

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ,
Е.С. ЧЕРНЫШЕВА
НЦАГиП им. академика
В.И. Кулакова, Москва

Левоноргестрелсодержащие КОК в лечении и профилактике гинекологических заболеваний

Проблемы рождаемости и охраны репродуктивного здоровья признаны приоритетными направлениями медицины XXI века. Анализируя данные последних десятилетий, необходимо отметить не только существенный прогресс в развитии контрацепции, но и динамические изменения в репродуктивном статусе современной женщины. Произошедшее в XX веке общее увеличение продолжительности жизни, а также увеличение длительности репродуктивного периода, с одной стороны, продлевает молодость, а с другой – порождает ряд социальных, личностных, медицинских проблем (2, 3).

В начале XXI века группа известных ученых и врачей опубликовала концепцию о том, что увеличение длительности репродуктивного периода может представлять определенный риск для здоровья женщины (20). Было показано, что увеличение длительности репродуктивного периода приводит к так называемой «хронической овуляции», являющейся одним из факторов, способствующих увеличению числа гинекологических заболеваний, ввиду напряженного функционирования, а порой

и десинхронизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (23). В большей мере это относится к заболеваниям, связанным с менструальным циклом: предменструальный синдром, первичная дисменорея, меноррагия, функциональные кисты яичников и т.д.

Известно, что современные методы гормональной контрацепции не только позволяют предупредить наступление непланируемой беременности, но и оказывают корректирующее влияние при вышеуказанных заболеваниях.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОК У ПОДРОСТКОВ

Использование микродозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) признано ВОЗ и Международной ассоциацией детских и подростковых гинекологов наиболее приемлемым для постоянной гормональной контрацепции у сексуально активных подростков. Особенности гормонального статуса организма подростков являются, как правило, умеренная эстрогенная насыщенность, высокая чувствительность рецепторного аппарата органомишеней и относительный дефицит прогестерона. Поэтому сексуально

активным подросткам лучше подходят препараты с низким содержанием эстрадиола и выраженными гестагенными свойствами (9).

Одним из современных пероральных контрацептивов, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела, является Минизистон 20 *фем*.

Необходимо отметить, что гестагенный компонент данного КОК – левоноргестрел (ЛНГ) является одним из наиболее сильнодействующих прогестинов, широко используемых и изученных во всем мире, эффективность, надежность и безопасность которого подтверждена целым рядом исследований. ЛНГ – синтетическое соединение, родственное норэтистерону, которое обладает наиболее выраженным сродством к рецепторам прогестерона, прочно связывается с ними и проявляет высокую биологическую активность. ЛНГ уже более 20 лет используется в составе различных контрацептивных средств. Доказана его хорошая приемлемость и безопасность.

Сегодня более 21 млн женщин сделали свой выбор в пользу левоноргестрелсодержащих контрацептивных средств, среди которых монофазный КОК (Минизистон 20 *фем*), внутриматочная спираль Мирена и КОК для пролонгированной контрацепции.

При этом необходимо отметить, что около 10% всех левоноргестрелсодержащих КОК в мире – это комбинация с 20 мкг этинилэстрадиола.

Основными эффектами гормональной контрацепции являются:

Известно, что современные методы гормональной контрацепции не только позволяют предупредить наступление непланируемой беременности, но и оказывают корректирующее влияние при заболеваниях, связанных с менструальным циклом: предменструальный синдром, первичная дисменорея, меноррагия, функциональные кисты яичников и т.д.

- контрацептивный;
- протективный;
- лечебный;
- повышение качества жизни.

Левоноргестрелсодержащие КОК уже более 40 лет используются с лечебной целью, и за этот почти полувековой период четко определена их роль и возможности в лечении гинекологических заболеваний (2, 5). Основными из них являются:

- регуляция менструального цикла (гипер-, полименорея, дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК));
- гиперпластические процессы эндометрия;
- функциональные кисты яичников;
- предменструальный синдром;
- дисменорея;
- эндометриоз.

ВЛИЯНИЕ КОК НА ПРОЯВЛЕНИЯ МЕНОРРАГИИ И ДМК

Обильные и длительные менструальные выделения (меноррагия) занимают значительное место в гинекологической практике, при этом в большинстве случаев органической патологии не выявляется. В обзоре данных ВОЗ (2002) представлены данные, свидетельствующие об их широком распространении. Примерно у 10% здоровых женщин отмечается меноррагия, которая диагностируется при менструальной кровопотере более 80 мл в течение каждой менструации (4, 15).

