

## Возможности использования комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме

*В нашем одногодичном исследовании мы использовали Марвелон в пролонгированном режиме (прием препарата непрерывно в течение 63 дней с последующим 7-дневным перерывом) в комплексном консервативном лечении больных с миомой матки различных размеров. Результаты исследования показали, что пролонгированный режим Марвелона приводит к стабилизации миоматозных узлов размерами менее 2 см, а также эффективно в качестве второго поддерживающего этапа лечения после назначения агонистов ГнРГ в качестве основного этапа. Динамические ультразвуковые исследования позволили выявить отсутствия рецидива роста узлов миомы матки на фоне поддерживающей терапии у большинства пациенток (96,7%). Кроме того, при поддерживающей терапии марвелоном в пролонгированном режиме удалось устранить или уменьшить клинические проявления осложнённого течения миомы матки: нормализовать менструальный цикл, уменьшить объем кровопотери, симптомы дисменореи и ПМС.*

История существования оральных гормональных контрацептивов (ОГК) характеризуется непрерывным развитием и поиском новых средств. В процессе усовершенствования менялся их количественный и качественный состав. Стало очевидным, что для надёжной контрацепции нет необходимости в использовании высоких доз стероидных компонентов, а метаболические и другие неблагоприятные влияния на функциональное состояние различных органов и систем женского организма значительно уменьшаются при снижении дозы стероидов в ОК.

Когда в 60-х годах прошлого века создавались первые контрацептивные препараты никто и не мог подумать что контрацептивный эффект от их использования вскоре будет конкурировать с лечебно-профилактическим воздействием на весь организм женщины. Многолетние сравнительные исследования женщин, принимавших и не принимавших оральные контрацептивы, показали, что женщины, которые использовали ОК не столкнулись с целым рядом гинекологических и общесоматических проблем. Поэтому современные ОК прочно вошли в гинекологическую практику не только в качестве инструмента, регулирующего рождаемость, но и в качестве средства для сохранения и восстановления репродуктивной функции.

Однако в процессе усовершенствования ОК, кроме изменения количественного и качественного состава, для достижения наибольшего неконтрацептивного эффекта возникла идея о целесообразности создания альтернативных схем приёма ОК, в частности пролонгированного режима их использования.

Пролонгированный режим использования КОК – это применение КОК в непрерывном режиме, без обычного 7-дневного интервала с целью отсрочки очередной менструации. Соответственно общее количество менструаций уменьшается. При этом не только эффективно предотвращается нежелательная беременность, но и снижаются риски развития целого ряда заболеваний (Sulak P.J., 2002).

Если раньше женщина имела около 160 овуляций за жизнь, сейчас это количество возросло почти в 3 раза – 450 овуляций. Такое количество овуляций и менструаций приводит к резким колебаниям уровней гормонов и, как следствие, к десинхронизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В результате этого повышаются риски развития различных гинекологических заболеваний.

Исторически сложилось так, что с целью имитации нормального менструального цикла КОК принимаются по стандартной схеме: 21 день с последующим 7-дневным перерывом. Такой режим приёма облегчает врачу объяснение, а женщине – понимание механизма действия КОК. Среди женщин, предпочитающих иметь регулярные кровотечения отмены на фоне приёма КОК, основной причиной такого решения является страх развития беременности, бесплодия и побочных эффектов, а также мнение, что менструация – это естественный процесс. Регулярные кровотечения отмены во время приёма КОК напоминают нормальный овуляторный цикл, и поэтому позволяют женщине убедиться, что беременность у неё не развилась. Однако женщины, принимающие КОК и считающие что у них сохраняется нормальный менструальный цикл, не правы, ведь ежемесячное кровотечение возникает у них не как следствие ряда последовательных гормональных и физиологических изменений в организме, а в результате резкого падения концентрации гормонов в крови после отмены препарата. В действительности, менструальные циклы на фоне приёма КОК представляют собой искусственные циклы и сопровождаются обратимой стерильностью, поэтому если женщина не планирует беременность, никакой необходимости в регулярных кровотечениях для неё нет.

В начале XXI века была выдвинута концепция о том, что ежемесячные овуляции и менструация не являются необходимыми, а в определённых случаях, ввиду значительных колебаний уровней гормонов, представляют риск для здоровья: анемия, артриты, бронхиальная астма, дисменорея, эндометриоз, миома матки, ПМС (Thomas et al., 2000).

