

Место прогестагенных оральных контрацептивов в гинекологической практике

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Place of progestogenic oral contraceptives in gynecological practice

I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре литературы представлены данные о возможных рисках применения комбинированной гормональной контрацепции и возможностях назначения чисто прогестагенной контрацепции как альтернативы применения комбинированных средств. Прогестагенные контрацептивы включают группу средств с разными способами введения, дозами и характеристиками прогестинов, имеющих ряд отличий по соотношению пользы и риска, доступности, обратимости и другим свойствам контрацепции. Особое внимание уделено чисто прогестагенным таблеткам, содержащим дезогестрел, как средству, эквивалентному по эффективности комбинированным контрацептивам, но более безопасному. Вопросы безопасности рассмотрены в контексте применения кормящими грудью женщинами, а также с позиций риска артериального и венозного тромбоза. Освещены вопросы непротивопоказательных положительных эффектов чисто прогестагенных контрацептивов.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, чисто прогестагенные контрацептивы, дезогестрел, послеродовой период, венозная тромбоэмболия, артериальный тромбоз, ожирение, факторы кардиоваскулярного риска.

Summary

The review of the literature presents data on the possible risks of using combined hormonal contraception and the possibilities of prescribing purely progestogenic contraception as an alternative to the use of combined means. Progestogen contraceptives include a group of agents with different routes of administration, doses and characteristics of progestins, which have a number of differences in the ratio of benefits and risks, availability, reversibility and other properties of contraception. Particular attention is paid to purely progestogenic tablets containing desogestrel, as a means equivalent in effectiveness to combination contraceptives, but safer. Safety issues are considered in the context of the use of breastfeeding women, as well as from the standpoint of the risk of arterial and venous thrombosis. The issues of non-contraceptive positive effects of purely progestogenic contraceptives are covered.

Key words: hormonal contraception, progestogen-only contraceptives, desogestrel, the postpartum period, venous thromboembolism, arterial thrombosis, obesity, cardiovascular risk factors.

Для планирования семьи и эффективной защиты от нежеланной беременности современной женщине доступны разные варианты гормональной контрацепции [1]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) сохраняют бесспорное лидерство среди противозачаточных методов благодаря оптимальному сочетанию надежности, переносимости, доступности и наличию дополнительных лечебных и профилактических эффектов [2]. Накопленный клинический опыт использования КОК показал, что, помимо высокой контрацептивной надежности, они оказывают благоприятное влияние на здоровье женщины: регулируют менструальный цикл, снижают объем менструальной кровопотери, тяжесть предменструального синдрома и дисменореи, частоту железодефицитных анемий. Кроме того, были показаны лечебные эффекты их применения при эндометриозе, миоме матки, кистах яични-

ков, акне и себорее. Использование КОК снижает риск возникновения рака яичников и эндометрия, доброкачественных заболеваний молочных желез, миомы матки и эндометриоза, кист яичников, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), потерю костной ткани в перименопаузе.

Но, несмотря на высокую эффективность, обратимость и другие положительные свойства этого метода, ему присущи недостатки, обусловленные дозозависимыми влияниями эстрогенного компонента. К ним прежде всего относится повышение риска венозного и артериального тромбоза, обусловленное повышением свертываемости крови и эндотелиальной дисфункцией [3]. Входящий в состав КОК эстроген может также негативно влиять на количество и состав грудного молока у кормящих женщин. В ситуациях, когда применение эстрогенов потенциально опасно или непри-

емлемо по другим причинам, комбинированным средствам следует предпочесть чисто прогестагенную контрацепцию.

Чисто прогестагенные контрацептивы (ЧПК) обладают теми же механизмами действия, что и комбинированные гормональные контрацептивы (КОК), хотя, в зависимости от вида, акцент противозачаточного эффекта может смещаться, фокусируясь на изменениях слизистой оболочки тела матки, повышении вязкости цервикальной слизи или подавлении овуляции [1, 4]. Главным преимуществом ЧПК является возможность их назначения женщинам, относящимся к группам III–IV категорий приемлемости для комбинированных средств, в том числе страдающим мигренью, пороками сердца, сахарным диабетом с сосудистыми осложнениями, артериальной гипертензией, ожирением, а также курящим женщинам старше 35 лет и кормящим грудью матерям [5].

К прогестагенным контрацептивам относят: пероральные препараты — чисто прогестиновые таблетки (мини-пили и дезогестрел 0,075 мг), инъекционные препараты (депонированный медроксипрогестерона ацетат, ДМПА), имплантаты, прогестаген-высвобождающие внутриматочные системы [6]. У каждого из методов внутри группы есть преимущества и недостатки.

