте до первой беременности, закончившейся родами, поскольку в этом случае гормоны действуют на менее дифференцированные ткани. Также нет достоверных данных, подтверждающих, что различные комбинации или особенности прогестагенного компонента КОК по разному влияют на риск развития РМЖ.

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И РАК ЯИЧНИКОВ

В многочисленных исследованиях было показано снижение частоты рака яичников у женщин, принимавших КОК. Отмечено также, что за каждые 5 лет приема КОК частота рака яичников снижалась на 20% по сравнению с популяционными данными. После отмены препаратов протективное действие сохранялось в течение 20 лет. В метаанализе V. Beral показано, что рак яичников у женщин, принимавших КОК на протяжении 5–9 лет и отказавшихся от них менее 10, 10–19 и 20–29 лет назад, снижается на 48, 38 и 31% соответственно. Кроме того, была показана зависимость онкопротективного действия КОК в зависимости от гистотипа опухоли. Так, снижение риска составило соответственно не менее 20 и 12% за 5 лет для эндометриоидных/серозных и муцинозных видов рака.

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

В многочисленных исследованиях показано снижение риска рака эндометрия у женщин, получавших КОК. Причем эффект сохранялся на протяжении 14–20 лет. Наиболее важные результаты были получены в RCGP Oral Contraception Study, а также результаты последующего наблюдения на протяжении 38 лет за 46 тыс. женщин из этой выборки. Показано, что риск рака эндометрия достоверно ниже среди женщин,

принимавших КОК, и составляет 11,3 на 100 тыс. женщин по сравнению с 19,53 для женщин, никогда не принимавших КОК.

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Централизованный анализ 24 исследований, проведенных во всем мире (16 573 женщин с раком шейки матки и 35 509 без него), выполненный International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, показал, что среди женщин, принимавших КОК, рак шейки матки растет по мере увеличения продолжительности приема КОК. При приеме КОК на протяжении 10 лет, начиная с 20–30 лет, повышается куммулятивный риск инвазивного рака шейки матки к 50 годам с 7,3 до 8,3 случаев на 1000 женщин в развивающихся странах и с 3,8 до 4,5 случаев на 1000 женщин в развитых странах. Через 10 лет после отказа от КОК риски уменьшаются как для инвазивного рака шейки матки, так и для рака *in situ* среди носительниц вируса папилломы человека. Полученные данные не являются на сегодня поводом для отказа от КОК у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека, учитывая ведущую роль гормональной контрацепции в вопросах планирования семьи и онкопротективных свойств по отношению к другим видам рака.

Учитывая, что важнейшим фактором риска развития рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека, в исследовании Longatto-Filho и соавт. не было обнаружено связи между использованием КОК и повышенным риском CIN для женщин, инфицированных вирусом папилломы человека. В исследовании G. Tiffany et al. позитивная ассоциация между CIN и продолжительностью использования КОК не найдена, равно как и K. Syrjanen et al. продемонстрировали, что использование ОК не является независимым фактором риска CIN 2–3 и не влияет на исход HPV HR-инфекции.

Очевидна необходимость дальнейших исследований, а также широкое внедрение скрининговых программ для раннего выявления рака шейки матки.

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

КОК первого поколения, содержащие 50 мкг эстрадиола, повышали риск развития тромбозов и эмболии. Причем эти осложнения чаще наблюдались у курящих женщин в возрасте старше 35 лет. Снижение

дозы эстрадиола до 30–20 мкг уменьшило частоту этих осложнений. Тем не менее женщинам, имевшим в анамнезе тромбозы и/или эмболии, применение КОК не показано. При длительном приеме КОК женщинам, даже не имевшим в анамнезе указанных нарушений, рекомендуется контроль системы гемостаза (определение фибриногена, плазмина, тромбопластинового времени, протромбина, антитромбина III). В последние годы было доказано, что риск тромбообразования обусловлен врожденной недостаточностью антитромбина III и повышением фибриногена, которые относительно часто наблюдаются при гипертензии и ожирении. Кроме того, риск тромбообразования повышается при мутации V фактора свертывания крови (фактора Лейдена). Эта патология встречается у 3–5% женщин. Установлено, что частота тромбозов и эмболии у женщин, применяющих КОК и не имеющих мутации данного фактора, составляет 2,2, а у женщин с мутантным фактором — 27,7 на 10 тыс. женщин в год.

Кроме того, кардиоваскулярные нарушения при приеме КОК могут быть связаны с действием прогестагенов, влияющих на липидный состав крови. Так, производные норстероидов первого поколения повышают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что увеличивает атерогенные свойства крови, тем самым способствуя развитию атеросклероза. Прогестагены последнего поколения (гестоден, норгестимат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, номагестрелацетат) не обладают этими негативными свойствами. Учитывая возможное влияние на систему гемостаза, перед назначением КОК рекомендуется исследование развернутой гемостазиограммы.

**Тенденции к гипертензии**, которую отмечали при использовании КОК первого поколения, содержащих этинилэстрадиол в дозе 50 мкг и прогестагены норстероидного ряда, при приеме современных низко- и микродозированных КОК с прогестагенами третьего и четвертого поколения не наблюдали.

**Нарушение толерантности к глюкозе** отмечали при применении КОК первого поколения, а также содержащих производные медроксипрогестерона [ципротеронацетат + этинилэстрадиол (Диане-35♠)]. Зарегистрированы тенденция к гипергликемии и повышение резистентности к инсулину, снижение толерантности к глюкозе. Эти изменения были связаны с прогестагенным компонентом, поскольку эстрогены на метаболизм глюкозы влияния не оказывали. Описанные выше нарушения углеводного обмена имели четкий дозозависимый эффект. Современные микродозированные КОК такого действия не имеют; они не противопоказаны даже при диабете.

Современная фармацевтическая промышленность выпускает ГК в виде таблеток, имплантатов; вагинальных, трансдермальных и внутриматочных рилизинговых систем.

