

Лечебные возможности современной оральной контрацепции в гинекологической практике

По мнению ведущих клиницистов, XXI век будет характеризоваться интенсивным развитием гормональной контрацепции и вспомогательных репродуктивных технологий. В настоящее время исследователи сосредотачивают свои усилия на создании КОК, обладающих дополнительными преимуществами для женщин. Таким образом, область решаемых с помощью современной контрацепции проблем значительно расширяется. Рассмотрению наиболее перспективных возможностей оральной контрацепции в профилактике и лечении ряда гинекологических заболеваний был посвящен семинар «Гормональная контрацепция в эпицентре женских проблем». Семинар, организованный компанией «Гедеон Рихтер», состоялся 28 сентября 2011 г. в рамках XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя».

Контрацептивные гормоны в лечении гинекологических заболеваний

Общеизвестно, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) уже с начала 60-х гг. прошлого века использовались как для предохранения от нежелательной беременности, так и с лечебной целью. В последнее десятилетие были разработаны новые контрацептивы с дополнительными преимуществами в профилактике и лечении гинекологических заболеваний. «Как заявил президент Европейского общества гинекологов Дэвид Серфати на последней, сентябрьской конференции в Копенгагене, применение современных контрацептивных средств, особенно гормональных, исключительно в лечебных целях является новым направлением в гинекологии», – отметила в начале своего выступления профессор Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ (зам. директора по научной работе ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, д. м. н., засл. деятель науки РФ). Современные методы гормональной контрацепции имеют четкую классификацию и подразделяются на эстроген-гестагенные (КОК, монофазные, многофазные, контрацептивный пластырь, контрацептивное кольцо) и контрацептивы, содержащие только проге-



Профессор В.Н. Прилепская

стаген (чисто прогестиновые таблетки, Депо-провера, внутриматочная гормональная система). Профессор В.Н. Прилепская представила участникам семинара подробный и обстоятельный анализ последних данных о неконтрацептивном лечебном эффекте КОК из систематических обзоров по контрацепции

«Гормональная контрацепция в эпицентре женских проблем»

Кокрановской библиотеки за 2008–2010 гг. Данные доказательных исследований, лежащие в основе систематических обзоров, показали, что при меноррагии и дисфункциональных маточных кровотечениях (ДМК) рекомендуется циклическое использование КОК для обеспечения гемостаза и профилактики ДМК, может также применяться непрерывный пролонгированный режим использования КОК.

Согласно статистике, дисменорея диагностируется у 90% женщин. Прием КОК приводит к снижению локального уровня простагландинов в эндо- и миометрии с эффективностью 70–80%. Количество данных об эффективности КОК при эндометриозе довольно ограничено, вместе с тем пролонгированный режим использования КОК эффективен за счет стабилизации эндометрия.

Что касается предменструального синдрома (ПМС), более поздние рандомизированные клинические исследования показали достоверное улучшение течения ПМС и повышение качества жизни у женщин, использующих КОК с этинилэстрадиолом и дроспиреноном (Мидиана®). Все КОК, в том числе Мидиана, Белара, в состав которых входят прогестины с антиандрогенным действием, обладают лечебным эффектом при наличии симптомов андрогенизации (гирсутизм, акне), за счет увеличения секреции печенью глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и снижения уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Эпидемиологические исследования показали снижение риска развития рака эндометрия на 50% у женщин, использующих КОК, по сравнению с женщинами, которые их не применяют. Снижение риска наблюдается в течение 20 лет после окончания использования.

Длительное применение КОК ассоциируется со снижением риска развития гиперплазии эндометрия. Чистые прогестагены (дидрогестерон, линестренол, левоноргестрел, норэтистерона ацетат и др.) также могут использоваться для лечения простой гиперплазии. Эффективность составляет 96%. Однако необходима постановка точного диагноза и тщательный контроль до и в процессе лечения.

Рак яичников является ведущей причиной смертности по сравнению с другими гинекологическими видами рака. Сорок пять эпидемиологических исследований, в которых участвовали 23 тыс. женщин с раком яичников и 87 тыс. женщин в группе контроля, показали, что использование КОК снижает риск развития рака яичников на 27%. При более длительном использовании КОК риск развития рака яичников снижается на 20% каждые пять лет приема.

Давно известно, что репродуктивные и гормональные факторы играют определенную роль в процессах колоректального канцерогенеза. Метаанализ 6 больших когортных исследований и 14 исследований «случай – контроль» показал достоверное снижение

риска развития колоректального рака на 18% у женщин, использовавших комбинированные оральные контрацептивы. Исследования подтверждают, что только текущий прием комбинированных оральных контрацептивов, а не использование их в анамнезе снижает риск развития колоректального рака.