Преимущество метода инъекционной контрацепции состоит в обеспечении высокоэффективной длительной, конфиденциальной контрацепции, не связанной с половым актом или ежедневным контролем со стороны женщины. Сильный прогестагенный эффект контрацептивной дозы медроксипрогестерона позволяет рассматривать МДПА как одно из ведущих средств терапии гиперплазии эндометрия [7]. Недостатки ДМПА обусловлены выраженным прогестагенным и остаточным глюкокортикоидным эффектами медроксипрогестерона, что определяет его побочные действия по ухудшению контроля толерантности к углеводам у больных сахарным диабетом и контроля артериального давления у лиц, склонных к гипертензии [8]. В целом влияние ДМПА на метаболизм отличается худшим профилем среди всех прогестинов в составе ЧПК, при его использовании возможны транзиторная прибавка в весе и снижение минеральной плотности костной ткани [9]. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), могут получить негативный результат по увеличению вирусной нагрузки и ухудшению прогноза заболевания в процессе применения ДМПА [10]. Высокие дозы прогестина в кровотоке обуславливают некоторое повышение риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [11]. После прекращения приема ДМПА способность к зачатию восстанавливается с существенной отсрочкой. Средняя длительность периода от последней инъекции до возобновления овуляторных циклов составляет 5,5 месяца, у некоторых женщин этот период может увеличиваться до 1–2 лет.

К препаратам для парентерального введения относятся имплантаты — капсулы из инертного материала, содержащие прогестагены [1]. Имплантаты представляют собой рилизинг-системы, которые вводятся под кожу плеча, где начинают медленно высвобождать прогестаген.

Имплантаты обеспечивают длительную (в течение 3–5 лет) высокоэффективную контрацепцию, при этом надежность метода не зависит от пользователя [1, 9]. Постоянная концентрация прогестина в крови обеспечивает снижение пролиферативных реакций в эндометрии и положительный эффект в отношении профилактики гиперпластических процессов и аномальных маточных кровотечений [7]. Как правило, фертильность восстанавливается сразу после удаления имплантата. К недостаткам метода можно отнести то, что ввести и удалить имплант может только специально обученный гинеколог. У некоторых женщин могут наблюдаться андрогензависимые побочные эффекты 19-норстероидов (акне, себорея, отклонения в углеводном обмене). Возможны болезненность и покраснение в месте введения имплантата.

Принцип рилизинг-системы заложен в основу действия прогестаген-высвобождающих внутриматочных систем, обеспечивающих высокоэффективную длительную контрацепцию [1]. Один из самых популярных вариантов метода — левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) создает невысокую концентрацию левоноргестрела в крови и действует преимущественно на эндометрий [12]. Это дает ЛНГ-ВМС ряд положительных неконтрацептивных эффектов: уменьшение объема менструальной кровопотери, выраженности дисменореи, в том числе при генитальном эндометриозе, снижение риска развития железодефицитной анемии [13]. Состояние эндометрия, как правило, возвращается к нормальному чередованию пролиферативных и секреторных изменений через 1–3 месяца после удаления ЛНГ-ВМС, способность к зачатию восстанавливается с не-

большой отсрочкой у 80 % женщин через 12 месяцев после удаления контрацептива.

Введение ЛНГ-ВМС в полость матки предполагает возможность появления побочных эффектов и осложнений, свойственных внутриматочной контрацепции, например, перфорации матки. Экспульсии ЛНГ-ВМС наблюдаются в 4,8 % случаев, у 12 % женщин встречаются функциональные кисты яичников. Поскольку ЛНГ-ВМС является комбинацией гормональной и внутриматочной контрацепции, перед назначением этого метода предохранения от беременности необходимо оценивать медицинские критерии приемлемости и для внутриматочных средств, и для прогестагенных контрацептивов [5].

Оральные ЧПК содержат небольшие дозы прогестагенов и принимаются в непрерывном режиме. В отличие от парентеральных методов, начало и прекращение применения метода оральной прогестагенной контрацепции не сопряжены с участием медицинского персонала. Но, как и при использовании любого орального лекарственного средства, эффективность препарата во многом определяет соблюдение режима его приема.

Контрацептивный эффект мини-пили достигается в основном за счет повышения вязкости цервикальной слизи, что уменьшает проникновение сперматозоидов в полость матки. Другие эффекты включают снижение имплантационной функции эндометрия и нарушение транспорта ооцитов через маточные трубы. Восстановление фертильности происходит практически сразу после прекращения приема препарата. К преимуществам метода относится и то, что для начала и окончания его использования не нужно вмешательство медицинского персонала.