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ (РИС. 3.1)

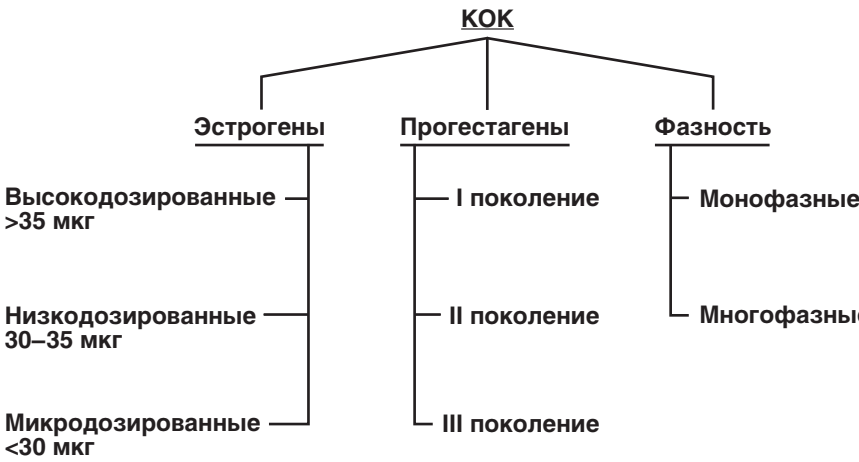


**Рис. 3.1.** Классификация комбинированных оральных контрацептивов

Среди комбинированных форм ГК выделяют КОК, которые, в свою очередь, подразделяются на КОК с этинилэстрадиолом (классические) и КОК с эстрогенами, идентичными натуральным.

В качестве эстрогенов в большинстве современных КОК используется этинилэстрадиол, доза которого прогрессивно снижается с 50 до 20–15 мкг. В некоторых современных КОК применяются также эстрогены, идентичные натуральным (эстрадиол и эстрадиола валерат).

В качестве прогестагенов используются синтетические производные норстероидов (19-нортестостерона) и прогестерона. В группу I поколения прогестагенов норстероидного ряда входят линестренол, норгестрел, этинодиол ацетат, норгестимат. Производными прогестерона являются медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат. В последние годы синтезированы новые прогестагены: гестоден, норгестимат, диеногест, дроспиренон, номегэстрол. Совершенствование прогестагенов шло по пути повышения их контрацептивной активности и уменьшения нежелательных побочных эффектов. Для производных норстероидов это заключалось в

уменьшении андрогенной и глюкокортикоидной активности: влияние **КОК** на липидный, минеральный обмен, АД. Эстрогенный компонент в большинстве современных КОК не изменился по структуре — по-прежнему используется этинилэстрадиол. Правда, доза препарата снизилась почти в 2 раза. Были созданы различные синтетические соединения, обладающие теми или иными свойствами прогестерона. Основным требованием к созданию новых прогестагенов было повышение их селективности к прогестероновым рецепторам (табл. 3.1). В результате были созданы прогестагены, не обладающие андрогенными и глюкокортикоидными эффектами: дезогестрел в составе КОК — дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон♠, Регулон♠, Три-Мерси♠, Мерсилон♠), гестоден в составе препаратов гестоден + этинилэстрадиол (Логест♠, Фемоден♠), а также ряд других препаратов.

*Таблица 3.1*

**Фармакологический профиль прогестагенов**

| Прогестаген | Гестагенная активность | АА-активность | Глюкокортикоидная активность | Антиминералокортикоидная активность |
|---|---|---|---|---|
| Прогестерон | + | (+) | – | + |
| Дезогестрел | + | + | – | – |
| Ципротерона ацетат | + | + | (+) | – |
| Гестоден | + | + | – | – |
| Левоноргестрел | + | – | – | – |
| Норгестимат | + | – | – | – |
| Диеногест | + | + | – | – |
| Дроспиренон | + | + | – | + |
| Номегэстрола ацетат[р] | + | + | – | – |

**Примечание:** «+» — положительный эффект; «(+)» — клинически незначимый эффект; «-» — нет эффекта.

К прогестагенам нового поколения также относится диеногест [в составе КОК диеногест + этинилэстрадиол (Жанин♠)]. Прогестаген дроспиренон [в составе КОК этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина♠, Джес♠)] — это производное спиронолактона, поэтому обладает не только антиандрогенным, но и антиминералокортикоидным эффектом. Благодаря данному свойству дроспиренон предотвращает симптомы эстрогенов, связанные с задержкой жидкости и натрия, такие как нагрубание МЖ и увеличение массы тела вследствие задержки жидкости.

Последнее инновационное поколение КОК содержит аналоги натурального эстрадиола [диеногест + эстрадиола валерат (Клайра♠), номегэстрол + эстрадиол (Зоэли♠)]. За счет своего состава данные КОК оказывают меньшее воздействие на организм женщины.

**Механизм действия КОК** реализуется через блокаду эстрогеновых и прогестероновых рецепторов клеток органов — мишеней РС женщины. Следствием этого являются:

- торможение овуляции за счет снижения синтеза и выброса ЛГ и ФСГ, что тормозит рост и созревание доминантного фолликула в яичнике;
- так называемая железистая регрессия — подавление процесса пролиферации и формирования секреторного эндометрия; в нем происходят децидуоподобные изменения, переходящие в атрофические, при которых невозможна имплантация;
- изменение структуры цервикальной слизи: вязкость ее повышается, что затрудняет прохождение сперматозоидов в матку;
- торможение сократительной активности маточных труб. Помимо контрацептивного действия, **КОК оказывают благоприятное действие на РС,** в том числе имеют дополнительные лечебные и профилактические эффекты;
- снижение частоты рака эндометрия на 50% и более, причем это относится ко всем гистологическим типам рака: аденокарциноме, аденоакантоме и смешанному типу;
- снижение частоты рака яичников (эпителиальных злокачественных опухолей) на 40%. Эффективность **КОК** более выражена при длительном использовании; так, применение КОК более 5 лет снижает частоту рака яичников на 80%;
- снижение частоты доброкачественных заболеваний МЖ — ФКБ;
- снижение частоты миомы матки за счет подавления овуляции секреции прогестерона, торможение роста миоматозных узлов;
- уменьшение количества менструальной кровопотери у женщин с аденомиозом и при меноррагии за счет атрофических изменений в эндометрии;
- уменьшение интенсивности болей при первичной и вторичной дисменорее вследствие снижения синтеза простагландинов в атрофичном эндометрии, вызывающих спазм артериол и ишемические боли;
- профилактика функциональных кист;
- снижение интенсивности симптомов предменструального синдрома (ПМС);
- профилактика рецидива аномальных маточных кровотечений (АМК) и ГЭ;

- снижение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза, передающихся половым путем.

Механизм противовоспалительного действия КОК не совсем ясен. Возможно, играет роль увеличение вязкости цервикальной слизи, препятствующей проникновению инфекции в верхние отделы полового тракта, за внутренний зев, путем «прилипания» бактерий к сперматозоидам. Такой путь восхождения инфекции особенно характерен для гонококков. Это подтверждается тем фактом, что жены бесплодных мужчин (с азооспермией) значительно реже болеют воспалительными процессами внутренних половых органов.