КОК эффективны в профилактике риска развития кист яичников, миомы матки, остеопении, остеопороза и в лечении меноррагии. Нарушение обмена веществ при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) может привести к целому ряду заболеваний, в том числе и раку эндометрия. Длительное влияние эстрогена на эндометрий при дефиците прогестерона является частой причиной гиперплазии, что при отсутствии лечения может прогрессировать до карциномы, даже у женщин в пременопаузе. Стратегия сокращения риска рака при СПКЯ включает в себя, в первую очередь, использование комбинированных оральных контрацептивов, а также индукцию овуляции, мероприятия, направленные на снижение веса (диета, физические нагрузки).

Как известно, экстренная контрацепция (ЭК) дает возможность контролировать репродуктивное здоровье. Доказано, что наиболее безопасным и эффективным методом ЭК являются пероральные средства с левоноргестрелом (Постинор, Эскапел). «Однако уже создан и прошел клинические испытания новый препарат для экстренной контрацепции, содержащий улипристала ацетат. Это препарат ellaOne, который является продуктом двух фармацевтических компаний – HRA Pharma и «Гедеон Рихтер», – подчеркнула профессор В.Н. Прилепская. – Улипристала ацетат – агонист/антагонист прогестерона, который подавляет овуляцию. Препарат ellaOne с содержанием 30 мг улипристала ацетата (ellaOne/ulipristal acetate) был одобрен в 2010 г. FDA как новое средство ЭК. Препарат ellaOne эффективен в течение 5 дней после незащищенного контакта. Эффективность и безопасность препарата были продемонстрированы в ходе 3 клинических исследований, выполненных в США, Великобритании и Ирландии (по материалам Девятого конгресса Европейского общества гинекологов, Копенгаген, сентябрь 2011 г.).»

Подытоживая вышесказанное, профессор В.Н. Прилепская сформулировала следующие выводы: использование КОК является эффективным при меноррагиях, различных нарушениях менструального цикла, дисменорее, ПМС, акне, гирсутизме; применение КОК является эффективным и безопасным у женщин, планирующих беременность в дальнейшем; прием любых КОК снижает риск развития рака яичников, эндометрия, колоректального рака. Расширение возможностей и объема использования контрацепции, наряду с ее дальнейшим совершенствованием и созданием новых препаратов, является важным шагом на пути улучшения репродуктивного здоровья женщины.

гинекология

XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Семинар компании «Гедеон Рихтер»

Гиперпластические процессы эндометрия: аспекты адекватной терапии

Профессор Ирина Всеволодовна КУЗНЕЦОВА (кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, д. м. н.) продолжила рассмотрение темы использования профилактических и лечебных свойств комбинированной оральной контрацепции в лечении гиперплазии эндометрия (ГПЭ). Гиперплазия эндометрия определяется как патологический процесс, затрагивающий эпителиальный и стромальный компоненты эндометрия, проявляющийся увеличением общего числа желез, а также различными изменениями фенотипических свойств клеток. Различные классификации ГПЭ основаны на морфологическом принципе. Согласно классификации ВОЗ 1994 г., выделяют простую и сложную гиперплазию, а также в зависимости от наличия признаков клеточной атипии – с атипией и без нее. Полипы эндометрия не включены в данную классификацию, за исключением аденоматозного полипа. Различные формы гиперплазии имеют гистохимические отличия. Простая гиперплазия эндометрия характеризуется повышенным количеством железистых и стромальных элементов без структурной перестройки эндометрия. Сложная гиперплазия без атипии предполагает изменение расположения желез, изменение их формы и размера, то есть наличие структурных изменений ткани в отсутствие клеточной атипии. Атипическая гиперплазия является предраковым процессом эндометрия. Риск канцерогенеза при атипической гиперплазии возрастает на 25–40%. Гиперпластические процессы репродуктивной системы являются гормонально-зависимыми. Основными звеньями патогенеза гиперпластических и неопластических процессов являются патологическая клеточная пролиферация, подавление апоптоза, патологический неоангиогенез, инвазия, воспаление, а также наличие раковых стволовых клеток как источника опухолевого роста. Уровень заболеваемости онкопатологией органов репродуктивной системы, ассоциированной с различными гиперпластическими процессами, растет, при этом лидирующая роль среди гинекологических видов рака принадлежит раку эндометрия. Для рака эндометрия характерно увеличение числа одинаковых онкогенов, транслокация участка хромосом, точечная мутация протоонкогена, включение в геном вирусного промотора и т.д. Значительную роль в этих процессах играют эстрадиол и прогестерон, которые являются регуляторами клеточного цикла.