Как и другие ЧПК, мини-пили имеют свои недостатки. Поскольку прогестагены замедляют транспорт оплодотворенной яйцеклетки по фаллопиевым трубам, в условиях неполного подавления овуляции на фоне использования мини-пили повышается риск развития эктопиче-

ской беременности. Из-за неполного подавления овуляции контрацептивный эффект мини-пили снижен и, будучи обусловлен главным образом повышением вязкости цервикальной слизи, начинает уменьшаться уже через 27 часов после приема таблетки. При пропуске в приеме таблетки более трех часов противозачаточное действие мини-пили не гарантировано, поэтому мини-пили обычно рекомендуют для контрацепции женщинам в период грудного вскармливания, когда лактация обеспечивает дополнительный эффект предохранения от беременности.

Недостатки мини-пили несвойственны таблетированной лекарственной форме ЧПК для орального приема, содержащей 0,075 мг дезогестрела (Лактинет-Рихтер®). Высокоselectивный прогестин дезогестрел обеспечивает стойкое подавление овуляции, что делает Лактинет-Рихтер® надежной альтернативой КОК для женщин, желающих или вынужденных использовать контрацепцию без эстрогенов.

После приема внутрь дезогестрел быстро всасывается и превращается в печени (возможно, и в стенке кишечника) в активный метаболит — этоногестрел (международное непатентованное название: 3-кетометаболита дезогестрела), который обуславливает фармакологические эффекты препарата [14]. Этоногестрел активно связывается с сывороточным альбумином и в меньшей степени с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПГ). Далее активный метаболит превращается в печени в заряженные метаболиты и выводится с мочой и желчью, период полувыведения препарата составляет около 30 часов [15].

Этоногестрел имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона и низкое — к рецепторам андрогенов, его связывание с рецепторами эстрогенов крайне незначительно. Индекс селективности (соотношение сродства к рецепторам прогестерона и андрогенов), отражающий баланс прогестагенных и андрогенных эффектов, у этоногестрела выше в сравнении с другими 19-норстероидами, имеющими этинильную

группу. Этот факт в совокупности с невысоким связыванием с ГСПГ обуславливает низкую частоту неблагоприятных андрогенных эффектов при применении доз препарата, необходимых для подавления овуляции.

При соблюдении рекомендованного непрерывного режима приема доза 0,075 мг дезогестрела обеспечивает подавление овуляции в 97–99 % циклов, что подтверждается отсутствием признаков овуляции при динамическом ультразвуковом мониторинге яичников и пиков лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови. Концентрации эстрадиола при этом снижались до показателей ранней фолликулярной фазы, а концентрации прогестерона стойко держались на уровне ниже 10 нмоль/л, причем все эти изменения достоверно отличались от показателей, полученных при приеме 0,03 мг левоноргестрела, содержащегося в таблетке мини-пили. Таким образом, подавление овуляции является, в отличие от мини-пили, основным механизмом действия ЧПК, содержащего дезогестрел. Это сближает Лактинет-Рихтер® с КОК при сохранении свойственного ЧПК профиля безопасности.

Благодаря постоянному подавлению овуляции исчезает необходимость соблюдения жесткого регламента приема таблеток: при задержке в приеме очередной таблетки до 12 часов контрацептивная эффективность дезогестрела не снижается, так же как это происходит при приеме КОК. Даже если таблетка КОК пропущена, прием препарата возобновляется в обычном режиме, дополнительные меры контрацепции не рекомендуются в случае пропуска только одной таблетки. Фактически контрацептивная защита продолжается в течение семи дней после отмены препарата, что дает возможность ежемесячно делать семидневный перерыв в приеме комбинированных контрацептивов. При наблюдении за женщинами, принимающими 0,075 мг дезогестрела в течение 21 дня, было обнаружено, что подавление овуляции и контрацептивный эффект сохранялись по меньшей мере семь дней после завершения приема

препарата. Возобновление овуляции в среднем через 17,2 дня после окончания приема дезогестрела в то же время демонстрировало быструю обратимость метода.

Субъективные побочные эффекты (головная боль, масталгии, тошнота) наблюдаются с одинаковой низкой частотой при использовании таблеток с дезогестрелом и мини-пили. Связь между этими эффектами и приемом препаратов спорна, так как сходные побочные реакции отмечаются и при использовании плацебо. При приеме дезогестрела, в отличие от мини-пили, не повышается частота возникновения угревой сыпи.