Термином *дисфункциональные маточные кровотечения* принято обозначать кровотечения, которые обусловлены нарушением ритмической продукции яичниками половых гормонов и не связаны ни с органическими заболеваниями половых органов, ни с общими системными болезнями организма женщины. Так, большинство всех регистрируемых ДМК приходится на ювенильный возраст и период перименопаузы в жизни женщины.

В большинстве случаев данная патология обусловлена нестабильностью функционирования системы гипоталамус–гипофиз–яичники–эндометрий. Поэтому у девочек, особенно под воздействием таких внешних факторов, как стресс,

инфекционные заболевания, нередко происходит «срыв» функции гипоталамической системы, что клинически проявляется тяжелыми и длительными дисфункциональными маточными кровотечениями. Хотя в настоящее время данная патология достаточно редка и не представляет угрозу для жизни, тем не менее она причиняет множество неудобств и значительно ухудшает качество жизни женщин посредством влияния на общее состояние здоровья, на сексуальную жизнь, профессиональную деятельность и социальную активность.

Следует отметить, что у 40–70% пациенток, предъявляющих жалобы на обильные менструации, при объективной оценке не всегда выявляется кровопотеря, превышающая норму (8). В таких случаях женщины нуждаются в консультативной помощи и проведении консультативно-разъяснительных мероприятий. В то же время около 40% больных с меноррагией не считали свои менструации обильными (20), хотя в течение длительного времени безуспешно лечились от анемии различной степени.

С целью уменьшения кровопотери и для обеспечения контрацептивного эффекта часто применяются КОК, прием которых как при ановуляторных, так и при овуляторных ДМК сопровождается снижением менструальной кровопотери примерно на 50% (10).

Механизм лечебного и профилактического действия КОК при ДМК обусловлен подавлением овуляторной функции, митотической активности эндометрия, ранней секреторной трансформацией желез эндометрия, гипотрофией и атрофией эндометрия.

ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз проявляется болями в области органов малого таза, дисменореей, диспареунией, бесплодием. Клинические проявления при эндометриозе во многом зависят от уровня эстрогенов, поэтому подавление выработки стероидов яичниками приводит к уменьшению выраженности симптомов. В эндометриозной ткани снижена

экспрессия 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2, преобразующей эстрадиол в эстрон, но не участвующей в метаболизме этинилэстрадиола (16).

Подавление синтеза эстрогенов в яичниках под действием пероральных контрацептивов может снижать в тканях эстрогенное влияние, поскольку этинилэстрадиол стимулирует пролиферацию слабее, чем эстрадиол (25). В ряде исследований было показано, что применение КОК приводит к значительному снижению выраженности дисменореи (25, 26), диспареунии, а также к повышению качества жизни и степени сексуальной удовлетворенности пациенток. Предполагают, что прогрессирование эндометриоза

Одним из современных пероральных контрацептивов, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела, является Минизистон 20 *фем*. Гестагенный компонент данного КОК – левоноргестрел (ЛНГ) является одним из наиболее сильнодействующих прогестинов, широко используемых и изученных во всем мире, эффективность, надежность и безопасность которого подтверждена целым рядом исследований.

на фоне терапии пероральными контрацептивами подавляется, но после прекращения лечения его клинические проявления могут рецидивировать. Поэтому изучение возможностей применения КОК при эндометриозе представляются весьма перспективными и интересными для дальнейшего изучения.

ЛЕЙОМИОМА МАТКИ

У многих больных лейомиома матки протекает бессимптомно, но в определенных случаях может сопровождаться болями и меноррагиями. Показано, что во время приема пероральных контрацептивов риск развития лейомиомы матки снижается, эти данные были подтверждены результатами ультразвукового ис-



