

Кровотечения при использовании прогестиновой контрацепции

О.А. Пустотина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Анатольевна Пустотина, pustotina@gmail.com

Для цитирования: Пустотина О.А. Кровотечения при использовании прогестиновой контрацепции. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 40–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-40-49

Прогестиновые методы контрацепции становятся все более популярными в мире, что обусловлено их большей безопасностью по сравнению с эстрогенсодержащими средствами, а также удобством применения пролонгированных рилизинг-систем. Основная проблема более широкого распространения заключается в непредсказуемости характера кровотечений при использовании таких методов. Несмотря на то что нерегулярные кровотечения не несут в себе риска, а происходящие в эндометрии изменения ассоциируются с протективным эффектом в отношении развития гиперпластических заболеваний, комплаентность снижается и в ряде случаев пациентки отказываются от дальнейшего использования метода. В статье представлены обновленные методы оценки непредсказуемых кровотечений при использовании прогестиновой контрацепции, патогенез и профиль кровотечений при разных методах, правила консультирования женщин, а также потенциальные способы купирования и профилактики нерегулярных кровотечений с учетом различий в механизме воздействия на эндометрий прогестиновых методов контрацепции.

Ключевые слова: прогестиновая контрацепция, нерегулярные кровотечения, имплантат с этногестрелом, прогестиновые оральные контрацептивы, внутриматочная система с левоноргестрелом

Актуальность

Принимая решение об использовании гормональной контрацепции, большинство женщин рассчитывают на снижение или как минимум сохранение объема менструальных кровотечений. Современные контрацептивные средства преимущественно ассоциированы с уменьшением объема менструальной кровопотери и частоты межменструальных эпизодов. Тем не менее проблема нерегулярных, иногда обильных или длительных кровотечений остается актуальной.

Профиль кровотечений напрямую зависит от вида контрацептива и способа его применения. Так, при использовании комбинированных методов контрацепции (комбинированные оральные контрацептивы (КОК), трансдермальный пластырь, вагинальное кольцо) кровотечение происходит в период запланированного безгормонального интервала, который может быть ежемесячным либо в зависимости от выбранного режима повторяться каждые три-четыре месяца или реже. Прогестиновые методы используются в постоянном режиме, без перерывов. Вследствие этого незапланированные эпизоды кровотечений значительно снижают приверженность данному

виду контрацепции, хотя он имеет более высокий профиль безопасности. Отсутствие эстрогенного компонента позволяет назначать данные методы практически всем женщинам, в том числе с тромбоэмболией в анамнезе, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, наследственной тромбофилией, курящим независимо от количества выкуриваемых в день сигарет и возраста, а также кормящим женщинам [1].

Методы оценки маточных кровотечений при использовании гормональной контрацепции

Для лучшего информирования пользователей и более полного понимания профиля кровотечений с оценкой его приемлемости Международная экспертная группа в 2022 г. обновила критерии оценки маточных кровотечений при использовании гормональной контрацепции [2]. Предложено определять три критерия: характер, объем и продолжительность кровотечения. Каждый критерий зависит от вида контрацептивного средства, предполагающего предсказуемый или непредсказуемый характер кровотечений. Характер предсказуемых кровотечений



во время использования комбинированных (эстрогенсодержащих) методов контрацепции определяют по количеству дней запланированных и незапланированных кровотечений и без них. Непредсказуемый профиль кровотечений, характерный для всех прогестиновых методов контрацепции, оценивают на основании количества дней кровотечения/кровомазания за 90-дневный период (табл. 1). Объем выделений определяют количественно путем сравнения самими пациентками с объемом обычного для них менструального кровотечения. Продолжительным предлагается считать эпизод кровотечения/кровомазания длительностью свыше семи дней вместо установленных ранее 14 дней. Кроме того, следует учитывать предпочтения пациенток различных популяций в отношении контрацептивных средств и их влияние на качество жизни. Необходимо также ежемесячно оценивать кровотечения, особенно при длительных и/или частых эпизодах. Стандартизация результатов различных исследований позволяет повышать информированность клиницистов и пациентов о различиях между продуктами [2].

Патогенез маточных кровотечений при использовании гормональной контрацепции

Механизм развития маточных кровотечений на фоне применения гормональной контрацепции существенно отличается от менструального. Менструальное кровотечение происходит при отторжении функционального слоя эндометрия в результате циклической секреции яичниками гормонов – эстрогенов и прогестерона [3]. Под воздействием гормональных контрацептивов, основным компонентом которых являются синтетические прогестины, колебания гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси подавляются и циклические изменения в эндоме-

три прекращаются, поэтому он остается тонким на протяжении всего периода использования контрацептивного метода. При этом синтетические прогестины непосредственно влияют и на эндометрий. В результате их длительного непрерывного воздействия эндометрий атрофируется, на его поверхности образуется большая сеть мелких тонкостенных расширенных поверхностных капилляров и вен с плохо регенерируемым и легко травмируемым покровным эпителием. Повышение ломкости мелких сосудов, их неспособность к сокращению из-за отсутствия мышечного компонента, дополнительное спазмолитическое и антикоагулянтное действие прогестинов и снижение количества эстрогеновых рецепторов в эндометрии становятся причинами непредсказуемых кровотечений на фоне прогестиновой контрацепции [4, 5]. При этом доказано, что все происходящие в эндометрии изменения при использовании прогестиновой контрацепции не несут в себе риска, а, наоборот, направлены на защиту эндометрия от развития пролиферативных, в том числе злокачественных, заболеваний [4, 6].