Одним из важных дополнительных преимуществ современных КОК является их **АА-действие**. КОК, содержащие прогестаген четвертого поколения дроспиренон, могут быть успешно использованы для лечения андрогензависимых дерматопатий и некоторых других заболеваний. Механизм АА-действия реализуется двумя путями: снижением продукции овариальных андрогенов за счет супрессии гипофиза и повышением концентрации ГСПС в крови за счет снижения клиренса в печени (опосредаванно эстрогенным компонентом), что способствует уменьшению содержания в крови свободных, биологически активных фракций тестостерона (рис. 3.2). Кроме того, дроспиренон блокирует рецепторы А в тканях мишенях. Прогестагены последнего поколения, в отличие от предыдущих, не влияют (не нивелируют) на вызванное эстрогенами повышение концентрации ГСПС.

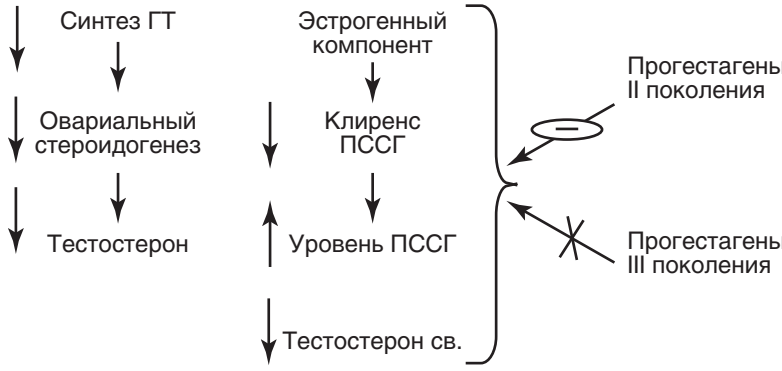


**Рис. 3.2.** Механизмы антиандрогенного действия комбинированных оральных контрацептивов

Дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон♠) (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела) — один из популярных КОК, используется успешно с 90-х гг. прошлого века до настоящего времени. Он имеет

выраженное антигонадотропное действие при отсутствии глюкокортикоидных эффектов. Прогестагенный компонент дезогестрел, в отличие от левоноргестрела, не обладает андрогенными эффектами. Более выраженным антигонадотропным действием обладает трехфазный КОК дезогестрел + этинилэстрадиол (Три-Мерси♠) за счет изменения дозы этинилэстрадиола: 35–30–30 и 50–100–150 мкг дезогестрела. Наиболее популярные КОК, используемые успешно с 90-х гг. прошлого века и до настоящего времени, содержат 20 мкг этинилэстрадиола.

К КОК нового поколения относится также препарат диеногест + этинилэстрадиол (Жанин♠) (30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста), АА-эффекты которого сопоставимы с препаратами ципротерон + этинилэстрадиол (Диане-35♠) и этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина♠), поскольку в его состав входит диеногест. Этот прогестаген не является блокатором периферических рецепторов, но за счет высокой селективности к прогестероновым рецепторам усиливает АА-эффекты этинилэстрадиола (см. табл. 3.1).

К прогестагенам с истинной АА-активностью относятся ципротерона ацетат и дроспиренон. Эти прогестагены, непосредственно блокирующие рецепторы к андрогенам, усиливают АА-эффекты КОК. К ним относится давно используемый КОК ципротерон + этинилэстрадиол (Диане-35♠), в состав которого входят 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата, блокирующего периферические андрогенные рецепторы. Однако на сегодня доказано, что ципротерона ацетат (производное медроксипрогестерона) обладает глюкокортикоидными эффектами, т.е. способствует ИР. Известно, что ИР и, как следствие, ГИ усугубляют ГА. Поэтому на сегодня в лечении андрогензависимых дерматопатий наиболее популярны КОК этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина♠) (30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) и этинилэстрадиол + дроспиренон (Джес♠) (20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона), содержащий в качестве прогестагена дроспиренон — блокатор периферических рецепторов к андрогенам, эффективен в лечении гирсутизма и угревой сыпи. Преимуществом препарата этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина♠) является отсутствие глюкокортикоидных эффектов. Антиминералокортикоидное действие предотвращает такие побочные эффекты эстрогенов, как задержка жидкости, масталгия и прибавка массы тела, обусловленная задержкой жидкости. Поэтому этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина♠, Джес♠) являются препаратами выбора у женщин не только с андрогензависимыми дерматопатиями, но и с ПМС. В последние годы появились препараты с фолатами [дроспиренон + этинилэстрадиол + [кальция левомефолат] (Ярина плюс♠, Джес плюс♠)], которые предпочтительнее молодым не рожавшим женщинам.

Современная фармацевтическая промышленность производит КОК нескольких типов: одно- (моно)-, двух-, трех- и многофазные (табл. 3.2). В монофазных КОК доза эстрогенов и прогестинов постоянная, что поддерживает такой же постоянный уровень гормонов в организме. Эстрогенный компонент представлен этинилэстрадиолом в дозе 20–30 мкг или эстрадиолом в дозе 1,5 мг, прогестагены — производными норстероидов, прогестерона или спиронолактона. Однофазные (монофазные) КОК принимают с 1-го по 21-й или с 1-го по 24-й день цикла. Двухфазные КОК в настоящее время не используются. В трехфазных и многофазных КОК содержание эстрогенов и прогестагенов колеблется в зависимости от фазы цикла. В первую фазу, фолликулярную, преобладают эстрогены, в период овуляции содержание обоих гормонов возрастает незначительно, в лютеиновую фазу возрастает содержание прогестагена.

