

¹ ООО «Компас здоровья»,
Клиника 12, Москва

² Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Федеральный
медицинский
биофизический центр
им. А.И. Бурназяна

⁴ Российский
университет
медицины

⁵ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

⁶ Российская
детская клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

Гормональная контрацепция: взгляд терапевта и гематолога

Ж.В. Шароян¹, К.Н. Мелкова¹, Е.Н. Золотова², Г.П. Фролов³, Е.В. Сибирская^{1,4,5,6}

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Шароян Ж.В., Мелкова К.Н., Золотова Е.Н. и др. Гормональная контрацепция: взгляд терапевта и гематолога. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-20-24

Гормональные контрацептивы (ГК) являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов. Согласно отчету ООН 2019 г., их применяют свыше 150 млн женщин в мире. Широкое распространение ГК получили не только благодаря появлению новых, более удобных, в том числе пролонгированных, лекарственных форм, но и благодаря минимизации «классических» побочных эффектов. Тем не менее ряд нежелательных явлений, связанных с использованием ГК, остается недооцененным. В статье освещается одна из наиболее частых и актуальных проблем при назначении ГК женщинам репродуктивного возраста – дефицит витаминов группы В.

Ключевые слова: гормональные контрацептивы, побочные эффекты, дефицит витаминов группы В

Введение

С момента регистрации первого комбинированного орального контрацептива Enovid прошло уже более 80 лет. За это время стало очевидно, что препараты данной группы не только являются действенным методом контрацепции, но и эффективно решают социальные проблемы. Стабильное снижение количества прерываний беременности положительно отразилось на репродуктивном здоровье женщин всех возрастных групп.

Показания к назначению гормональных контрацептивов (ГК) расширились и вышли далеко за рамки узкой задачи предохранения от нежелательной беременности. В настоящее время как минимум 14% женщин принимают ГК не с целью контрацепции

(см. NB) [1–3]. ГК широко используются в терапии предменструального синдрома [4], дисменореи [5], акне [6], гирсутизма и даже для снижения вероятности развития рака эндометрия и яичников у пациенток группы высокого риска [7, 8]. Считается, что только за последнее десятилетие благодаря применению ГК было предотвращено около 200 тыс. случаев рака эндометрия. По расчетным данным, в перспективе ГК позволят ежегодно избегать 30 тыс. случаев развития злокачественных опухолей яичников (серозного, эндометриоидного, муцинозного и светлоклеточного гистологических типов) [9].

По мере модификации состава ГК ряд побочных эффектов утратил актуальность. Речь прежде всего

идет о таком грозном осложнении, как венозная тромбоэмболия (ВТЭ). Значимое снижение рисков тромботических осложнений связано в первую очередь с уменьшением дозы эстрогенового компонента в составе современных ГК [10].

Согласно актуальным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [11], при подборе и назначении ГК нет необходимости в проведении многочисленных исследований для оценки рисков ВТЭ (анализ крови, системы гемостаза, скрининг генетических тромбофилий). Достаточно тщательного сбора анамнеза, измерения артериального давления и исключения беременности. Основные вопросы для оценки приемлемости назначения комбинированных оральных контрацептивов приведены в таблице-опроснике. Альтернативные методы контрацепции обсуждаются с женщиной только при отягощенном анамнезе – наличии в прошлом тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии, мигрени с аурой, генетической тромбофилии, при множественных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, длительном стаже сахарного диабета, курении свыше 15 сигарет в день. Следует отметить, что ГК не используются после хирургических вмешательств, связанных с длительной иммобилизацией.

Новый взгляд на старые проблемы

Исследования, указывающие на взаимосвязь применения ГК с нутритивным статусом, появились уже в первые годы выхода препаратов на фармацевтический рынок. К 1975 г. стало понятно, что метаболизм стероидных гормонов неразрывно связан с развитием дефицита ряда незаменимых витаминов и микроэлементов [12, 13]. Значение данной проблемы сложно переоценить, ведь именно обеспеченность организма ключевыми микронутриентами является чрезвычайно важным фактором поддержания как общего, так и репродуктивного здоровья женщин. Отдельно рассматривается дефицит витамина В₁₂, который представляет социально значимую медицинскую проблему во многих развитых странах мира.