Кроме этого, большинство женщин предпочитают обычным схемам приёма КОК, схемы с продлённым циклом. По данным различных исследований только 30% женщин предпочитают ежемесячные кровотечения, 27% предпочитают иметь менструации каждые 3, 6 или 12 месяцев, а 40% не хотят вообще иметь менструаций (Wiergatz, Kuhl, 2004). Причинами отказа от регулярных менструаций были: уменьшение клинических проявлений, связанных с менструацией, уменьшение кровопотери, улучшение личной гигиены, сексуальные причины, повышение качества жизни.

Всё это в совокупности послужило основой для решения вопроса о необходимости и целесообразности внедрения в практику пролонгированного режима приёма КОК.

Использование КОК в пролонгированном режиме известно давно. В течение многих лет врачи назначают КОК для отсрочки менструации по медицинским показаниям, например, при дисменорее или избыточной кровопотере, но также и для предотвращения беременности в период отпусков или по другим социальным или профессиональным показаниям. Схемы с продлённым циклом могут служить примером медицинского вмешательства, которое врачи и пациенты начали широко применять ещё до проведения его углублённых клинических исследований. В последнее время становится всё более популярным использование КОК в пролонгированном режиме. Крупными фармацевтическими компаниями разрабатываются новые препараты, изначально предусматривающие пролонгированный режим приёма. Например, в конце 2003 года в США было одобрено применение нового низкодозированного КОК, содержащего левоноргестрел (ЛНГ), с пролонгированным режимом приёма, специально разработанного для уменьшения общего числа менструаций (с 13 до 4 в год).

Механизм действия КОК достаточно сложен. На сегодняшний день общепризнанным является утверждение об оказании действия КОК на 5 различных уровнях: прямого на ЦНС и опосредованного – на яичники, маточные трубы, цервикальную слизь и эндометрий.

- Во-первых, КОК действуют центрально на уровне гипоталамо-гипофизарной системы. Известно, что эстрогенный компонент КОК, являющийся супрессором овуляции, подавляет циклическую секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, подавляя в дальнейшем секрецию гонадотропного гормона ФСГ, что приводит к снижению овариальной

активности и созреванию фолликулов. В результате такого действия эстрогенов отсутствует и циклический подъём уровня эстрадиола в плазме крови. Как следствие этого, не происходит стимуляция пика ЛГ в середине цикла, что совместно с отсутствием зрелых фолликулов и обуславливает подавление овуляции. Рядом исследований также показана корреляция между способностью стероидов активировать обмен дофамина в дофаминергических нейронах тубероинфундибулярной зоны гипоталамуса и их свойством блокировать овуляцию (Fuxe K. et al., 1971). Эти данные позволяют рассматривать КОК как препараты нейротропного действия.

- Во-вторых, КОК оказывают непосредственное влияние на яичники («овариальный механизм действия»). Секреция эстрогенов снижается в 2 раза. Содержание в плазме эстрадиола очень низкое и обычно соответствует ранней пролиферативной фазе. Внешний вид яичников сходен с таковым у постменопаузальных женщин – они уменьшены в размерах и содержат много атретических фолликулов. Прямое действие ОК на яичник доказывается тем, что на фоне их приёма нарушается ответная реакция на введение экзогенных гонадотропинов и, как правило, исчезают фолликулярные кисты.
  - В-третьих, под влиянием КОК замедляется перистальтика маточных труб и прохождение по ним яйцеклетки.
  - В-четвёртых, под влиянием КОК снижается содержание сиаловой кислоты в слизи цервикального канала, что способствует изменению её биохимических свойств. Слизь становится более вязкой и резистентной для пенетрации сперматозоидов.
  - В-пятых, КОК могут влиять на эндометрий, нарушая имплантацию бластоцисты. Под влиянием КОК эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе, и в нём появляется преждевременная секреторная трансформация желёз, а иногда и атрофические изменения; в строме отмечается децидуальноподобная трансформация. При воздействии КОК на эндометрий стромальный компонент всегда преобладает над железистым. Железы не достигают полного развития, как это имеет место в нормальном менструальном цикле, что приводит к появлению abortивной секреции в эпителии. Подвергается значительным изменениям и сосудистая сеть эндометрия: имеет место полное угнетение развития спиральных артерий, а вместо них развивается разветвлённая сеть капилляров, особенно в поверхностных слоях слизистой матки. Все эти изменения приводят к тому, что эндометрий становится малопригодным для имплантации и развития бластоцисты.
- Гормональные контрацептивы влияют также и на другие системы организма, оказы-

вая биохимическое, метаболическое и иммунологическое воздействие.