Профиль кровотечений при использовании прогестиновых методов контрацепции

Прогестиновые методы контрацепции объединяют средства с различным механизмом действия и способами применения. К ним относятся зарегистрированные в нашей стране прогестиновые оральные контрацептивы (ПОК), инъекции депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА), подкожный имплантат с этоноргестрелом (ЭНГ) и внутриматочные системы с левоноргестрелом (ЛНГ).

Характер кровотечений зависит от вида и дозы прогестина в составе контрацептива, способа и длительности применения метода и может варьироваться

Таблица 1. Обновленные критерии оценки профиля кровотечений при использовании прогестиновых методов контрацепции (с непредсказуемым характером кровотечений) [2]

Критерий	Описание	Характеристика за 90-дневный референтный период
Частота	Отсутствие	Отсутствие кровотечения/кровомазания
	Редкие	≤ 2 эпизодов кровотечения/кровомазания
	Нормальные	3–4 эпизода кровотечения/кровомазания
	Частые	> 4 эпизодов кровотечения/кровомазания
Объем	Отсутствие	Отсутствие кровотечения/кровомазания
	Кровомазание	Незначительные выделения, не требующие использования гигиенических средств
	Кровотечения: ■ в меньшем объеме ■ обычные ■ в большем объеме	Выделения, требующие использования гигиенических средств. Объем оценивается субъективно в сравнении с кровотечением без использования контрацептивных методов
Длительность	Длительные	Эпизод кровотечения/кровомазания > 7 дней
	Нормальные	Эпизод кровотечения/кровомазания ≤ 7 дней
	Количество дней	Общее число дней кровотечения/кровомазания

Таблица 2. Характер кровоточений до и после трех месяцев использования прогестиновых методов контрацепции [25]

Метод контрацепции	Профиль кровоточений в первые три месяца использования	Профиль кровоточений после трех месяцев использования
ПОК с ДЗГ	Нерегулярные кровотоечения у большинства женщин (редкие, длительные или частые)	К 12 месяцам использования: <ul style="list-style-type: none"> ■ пять из десяти женщин имеют аменорею или редкие кровотоечения; ■ четыре из десяти женщин – ежемесячные регулярные кровотоечения (3–5 эпизодов за 90-дневный период); ■ одна из десяти женщин – частые кровотоечения (≥ 6 эпизодов за 90-дневный период); ■ две из десяти женщин – длительные кровотоечения/кровомазания (> 14 дней)
ДМПА	Нерегулярные кровотоечения у большинства женщин (редкие, длительные или частые). Аменорея в 10% случаев	Частота аменореи увеличивается со временем использования метода и к 12 месяцам составляет 50%
Имплантат с ЭТН	Нерегулярные кровотоечения у большинства женщин (редкие, длительные или частые). Характер кровоточений в первые три месяца использования служит предиктором будущих кровоточений у многих женщин	К 12 месяцам использования метода: <ul style="list-style-type: none"> ■ в двух из десяти случаев отмечается аменорея; ■ в трех из десяти – редкие кровотоечения; ■ менее чем в одном случае – частые кровотоечения; ■ в двух из десяти – длительные кровотоечения; ■ в двух из десяти – без изменений. У 75% женщин количество дней кровоточений/кровомазаний меньше или такое же, как в обычном менструальном цикле, но возможны непредсказуемые интервалы
ВМС с ЛНГ	Частые кровотоечения/кровомазания	Количество дней кровоточений/кровомазаний уменьшается со временем. К 12 месяцам использования менструальная кровопотеря уменьшается на 90%. Большинство женщин имеют аменорею или редкие кровотоечения. К третьему году использования 24% женщин имеют аменорею

от аменореи до частых нерегулярных и/или длительных эпизодов кровотоечения/кровомазания. Профиль кровоточений при использовании одного метода может не коррелировать с вероятным характером кровоточений на фоне применения другого метода.

Прогестиновые оральные контрацептивы

Прогестиновые оральные контрацептивы по механизму действия разделяют на две группы. К первой относят ПОК с низкой дозой гестагена (30 мкг ЛНГ), контрацептивный эффект которых в основном обусловлен повышением вязкости цервикальной слизи. Данные виды ПОК рекомендуют в дополнение к грудному вскармливанию, они часто сочетаются с лактационной аменореей [6]. При использовании вне периода грудного вскармливания характер менструальных кровоточений у 75% женщин не изменяется, поскольку количества поступающего в системный кровоток синтетического гестагена недостаточно для стабильного подавления яичникового стероидогенеза [7].

Ко второй группе ПОК относят препараты с содержанием 75 мкг дезогестрела (ДЗГ), контрацептивное действие которых обусловлено стойким подавлением овуляции, аналогично приему КОК. Но в отсутствие

эстрогенов предсказуемые ежемесячные кровотоечения при использовании этих препаратов отмечаются только у 50% женщин, у 40% имеют место нерегулярные кровотоечения, у 10% наступает аменорея, частота которой к 12 месяцам применения метода достигает 20% (табл. 2). Тем не менее у 10% женщин сохраняются длительные и/или частые кровотоечения/кровомазания [7]. Разный профиль кровоточений обусловлен индивидуальными уровнями прогестина в крови женщин, а также его колебаниями в течение суток. Значительно лучший контроль цикла отмечается при приеме ПОК с дроспиреноном (ДРН) в режиме 24/4 (в России не зарегистрирован), а у 40% женщин к шестому месяцу использования наступает аменорея [8].