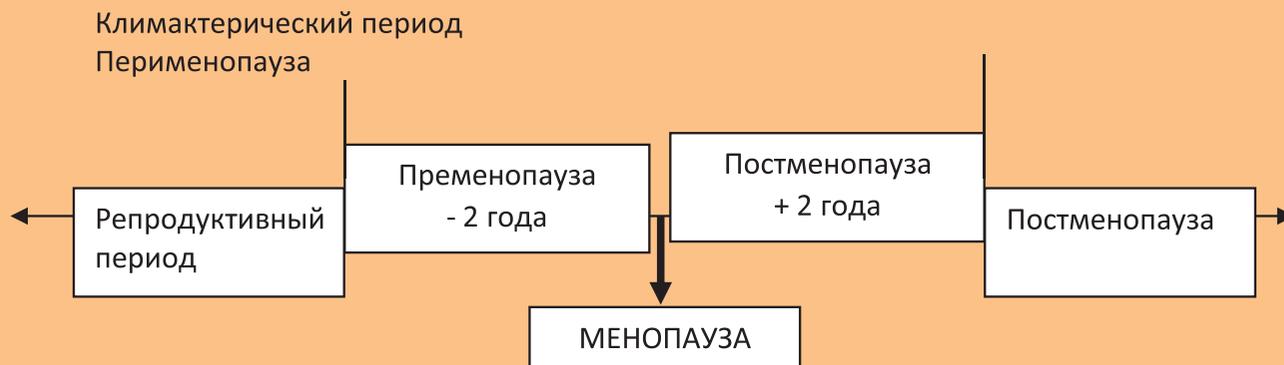


Рисунок. Периоды жизни женщины, связанные с репродуктивной функцией

следования и гистерэктомией (17). При лейомиомах матки лечение пероральными контрацептивами не оказывало статистически значимого влияния на размер или объем полости матки, но снижало продолжительность менструальных кровотечений и повышало показатель гематокрита (17). По данным Ross R.K. (1996), прием КОК в течение 5 лет снижает риск развития миомы матки на 17%. При приеме КОК более 7 лет риск возникновения миомы матки снижается в 2,5 раза, в течение 10 лет – на 31%. Данный эффект КОК, содержащих в качестве гестагенного компонента ЛНГ, по мнению ряда исследователей (24), обусловлен его способностью блокировать этиологические «пусковые» факторы развития миомы матки.

НЕДОСТАТОК ЖЕЛЕЗА И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Недостаток железа выявляется почти у 10% молодых женщин,

а железодефицитная анемия – у 2,2%, причем доля женщин с недостатком железа коррелирует с выраженностью и продолжительностью менструаций (18). Как при недостатке железа, так и при железодефицитной анемии снижение частоты и интенсивности менструаций или кровотечений отмены может улучшить общее клиническое состояние пациенток. Поэтому при патологических маточных кровотечениях после исключения органических причин заболевания могут быть рекомендованы схемы с продолжительным циклом применения пероральных контрацептивов.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА КОК НА СИМПТОМЫ ПМС

Почти 30% фертильных женщин предъявляют жалобы на боли внизу живота и в молочных железах, отеки, депрессию, повышенную раздражительность, которые проявляются в полной мере во вторую фазу менструального цикла и ис-

чезают в течение менструации (22). В настоящее время одним из распространенных средств, влияющих на симптомы предменструального синдрома (ПМС), являются КОК, обеспечивающие подавление овуляции и уменьшающие колебания секреции гонадотропинов и половых стероидов (6, 7).

В ряде исследований было показано, что механизм данного действия при контрацептивном и основан на подавлении овуляции в результате снижения циклической секреции гонадотропинов, а также снижением уровня эндогенного эстрогена в организме, избыток которого приводит к стимуляции выработки альдостерона надпочечниками, задержке натрия и воды в организме, отеку и появлению такой симптоматики, как головная боль, пастозность нижних и верхних конечностей, боли в молочных железах, внизу живота. Использование комбинированных эстроген-гестагенсодержащих монофазных контрацептивов приводит к снижению концентрации эстрогенов, а значит, и простагландинов, и исчезновению или снижению выраженности вышеописанных симптомов.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА КОК НА ПЕРВИЧНУЮ ДИСМЕНОРЕЮ

По данным различных исследователей, частота встречаемости дисменореи достигает 80% (1, 6). При этом учитываются случаи как первичной, так и вторичной (органической) дисменореи. По

ЛНГ – синтетическое соединение, родственное норэтистерону, которое обладает наиболее выраженным сродством к рецепторам прогестерона, прочно связывается с ними и проявляет высокую биологическую активность. ЛНГ уже более 20 лет используется в составе различных контрацептивных средств. Доказана его хорошая приемлемость и безопасность. Сегодня более 21 млн женщин сделали свой выбор в пользу левоноргестрелсодержащих контрацептивных средств, среди которых монофазный КОК Минизистон 20 фем, внутриматочная спираль Мирена и КОК для пролонгированной контрацепции.





Jenapharm

Пусть он будет первым...



Минизистон® 20 фем

20 мкг этинилэстрадиола/100 мкг левоноргестрела

Новый микродозированный монофазный оральный контрацептив по доступной цене

Идеальное решение для девушек, которые только начинают прием оральных контрацептивов.

