

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2012 • Том 6 • № 3

**Тромбоцитарные параметры
при нормально протекающей
беременности и гестозе**

Иллюстрация: Иллюстрация, созданная с помощью программы Fractal Design, версия 6.09.54.05. Все права защищены. Эта иллюстрация является собственностью автора и не может быть использована без его разрешения. Для получения информации обратитесь к автору: info@atbis.ru. Copyright © 2012. All rights reserved.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ В ПРОЛОНГИРОВАННОМ РЕЖИМЕ

Тихомиров А.Л., Леденкова А.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Резюме: в статье представлены особенности пролонгированного режима использования комбинированных оральных контрацептивов.

Ключевые слова: контрацепция, дезогестрел, Регулон.

Когда в 60-х годах прошлого века создавались первые контрацептивные препараты, никто и не мог подумать что контрацептивный эффект от их использования вскоре будет конкурировать с лечебно-профилактическим воздействием на весь организм женщины. Многолетние сравнительные исследования женщин, принимавших и не принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК), показали, что женщины, которые использовали КОК, не столкнулись с целым рядом гинекологических и общесоматических проблем [2,3,4]. Поэтому современные КОК прочно вошли в гинекологическую практику не только в качестве инструмента, регулирующего рождаемость, но и в качестве средства для сохранения и восстановления репродуктивной функции.

В процессе усовершенствования КОК, кроме изменения количественного и качественного состава, для достижения наибольшего не контрацептивного эффекта, возникла идея о целесообразности создания альтернативных схем приема КОК, в частности пролонгированный режим их использования.

Пролонгированный режим использования КОК – это применение КОК в непрерывном режиме, без обычного 7-дневного интервала, с целью отсрочки очередной менструации. Соответственно, общее количество менструаций уменьшается. При этом не только эффективно предотвращается нежелательная беременность, но и снижаются риски развития целого ряда заболеваний [9].

Если раньше женщина имела до 140 овуляций за жизнь, сейчас это количество возросло почти в 3 раза в связи с урбанизацией и изменением репродуктивной ментальности. Такое количество овуляций и менструа-

ций приводит к резким колебаниям уровней гормонов, и, как следствие, к десинхронизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [4]. В результате этого повышаются риски развития различных гинекологических заболеваний.

Исторически сложилось так, что с целью имитации нормального менструального цикла КОК принимаются по стандартной схеме: 21 день с последующим 7-дневным перерывом. Такой режим приема облегчает врачу объяснение, а женщине – понимание механизма действия КОК. Среди женщин, предпочитающих иметь регулярные кровотечения отмены на фоне приема КОК, основной причиной такого решения является страх развития беременности, бесплодия и побочных эффектов, а также мнение, что менструация – это естественный процесс. Регулярные кровотечения отмены во время приема КОК напоминают нормальный овуляторный цикл, и поэтому позволяют женщине убедиться, что беременность у нее не развилась. Однако женщины, принимающие КОК и считающие, что у них сохраняется нормальный менструальный цикл, не правы, – ведь ежемесячное кровотечение возникает у них не как следствие ряда последовательных гормональных и физиологических изменений в организме, а в результате резкого падения концентрации гормонов в крови после отмены препарата. В действительности, менструальные циклы на фоне приема КОК представляют собой искусственные циклы и сопровождаются обратимой стерильностью, поэтому если женщина не планирует беременность, никакой необходимости в регулярных кровотечениях для нее нет.

В начале XXI века группа известных ученых и врачей опубликовала концепцию о том, что ежемесячные овуляция и менструация не являются необходимыми, а в определенных случаях, ввиду значительных колебаний уровней гормонов, представляют риск для здоровья: анемия, артриты, бронхиальная астма, дисменорея, эндометриоз, миома матки, ПМС [10].

Кроме этого, ряд женщин предпочитают обычным схемам приема КОК схемы с продленным циклом. По

данным различных исследований, только 30% женщин предпочитают ежемесячные кровотечения, 27% предпочитают иметь менструации каждые 3,6 или 12 месяцев, а 40% не хотят вообще иметь менструаций [11]. Причинами отказа от регулярных менструаций были: уменьшение клинических проявлений, связанных с менструацией, уменьшение кровопотери, улучшение личной гигиены, сексуальные причины, повышение качества жизни.

Все это в совокупности послужило основой для решения вопроса о необходимости и целесообразности внедрения в практику пролонгированного режима приема КОК.

Вообще использование КОК в пролонгированном режиме известно давно. В течение многих лет врачи назначают КОК для отсрочки менструации по медицинским показаниям, например, при дисменорее или избыточной кровопотере, но также и для предотвращения беременности в период отпусков или по другим социальным или профессиональным показаниям. Схемы с продленным циклом использования КОК могут служить примером медицинского вмешательства, которое врачи и пациенты начали широко применять еще до проведения его углубленных клинических исследований. В последнее время становится все более популярным использование КОК в пролонгированном режиме. Крупными фармацевтическими компаниями разрабатываются новые препараты, изначально предусматривающие пролонгированный режим приема. Например, в конце 2003 г. в США было одобрено применение нового низкодозированного КОК, содержащего левоноргестрел (ЛНГ), с пролонгированным режимом приема, специально разработанного для уменьшения общего числа менструаций (с 13 до 4 в год).