Депонированный медроксипрогестерона ацетат

С целью контрацепции инъекции ДМПА проводятся внутримышечно в дозе 150 мг ДМПА (Депон-Провера) и 104 мг подкожно (в России не зарегистрирован) каждые 13 недель. В первые три недели после инъекции наблюдается наивысшая концентрация прогестина в крови среди всех методов гормональной контрацепции, что вызывает резкое снижение секреции гонадотропинов и уровня эстрогенов и блокирует пролиферативные процессы



в эндометрии. В первые три месяца у большинства женщин менструации нерегулярные и/или длительные, но с каждой последующей инъекцией частота и количество кровяных выделений снижаются. К концу первого года использования метода у 70% женщин наблюдается аменорея [9].

Подкожный имплантат с этоноргестрелом

В России зарегистрирован подкожный имплантат Импланон НКСТ. Он представляет гормональную релизинг-систему в виде гибкого стержня из этиленвинилацетата длиной 4 см и диаметром 2 мм, содержащую 68 мг ЭНГ. Имплантат устанавливается под кожу внутренней поверхности плеча при помощи одноразового стерильного аппликатора. По истечении трех лет имплантат удаляется или заменяется новым. Удаление имплантата возможно в любое время по желанию женщины [10].

Подкожная релизинг-система ежедневно выделяет в системный кровоток 60–70 мкг ЭНГ в начале первого года использования. Содержание выделяемого ЭНГ постепенно уменьшается. К концу третьего года его уровень достигает 25–30 мкг [10]. Это обеспечивает стойкое подавление овуляции и надежный контрацептивный эффект до пяти лет использования [11].

Анализ 11 международных исследований с участием 942 женщин, использовавших подкожный имплантат в течение 1–5 лет, показал, что в первые три месяца после установки релизинг-системы с ЭНГ у 22% женщин развивается аменорея, у 33% отмечаются редкие кровяные выделения, у 20% менструации остаются регулярными, у четверти – длительными и/или обильными. В результате 10,4% пациенток отказываются от дальнейшего использования контрацептива из-за нерегулярности кровотечений [12]. Частым и/или обильным кровотечениям в большей степени подвержены женщины с низким индексом массы тела [13]. Выявлена также взаимосвязь между неудовлетворительным профилем кровотечений при использовании подкожного имплантата с ЭНГ и обильными менструальными и акушерскими кровотечениями в анамнезе [14]. Все обследованные нами женщины с частыми и/или длительными кровотечениями имели умеренную тромбоцитопению и признаки функциональной недостаточности тромбоцитов: нарушение агрегации и снижение адгезивности, удлинение активированного частичного тромбинового времени и периода кровотечения. При этом наследственные и аутоиммунные формы тромбоцитопатий были исключены, но имели место полиморфизм гена МТГФР, у 76% – гипергомоцистемия, что свидетельствовало о дефиците фолиевой кислоты и возможном мегалобластном повреждении тромбоцитарного звена гемопоэза.

По характеру кровяных выделений в первый 90-дневный период использования имплантата можно прогнозировать профиль кровяных выделений с учетом того, что количество дней кровотечений и их обильность уменьшатся [15, 16]. Так, длительные эпизоды

кровотечений/кровомазаний в первые три месяца отмечают 30% женщин, к концу шестого месяца – всего 5,3% [17].

Внутриматочная система с левоноргестрелом

Гормональные внутриматочные системы (ВМС) представляют собой Т-образные устройства, внутри которых содержится 52 или 19,5 мг ЛНГ. В России эти системы зарегистрированы под названием Мирена и Кайлина.

Контрацептивное действие гормональных ВМС основано на повреждении сперматозоидов, попадающих в матку, и нарушении их способности к оплодотворению, а также увеличении вязкости цервикальной слизи, препятствующей продвижению сперматозоидов через цервикальный канал в полость матки. ЛНГ, выделяемый ВМС, оказывает также выраженное местное воздействие на эндометрий, вызывая атрофические изменения железистого эпителия, выраженную децидуализацию стромальных клеток и подавление ангиогенеза с увеличением числа мелких обнаженных сосудов [18]. Применение ВМС с ЛНГ у большинства женщин ассоциировано со значительным уменьшением количества и объема менструальных кровотечений, что отражено в дополнительных показаниях по лечению обильных маточных кровотечений к данному методу контрацепции. Но свыше 50% женщин отмечают нерегулярные кровотечения в первые 12 недель после введения ВМС. Через 12 месяцев использования ВМС с 52 мг ЛНГ аменорея развивается у 20% женщин, ко второму году – уже у 50%. Частота аменореи у женщин, использующих ВМС с 19,5 ЛНГ, достигает 23% [19].

ВМС с 52 мг ЛНГ выделяет в сутки около 20 мкг прогестина в течение пяти лет, что у 15–40% женщин вызывает подавление овуляции. В дальнейшем количество ЛНГ постепенно снижается до 10–14 мкг, но местный контрацептивный эффект сохраняется до семи лет [20, 21]. ВМС с 19,5 мг ЛНГ выделяет меньше гормона – около 17,5 мкг в день [22], что не влияет на функцию яичников и оказывает только локальный эффект [23, 24].