Таким образом, дезогестрелсодержащие таблетки коренным образом отличаются от мини-пили, содержащие норэтистерон или левоноргестрел, по механизму действия. Способность дезогестрела эффективно подавлять ежемесячную овариальную активность делает таблетки с дезогестрелом сравнимыми с комбинированными гормональными контрацептивами (КОК). Чтобы точнее обозначить место орального дезогестрела в линейке гормональных противозачаточных, для него даже был создан специальный термин «безэстрогенный ингибитор овуляции» (estrogen free inhibitor of ovulation) [16].

Наиболее частым побочным эффектом у женщин, предохраняющихся от беременности с помощью ЧПК, является изменение характера кровотечений. Именно эта закономерная реакция эндометрия на постоянное воздействие прогестагенов [17] становится причиной отказа от использования оральных ЧПК у 18,0–22,5 % пациенток. У женщин, принимающих дезогестрел или мини-пили, общее количество дней кровотечений и мажущих кровянистых выделений сопоставимо, но при приеме дезогестрела, в отличие от мини-пили, преобладают не кровотечения, а мажущие кровяные выделения. При длительном применении ЧПК эпизоды кровотечений возникают реже и уменьшается общее число дней кровотечения или кровомазанья. Недостаточный контроль менструального цикла тем не менее ставит ЧПК на второе ме-

сто после КГК. Однако существуют категории женщин, для которых использование ЧПК более приемлемо, чем применение других противозачаточных методов.

Прежде всего ЧПК могут использоваться женщинами в послеродовом периоде. Данная группа препаратов относится к I категории приемлемости (применение без ограничений) по классификации Всемирной организации здравоохранения для кормящих женщин по прошествии шести недель после родов, тогда как у КГК для этого контингента женщин III категория приемлемости (риск перевешивает пользу) сохраняется вплоть до окончания шести месяцев после родов [5].

При использовании дезогестрел-содержащих таблеток кормящими женщинами этногестрел выделяется в грудное молоко в концентрации, равной 1/3–1/2 содержания препарата в сыворотке крови, но при этом никак не влияет на количество и качество молока, а также на рост, развитие и здоровье ребенка [18, 19]. Доступность и простота использования таблеток дезогестрела, сравнимая с КОК надежность, безопасность и хорошая переносимость создают методу преимущества в том или ином аспекте перед всеми другими видами гормональной и негормональной контрацепции у женщин после родов и на протяжении всего периода лактации.

Вторая особенность ЧПК, определяющая их преимущество перед КГК, состоит в тромботической безопасности [3]. Прием КГК увеличивает риск венозного тромбоза от 3,4 до 9,0–10,0 на 10 тысяч женщин в год в зависимости от свойств конкретной комбинации по сравнению с 1,0 на 10 тысяч в год у тех, кто не использует гормональную контрацепцию [20]. В отсутствии эстрогенов прогестагены оказывают минимальное воздействие на систему свертывания крови, их эффекты на кровоток и сосудистую стенку ограничены и незначительны, появляются только при увеличении дозы [8]. Эпидемиологические исследования не обнаружили сколько-нибудь значимого риска ВТЭ

или артериального тромбоза при использовании ЧПК, за исключением ДМПА, по сравнению с женщинами, не принимающими гормональные препараты [8, 16, 21]. Следовательно, ЛНГ-ВМС, имплантаты и оральные ЧПК могут назначаться женщинам, которым КГК в связи с риском тромбозов противопоказаны (IV категория приемлемости ВОЗ) или не должны рекомендоваться ввиду превышения риска над пользой (III категория приемлемости ВОЗ) [5].

При расчете индивидуальной вероятности тромбоза у женщины, планирующей прием гормональной контрацепции, во внимание принимается комбинация факторов общего кардиоваскулярного риска (ожирение, курение, возраст), факторов риска ВТЭ (тромбофилия, семейная история тромбозов, длительная иммобилизация, острый тромбоз глубоких вен на фоне антикоагулянтной терапии), специфических факторов риска артериального тромбоза (гипертензия, мигрень с аурой, пороки сердца, ишемическая болезнь сердца) [22, 23].

Для венозного тромбоза у молодых женщин, применяющих КГК, большое значение имеет наследственная предрасположенность к повышенной свертываемости крови, в частности, генетические мутации — полиморфизм генов V-фактора (лейденская мутация), II фактора (протромбин) и I фактора (фибриноген) свертывания крови (последний из трех перечисленных встречается крайне редко) [24]. Наличие в семейной истории указаний на тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) в любом возрасте, инсульт или инфаркт миокарда в молодом возрасте (до 50 лет) — это весомый повод для специального обследования женщины с целью исключения наследственной тромбофилии. У пациенток с тромбофилическими мутациями [25] даже низкодозированные КГК критически повышают вероятность ВТЭ, в связи с чем установленные полиморфизмы генов системы гемостаза, как и наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен или ТЭЛА, становится основанием для отказа

от применения эстрогенсодержащих контрацептивов. В случае обнаружения этих дефектов предпочтение следует отдать чисто прогестагенной контрацепции [21].