*Таблица 3.2*

**Комбинированные оральные контрацептивы, зарегистрированные в России**

| Препарат | Состав | | Фирма-изготовитель |
|---|---|---|---|
| | Этинил-эстрадиол | Прогестаген | |
| **Низкодозированные монофазные КОК** | | | |
| Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Ригевидон♠) | 30 мкг | Левоноргестрел 0,15 мг | Gedeon Richter, Венгрия |
| Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Микрогинон♠) | 30 мкг | Левоноргестрел 0,15 мг | Bayer, Германия |
| Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Минизистон♠) | 30 мкг | Левоноргестрел 0,125 мг | Bayer, Германия |
| Гестоден + этинилэстрадиол (Фемоден♠) | 30 мкг | Гестоден 0,075 мг | Bayer, Германия |
| Дезогестрел + этинилэстрадиол (Марвелон♠) | 30 мкг | Дезогестрел 0,15 мг | MSD, США |
| Дезогестрел + этинилэстрадиол (Регулон♠) | 30 мкг | Дезогестрел 0,15 мг | Gedeon Richter, Венгрия |
| Норгестимат + этинилэстрадиол (Силест♠) | 30 мкг | Норгестимат 0,25 мг | Jenssen Cilag, Швейцария |
| Ципротерон + этинилэстрадиол (Диане-35♠) | 35 мкг | Ципротерона ацетат 2 мг | Bayer, Германия |
| Диеногест + этинилэстрадиол (Жанин♠) | 30 мкг | Диеногест 2 мг | Bayer, Германия |
| Хлормадинон + этинилэстрадиол (Белара♠) | 30 мкг | Хлормадинона ацетат 2 мг | Grunenthal, Германия |

*Продолжение табл. 3.2*

| Препарат | Состав | | Фирма-изготовитель |
|---|---|---|---|
| | Этинил-эстрадиол | Прогестаген | |
| Этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина♠) | 30 мкг | Дроспиренон 3 мг | Bayer, Германия |
| **Микродозированные монофазные КОК** | | | |
| Дезогестрел + этинилэстрадиол (Мерсилон♠) | 20 мкг | Дезогестрел 0,15 мг | MSD, США |
| Гестоден + этинилэстрадиол (Логест♠) | 20 мкг | Гестоден 0,075 мг | Bayer, Германия |
| Дезогестрел + этинилэстрадиол (Новинет♠) | 20 мкг | Дезогестрел 0,15 мг | Gedeon Richter, Венгрия |
| Этинилэстрадиол + дроспиренон (Джес♠) | 20 мкг | Дроспиренон 3 мг | Bayer, Германия |
| **Монофазные КОК, содержащие аналоги натурального эстрадиола** | | | |
| Номегэстрол + эстрадиол (Зоэли♠) | 1,5 мг 17β-эстрадиола | Номегэстрола ацетат 2,5 мг | MSD, США |
| **Трехфазные КОК** | | | |
| Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Триквилар♠) | 30 мкг — 6 табл. | Левоноргестрел 0,05 мг | Bayer, Германия |
| | 40 мкг — 5 табл. | Левоноргестрел 0,075 мг | |
| | 30 мкг — 10 табл. | Левоноргестрел 0,125 мг | |
| Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Три-регол♠) | 30 мкг — 6 табл. | Левоноргестрел 0,05 мг | Gedeon Richter, Венгрия |
| | 40 мкг — 5 табл. | Левоноргестрел 0,075 мг | |
| | 30 мкг — 10 табл. | Левоноргестрел 0,125 мг | |
| Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Тризистон♠) | 30 мкг — 6 табл. | Левоноргестрел 0,05 мг | Bayer, Германия |
| | 40 мкг — 6 табл. | Левоноргестрел 0,075 мг | |
| | 30 мкг — 9 табл. | Левоноргестрел 0,125 мг | |
| Дезогестрел + этинилэстрадиол (Три-Мерси♠) | 35 мкг — 7 табл. | Дезогестрел 0,05 мг | MSD, США |

*Окончание табл. 3.2*

| Препарат | Состав | | Фирма-изготовитель |
|---|---|---|---|
| | Этинил-эстрадиол | Прогестаген | |
| | 30 мкг — 7 табл. | Дезогестрел 0,1 мг | |
| | 30 мкг — 7 табл. | Дезогестрел 0,15 мг | |
| **Многофазные КОК, содержащие эстрадиола валерат** | | | |
| Диеногест + эстрадиола валерат (Клайра♠) | 3 мг | – | Bayer, Германия |
| | 2 мг | Диеногест 2 мг | |
| | 2 мг | Диеногест 3 мг | |
| | 1 мг | – | |

Последнее (пятое, инновационное) поколение КОК уникально тем, что изменился эстрогенный компонент, т.е. в состав препаратов входит аналог натурального эстрогена. Диеногест + эстрадиола валерат (Клайра♠) — первый контрацептив, содержащий эстрадиол, идентичный натуральному (эстрадиола валерат). Побуждением исследователей к созданию КОК с аналогами натурального эстрадиола, несомненно, было уменьшение побочных эффектов, осложнений, связанных с предыдущим поколением контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол. Эстрадиола валерат быстро всасывается в слизистой кишечника и практически полностью подвергается гидролизу до эстрадиола и валериановой кислоты. Эстрадиол из препарата диеногест + эстрадиола валерат (Клайра♠), обнаруживаемый в сосудистом кровотоке, полностью идентичен эстрадиолу, который вырабатывается яичниками. Динамический режим дозирования (28-дневный прием) — результат серии тщательных научных исследований, обеспечивает надежную контрацепцию, отличную переносимость и хороший контроль менструального цикла. Диеногест + эстрадиола валерат (Клайра♠) обладает минимальным влиянием на организм. Поэтому женщины отмечали удовлетворенность и приемлемость препарата. 1074 женщины из 1377 (78%) продолжали прием препарата диеногест + эстрадиола валерат (Клайра♠) после 20 циклов использования.

Следующим инновационным КОК, появившимся на нашем рынке и содержащим аналог натурального эстрадиола (17-β эстрадиол), стал монофазный препарат номегэстрол + эстрадиол (Зоэли♠) (MSD, США) (рис. 3.3). Отличительная особенность этого препарата состоит в том, что в нем оба компонента максимально приближены к натуральным гормонам, вырабатываемым в организме женщины. Впервые при

создании монофазного КОК с эстрогеном, идентичным натуральному, удалось добиться циклической стабильности менструального цикла. В его состав входят 17-β-эстрадиол (1,5 мг) и высокоселективный прогестаген, производное прогестерона — номегэстрола ацетат (NOMAC 2,5 мг). Он обладает идентичными прогестерону гормональными эффектами, очень длительным периодом полувыведения (46 ч), что обеспечивает высокую надежность контрацепции (даже в случае пропуска таблетки). Номегэстрол + эстрадиол (Зоэли♠) обладает высокой антигонадотропной активностью, соответственно подавляет овуляцию. Кроме того, препарат увеличивает вязкость цервикальной слизи. Режим 24/4, все 24 гормональные таблетки с одинаковой дозой эстрадиола и прогестагена и 4 таблетки плацебо. В последнее время все более популярным становится режим 24/4. За счет сокращения безгормонального интервала более выражено подавление не только овуляции, но и фолликулогенеза. Кроме того, при таком режиме кровотечения отмены становятся более короткими и менее обильными. Не выявлено отрицательного действия на метаболические параметры, систему гемостаза и массу тела.