Сравнительный анализ гистологических изменений в эндометрии под влиянием ВМС с ЛНГ и подкожных имплантатов с ЭНГ (Импланон НКСТ) и ЛНГ (в России не зарегистрирован) показал существенные различия. При поступлении прогестинов из подкожных релизинг-систем эндометрий истончается, но полностью не атрофируется. В нем сохраняются участки пролиферации, секреторной трансформации и децидуализации. Сосудистая сеть представляет собой расширенные поверхностные капилляры, окруженные отеком стромой. В эндометрии женщин, использующих ВМС с ЛНГ, преобладают выраженные атрофические изменения и отмечается подавление ангиогенеза [17].

Таким образом, необходимо дифференцированное ведение пациенток с неудовлетворительным контролем цикла при использовании прогестиновых методов контрацепции.

Консультирование женщин с нерегулярными кровотечениями при использовании прогестиновых методов контрацепции

Профессиональное консультирование женщин по изменению характера маточных кровотечений при использовании прогестиновых методов контрацепции крайне важно. Пациентки должны быть проинформированы о том, что нарушение регулярности кровотечений является особенностью всех прогестиновых контрацептивов, не несет в себе риска, а происходящие в эндометрии изменения, наоборот, направлены на его защиту от развития пролиферативных, в том числе злокачественных, заболеваний [4, 6, 25].

Если женщины не удовлетворены профилем кровотечений, следует определить их частоту, объем и длительность, связь с другими жалобами, такими как боль, рвота, тошнота, нагрубание молочных желез, приемом медикаментов (например, противоэпилептическими средствами) и половой активностью. Решение о дальнейшей тактике ведения принимается на основании анамнестических данных и дополнительного обследования, исключая:

- ✓ инфекции, передаваемые половым путем (ИППП);
- ✓ ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки;
- ✓ беременность;
- ✓ сопутствующие заболевания.

При этом надо учитывать, что профиль кровотечений в первые три месяца использования метода в большинстве случаев улучшится (табл. 2). Решение об объеме обследования принимается индивидуально.

В рекомендуемый перечень дополнительного медицинского обследования при нерегулярных частых или длительных маточных кровотечениях у женщин, использующих прогестиновые методы контрацепции, входят:

- ✓ бимануальное исследование;
- ✓ осмотр шейки матки в зеркалах;
- ✓ тест на беременность;
- ✓ трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза;
- ✓ цервикальный скрининг (цитологические исследования, по показаниям – биопсия шейки матки);
- ✓ скрининг на ИППП;
- ✓ биопсия эндометрия, гистероскопия (при обильном/длительном кровотечении после трех месяцев использования у женщин в возрасте 45 лет и старше и женщин в возрасте младше 45 лет группы риска развития рака эндометрия) [25].

После исключения дополнительных факторов риска на фоне продолжающихся частых и/или длительных маточных кровотечений проводятся мероприятия по их купированию. Коррекция нерегулярных кровотечений ранее трех месяцев не всегда оправдана, поскольку в большинстве случаев их интенсивность постепенно уменьшается без медикаментозного вмешательства.

Методы купирования нерегулярных частых обильных или длительных кровотечений при использовании прогестиновой контрацепции

Методы купирования нерегулярных частых обильных или длительных кровотечений при использовании прогестиновых методов контрацепции впервые систематизировала D. Mansur в 2011 г. [14]. Их эффективность оценивали Н. Abdel-Aleem и соавт. в 2013 г. [26] и R.E. Zigler и соавт. в 2017 г. [27]. Основные патогенетические подходы в целом соответствуют принципам ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями [28, 29] и включают добавление эстрогенов к составу гормональных контрацептивов, дополнительный прием прогестагенов, блокирование синтеза простагландинов с помощью антифибринолитических и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

При выборе лечебной тактики важно также принимать во внимание различия в механизме воздействия на эндометрий прогестиновых методов контрацепции. Так, при использовании ПОК с ДЗГ, инъекций ДМПА и подкожного имплантата с ЭНГ, контрацептивное действие которых основано на подавлении функции гипоталамо-гипофизарной оси и блокировании овуляции, причиной «нестабильности» эндометрия в дополнение к антипролиферативному эффекту синтетического прогестина считается недостаточное влияние эстрогенов. Основная рекомендация в таких случаях – восстановление эстрогеновой защиты эндометрия. В противоположность этому у пациенток, использующих ВМС с ЛНГ, синтез гормонов яичниками, как эстрогенов, так и прогестерона, в большинстве случаев не меняется. Поэтому дополнительное применение синтетических стероидов скорее не окажет эффекта в купировании и/или предотвращении непредсказуемых кровотечений.

Методы купирования нерегулярных частых обильных или длительных кровотечений при использовании прогестиновых оральных контрацептивов, инъекций и подкожного имплантата

Основные рекомендации при неудовлетворительном профиле кровотечений во время использования ПОК, инъекций ДМПА и подкожного имплантата с ЭНГ заключаются в повышении эстрогеновой активности в эндометрии. *Эстрогены* улучшают целостность сосудов, повышают коагуляционный потенциал крови и индуцируют пролиферацию эпителия, защищая эндометрий от чрезмерного прогестинового влияния. С этой целью назначают эстрогены в форме таблеток, накожных гелей или пластырей в монотерапии, а также в составе КОК в отсутствие противопоказаний [27]. Они могут быть представлены 20–30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) или эквивалентными дозами эстрадиола валерата, 17-бета-эстрадиола или эстерала (табл. 3). При этом один вид эстрогена не имеет преимуществ перед другим, хотя необходимы дополнительные исследования, которые подтвердили бы эффективность новых эстрогенов в составе КОК.