При использовании КОК по стандартной схеме отмечается рост ФСГ с 3-4 дня 7-дневного интервала, что может приводить к росту фолликулов до 8-10 мм в диаметре, и как следствие повышению продукции эндогенного эстрадиола. Это особенно важно учитывать при таких гинекологических заболеваниях как синдром поликистозных яичников, миома матки, эндометриоз.

При использовании КОК в непрерывном режиме (без 7-дневного интервала) наблюдается лучшая супрессия ФСГ и отсутствие фолликулярного роста, что говорит о стабилизации гормональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и как следствие снижении рисков развития дисгормональных гинекологических заболеваний.

В настоящее время широко используются схемы пролонгированного режима приема КОК, в частности, приема Регулона.

Регулон – это прогестагендоминантный контрацептив, так как содержит дезогестрел (прогестаген третьего поколения), обладающий высокой прогестагенной активностью, высоким сродством к рецепторам прогестерона [1]. Даже очень небольшой дозы дезо-

гестрела достаточно для эффективного подавления овуляции. Еще в 1998 г. Kloosterboer отметил, что активный метаболит дезогестрела – этоноргестрел (3-кето-дезогестрел) – обладает самым высоким сродством к рецепторам прогестерона и низким – к рецепторам андрогенов [6]. Несмотря на появление новых прогестагенов, в результате ряда исследований было показано, что 3-кето-дезогестрел имеет выраженное антигонадотропное действие и самую высокую прогестагенную активность [1]. Благодаря этому дезогестрел эффективно подавляет овуляцию, и дозы 60 мкг в сутки уже достаточно для 100% подавления овуляции [Cullberg et al, 1982, Kuhl H., 1991]. В каждой таблетке Регулона содержится 150 мкг дезогестрела, что эквивалентно 2,5 дозам, необходимым для полного подавления овуляции. Столь сильное ингибирующее влияние Регулона на овуляцию было показано van der Vange с соавторами еще в 1986 г., когда они изучали влияние семи низкодозированных КОК на овариальную функцию посредством ультразвуковых исследований и определения уровней 17 β -эстрадиола и прогестерона. Развитие фолликулов было значительно меньшим среди женщин, принимавших комбинацию 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела, чем при использовании комбинаций 30 мкг этинилэстрадиола с другими прогестинами.

Исследования, проведенные в последние годы, указывают на положительное лечебное и профилактическое действие КОК, которое непосредственно не связано с их контрацептивным эффектом. В связи с тем, что КОК состоят из синтетических аналогов естественных половых стероидов, обладающих способностью оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарную и половую систему женщины, они нашли широкое применение для лечения различной гинекологической патологии. Как контрацептивный, так и лечебный эффект КОК обуславливается одним и тем же механизмом действия, основанном на подавлении овуляции в результате снижения циклической секреции гонадотропинов. В связи с тем, что механизм действия КОК на отдельные звенья репродуктивной системы неоднозначен и может варьировать в зависимости от вида и дозы препаратов, длительности приема и исходного состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, клинические аспекты их применения различны.

В настоящее время наиболее хорошо изученными являются лечебные аспекты комбинированных монофазных оральных контрацептивов [3]:

- Снижается частота внематочной беременности более чем в два раза;
- Снижается частота воспалительных заболеваний органов малого таза на 50-70%. Это происходит благодаря воздействию гестагенного компонента препаратов на цервикальную слизь, которая затрудняет восходящее проникновение различных возбудителей инфекции в матку, маточные трубы, яичники;