Пациентка с отягощенным семейным анамнезом может отказаться от проведения дорогостоящего обследования. Подозрение на генетическую предрасположенность к тромбозам без соответствующего лабораторного подтверждения не служит поводом для отказа от КГК, но женщину следует информировать о возможных рисках и желательном мониторингировании гемостаза в течение первых месяцев приема препаратов. Одновременно следует донести информацию о безопасности и не требующей мониторинга показателей крови чисто прогестагенной контрацепции. Вполне возможно, что пациентка, не знающая наверняка свою индивидуальную степень риска тромбозов, предпочтет ЧПК, несмотря на недостаточный контроль менструального цикла.

Вероятность тромбоза повышается с возрастом [23]. Ежегодный риск ВТЭ у женщин младше 40 лет составляет один случай на 10 тысяч, в 60–69 лет — один случай на 1 тысячу, а в возрасте старше 80 лет — один случай на 100. Аналогичная тенденция характерна для артериального тромбоза. Тем не менее в клинической практике венозный тромбоз, ассоциированный с КГК, развивается обычно у молодых женщин. Это связано с главенствующей ролью в реализации ВТЭ невыявленных тромбофилий и провоцируемого ими внутрисосудистого свертывания крови. Для реализации артериального тромбоза ведущую роль играет сосудистая дисфункция, а ухудшение состояния сосудистой стенки сильно зависит от возраста. Поэтому большинство случаев артериального тромбоза у пользователей КОК приходится на возраст старше 35 лет и обычно при наличии дополнительных факторов риска. Например, вероятность развития инфаркта миокарда существует только у использующих КОК курильщиц в возрасте 35 лет и старше [25, 26]. Применение ЧПК у данной категории лиц не связано с повышением риска инфаркта миокарда и инсульта [26].

Среди факторов риска артериального тромбоза упоминают артериальную гипертензию и гипергомоцистеинемию, а специфическим фактором риска ишемического инсульта признана мигрень (преимущественно с аурой) [27]. Применение ЧПК не увеличивает риск ишемического инсульта ни у здоровых женщин, ни у пациенток с факторами риска в любой возрастной группе (отношение шансов: 0,96; 95-процентный доверительный интервал: 0,70–1,31) [28].

Прибавка в весе на фоне использования гормональной контрацепции является одним из главных страхов женщин. Не только пациентки, но и многие врачи считают, что прием ЧПК связан с увеличением массы тела [29]. Однако систематизированные обзор и мета-анализ исследований, посвященных влиянию ЧПК на массу тела, показали, что этот вид лекарственных средств, за исключением ДМПА, не оказывает существенного влияния на вес [30]. С медицинской же точки зрения клинически значим не сам факт прибавки в весе, а возможные негативные последствия приема гормональных препаратов у женщин с нарушенным метаболизмом и прежде всего с ожирением.

В отличие от венозного тромбоза, генез которого зависит от венозного стаза и изменений параметров гемостаза, артериальный тромбоз никогда не возникает в интактных сосудах благодаря быстрому току крови. Поэтому считается, что редкие случаи инфаркта миокарда у молодых женщин, применяющих КГК, обусловлены скорее повреждением эндотелия, чем прогрессированием атеросклероза. Так как холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) играет важную роль в сохранении целостности эндотелия, понятна обратная корреляция между уровнем ХС ЛПВП и частотой инфаркта миокарда.

Некоторые прогестагены оказывают дозозависимые неблагоприятные эффекты на толерантность к глюкозе и синтез липопротеинов [8]. Поскольку дезогестрел в суточной дозе 0,075 мг не имеет значимого ан-

дрогенного эффекта, а глюкокортикоидная активность ему не свойственна, оральные ЧПК с дезогестрелом (Лактинет-Рихтер®) не оказывают существенного влияния на углеводный и жировой обмен.

В соответствии с медицинскими критериями приемлемости ЧПК, за исключением ДМПА, относятся к I категории для женщин с ожирением в отличие от КГК, на фоне применения которых требуется отслеживание возможных негативных метаболических эффектов (II категория приемлемости) [5]. Понятно, что более осторожное отношение к КГК обусловлено не влиянием эстроген-содержащих препаратов на вес, а тем обстоятельством, что ожирение относится к факторам тромботического риска.