Таблица 3. Адаптированные схемы лечения и профилактики обильных и/или длительных кровотечений при использовании прогестиновых контрацептивов [14, 26, 27]

Метод	Режим применения
<i>Усиление влияния эстрогенов на эндометрий</i>	
Эстрогены	Эстрадиол внутрь/трансдермально 1–2 мг в день семь дней, одну неделю каждого месяца в течение трех месяцев Эстрадиол пластырь 100 мг в день шесть недель или 100 мг в неделю 12 недель КОК с 20–30 мкг ЭЭ, эстрадиола валератом, 17-бета-эстрадиолом в течение 1–3 месяцев
Тамоксифен (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов)	10 мг два раза в день семь дней каждый месяц в течение трех месяцев
Мифепристон (селективный модулятор прогестероновых рецепторов)	25 мг два раза в день один день* 50 мг один раз в день каждые 14 дней* 100 мг один раз в день два дня* 50 мг через день или 25 мг в день в течение двух месяцев перед установкой ВМС с ЛНГ
<i>Прогестины</i>	
Норэтистерона ацетат Диеногест	2 мг в день до трех месяцев 2 мг в день до трех месяцев
<i>НПВС</i>	
Целекоксиб Ибупрофен Мефенаминовая кислота Напроксен	200 мг в день пять дней 400–800 мг 2–3 раза в день 5–10 дней 500 мг 2–3 раза в день пять дней 500 мг два раза в день пять дней 500 мг два раза в день пять дней каждые четыре недели в течение 12 недель с первого дня установки ВМС с ЛНГ
<i>Антифибринолитические средства</i>	
Транексамовая кислота	500–1000 мг три раза в день пять дней
<i>Ингибиторы матриксных металлопротеиназ</i>	
Доксициклин	100 мг два раза в день 5–10–14 дней
<i>Комбинированные методы</i>	
Мифепристон 50 мг в первый день, КОК со второго по пятый день Мифепристон 50 мг в первый день, доксициклин 100 мг два раза в день со второго по пятый день Доксициклин 100 мг два раза в день + КОК пять дней Ибупрофен 800 мг два раза в день + КОК пять дней	

* Снижается контрацептивная надежность метода.

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование показало, что все женщины с длительными или частыми/обильными кровотечениями после установки подкожного имплантата с ЭНГ отмечают улучшение профиля кровотечений (75% из них – значительное) через четыре недели приема КОК, что достоверно ($p = 0,03$) превышает эффект от приема плацебо [30]. Тем не менее эстрогены не во всех случаях эффективны. Например, трансдермальный прием эстрадиола не предотвращает нерегулярные кровотечения на фоне инъекций ДМПА [31]. Ряд экспертов рекомендуют дифференцированно подходить к выбору прогестинового компонента в составе КОК и отдавать предпочтение отличному от ДЗГ/ЭНГ

прогестинам [32]. Аналогичных рекомендаций советуют придерживаться при дополнительном назначении прогестинов для улучшения контроля цикла. Целесообразно выбирать норэтистерона ацетат или диеногест, зарегистрированные в нашей стране. При замене ПОК с ДЗГ на ПОК с ДРН в режиме 24/4 характер кровотечений становится более предсказуемым, ежемесячным [8]. Возможно, с переходом на использование контрацептива в виде подкожного имплантата или ВМС удовлетворенность циклом возрастает. Сходный эффект с эстрогенами продемонстрировал прием селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена [33]. У женщин с частыми

или длительными кровотечениями на фоне имплантационной контрацепции, принимавших тамоксифен в течение недели каждого месяца на протяжении трех месяцев, наблюдалось увеличение общего числа последовательных дней аменореи после одного курса лечения, а также общего числа дней аменореи и меньшее количество дней кровотечений за 90-дневный контрольный период. В то же время у ряда женщин прием как эстрогенов, так и тамоксифена не улучшал профиль кровотечений [34]. Это подтверждает многофакторность происхождения маточных кровотечений под воздействием прогестиновой контрацепции. В частности, важное место отводится воспалительной реакции, коагуляционным факторам и компонентам ангиогенеза. Поэтому универсального метода улучшения контроля цикла не существует.

Кроме того, тамоксифен подобно эстрогенам не предотвращает в долгосрочной перспективе повторных прорывных кровотечений, и после его отмены незапланированные эпизоды возобновляются, хотя период до их возникновения может быть несколько длиннее, чем после трехмесячного приема КОК. Таким образом, можно согласиться с выводами А.В. Edelman и соавт. [33], что тамоксифен и эстрогены часто обеспечивают лечение, но не излечение от нерегулярных кровотечений.

Селективный модулятор прогестероновых рецепторов мифепристон также эффективен в уменьшении интенсивности маточного кровотечения в результате его активирующего влияния на экспрессию эстрогеновых рецепторов в эндометрии [35, 36]. Наилучший результат достигается при профилактическом приеме с первых дней использования ДМПА и подкожного имплантата [35–37]. Так, через шесть месяцев приема 100 мг мифепристона один раз в месяц после установки имплантата с ЛНГ количество дней кровотечения/кровомазания снижается на 35% [35]. При использовании ДМПА среднее количество дней кровотечений в течение 90-дневного интервала достоверно меньше ($p < 0,05$), чем на фоне приема плацебо (15 и 36 соответственно) [36]. В то же время следует учитывать антагонистическое действие мифепристона с прогестином и снижение контрацептивной надежности метода [38].