- Снижается частота развития ретенционных образований яичников (до 90%);
 - Снижается частота развития доброкачественных новообразований и рака яичников. Процент снижения риска связан с длительностью применения КОК: применение их в течение 5 лет и дольше приводит к 50% снижению риска. Известно, что фактором риска для возникновения рака яичников является «непрерывная овуляция». Часто повторяющаяся повторная травматизация поверхностного эпителия яичников в результате овуляций с последующей репарацией эпителия на протяжении всего репродуктивного периода может стать фактором, предрасполагающим к развитию опухоли. Учитывая, что при применении КОК происходит блокирование овуляции, кажется вполне логичным сообщение об их профилактическом действии в отношении развития рака яичников. Протективный эффект персистирует в течение, по крайней мере, 10 лет и после прекращения приема КОК;
 - Доказано, что применение КОК снижает риск развития рака эндометрия. Это связано не только со специфическим антипролиферативным воздействием КОК на эндометрий, но и с непосредственным тормозящим влиянием КОК на митотическую активность клеток эндометрия. Этот эффект связан с длительностью применения КОК. Риск заболевания уменьшается приблизительно на 20% через год и приблизительно на 50% после четырех лет применения. Утверждают, что протективный эффект сохраняется до 15 лет после прерывания приема КОК;
 - Снижается риск развития колоректального рака (до 40%);
 - Использование КОК снижает частоту дисфункциональных маточных кровотечений. Использование КОК приводит к морфологическим изменениям в эндометрии: уменьшается митотическая активность клеток, количество и диаметр желез, снижается отек стромы;
 - Облегчаются симптомы дисменореи. В развитии дисменореи ведущую роль играет локальное увеличение простагландинов F2a и лейкотриенов, метаболитов арахидоновой кислоты, тромбоксана A2, а также вазопрессина. КОК приводят к снижению эстрогенного влияния на эндометрий и уменьшению выделения вышеперечисленных субстратов;
 - КОК купируют симптомы манифестной овуляции;
 - Монофазные КОК эффективны для лечения предменструального синдрома за счет стабилизации уровня яичниковых стероидов на протяжении менструального цикла;
 - Положительное влияние (до 50% при приеме в течение 1 года) при железодефицитных анемиях. Это обусловлено уменьшением потери крови во время менструальноподобных реакций, которые, как правило, значительно короче и менее обильны, чем менструации;
 - Положительное влияние при эндометриозе. Эффективность лечения при малых формах эндометриоза и аденомиозе I степени составляет до 58%;
 - КОК обладают терапевтическим воздействием при гиперандрогении и связанных с ней патологических состояниях кожи женщин (гирсутизм, акне, аллопеция, себорея);
 - КОК являются оптимальным методом для женщин с врожденными и наследственными коагулопатиями: болезнь Виллебранда, дефицит фактора VII, носительство гемофилии А, тромбоцитопатия. Применение КОК уменьшает геморрагические проявления заболевания, в т.ч. гиперменорею и частоту апоплексии яичника, снижая уровень нетрудоспособности таких больных;
 - Положительное влияние при пептической язве желудка, язве 12-типерстной кишки, ревматоидном артрите, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре;
 - Снижается риск возникновения миомы матки на 17% каждые 5 лет приема, а также КОК являются одним из этапов комплексного консервативного лечения миомы матки;
 - При синдроме поликистозных яичников КОК приводят к снижению уровней ЛГ и тестостерона, оказывая терапевтический эффект.
- По данным различных авторов [3,4,9,10,11], все вышеперечисленные неконтрацептивные эффекты КОК присущи также и для пролонгированного режима их приема. Более того, по нашим данным, пролонгированный режим усиливает положительное влияние и создает дополнительный лечебный эффект при ПМС, синдроме поликистозных яичников, миоме матки, эндометриозе.
- В результате проведенного нами исследования, включающего 318 женщин, было выявлено также, что увеличение длительности приема КОК и укорочение интервала между упаковками снижает в 4 раза тяжесть и частоту «симптомов отмены» (дисменорея, головная боль, отечность, болезненность молочных желез). Было отмечено, что почти все встречающиеся при применении КОК побочные эффекты выражены в основном во время 7-дневного перерыва в приеме. При переходе на пролонгированный режим эти симптомы исчезают.
- Таким образом, пролонгированный режим приема КОК (в частности Регулон в наших наблюдениях) обла-

дает рядом преимуществ по сравнению с традиционным режимом. Они заключаются в:

- 1) Сокращении количества менструаций, что соответствует пожеланию большинства женщин;
- 2) Сокращении количества побочных эффектов на фоне применения КОК (тошнота, головная боль

и т.д.), преимущественно связанных с 7-дневным перерывом;

- 3) Дополнительном лечебном эффекте при ПМС, дисменорее, синдроме поликистозных яичников, миоме матки, эндометриозе.

Литература:

1. Никитин С.В. К вопросу о современных прогестагенах и комбинированных оральных контрацептивах. Гинекология. 2003; 5(5).
2. Прилепская В.Н., Кузмин А.А., Назарова Н.М. Оральные контрацептивы нового поколения. Гинекология. 1999; 1: 4-5.
3. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
4. Серов В.Н., Никитин С.В. Новые возможности лечебного действия комбинированных оральных контрацептивов. Гинекология. 2000; 6(2): 180-183.
5. Baird D.T., Glasier A.F. Hormonal contraception. N. Eng. J. Med. 1993; 328: 1543-9.
6. Kloosterboer H., Vonk-Noordegraaf C.A. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. Contraception. 1988; 39: 325-32.
7. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. Drugs. 1996; 51(2): 188-215.
8. Newton J.R. Classification and comparison at per oral contraceptives containing new generation progestins. Human Reproduction Update. 1995; 3(1): 231-63.
9. Sulak P.J., Kuehl T.J., Ortiz M. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 186: 1142-9.
10. Thomas S.L., Ellerstone C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women. Lancet. 2000; 355: 922-24.
11. Wiegatz, Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. Drugs. 2004; 64(21): 2447-62.

URGENCY OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES IN PROLONGED REGIMEN USE

Tikhomirov A.L., Ledenkova A.A.

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Abstract: this article presents the issues on combined oral contraceptives use in prolonged regimen.

Key words: contraception, desogestrel, Regulon.