Эстрадиол – основной эстроген, обладающий наибольшей активностью в отношении органов-мишеней, главный «регулятор» в системе обратного контроля, один из важных компонентов аутокрин-



Профессор И.В. Кузнецова

ной и паракринной регуляции. Он увеличивает число митозов, усиливает метаболизм. Прогестерон – стероидный гормон, который уменьшает пролиферативный эффект эстрадиола. Прогестерон снижает экспрессию рецепторов стероидов, повышает конверсию эстрадиола в эстрон, оказывает антипролиферативный эффект. Риск гиперплазий эндометрия связан с нарушением баланса эстрогенов и прогестерона. Изменение баланса приводит к нарушению процессов структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию прогестерона. При недостаточной подготовке клеток эндометрия к воздействию прогестерона даже низкие концентрации эстрадиола способны поддерживать постоянную пролиферацию эпителия и стимулировать гиперпластические процессы в эндометрии.

«На каждом этапе гиперпластического и неопластического процесса и эстрогены, и прогестагены оказывают разнонаправленное воздействие: эстрогены усиливают пролиферацию, прогестагены тормозят ее. Чем тяжелее гиперплазия, тем в меньшей степени эндометрий подвержен системному влиянию эстрогенов и прогестерона», – уточнила профессор И.В. Кузнецова.

Фактор времени имеет большое значение в реализации гиперпластических процессов. Рецидив простой эндометриальной гиперплазии возникает как результат рецидива ановуляторной дисфункции яичников. Риск развития сложной гиперплазии эндометрия увеличивается в 2,7 раза при длительности ановуляции более 12 лет. Ведущую роль в профилактике рецидивов гиперплазии играет гормональная терапия. Комбинированные оральные контрацептивы подавляют циклические процессы в репродуктивной системе, являются одним из самых надежных методов контрацепции, ликвидируют фи-

«Гормональная контрацепция в эпицентре женских проблем»

зиологический избыток эстрадиола и предотвращают избыточную пролиферацию. КОК эффективны в профилактике и лечении гиперплазии эндометрия, но их лечебный эффект зависит от характеристик входящих в состав КОК прогестинов. Доказано благоприятное действие КОК в отношении эндометрия для монофазных препаратов, содержащих прогестagens 2-го и 3-го поколения (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден).

Гестоден, являясь прогестином третьего поколения, обладает наиболее высокой биодоступностью и способностью к трансформации эндометрия, при этом андрогенная активность его минимальна. «Гестоден отличается хорошей переносимостью благодаря незначительному антиминералокортикоидному эффекту. Это обуславливает меньшую выраженность эстрогензависимых побочных реакций, что дает возможность длительно применять его с целью профилактики и лечения гиперплазии эндометрия. В данной ситуации могут использоваться микродозированный монофазный контрацептив Линдинет 20 или низкодозированный Линдинет 30, содержащие в качестве действующих веществ гестоден и этинилэстрадиол. Линдинет 30 назначается сексуально активным пациенткам репродуктивного возраста при отсутствии клеточной атипии по результатам морфологического исследования эндометрия. Использование КОК позволяет уменьшить выраженность гиперандрогении и ее клинических проявлений, снизить менструальную кровопотерю, симптомы дисменореи. Микродо-

зированный Линдинет 20 в большей степени приемлем у женщин старше 35 лет, поскольку снижение дозы КОК благоприятно с точки зрения минимизации их влияния на метаболизм», – пояснила профессор И.В. Кузнецова.

Гормональное лечение должно быть направлено на уменьшение эстрогенпродуцирующей функции яичников. Пролонгированный прием контрацептива обеспечивает более выраженное снижение фолликулогенеза. Адекватная противорецидивная терапия простой и сложной гиперплазии эндометрия без атипии предполагает «прикрытие» избыточных эстрогенных влияний. Этого можно добиться с помощью прогестинов, назначаемых в циклическом режиме, либо комбинированных оральных контрацептивов. Сложная гиперплазия при наличииотягощающих факторов, наряду с лечением прогестинами или КОК, требует применения и других методов: подавление эстрогенпродуцирующей функции яичников с помощью прогестинов пролонгированного действия, антигонадотропных препаратов либо агонистов гонадолиберина, а в случае неэффективности лечения или наличия дополнительных факторов – гистероэктомию.

В заключение профессор И.В. Кузнецова еще раз подчеркнула, что применение комбинированных оральных контрацептивов имеет большое значение для профилактики доброкачественных образований молочных желез, миомы матки, генитальных видов рака. Использование КОК в течение 5–8 лет уменьшает риск развития рака эндометрия на 60%.