**Рис. 3.3.** Таблетки номегэстрол + эстрадиол (Зоэли♠)

## ВЫБОР КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Подбор контрацепции должен производиться с учетом индивиуальных особенностей женщины, ее предпочтений, а также на основании рекомендаций медицинских критериев приемлемости методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) или РФ.

В большинстве случаев низкодозированные монофазные КОК могут быть рекомендованы всем женщинам, нуждающимся в контрацепции и не имеющим противопоказаний к применению комбинированных контрацептивов. КОК этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина♠ или Джес♠) [дроспиренон + этинилэстрадиол+ [кальция левомефолат] (Ярина плюс♠ или Джес плюс♠)] могут быть рекомендованы женщинам, в случае если они нуждаются в дополнительных АА-эффектах гормональной контрацепции (при СПКЯ, МС, гирсутизме, акне, ПМС). При наличии предменструальных болей и болезненного нагрубания МЖ (мастодинии) могут быть рекомендованы КОК, содержащие аналоги натурального эстрадиола [диеногест + эстрадиола валерат (Клайра♠), номегэстрол + эстрадиол (Зоэли♠)] или КОК с прогестагеном, обладающим антиминералокортикоидным действием. Молодым женщинам можно также использовать микродозированные КОК, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола [дезогестрел + этинилэстрадиол (Мерсилон♠, Новинет♠), гестоден + этинилэстрадиол (Логест♠, Линдинет 20♠)]. КОК последнего поколения, содержащие аналоги натурального эстрогена [диеногест + эстрадиола валерат (Клайра♠) и номегэстрол + эстрадиол (Зоэли♠)], могут быть рекомендованы всем женщинам, не имеющим противопоказаний к применению комбинированных контрацептивов , т.е. сегодня можно реально претворить в жизнь лозунг ВОЗ «Контрацепция от менархе до менопаузы».

При наличии межменструальных метроррагий с целью контроля цикла рекомендуются однофазные контрацептивы. Напомним, что эти рекомендации даются только после исключения всех других причин кровянистых выделений [полипы эндометрия (ПЭ), цервикального канала, эрозии и новообразования шейки матки]. Таким женщинам можно в течение первых 2–3 менструальных циклов назначать дезогестрелсодержащие КОК, после чего переходить на низкодозированные КОК.

Курящим женщинам, особенно **много курящим, применение КОК в возрасте после 35 лет противопоказано**, поскольку доказано неблагоприятное влияние никотина в сочетании с препаратами половых гормонов на систему гемостаза. Женщинам с противопоказаниями к эстрогенам показаны чисто прогестагенные контрацептивы [например, дезогестрел (Чарозетта♠), этоногестрел (Импланон♠)].

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Тошнота, болезненность и нагрубание МЖ, ациклические кровянистые выделения обычно прекращаются на 2–3-й месяц приема КОК. Утомляемость, увеличение массы тела, повышение аппетита, снижение

либидо имеют дозозависимый эффект и при применении микродозированных КОК встречаются реже.

После длительного приема КОК — более 3 лет — у некоторых женщин может наступить вторичная аменорея. Чаще это отмечают у пациенток с изначально неустойчивым менструальным циклом, тенденцией к опсоменорее, поздним менархе, т.е. имеющим в анамнезе указания на гипофункцию яичников. В подобных случаях длительное применение КОК может вызывать так называемый синдром гиперторможения вследствие длительного подавления гонадотропной функции гипофиза. Отметим, что при использовании современных КОК торможение гонадотропной функции гипофиза незначительно и выражается только в отсутствии овуляторного пика, а после отмены низко- и микродозированных КОК процесс овуляции не нарушается. В отличие от других форм аменореи спонтанное восстановление цикла наблюдается в течение первых 3 мес.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

1. Абсолютные:
   – тромбофлебит, тромбоэмболия, сосудистые заболевания мозга в анамнезе;
   – ишемическая болезнь сердца (ИБС) при наличии в анамнезе инфарктов, инсультов;
   – декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ);
   – болезни печени, почек.
2. Относительные:
   – мигрени;
   – гестационный диабет во время предыдущей беременности или у наследственно отягощенных по диабету женщин;
   – желтуха во время предыдущих беременностей, желчекаменная болезнь, холецистит с частыми обострениями;
   – гипертоническая болезнь, развившаяся в возрасте до 35 лет;
   – эпилепсия;
   – язвенный гастрит, энтероколит.

## ПОКАЗАНИЯ К ОТМЕНЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

- Внезапные нарушения зрения.
- Повышение АД.
- Выраженная прибавка массы тела.
- Длительная иммобилизация.
- Планируемые хирургические вмешательства.

## НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЖЕНЩИНАМИ, ПРИНИМАЮЩИМИ КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Женщинам до 35 лет рекомендуется посещать врача 1 раз в год для проведения кольпоскопии и цитологического исследования мазков с шейки матки, УЗИ органов малого таза, МЖ (на 5–7-й день цикла). Женщинам старше 35 лет, помимо названных исследований, рекомендуется исследование крови на содержание ХС, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, протромбина, фибриногена, плазмина, антитромбина III; УЗИ печени, желчного пузыря. Женщинам, имеющим в семейном анамнезе заболевания сердца, артериальную гипертонию, диабет, желчекаменную болезнь, а также женщинам с МС, помимо этих исследований, перед назначением КОК необходимо также определение толерантности к глюкозе.

Вряд ли стоит перечислять все КОК, рекомендованные для контрацепции, поскольку число их с каждым днем увеличивается и фармакологическая промышленность поставляет все новые препараты.

К комбинированным ГК относится также **влагалищная рилизинговая система — кольцо**, содержащее эстрогены и прогестагены. В США с 2001 г., а в нашей стране с 2004 г. успешно используется кольцо этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг♠), в состав которого входят 15 мкг этинилэстрадиола (самая низкая доза эстрогена) и 120 мкг этоногестрела (производное дезогестрела). Этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг♠) представляет собой эластичное и гибкое кольцо, изготовленное из гипоаллергенного полимера — этиленвинилацета (рис. 3.4). За счет градиента концентраций этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг♠) начинает действовать только во влагалище. Сложная система мембран позволяет выделяться строго ограниченному количеству гормонов: ежесуточно в течение 21 дня равномерно выделяется всего 15 мкг этинилэстрадиола (минимальная доза эстрогенов) и 120 мкг этоногестрела. Кольцо вводится во влагалище с 1-го дня цикла на 3 нед и удаляется через 21 день, затем делают недельный перерыв, в течение которого проходит менструация.