При использовании КОК по стандартной схеме отмечается рост ФСГ с 3-4 дня 7-дневного интервала, что может приводить к росту фолликулов до 8-10 мм в диаметре, и как следствие, повышению продукции эндогенного эстрадиола. Это особенно важно учитывать при таких гинекологических заболеваниях, как синдром поликистозных яичников, миома матки, эндометриоз.

При использовании КОК в непрерывном режиме (без 7-дневного интервала) наблюдается лучшая супрессия ФСГ и отсутствие фолликулярного роста, что говорит о стабилизации гормональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, и как следствие, снижение рисков развития дисгормональных гинекологических заболеваний.

В состав КОК входят синтетические эстрогены и прогестагены, структура которых близка к натуральным, а активность значительно выше. Основным эстрогенным компонентом КОК является этинилэстрадиол. А по входящему прогестагенному компоненту КОК делятся на препараты:

- первого поколения, имеющие в своём составе норэтинодрел, норэтинодрона ацетат, этинодиола диацетат;
- второго поколения, содержащие в качестве прогестагена норгестрел, норэтистерон или левоноргестрел;
- третьего поколения, содержащие гестоден, дезогестрел и норгестимат.

Эффективность прогестагенов определяется по следующим параметрам: способности блокировать овуляцию, связывать рецепторы прогестерона, вызывать гистологические изменения в тканях матки и задержку менструации.

Основным отличием современных прогестагенов является их высокая селективность и низкая андрогенная активность, которые в совокупности позволили свести к минимуму влияние КОК на метаболические показатели. Мерой селективности прогестагена является степень соотношения его максимальной концентрации, при которой прогестаген начинает проявлять свои андрогенные свойства, к минимальному количеству, необходимому для прогестагенного ответа. То есть, чем меньше количество прогестагена, необходимое для проявления его прогестагенных свойств, и больше количество, когда он начинает проявлять свои андрогенные свойства, тем выше селективность прогестагена. А чем выше селективность прогестагена, тем меньше связанных с андрогенностью препарата побочных эффектов. В исследовании Н.Клоостербоер (1988) от-

носительный аффинитет связывания с рецепторами к прогестерону для гестодена составил 350%, для 3-кето-дезогестрела (активного метаболита дезогестрела) – 260%, для левоноргестрела – 135%. Чувствительность к рецепторам тестостерона для 3-кето-дезогестрела – 6,5%, гестодена – 13,4%, левоноргестрела – 15,3%.

Индекс селективности, представленный как соотношение концентрации прогестагена, необходимой для вытеснения лиганда из связи с рецепторами, к прогестагенам и тестостерону, составил для 3-кето-дезогестрела 40, для гестодена – 25, для левоноргестрела 8,8. Большинство прогестагенов, входящих в состав современных КОК, в 80-100% сохраняют свою активность после прохождения через печень.

В настоящее время во всём мире широко используются схемы пролонгированного режима приёма низкодозированных КОК (в частности Марвелон). Марвелон – это прогестагендоминантный контрацептив, т.к. содержит дезогестрел (прогестаген третьего поколения), обладающий высокой прогестагенной активностью, высоким сродством к рецепторам прогестерона (Никитин, 2003). Даже очень небольшой дозы дезогестрела достаточно для эффективного подавления овуляции. Ещё в 1998 году Kloosterboer отметил, что активный метаболит дезогестрела – этоноргестрел (3-кето-дезогестрел) – обладает самым высоким сродством к рецепторам прогестерона и низким к рецепторам андрогенов. Несмотря на появление новых прогестагенов, в результате последних исследований (Kuhl 1991) было показано, что 3-кето-дезогестрел имеет выраженное антигонадотропное действие и самую высокую прогестагенную активность (Никитин, 2003). Благодаря этому дезогестрел эффективно подавляет овуляцию, и дозы 60 мкг в сутки уже достаточно для 100% подавления овуляции (Cullberg et al, 1982, Kuhl H., 1991). В каждой таблетке Марвелона содержится 150 мкг дезогестрела, что эквивалентно 2,5 дозам, необходимым для полного подавления овуляции. Столь сильное ингибирующее влияние Марвелона на овуляцию было показано van der Vange с соавторами (1986), которые изучали влияние семи низкодозированных ОК на овариальную функцию посредством ультразвуковых исследований и определением 17 $\beta$ -эстрадиола и прогестерона. Развитие фолликулов было значительно меньшим у женщин, принимающих Марвелон, чем при использовании других оральных контрацептивов.