Повышение артериального давления — еще один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивающий вероятность развития артериального тромбоза у женщин, принимающих КГК [31]. Частота выявления артериальной гипертензии на фоне применения ЛНГ-ВМС, имплантатов, мини-пили и таблеток, содержащих дезогестрел (Лактинет-Рихтер®), оказалась сопоставимой с популяционными показателями и меньшей в сравнении с женщинами, использующими КГК.

Специфическим фактором риска инсульта является мигрень [32] — заболевание, которым страдают преимущественно женщины, особенно часто в возрасте от 20 до 30 лет [33]. Прием КГК увеличивает риск ишемического инсульта у пациентов с мигренью [34–36], поэтому наличие мигрени с аурой в любом возрасте и мигрени без ауры в возрасте старше 35 лет относится к IV категории приемлемости для комбинированной гормональной контрацепции.

Рабочая группа экспертов, включившая неврологов, гинекологов и эпидемиологов, достигла консенсуса по безопасности гормональных контрацептивов у женщин с мигренью в репродуктивном возрасте [37]. Согласно этому документу КГК запрещаются при наличии мигрени с аурой во всех случаях и мигрени без ауры в случаях дополнительных

факторов риска [37]. Напротив, ЧПК могут безопасно назначаться пациенткам с мигренью, а дезогестрел-содержащие таблетки, более того, могут оказывать позитивный эффект на течение заболевания [38–40]. Речь идет о менструальной мигрени — широко распространенной и самой частой (более 50 %) форме заболевания.

Менструальная мигрень представлена обеими формами мигрени — с аурой и без [41], среди всех мигренозных болей доля менструальной мигрени без ауры составляет около 20 % [42]. Заболевание подразделяется на чистую менструальную мигрень, возникающую исключительно в течение пяти дней на стыке двух менструальных циклов (то есть дни от –2 до +3), и менструально-ассоциированную мигрень, приступы которой наблюдаются не только в перименструальные дни [41].

Сопоставление профилей колебания уровней половых гормонов и появления мигрени демонстрирует, что приступ провоцируется падением концентрации эстрадиола [43, 44]. В результате менструальная мигрень возникает в конце спонтанного менструального цикла, иногда в ответ на преовуляторный пик эстрадиола, в безгормональный интервал у женщин, принимающих оральные контрацептивы [45], и в первые дни послеродового периода [46]. Но важен не только факт падения уровней эстрогенов, но и их предшествующее относительно длительное воздействие [44]. Серия экспериментальных работ показала, что половые гормоны влияют на корковую гипервозбудимость, основной патофизиологический механизм развития мигрени, через активирующие (глутамат) и ингибирующие (γ -аминомасляная кислота, ГАМК) нейротрансмиттеры [47]. В частности, эстрадиол увеличивает активность рецептора N-метил-D-аспартат (NMDA) глутамата и уменьшает синтез ГАМК, а также снижает порог возникновения распространяющейся корковой депрессии (РКД), влияя на активность генов, кодирующих синтез субстанций, запускающих и поддерживающих развитие РКД [48]. Собственно, триггером бо-

левых симптомов могут становиться не только перепады концентрации эстрадиола, но и простагландины, уровень которых повышается в перименструальные дни [49]. Колебания уровней прогестерона не оказывают существенного влияния на нейрональные реакции, связанные с мигренью, но сам прогестерон ослабляет болевую чувствительность системы тройничного нерва, играющей ключевую роль в реализации приступа мигрени [50], а также противодействует нейрональным эффектам эстрадиола [51].

Экзогенные гормоны могут менять течение мигрени, индуцируя ее возникновение, появление ауры, утяжеление приступов, но могут и улучшать клиническую картину, особенно если приступы мигрени связаны с менструациями [52]. Попытки манипулировать менструальным циклом с целью снижения частоты и интенсивности приступов мигрени предпринимались давно, и на текущий момент времени наиболее приемлемым методом гормональной терапии мигрени признаны оральные ЧПК, подавляющие овуляцию [52, 53].

Применение ЧПК связано с достоверным снижением частоты приступов мигрени [54]. В ретроспективном наблюдательном исследовании прием таблеток с дезогестрелом достоверно снижал частоту приступов мигрени с аурой и без ауры, интенсивность боли, дозу триптанов и число баллов по шкале MIDAS (Migrain Dissability Assessment) [39]. В проспективном наблюдательном исследовании среди женщин, страдающих мигренью с аурой, в том числе появившейся в результате приема КГК, на фоне шестимесячного приема дезогестрела была достигнута существенная редукция числа мигренозных приступов и симптомов ауры [40]. Другое проспективное наблюдательное исследование оценило эффекты шестимесячного приема 0,075 мг дезогестрела у женщин с мигренью без ауры [38] и продемонстрировало достоверное снижение тяжести боли, числа и продолжительности мигренозных приступов.