Для лечения нерегулярных кровотечений широко применяются короткие курсы НПВС – ибупрофена, мефенаминовой кислоты, целекоксиба, напроксена. Они подавляют синтез простагландина и других факторов свертывания крови путем блокирования фермента циклооксигеназы, что приводит к повышению коагуляционного потенциала крови в сосудах эндометрия. Кроме того, подавляя синтез простагландинов, они уменьшают воспалительную реакцию в эндометрии, которая также участвует в патогенезе нерегулярных кровотечений. Однако эффективность НПВС при прогестиновой контрацепции переменчива – от 50 до 70% [39–41] и значительно уступает таковой КОК. В сравнительном исследовании S.N. Urawi и соавт. [42] мефенаминовая кислота купировала кровотечение в течение семи дней

у 35,7% женщин с подкожным имплантатом с ЭНГ, тогда как КОК с 20 мкг ЭЭ – у 76% ($p < 0,05$). При этом медиана дней кровотечений в течение 90-дневного интервала составила $10,57 \pm 4,14$ и $7,29 \pm 3,16$ соответственно ($p < 0,05$).

Другим патогенетическим способом купирования эпизодов кровотечений является *ингибирование матриксных металлопротеиназ* (ММП), активность которых в эндометрии возрастает под воздействием прогестиновых контрацептивов, что повышает ломкость сосудистой стенки [43]. Угнетение активности ММП демонстрирует *доксциклин* из группы тетрациклинов, который наряду с антибактериальным обладает противовоспалительным эффектом и уменьшает протеолитическое влияние на эндометрий. Несмотря на то что при использовании доксицилина у женщин с подкожным имплантатом и после инъекций ДМПА получены противоречивые результаты [44, 45], данный метод может быть рекомендован, в частности, женщинам с острым, субклиническим или хроническим эндометритом.

Еще большее ингибирование активности ММП показал другой тетрациклиновый антибиотик *миноциклин*, который назначали большим для ограничения повреждения тканей при геморрагическом инсульте [46]. Возможно, его применение также будет эффективным средством защиты эндометрия от прогестинового влияния.

Антифибринолитик транексамовая кислота, широко используемая для уменьшения кровопотери у женщин с обильными менструациями, эффективна в улучшении контроля цикла при приеме прогестиновых контрацептивов. Почти 70% женщин, использующих инъекции ДМПА, после остановки кровотечения с помощью пятидневного приема транексамовой кислоты отмечают отсутствие кровотечений еще в течение следующего месяца наблюдения [47]. Между тем у пользователей прогестиновых имплантатов после купирования эпизода кровотечения нерегулярный профиль кровотечений сохраняется [48].

Кровоостанавливающее действие оказывают также комбинации перечисленных методов. Они влияют на различные патогенетические звенья маточных кровотечений при воздействии прогестиновой контрацепции [14, 26, 45].

Методы купирования нерегулярных частых обильных или длительных кровотечений при использовании внутриматочной системы с левоноргестрелом. Как известно, контрацептивное действие ВМС с ЛНГ реализуется за счет создания неблагоприятной внутриматочной среды, нарушающей способность сперматозоидов к оплодотворению. При этом происходят выраженные атрофические изменения эндометрия, но сохраняется секреторная активность яичников [17]. Именно этим объясняется отсутствие значимого влияния на профиль кровотечений при использовании ВМС с ЛНГ при дополнительном



назначении эстрогенов [49]. Хотя в одном из исследований пероральный прием 2 мг эстрадиола в сутки в течение шести недель уменьшал количество дней кровотечения у женщин, установивших ВМС с ЛНГ свыше шести месяцев назад [50]. Но не ясно, что имело место – естественная динамика профиля кровотечений, связанная с увеличением длительности использования внутриматочного контрацептива, или эффект от интервенции. Малоэффективны и другие методы купирования непредсказуемых кровотечений – транексамовая кислота, тамоксифен, мифепристон, НПВС. В ряде работ после временного перерыва количество дней с кровотечением/кровомазанием за наблюдаемый период возвращалось к исходному [49, 51–53].

Проводились исследования эффективности профилактического назначения вышеперечисленных методов с первых дней введения ВМС с ЛНГ. Но прием тамоксифена 100 мг два раза в день в течение семи дней через три недели после установки ВМС с ЛНГ не показал статистически значимого уменьшения дней кровотечений/кровомазаний в последующий 90-дневный период наблюдения по сравнению с плацебо [54]. Неэффективным оказался и прием мифепристона со дня введения ВМС. Хотя при профилактическом назначении мифепристона 50 мг через день или 25 мг в день в течение двух месяцев до введения контрацептива наблюдалось значительное снижение частоты кровяных выделений (-17,8%; $p < 0,001$) [38]. Систематический обзор восьми рандомизированных клинических исследований с участием 677 женщин [52], включавший все возможные методы, применяемые при нерегулярных частых обильных или длительных кровотечениях на фоне прогестиновой контрацепции (эстрогены, транексамовая кислота, тамоксифен, мифепристон, НПВС, доксициклин), показал, что только профилактический прием НПВС

(напроксен) с первого дня после установки ВМС с ЛНГ по пять дней каждые четыре недели в течение 12 недель достоверно (с высоким уровнем доказательности) улучшает профиль кровотечений.