Механизм контрацептивного действия этинилэстрадиола + этоногестрела (НоваРинга♠) обусловлен подавлением овуляции и повышением вязкости цервикальной слизи. По контрацептивной эффективности влагалищное кольцо не уступает современным КОК. После прекращения контрацепции наблюдается быстрое восстановление фертильности: уже через 3 дня после извлечения кольца наблюдаются пиковые концентрации ФСГ, в среднем через 17 дней отмечается подъем ЛГ, а по данным УЗИ максимальные размеры фолликула в этот период

**Рис. 3.4.** Кольцо этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг♠)

достигают 18 мм, и у большинства женщин овуляция наблюдается уже в первом цикле после отмены этинилэстрадиола + этоногестрела (НоваРинга♠).

Преимуществами этинилэстрадиола + этоногестрела (НоваРинга♠) являются:

- минимальная доза эстрогенов;
- отсутствие первичного прохождения через гепатобилиарный тракт;
- отсутствие желудочно-кишечных взаимодействий;
- стабильные концентрации гормонов (эффект плато), что минимизирует такие побочные эффекты КОК, как ациклические кровянистые выделения;
- минимальное системное влияние;
- возможность самостоятельного использования этинилэстрадиола + этоногестрела (НоваРинга♠) (без участия медицинского персонала);
- удобный режим приема (1 раз в месяц).

При первичном прохождении гормонов через гепатобилиарный тракт создаются пики концентраций гормонов в крови, что способствует ациклическим кровотечениям. В отличие от оральных препаратов трансвагинальное всасывание гормональных компонентов создает в крови их стабильные концентрации (отсутствуют пики и падения, характерные для КОК и пластыря). Поэтому, несмотря на небольшую суточную дозу выделяемых гормонов, этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг♠) обеспечивает хороший контроль цикла. Кроме того, было установлено, что частота ациклических кровянистых выделений при использовании этинилэстрадиола + этоногестрела (НоваРинга♠) была

значительно ниже, чем при использовании КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола.

Этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг♠) не оказывает клинически значимого влияния на массу тела и АД, углеводный и липидный обмен, показатели гемостазиограммы. Показано отсутствие влияния кольца на цитологию вагинального мазка и микробиоценоз влагалища, также не отмечено увеличение частоты вагинитов. Для женщин главным преимуществом этинилэстрадиола + этоногестрела (НоваРинга♠) является удобство применения (легко вводить и удалять) и удобный режим приема — 1 раз в месяц, т.е. не надо помнить о ежедневном приеме таблеток.

Следует отметить, что в аспекте современных взглядов на проблемы климактерия использование микродозированных КОК, а также интравагинальной гормональной рилизинговой системы этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг♠) до возраста естественной менопаузы (50 лет) является действенной профилактикой патологии климактерия (АМК, гиперплазия и ПЭ, рост миомы матки, ранний климакс и т.д.).

К рилизинговым контрацептивам относится также трансдермальное введение гормональных препаратов в виде пластыря норэлгестромин + этинилэстрадиол (Евра♠), выделяющего через кожу в течение суток эстрогены (20 мкг этинилэстрадиола) и гестагены (норэлгестромин 150 мкг); пластырь наклеивается на кожу 1 раз в неделю. Преимущества использования данного ГК те же, что и у этинилэстрадиола + этоногестрела (НоваРинга♠). Однако следует отметить принципиальное отличие, заключающееся в том, что кожа больше выполняет экскреторную (выделительную) функцию, чем инкреторную (всасывающую). В связи с этим может возникнуть отделение пластыря от кожи (особенно при чрезмерном потоотделении) и, таким образом, отсутствие необходимой для контрацепции концентрации гормонов в крови.

Преимуществом всех перечисленных рилизинговых гормональных систем, заключенных во влагалищные кольца, трансдермальные пластыри, является местное высвобождение стероидов, исключающее их прохождение через печень, частичную дезактивацию, что позволяет снизить дозировку гормонов.

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ТОЛЬКО ПРОГЕСТАГЕНЫ

В настоящее время существуют пероральные и парентеральные прогестагенные контрацептивы. При этом все парентеральные препараты

(инъекции, имплантаты, внутриматочные системы) — это контрацептивы длительного действия.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОГЕСТАГЕННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

1. Пероральные (ПОК) — дезогестрел (Чарозетта♠).

2. Парентеральные — инъекции, имплантаты, внутриматочные системы.

Во всем мире растет использование прогестагенсодержащей контрацепции. Так, во Франции 60% женщин используют методы гормональной контрацепции, 30% из них приходится на контрацепцию без эстрогенов [10% — на дезогестрел (Чарозетту♠), 15% — на левоноргестрел (Мирену♠), 3% — на этоногестрел (Имплanon♠), 2% — на другое].

В отличие от предыдущего поколения ПОК [левоноргестрел (Микролют♠), линэстренол (Экслютон♠)], которые подавляют овуляцию лишь на 40–60%, дезогестрел (Чарозетта♠) подавляет овуляцию более чем на 99%, что сравнимо с КОК. Помимо подавления овуляции, ПОК увеличивают вязкость цервикальной слизи. Чарозетта♠ — производное дезогестрела, поэтому правило забытых таблеток составляет 12 ч (как у КОК). Высокая селективность дезогестрела обеспечивает надежное подавление овуляции, а также отсутствие андрогензависимых побочных эффектов. Дозы в 75 мкг дезогестрела достаточно для обеспечения этих эффектов. Как и все прогестагенсодержащие контрацептивы, дезогестрел (Чарозетта♠) применяется в непрерывном режиме, без семидневных интервалов. В основном эти ОК рекомендуются женщинам на фоне лактации и женщинам, которым прием эстрогенов нежелателен или противопоказан.

В крупном многоцентровом исследовании, проходившем в Германии после переключения с КОК на дезогестрел (Чарозетту♠), четыре изучавшихся эстрогензависимых симптома разрешились или уменьшились более чем у 70% женщин. Уменьшение или исчезновение тошноты произошло у большинства женщин (92%); то же отмечалось в отношении болезненности МЖ (90%), эстрогензависимой головной боли (84%) и отеков (74%).