Таблетки, содержащие дезогестрел, остаются единственным методом ЧПК, доказавшим свою эффективность в лечении менструальной мигрени, аналогичных данных в отношении внутриматочных гормональных систем, ДМПА, имплантатов и мини-пили нет. Поскольку дезогестрел безопасен с позиций кардиоваскулярного риска, он может применяться при любых формах мигрени и даже при наличии дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, нуждающихся в контрацепции [37, 55]. Не исключено, что в будущем менструальная мигрень будет рассматриваться как независимое показание к назначению 0,075 мг дезогестрела женщинам репродуктивного возраста, но для этого необходимо проведение дополнительных исследований [55].

Положительные неконтрацептивные свойства ЧПК позволяют применять их в лечебных и профилактических целях. Благодаря своему антимитотическому и секреторно трансформирующему действию на эндометрий прогестины редуцируют частоту и интенсивность менструальной кровопотери, одновременно предохраняя эндометрий от гиперплазии [1, 7, 56]. При приеме дезогестрела уменьшаются частота и выраженность дисменореи, что обусловлено подавлением овуляции и синтеза простагландинов в матке [57]. Эти же свойства в совокупности с эффектом истончения эндометрия могут использоваться в терапии эндометриоза. Известны лечебные эффекты оральных ЧПК, содержащих дезогестрел, в отношении других заболеваний, связанных с гормональными флуктуациями, таких как предменструальный синдром.

Таким образом, высокий уровень безопасности ЧПК определяет возможность их применения с противозачаточной и лечебной целями прежде всего у тех женщин, которые ввиду особенностей клинического портрета не могут использовать КГК. Назначение чисто прогестагенного орального контрацептива, содержащего 0,075 мг дезогестрела

(Лактинет-Рихтер®) показано женщинам в послеродовом периоде, а также пациенткам с повышенным риском венозного и артериального тромбоза. Свойства чистого дезогестрела подавлять овуляцию и пролиферацию эндометрия позволяют считать его альтернативой КОК, обладающей всеми неконтрацептивными преимуществами данной группы препаратов, за исключением терапии андрогензависимых дермопатий и контроля менструального цикла. Лактинет-Рихтер® — один из препаратов в ряду прогестагенных контрацептивов, высокоэффективен, безопасен, хорошо переносится и может быть рекомендован широкому кругу женщин.

Список литературы

1. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR Jr. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*. 2013; 87(3): 319–330.
2. Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 14: S9–S13.
3. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009; 14: b2890.
4. Birgisson NE, Zhao Q, Secura GM, Madden T, Peipert JF. Preventing Unintended Pregnancy: The Contraceptive CHOICE Project in Review. *Journal of women's health*. 2015; 24 (5): 349–353.
5. World Health Organization, Department of Reproductive Health. Medical eligibility criteria wheel for contraceptive use; 2015.
6. Burke AE. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 14: S14–S17.
7. Guzeloglu-Kayisli O, Basar M, Shapiro JP, et al. Long-acting progestin-only contraceptives enhance human endometrial stromal cell expressed neuronal pentraxin-1 and reactive oxygen species to promote endothelial cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (10): E 1957–1966.
8. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25 (10): 1042–1052.
9. Jacobstein R, Polis CB. Progestin-only contraception: injectables and implants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28 (6): 795–806.
10. Hapgood JP, Kaushic Ch, Hel Z. Hormonal Contraception and HIV-1 Acquisition: Biological Mechanisms. *Endocr Rev*. 2018; 39 (1): 36–78.
11. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate con-

ЛАКТИНЕТ®-РИХТЕР

дезогестрел 0,075 мг

- не содержит эстрогенов
- не подавляет лактацию*
- индекс Перля сопоставим с КОК



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: (495) 987-18-80
e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