Заключение

Прогестиновые методы контрацепции становятся все более популярными в мире, что обусловлено их большей безопасностью по сравнению с эстрогенсодержащими средствами, а также удобством применения пролонгированных релизинг-систем. Основная проблема более широкого распространения связана с непредсказуемостью характера кровотечений при их использовании. Несмотря на то что нерегулярные кровотечения не несут в себе риска, а происходящие в эндометрии изменения ассоциируются с защитой от развития гиперпластических заболеваний, нередко комплаентность снижается и пациентки отказываются от дальнейшего использования метода.

На сегодняшний день не существует универсального метода купирования нерегулярных кровотечений при приеме прогестиновой контрацепции. Ни один из методов значимо не влияет на характер кровотечений в долгосрочной перспективе, что обусловлено многофакторностью изменений в эндометрии.

Исследования в данном направлении, а также поиск новых патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики непредсказуемых кровотечений должны быть продолжены. ❖

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов и гарантирует оригинальность статьи.

Финансирование. Автор сообщает об отсутствии финансирования при разработке и проведении исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также подготовке, рассмотрении и утверждению рукописи.

Литература

1. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: WHO, 2015 // www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.htm.
2. Creinin M.D., Vieira C.S., Westhoff C.L., Mansour D.J.A. Recommendations for standardization of bleeding data analyses in contraceptive studies. *Contraception*. 2022; 112: 14–22.
3. Critchley H.O., Maybin J.A., Armstrong G.M., Williams R.W. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 1149–1179.
4. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum. Reprod.* 2001; 16 (7): 1527–1535.
5. Speroff L., Darney P.D. Oral contraception. In: *A clinical guide for contraception*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
6. WHO/SRH and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge SUCCESS. Family planning: a global handbook for providers (2022 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2022.
7. Korver T., Dieben T., Vree M., et al. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 mcg/day or levonorgestrel 30 mcg/day. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 1998; 3: 169–178.
8. Palacios S., Colli E., Regidor P.A. Correction to: a multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020; 301 (6): 1593.

9. Kohn J.E., Simons H.R., Della Badia L., et al. Increased 1-year continuation of DMPA among women randomized to self-administration: results from a randomized controlled trial at Planned Parenthood. *Contraception*. 2018; 97 (3): 198–204.
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ // grls.rosminzdrav.ru/
11. Ali M., Akin A., Bahamondes L., et al. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum. Reprod.* 2016; 31 (11): 2491–2498.
12. Blumenthal P.D., Gemzell-Danielsson K., Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2008; 13 (suppl 1): 29–36.
13. Lazowitz A., Aquilante C.L., Oreschak K., et al. Influence of genetic variants on steady-state etonogestrel concentrations among contraceptive implant users. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133 (4): 783–794.
14. Пустогина О.А., Капустина И.В., Дубинин А.В. Нерегулярные маточные кровотечения при чисто гестагенной пролонгированной контрацепции. *Российский медицинский журнал. Женская консультация.* 2014; 19: 1397–1401.
15. Mansour D., Bahamondes L., Critchley H., et al. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception.* 2011; 83 (3): 202–210.
16. Mansour D., Fraser I.S., Edelman A., et al. Can initial vaginal bleeding patterns in etonogestrel implant users predict subsequent bleeding in the first 2 years of use? *Contraception.* 2019; 100 (4): 264–268.
17. Di Carlo C., Guida M., De Rosa N., et al. Bleeding profile in users of an etonogestrel sub-dermal implant: effects of anthropometric variables. An observational uncontrolled preliminary study in Italian population. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31 (6): 491–494.
18. Bastianelli C., Farris M., Bruni V., et al. Effects of progestin-only contraceptives on the endometrium. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (10): 1103–1123.
19. Sergison J.E., Maldonado L.Y., Gao X., Hubacher D. Levonorgestrel intrauterine system associated amenorrhea: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220 (5): 440–448.e8.
20. Ti A.J., Roe A.H., Whitehouse K.C., et al. Effectiveness and safety of extending intrauterine device duration: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (1): 24–35.e3.
21. Rowe P., Farley T., Peregoudov A., et al. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A. *Contraception.* 2016; 93 (6): 498–506.
22. Kyleena. Manufacturer package insert // labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Kyleena_PI.pdf.
23. Apter D., Gemzell-Danielsson K., Hauck B., et al. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil. Steril.* 2014; 101 (6): e21656–e21662.
24. Reinecke I., Hofmann B., Mesic E., et al. An integrated population pharmacokinetic analysis to characterize levonorgestrel pharmacokinetics after different administration routes. *J. Clin. Pharmacol.* 2018; 58 (12): 1639–1654.
25. Faculty of sexual and reproductive health and clinical guidance. progestogen-only pills. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, 2016 // www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/cec-ceu-guidance-pop-mar-2015.
26. Abdel-Aleem H., d'Arcagues C., Vogelsong K.M., et al. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 10: CD003449.
27. Zigler R.E., McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216 (5): 443–450.
28. Wouk N., Helton M. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am. Fam. Physician.* 2019; 99 (7): 435–443.
29. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 143 (3): 393–408.
30. Hou M.Y., McNicholas C., Creinin M.D. Combined oral contraceptive treatment for bleeding complaints with the etonogestrel contraceptive implant: a randomised controlled trial. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2016; 21 (5): 361–366.
31. Goldberg A.B., Cardenas L.H., Hubbard A.E., Darney P.D. Post-abortion depot medroxyprogesterone acetate continuation rates: a randomized trial of cyclic estradiol. *Contraception.* 2002; 66 (4): 215–220.
32. Grandi G. Oral presentation 'Management of irregular bleeding on different progestin-only contraceptives', ESC, 2022.
33. Edelman A.B., Kaneshiro B., Simmons K.B., et al. Treatment of unfavorable bleeding patterns in contraceptive implant users: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (2): 323–332.
34. Grow D.R., Reece M.T. The role of selective oestrogen receptor modulators in the treatment of endometrial bleeding in women using long-acting progestin contraception. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2000; 15 Suppl 3: 30–38.
35. Massie M.R., Pavez M., Fuenteabla B., et al. Effect of intermittent treatment with mifepristone on bleeding patterns in Norplant implant users. *Contraception.* 2004; 70 (1): 47–54.
36. Jain J.K., Nicosia A.F., Nucatola D.L., et al. Mifepristone for the prevention of breakthrough bleeding in new starters of depo-medroxyprogesterone acetate. *Steroids.* 2003; 68 (10–13): 1115–1119.
37. Simmons K., Edelman A., Fu R., Jensen J. Tamoxifen for the treatment of breakthrough bleeding with the etonogestrel implant: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2017; 95 (2): 198–204.