Минимальные дозировки гормональных составляющих, а также использование в составе Минизистон® 20 фем наиболее хорошо изученного гестагена — левоноргестрела, обеспечивают хорошую переносимость и высокую контрацептивную защиту. Традиционно высокое немецкое качество препарата подтверждено научной базой данных, в основу которой легло большое количество независимых исследований.



Jenapharm, подразделение Bayer Schering Pharma в России

www.femlife.ru

Москва (495) 231 12 00
Санкт-Петербург (812) 331 36 00

Ростов-на-Дону (863) 268 86 47
Казань (843) 267 61 27

Екатеринбург (343) 355 31 76
Новосибирск (843) 222 18 97

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10
Аптечный склад ЗАО «АО ШЕРИНГ» (495) 231 49 56

Краткая информация по препарату. Минизистон® 20 фем (Miniziston® 20 fem). Лекарственная форма: драже. Состав: 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела. **Фармакотерапевтическая группа:** контрацептивное средство (эстроген + гестаген). **Показания:** контрацепция. **Противопоказания:** наличие тромбозов (венозных и артериальных) и состояний, предшествующих тромбозу (например, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, тромбозы легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения), сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, тяжелые или множественные факторы риска венозного или артериального тромбоза могут также рассматриваться как противопоказания; тяжелые формы заболеваний печени (до тех пор, пока печеночные тесты не придут в норму), доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе, выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (например, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; вагинальное кровотечение несвоего генеза, беременность или подозрение на нее; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. **Применение с осторожностью:** следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска: факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий; курение, ожирение, дислипотемию, артериальная гипертензия, мигрень, пороки клапанов сердца, длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, обширная травма, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников), послеродовой период; сахарный диабет, острые или хронические нарушения функции печени, гипертриглицеридемия или ее семейный анамнез, артериальная гипертензия. Следующие состояния могут развиваться или ухудшаться как во время беременности, так и при приеме комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана: желтуха и/или зуд, связанной с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и неспецифического язвенного колита на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов. Женщины со склонностью к хлостазе во время приема препарата должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия УФ-излучения. **Побочное действие:** возможно возникновение следующих незначительных эффектов: болезненность и напряжение молочных желез, увеличение молочных желез, выделения из молочных желез, головная боль, мигрень; изменение либидо; снижение/изменение настроения; плохая переносимость контактных линз, тошнота; рвота; другие желудочно-кишечные расстройства; изменения влагалищной секреции; различные кожные нарушения; задержка жидкости; изменение массы тела; реакция повышенной чувствительности. **Способ применения:** драже следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, с небольшим количеством воды. Принимает по одному драже в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме драже, во время которого обычно имеет место краточетное отмены. В случае пропуска приема препарата необходимо руководствоваться правилами приема пропущенных драже. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

данным некоторых авторов (12), около 30% женщин в возрасте от 15-18 лет страдают от проявлений первичной дисменореи II и III степени тяжести (по классификации Э. Делигеороглу, Д.И. Арвантинос) и не трудоспособны в течение 1-5 дней ежемесячно. Основной механизм лечебного воздействия КОК при первичной дисменорее аналогичен контрацептивному и реализуется посредством снижения митотической активности клеток миометрия, подавления пролиферации и секреторной трансформации эндометрия, снижения локального уровня ПГ в эндометрии и сократительной активности миометрия.

ПРИМЕНЕНИЕ КОК В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Одним из наиболее дискутируемых вопросов на сегодняшний день является возможность использования дополнительных неконтрацептивных преимуществ назначения КОК в период перименопаузы.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1995), контрацептивные гормоны рекомендуются от менархе до менопаузы и в течение двух лет после нее. Применение гормональной контрацепции в период перименопаузы наиболее целесообразно при:

- необходимости контрацепции;
- риске или наличии патологии эндометрия (железисто-кистозная гиперплазия, полипы, аденоматозная гиперплазия и т.д.);
- миоме матки и эндометриозе, кистозных изменениях в яичниках;
- воспалительных процессах половых органов (сгущение цервикальной слизи, релаксация эндометрия и др.);
- наличии климактерических симптомов при сохраненном цикле, метrorрагии, олигоменорее.

В частности, использование микродозированных КОК, таких как Минизистон 20 фем, является весьма оправданным в связи с минимальным воздействием на метаболические процессы.