Согласно данным Федерального исследовательского центра питания, полигиповитаминоз встречается более чем у каждого пятого взрослого, а дефицит отдельных витаминов – более чем у половины населения страны [14]. Согласно данным об обеспеченности витаминами жительниц Санкт-Петербурга, у молодых женщин в возрасте 20–30 лет имеет место недостаточное потребление витамина В₁ – 42% случаев, витамина В₆ – 48%, цинка – 61%, селена – 84%, фолатов – 90% случаев. Как известно, дефицитные матери рожают дефицитных детей. Неудивительно, что в масштабах страны до 50% маленьких россиян находятся в состоянии полигиповитаминоза, то есть испытывают недостаток трех и более витаминов одновременно [15].

Неконтрацептивные эффекты ГК

Клинические состояния, при которых показаны лечение, профилактика и снижение риска с помощью гормональных контрацептивов:

- коррекция некоторых нарушений менструального цикла;
- терапия дисменореи;
- коррекция признаков андрогенизации (акне, гирсутизм, алопеция, себорея);
- терапия предменструального синдрома/предменструального дисфорического расстройства;
- терапия кист яичников;
- сохранение минеральной плотности костной ткани при гипоэстрогении;
- терапия миомы матки;
- снижение болевого синдрома при эндометриозе/аденомиозе;
- лечение гиперплазии эндометрия;
- снижение риска рака яичников, в том числе при наличии герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2;
- уменьшение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза

Не следует забывать, что в современных реалиях нередко исходный дефицит витаминов и микроэлементов носит ятрогенный характер. Использование ряда популярных лекарственных средств само по себе негативно влияет на уровень микронутриентов независимо от ежедневного рациона женщины. И это не только ГК. Метформин, ингибиторы протонной помпы, антиконвульсанты, антибиотики, антидепрессанты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента также способны вызвать клинически значимый гиповитаминоз [16–20].

Уязвимые звенья метаболизма

На фоне применения ГК отмечается существенная нехватка витаминов А, Е, В₂, В₆, В₉, В₁₂, С, а также магния, цинка и селена [21–23]. Очевидно, применение ГК еще больше усугубляет фоновую нутритивную недостаточность у женщин, особенно при сопутствующей патологии, лишнем весе, ожирении.

Показано, что ряд нежелательных явлений на фоне приема ГК напрямую связан с нехваткой микронутриентов. К ним относятся, например, межменструальные кровотечения и выделения, мастодиния, гипотимия, повышение психологического напряжения, тревожности и усталости [13, 21, 24].

В последнее время в литературе также широко обсуждается увеличение риска возникновения ассоциированных психологических расстройств



Медицинские критерии приемлемости использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК)