38. Papaikononou K., Kopp Kallner H., Söderdahl F., Gemzell-Danielsson K. Mifepristone treatment prior to insertion of a levonorgestrel releasing intrauterine system for improved bleeding control – a randomized controlled trial. *Hum. Reprod.* 2018; 33 (11): 2002–2009.
39. Buasang K., Taneepanichskul S. Efficacy of celecoxib on controlling irregular uterine bleeding secondary to Jadelle use. *J. Med. Assoc. Thai.* 2009; 92 (3): 301–307.
40. Phaliwong P., Taneepanichskul S. The effect of Mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding second to Implanon use. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004; 87 (Suppl 3): 64–68.
41. Madden T., Proehl S., Allsworth J.E., et al. Naproxen or estradiol for bleeding and spotting with the levonorgestrel intrauterine system: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206 (2): 129:e1–8.
42. Upawi S.N., Ahmad M.F., Abu M.A., Ahmad S. Management of bleeding irregularities among etonogestrel implant users: is combined oral contraceptives pills or nonsteroidal anti-inflammatory drugs the better option? *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46 (3): 479–484.
43. Vincent A.J., Salamonsen L.A. The role of matrix metalloproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. *Hum. Reprod.* 2000; 15 Suppl 3: 135–143.
44. Abdel-Aleem H., Shaaban O.M., Abdel-Aleem M.A., Fetih G.N. Doxycycline in the treatment of bleeding with DMPA: a double-blinded RCT. *Contraception.* 2012; 86 (3): 224–230.
45. Weisberg E., Hickey M., Palmer D., et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (8): 1582–1861.
46. Liu Y., Li Z., Khan S., et al. Neuroprotection of minocycline by inhibition of extracellular matrix metalloproteinase inducer expression following intracerebral hemorrhage in mice. *Neurosci. Lett.* 2021; 764: 136297.
47. Senthong A., Taneepanichskul S. The effect of Tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use. *J. Med. Assoc. Thai.* 2009; 92 (4): 461–465.
48. Phupong V., Sophnsritsuk A., Taneepanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment of irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. *Contraception.* 2006; 73 (3): 253–256.
49. Archer D.F., Philput C.B., Levine A.S., et al. Effects of ethinyl estradiol and ibuprofen compared to placebo on endometrial bleeding, cervical mucus and the postcoital test in levonorgestrel subcutaneous implant users. *Contraception.* 2008; 78 (2): 106–112.
50. Oderkerk T.J., van der Heijden P.A.H.H., Tibosch R.M.G., et al. Treatment of irregular bleeding with oestradiol during long-term levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) use. *Front. Women's Health.* 2019; 4: 1–3.
51. Sordal T., Inki P., Draeby J., et al. Management of initial bleeding or spotting after levonorgestrel-releasing intrauterine system placement: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121 (5): 934–941.
52. van der Heijden P.A.H.H., Tibosch R.M.G., Geomini P.M.A.J., et al. What is the best drug treatment for premenopausal women with bleeding irregularities using the levonorgestrel-releasing intrauterine system? A systematic review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2020; 25 (6): 484–491.
53. Christelle K., Norhayati M.N., Jaafar S.H. Interventions to prevent or treat heavy menstrual bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 8 (8): CD006034.
54. Cohen M.A., Simmons K.B., Edelman A.B., Jensen J.T. Tamoxifen for the prevention of unscheduled bleeding in new users of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2019; 100 (5): 391–396.

Bleeding When Using Progestin Contraception

O.A. Pustotina, PhD, Prof.

F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education

Contact person: Olga A. Pustotina, pustotina@gmail.com

Progestin methods of contraception are becoming more and more popular in the world, due to their greater safety compared to estrogen-containing drugs, as well as the convenience of using prolonged releasing systems. The main problem of wider distribution is the unpredictability of the nature of bleeding when using such methods. Despite the fact that irregular bleeding does not carry a risk, and the changes in the endometrium have a protective effect against the background of the development of hyperplastic diseases, compliance decreases and in some cases patients refuse to continue using the method. The article presents updated methods for assessing unpredictable bleeding when using progestin contraception, the pathogenesis and profile of bleeding with different methods, rules for counseling women, as well as possible methods for stopping and preventing irregular bleeding, taking into account differences in the mechanism of action on the endometrium between progestin methods of contraception.

Keywords: *progestin contraception, irregular bleeding, etonogestrel implant, progestin oral contraceptives, intrauterine system with levonorgestrel*