По данным Роспотребнадзора, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в России курение является самой распространенной привычкой. Здесь в настоящее время курят 45% мужчин и до 25% женщин; из них 60% мужчин и 30% женщин стали курить в подростковом возрасте. Никотин, попадающий в организм во время курения, повышает выработку катехоламинов (адреналина, норадреналина), в свою очередь, вызывающих

увеличение частоты сердечных сокращений, повышение системного АД и вазоспазм. Угарный газ CO, выделяющийся при горении, прочно связывается с гемоглобином, что вызывает гипоксию тканей, в том числе и миокарда. Также в исследованиях показано, что никотин может повышать уровень фибриногена, соответственно повышать способность тромбоцитов к агрегации. Во многих исследованиях, посвященных эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, риск смертности от инфаркта миокарда был достоверно выше среди курящих по сравнению с некурящими. Женщинам после 35 лет, которые курят хотя бы 1 сигарету в день, применение комбинированной контрацепции противопоказано. В данной ситуации следует рекомендовать чисто прогестагенные контрацептивы.

Прогестиновые контрацептивы показаны женщинам с ССЗ. В национальном когортном исследовании женщин в Дании с 1995 по 2005 г., принимающих контрацептивные средства, было показано, что при продолжительном приеме контрацептива понижается риск возникновения венозных тромбозов, при приеме контрацептивов со сниженной концентрацией вводимых эстрагенов наблюдается тот же эффект [этинилэстрадиол + этоногестрел (НоваРинг♠)]. Было доказано, что прием контрацептивов на основе прогестагенов (и внутриматочные спирали) не ассоциирован с повышением риска венозных тромбозов.

Очень актуальна проблема контрацепции у кормящих женщин. По данным статистики, примерно 98% супружеских пар начинают половую жизнь в первый месяц после родов. От 10 до 28 женщин из 100 обращаются в медицинские учреждения для прерывания беременности в течение первого года после родов. Вопрос о контрацепции становится актуальным на 6–8-й неделе после родов, поскольку метод лактационной аменореи может быть эффективен только при наличии трех факторов: ребенку не более 6 мес, кормление только грудью и по первому требованию ребенка, отсутствие менструации.

Доказано, что дезогестрел (Чарозетта♠) не влияет на количество и качество грудного молока, длительность лактации и дальнейшее развитие ребенка.

## ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

К препаратам длительного действия, вводимым инъекционным путем, относится распространенный препарат медроксипрогестерон (Депо-Провера♠), содержащий 150 мг медроксипрогестерона. Препарат вводят 1 раз в 3 мес. Недостатком его являются длительные кровянистые выделения, отмечаемые в течение 6 мес после введения препара-

та, или впоследствии вторичная аменорея. В последние годы данный метод контрацепции используется редко. При длительном применении существует риск снижения минеральной плотности костной ткани.

Подкожные имплантаты вводятся под кожу с внутренней стороны плеча. Для контрацепции на протяжении 3 лет достаточно одного имплантата. В России применяется контрацептивный имплантат этоногестрел (Импланон НКСТ♠). Среди подкожных имплантатов в прошлом столетии наиболее распространенным был норплант, содержащий пролонгированные прогестагены. В настоящее время он не используется. К последнему поколению инъекционных препаратов относится **этоногестрел (Импланон НКСТ♠)** — имплантат для подкожного применения, не подвергается биологическому распаду и содержит этоногестрел. Структурно этоногестрел является производным 19-нортестостерона, с высоким сродством к рецепторам прогестерона. Механизм контрацептивного действия основан на подавлении овуляции. Дополнительный контрацептивный эффект — изменение вязкости цервикальной слизи, что препятствует прохождению сперматозоидов. Препарат не влияет на МПК и обмен липидов. Этоногестрел (Импланон♠) вводится в первые 5 дней менструального цикла или на 21–28-й день после родов с внутренней стороны плеча недоминирующей руки на 8–10 см выше медиального надмыщелка плечевой кости с помощью специального аппликатора в асептических условиях. Этоногестрел (Импланон♠) вводится на 3 года.

Подкожный имплантат представляет собой сложный композит (а не резервуар), в состав которого входит дезогестрел. Ежедневно из имплантата выделяется строго определенное количество гормонов. На протяжении 3 лет овуляция отсутствует. В настоящее время этоногестрел (Импланон♠) обеспечивает самую высокую эффективность среди всех методов контрацепции.

Определяющим при назначении пролонгированных прогестиновых контрацептивов является правильное консультирование, объяснение рисков, преимуществ и особенностей каждого метода.

## ПОСТКОИТАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Этот вид контрацепции используется при случайных сексуальных отношениях, редких сношениях, изнасиловании, нарушении целостности презерватива. Первым посткоитальным контрацептивом был левоноргестрел (Постинор♠), который и до настоящего времени остается популярным для экстренной контрацепции, поскольку содержит 0,75 мг прогестагена левоноргестрела. Препарат принимают в про-

межуток времени до 72 ч после незащищенного полового акта. Через 2–4 дня наступает менструальноподобное кровотечение и отторжение слизистой матки.

Можно использовать также метод, при котором принимают таблетки КОК в совокупной дозе 100 мкг сразу после незащищенного полового акта и через 12 ч, такую же дозу КОК в совокупной дозе 100 мкг этинилэстрадиола. Реже можно использовать даназол (этинилтестостерон): в три дозы по 400 мг через 12 ч каждая. Через 2–4 дня после приема названных препаратов наступает менструальноподобное кровотечение и отторжение эндометрия.

К посткоитальным контрацептивам относится также мифепристон. Препарат является производным норэтистерона и обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона. Следовательно, является антагонистом прогестерона и подавляет секреторную трансформацию эндометрия. Кроме того, мифепристон индуцирует синтез простагландинов, что повышает сократительную активность миометрия и проницаемость капилляров с последующей миграцией лейкоцитов в эндометрий. Все это приводит к нарушению кровообращения, отторжению эндометрия и менструальноподобным выделениям. С целью контрацепции мифепристон назначают в дозе 10 мг в течение 72 ч после полового акта. К преимуществам препарата относится отсутствие противопоказаний, довольно многочисленных для КОК.

## ВНУТРИМАТОЧНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

До 1990-х гг. наиболее популярным методом предохранения от беременностей в нашей стране была внутриматочная контрацепция (ВМК). В основном приверженность к ВМК была обусловлена отрицательным отношением к гормональной контрацепции. При этом использовали медьсодержащие контрацептивы (Мультилоад♀, Нова Т♀). Недостатком ВМК может быть риск воспалительных заболеваний, эктопической беременности и меноррагий.