Вопрос	Ответ		Комментарий
У Вас есть ребенок в возрасте до 6 месяцев, которого Вы кормите грудью?	Нет	Да	Прием ГК рекомендован по истечении шести месяцев после родов или когда грудное вскармливание перестает быть основным источником питания ребенка. Если грудное вскармливание не является основным методом кормления ребенка, женщина может начинать прием КОК по истечении 6 недель после родов
Вы недавно (не более трех недель назад) родили ребенка, но не кормите его грудью?	Нет	Да	Прием ГК может быть начат по истечении трех недель после родов в отсутствие факторов риска ВТЭ: <ul style="list-style-type: none"> ■ ВТЭ в анамнезе; ■ тромбофилия; ■ кесарево сечение; ■ переливание крови при родах; ■ послеродовое кровотечение; ■ преэклампсия; ■ ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²); ■ курение и постельный режим в течение продолжительного периода времени). При наличии одного из перечисленных факторов прием ГК следует начинать через шесть недель после родов
Есть ли у Вас заболевания печени и/или эпизоды желтухи в период применения ГК?	Нет	Да	Применение КОК противопоказано при тяжелых заболеваниях печени (острый цирроз, острый или вирусный гепатит, опухоли) или при возникновении желтухи в период применения ГК
Есть ли у Вас заболевания желчевыводящих путей и/или Вы принимаете лекарственные препараты в связи с заболеванием желчевыводящих путей?	Нет	Да	Применение КОК противопоказано
Вы курите?	Нет	Да	ГК противопоказаны женщинам старше 35 лет, выкуривающим более 15 сигарет в день
Бывали ли у Вас эпизоды повышения артериального давления (АД)?	Нет	Да	Не следует назначать ГК, если: <ul style="list-style-type: none"> ■ при контрольном измерении АД $> 160/100$ мм рт. ст.; ■ при повторных измерениях АД составляет 140–159/90–99 мм рт. ст.; ■ женщина получает лечение по поводу гипертонии; ■ нет возможности измерить АД, а в анамнезе имеются указания на его повышение
Есть ли у Вас сахарный диабет (стаж более 20 лет) и/или ассоциированные с ним осложнения (диабетическое поражение сосудов, зрения, почек или нервной системы)?	Нет	Да	Применение КОК противопоказано
Было ли у Вас одно из перечисленных заболеваний: ✓ острое нарушение мозгового кровообращения; ✓ тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ✓ тромбоз легочных артерий; ✓ инфаркт миокарда; ✓ другие заболевания сердечно-сосудистой системы?	Нет	Да	Применение КОК противопоказано
Был ли у Вас рак молочной железы?	Нет	Да	КОК не назначаются
Принимаете ли Вы противосудорожные препараты и/или рифампицин либо рифабутин с целью лечения туберкулеза или другого заболевания?	Нет	Да	Не следует назначать КОК, если женщина принимает барбитураты, карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, фенитоин, примидон, топирамат, рифампицин или рифабутин в связи со снижением противозачаточного эффекта КОК
У Вас случается так, что в поле зрения возникает яркое слепое пятно, после чего появляется сильная головная боль (мигренозная аура)? Вы испытываете временами сильную пульсирующую головную боль, нередко одностороннего характера, которая может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней, иногда сопровождаясь тошнотой или рвотой (мигренозная головная боль)?	Нет	Да	Противопоказано назначение КОК при наличии мигрени с аурой в любой возрастной группе. Не следует назначать КОК при наличии мигрени без ауры у женщин старше 35 лет. Допустимо назначать КОК при наличии мигрени без ауры женщинам до 35 лет
Планируется ли у Вас хирургическое вмешательство, предполагающее лишение способности к самостоятельному передвижению более чем на одну неделю?	Нет	Да	Прием КОК возможен через две недели после того, как женщина сможет передвигаться



[25, 26]. При многофакторном анализе выявлен рост частоты возникновения депрессии в первые два года приема ГК, особенно в группе подростков. Подобные явления не описываются только в исследованиях, где ГК отменялись уже при первых признаках психологического неблагополучия на этапе изменения настроения.

К сожалению, не всегда врачи различных специальностей проявляют настороженность, хотя прием ГК считается формальным показанием к назначению комплексных витаминов. В ходе многолетних дискуссий о выборе оптимальной коррекции нутритивного дисбаланса выяснилось, что с учетом синергизма витаминов предпочтение следует отдавать комплексной коррекции, а не раздельному назначению витаминов.

Онконастороженность

Еще один аспект, который требует внимания, – онконастороженность. По данным ВОЗ, у женщин на фоне приема ГК снижается частота развития рака эндометрия и яичников [7–9, 11]. В то же время может несколько увеличиться вероятность развития рака шейки матки (РШМ) и рака молочной железы (РМЖ) [11, 27–30].

Результаты исследования взаимосвязи между применением ГК и развитием РМЖ неоднозначны. В ряде работ указано на то, что риск развития РМЖ повышается непосредственно во время использования ГК, а также в течение десяти лет после прекращения их приема. Что касается РШМ, применение ГК в течение пяти или более

лет незначительно увеличивает риск его развития. После того как женщина прекращает применение ГК, риск снижается, а через десять лет соответствует популяционному. Согласно рекомендациям ВОЗ, полученные данные не являются основанием для ограничения использования препаратов данной группы.

Таким образом, женщины, получающие ГК сегодня или принимавшие их ранее, требуют своевременного скрининга в полном объеме для нивелирования риска от приема ГК.

Вывод

Ежегодно потребление ГК возрастает. С открытием неконтрацептивных эффектов показания к их применению расширяются. Сегодня ГК назначают не только гинекологи, но и врачи других специальностей. И это требует более четкого междисциплинарного взаимодействия.