*Инструкция по медицинскому применению
препарата Лактинет®-Рихтер

Пер. уд. ЛСП-002481/10-200516

- traceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2297–2300.
12. Hidalgo MM, Hidalgo-Regina C, Bahamondes MV, Monteiro I, Petta CA, Bahamondes L. Serum levonorgestrel levels and endometrial thickness during extended use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2009; 80 (1): 84–89.
 13. Caruso S, Cianci S, Vitale SG, Fava V, Cutello S, Cianci A. Sexual function and quality of life of women adopting the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS 13.5 mg) after abortion for unintended pregnancy. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018; 23 (1): 24–31.
 14. Africander D, Verhoog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids*. 2011; 76 (7): 636–652.
 15. Pena MÁ, Sanz E, Francisco S, et al. Randomized, Crossover and Single-Dose Bioequivalence Study of Two Oral Desogestrel Formulations (Film-Coated Tablets of 75 µg) in Healthy Female Volunteers. *Sci Pharm*. 2012; 80 (2): 419–431.
 16. Regidor P-A. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget*. 2018; 9 (77): 34628–34648.
 17. Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause*. 2011; 18 (4): 408–411.
 18. World Health Organization. Progestogen-only contraceptive use during lactation and its effects on the neonate. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/WHO_RHR_09_13/en/. Retrived December 6th 2016.
 19. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 3: CD003988.
 20. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 380–389.
 21. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012; 14: e4944.
 22. Dhont M, Verhaeghe V. Hormonal anticonception anno 2013: a clinician's view. *FVV in ObGyn* 2013; 5 (2): 149–159.
 23. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica*. 2010; 95 (1): 119–125.
 24. Wang C, Li Y, Li H, et al. Increased risk of stroke in oral contraceptive users carried replicated genetic variants: a population-based case-control study in China. *Hum Genet* 2012; 131 (8): 1337–1344.
 25. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2013; 212: 1–514.
 26. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 14: 2257–2266.
 27. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache* 2013; 14: 247–276.
 28. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2009; 14: 1059–1062.
 29. Albright M, Rani S, Gavagan T. HelpDesk answers: do hormonal contraceptives lead to weight gain? *J Fam Pract*. 2015; 64 (6): 371–372.
 30. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (8): CD008815.
 31. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (3): 221–231.
 32. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010; 14: 612–624.
 33. Nappi RE, Berga SL. Migraine and reproductive life. *Handb Clin Neurol*. 2010; 14: 303–322.
 34. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216: 489.e1–489.e7.
 35. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: potential implications for management. *Cephalalgia*. 2012; 32: 785–795.
 36. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk of stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16: 524.
 37. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). HCs and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European headache federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain* 2017; 18: 108.
 38. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179:63–68.
 39. Merki-Feld GS, Imthurn B, Dubey R, Sándor PS, Gantenbein AR. Improvement of migraine with change from combined hormonal contraceptives to progestin-only contraception with desogestrel: how strong is the effect of taking women off combined contraceptives? *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37: 338–341.
 40. Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, Palatì F, Facchinetti F. Effects of an estrogen-free, desogestrel containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception*. 2011; 83: 223–228.
 41. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1–211.
 42. Veltvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia*. 2014; 15 (4): 280–288.
 43. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol*. 2014; 3: 354–361.
 44. Sacco S, Ricci S, Deagn D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012; 13: 177–189.
 45. Machado RB, Pereira AP, Coelho GP, Neri L, Martins L, Luminoso D. Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2010; 15 (3): 202–208.
 46. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain*. 2011; 15 (4): 443–451.
 47. Greco R, Tassorelli C, Mangione AS, Smeraldi A, Allena M, Sandrini G, Nappi G, Nappi RE. Effect of sex and estrogens on neuronal activation in an animal model of migraine. *Headache*. 2013; 14: 288–296.
 48. Табеева Г. Р., Громова С. А. Эстрогены и мигрень. *Неврологический журнал*. 2009; 5: 45–53.
 49. Durham PL, Vause CV, Derosier F, McDonald S, Cady R, Martin V. Changes in salivary prostaglandin levels during menstrual migraine with associated dysmenorrhea. *Headache*. 2010; 15 (5): 844–851.
 50. Bolay H, Berman NE, Akcali D. Sex-related differences in animal models of migraine headache. *Headache*. 2011; 14: 891–904.
 51. Jayaraman A, Pike CJ. Progesterone attenuates oestrogen neuroprotection via down-regulation of oestrogen receptor expression in cultured neurones. *J Neuroendocrinol*. 2009; 14: 77–81.
 52. Warhurst S, Rofe CJ, Brew BJ, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld GS, Garrick R, Tomlinson SE. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2018; 38: 754–764.
 53. MacGregor EA. Prevention and treatment of menstrual migraine. *Drugs*. 2010. 70: 1799–1818.
 54. Veltvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain*. 2014; 15 (1): 30.
 55. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018; 19: 76.
 56. Krikun G, Booth CJ, Buchwalder L, et al. Long-term progestin-only contraception in humans versus animal models. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1221: 119–123.
 57. Evans SF, Brooks TA, Esterman AJ, Hull ML, Rolan PE. The comorbidities of dysmenorrhea: a clinical survey comparing symptom profile in women with and without endometriosis. *J Pain Res*. 2018; 11: 3181–3194.