Органосохраняющий и онкопротективный эффект гормональных контрацептивов

Основными задачами демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. являются сокращение уровня смертности в трудоспособном возрасте, сокращение уровня материнской и младенческой смертности, укрепление репродуктивного здоровья населения в целом и подростков в частности, повышение рождаемости и укрепление института семьи. По словам профессора Натальи Михайловны ПОДЗОЛКОВОЙ (зав. кафедрой акушерства и гинекологии РМАПО, д. м. н.), каждая наступившая непланируемая беременность, завершившаяся абортom, наносит урон репродуктивному здоровью нации. «Сегодня мы, специалисты, должны очень четко для себя разграничить два вопроса: одно дело – рождаемость, другое дело – нежелательная беременность и применение в этом случае эффективных методов профилактики. К сожалению, на территории нашей страны более 60% населения, живущих в более или менее устойчивых супруже-



Профессор Н.М. Подзолкова

ских парах, используют в качестве основного метода контрацепции прерванное половое сношение, число

XII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» Семинар компании «Гедеон Рихтер»

абортов остается на очень высоком уровне. В этой связи рекомендации по выбору контрацепции, просветительская деятельность врачей очень важны для решения задач, определенных программой», – констатировала докладчик.

Значимость контрацепции с каждым годом возрастает, особенно в связи с наметившейся с 2005 г. тенденцией увеличения числа женщин, рожаящих в позднем репродуктивном периоде – в возрасте 40–45 лет. Пероральные гормональные контрацептивы при правильном их использовании признаны самым надежным методом контрацепции. Современная гормональная контрацепция представлена широким спектром разнообразных комбинированных оральных контрацептивов, в которых в качестве гестагенного компонента выступают различные прогестагены. По словам докладчика, на сегодняшний день именно гестагенная составляющая определяет свойства контрацептива. Профессор Н.М. Подзолкова уделила большое внимание характеристике фармакологических свойств дроспиренона – прогестагена с дополнительными контрацептивными преимуществами. Дроспиренон обладает антиандрогенными свойствами. У него отсутствует

на, особенно тканевого, приводит к поражению органов-мишеней – сердца, сосудов, мочеполовой системы. Клинически это проявляется в виде повышения артериального давления, аритмии и высокого риска внезапной смерти. Таким образом, повышение концентрации альдостерона в любом возрасте, особенно в позднем репродуктивном периоде, может быть опасным. В связи с этим очень важны протективные свойства препаратов в отношении тех органов-мишеней, на которые влияет повышенный уровень альдостерона. Именно такими свойствами обладает дроспиренон», – пояснила профессор Н.М. Подзолкова. В прошлом году на российский рынок вышел новый дроспиренонсодержащий контрацептив – Мидиана (0,03 мг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона).

Доказано, что у пользователей КОК снижается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, рака яичников, эндометрия, колоректального рака. Данные ряда исследований показывают, что прием современных низкодозированных КОК значительно снижает вероятность развития доброкачественных заболеваний молочных желез, особенно при длительном использовании. «Прогестины третьего поколения достаточно активны в отношении влияния на пролиферативные процессы в тканях молочной железы. А суммарно это протективное действие выражается снижением частоты фиброаденом на 40% и на 40% – гиперплазии протоков молочных желез», – уточнила докладчик.

К побочным эффектам можно отнести возможное влияние КОК на риск развития тромбозов. По словам докладчика, все небеременеющие женщины, которые не используют контрацепцию, нередко имеют генетически детерминированные или приобретенные факторы риска развития тромботических осложнений. При использовании комбинированных оральных контрацептивов этот риск возрастает в два раза. У беременных женщин при прерывании беременности риски возрастают в 6 раз, возможно развитие кровотечения и тромбоэмболических осложнений. Ограничениями к применению КОК также являются возраст старше 35 лет, курение, мигрень, артериальная гипертензия, тромбоз вен. При наличии этих факторов в качестве альтернативы КОК можно использовать чисто гестагенные контрацептивы, например, Лактинет. Информация о факторах риска имеет ключевое значение при рассмотрении вопроса, подходят ли КОК конкретной женщине в качестве метода контрацепции. Для большинства женщин низкие абсолютные риски серьезных осложнений «перевешиваются» множеством доказанных преимуществ гормональной контрацепции. «Следует также помнить, что контрацепция “не любит” перерывов, поскольку это чревато увеличением риска нежелательной беременности и развития осложнений», – отметила в заключение профессор Н.М. Подзолкова.