Современные ГК воспринимаются как эффективные и совершенно безопасные препараты. Однако не следует игнорировать необходимость своевременной коррекции метаболических нарушений, ассоциированных с применением ГК. Прежде всего это касается дефицита витаминов и минералов, требующего профилактического (или лечебного) назначения соответствующих микронутриентов всем женщинам, применяющим ГК. Особую клиническую значимость имеют витамины группы В. Кроме того, необходим регулярный онкоскрининг в связи с некоторым повышением риска развития РШМ и РМЖ. ❄

Литература

1. Cooper D.B., Patel P. Oral contraceptive pills. 2024. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024: 28613632.
2. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013; 11 (1): 41–47.
3. Maguire K., Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205 (4 Suppl): S4–S8.
4. Shulman L.P. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205 (4 Suppl): S9–S13.
5. Proctor M.L., Roberts H., Farquhar C.M. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD002120.
6. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 3: CD004425.
7. Iversen L., Sivasubramaniam S., Lee A.J., et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216 (6): 580.e1–580.e9.
8. Schlesselman J.J. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85 (5 Pt 1): 793–801.
9. Beral V., Doll R., Hermon C., et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008; 371 (9609): 303–314.
10. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W., et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ.* 2011; 343: d6423.
11. Family planning: a global handbook for providers: evidence-based guidance developed through worldwide collaboration, 3rd ed. 2018.
12. Larsson-Cohn U. Oral contraceptives and vitamins: a review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 121 (1): 84–90.

13. Wynn V. Vitamins and oral contraceptive use. *Lancet*. 1975; 1 (7906): 561–564.
14. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг. *Вопросы питания*. 2018; 87 (4): 62–68.
15. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы для детей в период активной социальной адаптации. *Медицинский совет*. 2018; 2: 52–57.
16. Mohn E.S., Kern H.J., Saltzman E., et al. Evidence of drug-nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: an update. *Pharmaceutics*. 2018; 10 (1): 36.
17. Jung S.B., Nagaraja V., Kapur A., Eslick G.D. Association between vitamin B₁₂ deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med. J.* 2015; 45 (4): 409–416.
18. Damião C.P., Rodrigues A.O., Pinheiro M.F., et al. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med. J.* 2016; 134 (6): 473–479.
19. Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021; 13 (2): 395.
20. Shaikh A.S., Guo X., Li Y., et al. The impact of antiepileptic drugs on vitamin levels in epileptic patients. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018; 19 (8): 674–681.
21. Palmery M., Saraceno A., Vaiarelli A., Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (13): 1804–1813.
22. Veninga K.S. Effects of oral contraceptives on vitamins B₆, B₁₂, C, and folacin. *J. Nurse Midwifery*. 1984; 29 (6): 386–390.
23. Wilson S.M., Bivins B.N., Russell K.A., Bailey L.B. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ status. *Nutr. Rev.* 2011; 69 (10): 572–583.
24. Jafari A., Abedi P., Sayahi M., Torkashvand R. The effect of vitamin B1 on bleeding and spotting in women using an intrauterine device: a double-blind randomised controlled trial. *Eur. J. Contracept Reprod. Health Care*. 2014; 19 (3): 180–186.
25. Skovlund C.W., Mørch L.S., Kessing L.V., Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73 (11): 1154–1162.
26. Johansson T., Vinther Larsen S., Bui M., et al. Population-based cohort study of oral contraceptive use and risk of depression. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2023; 32: e39.
27. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P., Beral V., Berrington de González A., et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007; 370 (9599): 1609–1621.
28. Roura E., Travier N., Waterboer T., et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0147029.
29. Moreno V., Bosch F.X., Muñoz N., et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359 (9312): 1085–1092.
30. Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P., et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22 (11): 1931–1943.

Hormonal Contraception: the View of a Therapist and a Hematologist

Zh.V. Sharoyan¹, K.N. Melkova¹, Ye.N. Zolotova², G.P. Frolov³, Ye.V. Sibirskaia, PhD., Prof.^{1,4,5,6}

¹ *Compass of Health LLC, Clinic 12, Moscow*

² *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

³ *A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center*

⁴ *Russian University of Medicine*

⁵ *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

⁶ *Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Yelena V. Sibirskaia, elsibirskaia@yandex.ru

Hormonal contraceptives (GC) are among the most commonly prescribed drugs. According to a 2019 UN report, they are used by over 150 million women worldwide. GC has become widespread not only due to the emergence of new, more convenient, including prolonged, dosage forms, but also due to the minimization of 'classic' side effects. Nevertheless, a number of undesirable phenomena associated with the use of GC remain underestimated. The article highlights one of the most frequent and urgent problems when prescribing HCV to women of reproductive age – vitamin deficiency of group B.

Keywords: *hormonal contraceptives, side effects, vitamin B deficiency*