В ходе завершеного в 2006 году 2-летнего открытого рандомизированного исследования (14), в котором изучалось влияние КОК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола в сочетании с 100 мкг ЛНГ, на плотность костной ткани у женщин в перименопаузе, были получены данные, свидетельствующие о том, что частота развития тяжелых форм постменопаузального синдрома в 3 раза ниже у женщин, использующих КОК в перименопаузе. По мнению авторов, данный эффект обусловлен стимуляцией специфических рецепторов остеобластов,

блокированием рецепторов к глюкокортикоидам, снижением ингибирующего эффекта глюкокортикоидов на процессы остеосинтеза и антирезорбтивным действием на кость при приеме микродозированных КОК.

В работах, проведенных Robinson и соавт., изучавших качество жизни женщин в период перименопаузы, было показано, что эстрогенный компонент КОК оказывает положительное влияние на функцию мозга и эмоциональное состояние у женщин (27).

Таким образом, прогресс общества в целом и медицины в частности позволят многим женщинам свести до возможного минимума патологические симптомы и болезни и отдалить процессы старения. Одна из этих медицинских возможностей – рациональная фармакотерапия (2). Преимущества микродозированных КОК заключаются в снижении риска развития эстрогенозависимых побочных эффектов (тошнота, задержка жидкости, нагрубание молочных желез, головные боли), минимальном, по сравнению с более высокодозированными КОК, влиянии на свертываемость крови, в возможности использования женщинами любого репродуктивного возраста, начиная с менархе (см. рисунок). 

Литература

1. Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева В.А. Патогенетическое обоснование лечения дисменореи // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; 4, 1: 72-77.
2. Прилепская В.Н. Поликлиническая гинекология. 2008. С. 640.
3. Прилепская В.Н. Пролонгированная контрацепция – новый подход к решению женских проблем // Гинекология. 2005; Том 07, № 4.
4. Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Гинекология. 2003; Т. 09, № 2/2007.
5. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Гинекология. 2004; 8: 11-13.
6. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея // Гинекология (Экстренный выпуск). 2002; 8.
7. Тарасова М.А., Лекарева Т.М. Гормональные методы терапии предменструального синдрома // Гинекология. 2005; 67, 4: 215-219.
8. Татарчук Т.Ф., Булашенко О.В., Бодрягова О.И. Клинико-атогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. 2008.
9. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Применение Линдинета в комплексе лечения девочек-подростков с дисменореей // Гинекология. 2005; 7, 4: 206-209.
10. Чернуха Г.Е. Гинекология. 2002. Том 04, № 8.
11. Эфтимос Делигеороглу, Арвантинос Д.И. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи // Вестн. Рос. асоц. акуш. и гин. 1996; 4: 50-2.
12. Anita L. Nelson, Contraceptive Technology. Willard Cates Jr. (2007).
13. Friedman A.J., Thomas P.P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size of menstrual flow in premenopausal women with leiomyomata Obstet Gynecol. 1995; 85: 631-5.
14. Gambacciani M., Monteleone P., Genazzani A.R. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. Climacteric. 2002 Jun; 5(2): 135-9.
15. Gordon J.D., Speroff L. Handbook for clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia-Tokyo: Lippincott Williams and Wilkins., 2002.
16. Guillebaud J. The forgotten pill: and the paramount importance of the pill-free week. Br J Fam Plann. 1987; 12 (Suppl.): S35-43.
17. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B. et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 1998; 70: 432-9.
18. Milman N., Clausen J., Byg K.E. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. Ann Hematol. 1998; 77: 13-9.
19. Rybo G. Treatment of menorrhagia using intrauterine administration of levonorgestrel. Gynaec Forum 1998. 3 (3): 20-2.
20. Sheth S. and C. Sutton. Sh. Menorrhagia. Isis Medical Media; 1999.
21. Sulak P.J., Kuehl J., Ortiz M., Shull B.L. Acceptance of altering the standart 21/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186 (11): 42-49.
22. Svemdottr H., Backstrom T. Prevalence of menstrual cycle symptom cyclicality and premenstrual dysphoric disorder in a random sample of women using and not using oral contraceptives. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79: 405-13.
23. Thomas S.L., Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? Lancet. 2000; 355: 922-24.
24. Ugocsai G., Rozsa M., Csabai L. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2000; 5: 1.
25. Wiegatz Inka, Herbert Kuhl. Drugs. 2004; 64 (21).
26. Wiegatz L., Hummel H.H., Zimmermann T. et al Attitudes of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives Contraception. 2004; 69: 37-42.
27. Robinson D.S., Alms D.R., Shrotriya R.C., Messina M., Wickramarapne P. Serotonergic anxiolytics and treatment of depression. Psychopathology. 1989.