В прошлом году на российский рынок вышел новый дроспиренонсодержащий контрацептив – Мидиана® (0,03 мг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона).

Дроспиренон обладает антиандрогенными и антиминералокортикоидными свойствами. У него отсутствует эстрогенная, андрогенная, глюкокортикоидная или антиглюкокортикоидная активность. Дроспиренон является первым входящим в состав КОК синтетическим гестагеном, который, подобно природному прогестерону, нейтрализует эффекты альдостерона.

эстрогенная, андрогенная, глюкокортикоидная или антиглюкокортикоидная активность. Кроме того, дроспиренон воспроизводит еще один эффект натурального прогестерона – антиминералокортикоидный. Дроспиренон является первым входящим в состав КОК синтетическим гестагеном, который, подобно природному прогестерону, нейтрализует эффекты альдостерона. «Почему так важен антиальдостероновый эффект дроспиренона? В первую очередь, потому что гиперпродукция альдостеро-

«Гормональная контрацепция в эпицентре женских проблем»

Нейроэндокринные гинекологические синдромы: что могут комбинированные оральные контрацептивы?

По словам профессора Марины Борисовны ХАМОШИНОЙ (кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, д. м. н.), нейроэндокринные гинекологические синдромы представляют собой серьезную проблему. «Это частая обращаемость женщин с теми или иными признаками клинического симптомокомплекса психоэмоциональных, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений, которые связаны с врожденным или приобретенным дефектом в системе регуляции «гипоталамус – гипофиз – яичники». По эпидемиологическим данным, число женщин с такими отклонениями составляет от 5% до 14% в женской популяции», – уточнила докладчик.

К наиболее часто встречающимся нейроэндокринным гинекологическим синдромам относятся предменструальный синдром (ПМС), гипоталамический синдром, гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников, климактерический синдром и др. Рассматривая возможности комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в профилактике и лечении нейроэндокринных гинекологических синдромов, профессор М.Б. Хамошина в первую очередь акцентировала внимание участников семинара на способности КОК как предупреждать аборт, так и обеспечивать гормональную реабилитацию после аборта и перенесенных гинекологических заболеваний. В России аборт пока остается основным способом планирования беременности: согласно статистике, в 2010 г. число абортов составило 1,52 млн. Аборт является физиологическим шоком для организма, который реализуется на всех уровнях репродуктивной системы. Наиболее ярко проявляется реакция на уровне гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляторной системы: происходит ее резкая активация в ответ на исчезновение эндокринно-активного эмбриона, которая представляет собой попытку «экстренного торможения» программы прервавшейся беременности. Вместе с тем весьма уязвимым становится эндометрий, беззащитный перед травматизацией, неизбежной при проведении кюретажа, и контаминацией влагалищной и цервикальной микрофлорой. Учитывая патогенез возможных осложнений, послеабортная реабилитация должна быть направлена на воссоздание в организме временного состояния «псевдобеременности», обеспечивающего торможение активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы до физиологического уровня с минимальными потерями, заживление эндометрия, поддержание должной концентрации и жизнеспособности лактобактерий во влагалище. Такие эффекты обеспечивает реабилитация после аборта с помощью КОК.



Профессор М.Б. Хамошина

Контрацепция сразу же после аборта с противозачаточной целью может проводиться любым методом, определенные ограничения касаются только внутриматочных средств. Под термином «послеабортная контрацепция» в клинической практике подразумевается обеспечение профилактики повторного аборта, а также соблюдение оптимального интервала между беременностями в случае планируемого впоследствии деторождения при довольно длительном приеме контрацептивов. Использование КОК в послеабортном периоде позволяет расширить возможности контрацепции путем торможения патогенетических механизмов, способствующих развитию послеабортных осложнений. Помимо предупреждения нежелательной беременности, КОК позволяют достоверно снизить риск развития поздних и отдаленных осложнений аборта. Лечебно-профилактические эффекты КОК основаны на фармакологических свойствах комбинации «эстроген – прогестаген». К ним относятся управляемое обратимое торможение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы, которое сопровождается подавлением и прекращением ежемесячной овуляции, поддержание постоянной концентрации этинилэстрадиола в крови в течение всего периода приема. Эффект реализации обратной связи позволяет затормозить активность гонадотрофов гипофиза, предупреждая развитие абсолютной гиперэстрогении и снижая риск формирования нейроэндокринной дисфункции. «Появляются новые прогестагены, которые дают клинически подтвержденные лечебно-профилактические эффекты. Дроспиренон, производное спиронолактона, обладает всеми свойствами натурального прогестерона, но антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты у него выражены даже сильнее, чем у есте-

гинекология