Сегодня во всем мире достаточно широко используется ВМК — внутриматочная гормональная рилизинговая система левоноргестрел (Мирена♠), высвобождающая 20 мкг левоноргестрела в сутки. При этом максимальная концентрация левоноргестрела отмечается на уровне эндометрия с минимальным содержанием гормона в крови. Левоноргестрел (Мирена♠) представляет собой гибкую полиэтиленовую Т-образную спираль, на вертикальном стержне которой расположен резервуар, содержащий левоноргестрел (рис. 3.5).

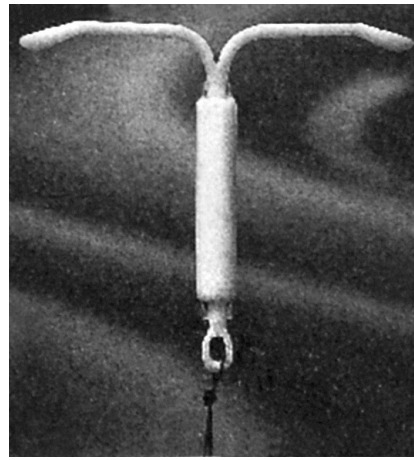

**Рис. 3.5.** Левоноргестрел (Мирена♠)

Механизмы контрацептивного действия основаны на подавлении роста эндометрия, сгущении цервикальной слизи, снижении подвижности сперматозоидов в полости матки. Этим же объясняется не только отсутствие риска возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза, но и их профилактика в отличие от медьсодержащих ВМК. На функцию яичников левоноргестрел (Мирена♠) не оказывает никакого влияния. Поэтому необходим УЗИ-контроль в связи с возможностью возникновения функциональных кист, не связанных с действием левоноргестрела (Мирены♠). Как и в случае медьсодержащих ВМК, левоноргестрел (Мирена♠) не является контрацептивом выбора в том случае, если женщина ранее не рожала.

Противопоказания к введению левоноргестрела (Мирены♠) практически те же, что и для других ВМК:

- острые воспалительные заболевания;
- инфекции нижних отделов половых путей;
- послеродовый эндометрит;
- цервицит;
- инфицированный аборт в течение последних 3 мес;
- цервикальная дисплазия;
- злокачественные опухоли матки и шейки матки;
- пороки развития матки.

Гормональная рилизинговая система рассчитана на 5 лет. В первые 3–6 мес отмечаются ациклические кровянистые выделения, обусловленные местным действием левоноргестрела на эндометрий. В течение

года у 20% женщин развивается маточная форма аменореи. Именно этот эффект вызывает сдержанное отношение женщин к использованию левоноргестрела (Мирены♠) в качестве контрацепции. Многие женщины считают наличие менструального кровотечения непременной составляющей женственности. В связи с этим необходимо правильное консультирование, беседа с женщиной перед введением левоноргестрела (Мирены♠), поскольку гормональная функция яичников не нарушается. Аменорея на фоне левоноргестрела (Мирены♠) обусловлена атрофическими процессами в эндометрии. Следует отметить, что восстановление менструальной и генеративной функций после удаления левоноргестрела (Мирены♠) отмечается уже через 30–60 дней. Учитывая, что в состав левоноргестрела (Мирены♠) входит прогестаген, оказывающий контрацептивный эффект на уровне эндометрия с минимальной концентрацией левоноргестрела в крови, данный метод контрацепции можно считать подходящим для женщин после родов на фоне лактации. Левоноргестрел (Мирена♠) эффективен в лечении меноррагий идиопатических, а также обусловленных аденомиозом, миомой матки небольших размеров. Система левоноргестрел (Мирена♠) эффективна в профилактике рецидивирующих ПЭ, ГЭ (II этап после проведения этиотропной терапии), АМК пременопаузального периода. Во многих странах Европы левоноргестрел (Мирену♠) успешно используют для защиты эндометрия от пролиферативных процессов у женщин, принимающих МГТ, эстрогенами в перименопаузе и постменопаузе.

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В КОНТРАЦЕПЦИИ

Исследования по разработке ГК продолжаются, направление их остается прежним — уменьшение побочных действий и снижение дозы гормональных компонентов. Учитывая многочисленные биологические эффекты половых гормонов и их синтетических производных, задача создать идеальный ГК очень сложна. Возможно, будущее за другими, принципиально отличными препаратами. Перспективным представляется такое направление, как иммуноконтрацепция. Метод основан на общеизвестном факте образования антиспермальных антител при так называемом иммунном бесплодии. Принципом метода является создание вакцин, способных индуцировать образование антител к половым клеткам. Ведутся исследования по активной иммунизации против гормонов (на женщинах-добровольцах). Создаются вакцины к ЛГ, ФСГ, β-хорионическому гонадотропину (ХГ). В настоящее время

доказана контрацептивная активность вакцины к β-ХГ. Иммунизация этой вакциной предотвращает наступление беременности при титре антител выше 50 нг/мл.

Прогресс в создании новых контрацептивов, не имеющих побочного действия, — важнейшая социальная и медицинская задача XXI в.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007.

2. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М. : МЕДпресс-информ, 2014.

3. Прилепская В.Н. Инновации в контрацепции // Гинекология. 2012. Т. 14, № 3.

4. Altbuis M.D. et al. American Cancer Society. 2006.

5. Coffee A. et al. // Contraception. 2007. Vol. 75. P. 1480–1484.

6. Dos Santos Silva I., Sverdlow A.J. // J. Cancer. 2009. Vol. 124. P. 2442–2449.

7. Fritz M.A. Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Philadelphia, PA : Lippincott Williams and Wilkins, 2011. P. 44–45, 962–963.

8. Mansour D., Verhoeven C. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 b-oestradiol in a24/4 regim // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2011. Early Online. P. 1–14.

9. Medina D. et al. // Lancet Oncol. 2007. Vol. 8. P. 26–34.

10. Perkin L., Sharples K., et al. Risk of venous Thromboembolism in users of oral contraceptives containing drosperinone or levonorgestrel // BMJ. 2011. Vol. 340. Article ID d2139.

11. Reid R.L., Westhoff C., et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009 // J. Fam. Plann. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 36. P. 117–122.

12. Wiegratz I. et al. // Womens Health. 2006. Vol. 2, N 5. P. 705–716.

13. Wingo P.A. et al. // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 812–826.