Исследования, проведенные в последние годы, указывают на положительное лечебное и профилактическое действие КОК, которое непо-

средственно не связано с их контрацептивным эффектом. В связи с тем что, ОК состоят из синтетических аналогов естественных половых стероидов, обладающих способностью оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарную и половую систему женщины, они нашли широкое применение для лечения различной гинекологической патологии. Как контрацептивный, так и лечебный эффект ОК обусловливается одним и тем же механизмом действия, основанном на подавлении овуляции в результате снижения циклической секреции гонадотропинов. В связи с тем, что механизм действия КОК на отдельные звенья репродуктивной системы неоднозначен и может варьировать в зависимости от вида и дозы препаратов, длительности приёма и исходного состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, клинические аспекты их применения различны.

В настоящее время наиболее хорошо изучены являются лечебные аспекты комбинированных монофазных оральных контрацептивов:

снижается частота внематочной беременности более чем в два раза;

снижается частота воспалительных заболеваний органов малого таза на 50-70%. Это происходит благодаря воздействию гестагенного компонента препаратов на цервикальную слизь, которая затрудняет восходящее проникновение различных возбудителей инфекции в матку, маточные трубы, яичники;

снижается частота развития ретенционных образований яичников (до 90%);

снижается частота развития доброкачественных новообразований и рака яичников. Процент снижения риска связан с длительностью применения КОК: применение их в течение 5 лет и дольше приводит к 50% снижению риска. Известно, что фактором риска для возникновения рака яичников является «непрерывная овуляция». Часто повторяющаяся повторная травматизация поверхностного эпителия яичников в результате овуляций с последующей репарацией эпителия на протяжении всего репродуктивного периода может стать фактором, предрасполагающим к развитию опухоли. Учитывая, что при применении КОК происходит блокирование овуляции, кажется вполне логичным сообщение об их профилактическом действии в отношении развития рака яичников. Протективный эффект персистирует в течение по крайней мере 10 лет после прекращения приёма КОК.

Отмечено снижение риска развития и частоты доброкачественных новообразований молочных желёз у женщин, применяющих КОК, в связи с их ингибирующим влиянием на пролиферативные процессы в этом органе (фиброзно-кистозная мастопатия снижается на 50-75%) (La Vecchia C., et al., 1996).

Доказано, что применение КОК снижает риск развития рака эндометрия. Это связано не только со

специфическим антипролиферативным воздействием КОК на эндометрий, но и с непосредственным тормозящим влиянием КОК на митотическую активность клеток эндометрия. Этот эффект связан с длительностью применения КОК. Риск заболевания уменьшается приблизительно на 20% через год и приблизительно на 50% после 4-х лет применения. Утверждают, что протективный эффект сохраняется до 15 лет после прерывания приёма КОК.

Снижается риск развития колоректального рака (до 40%).

Использование КОК снижает частоту дисфункциональных маточных кровотечений. Использование КОК приводит к морфологическим изменениям в эндометрии: уменьшаются митотическая активность клеток, количество и диаметр желёз, снижается отёк стромы.

Облегчаются симптомы дисменореи. В развитии дисменореи ведущую роль играет локальное увеличение простагландинов F<sub>2a</sub> и E<sub>2</sub>, метаболитов арахидоновой кислоты, тромбоксана A<sub>2</sub>, а также вазопрессина. КОК приводят к снижению эстрогенного влияния на эндометрий и уменьшению выделения вышеперечисленных субстратов.

КОК купируют симптомы манифестной овуляции.

Монофазные КОК эффективны для лечения предменструального синдрома за счёт стабилизации уровня яичниковых стероидов на протяжении менструального цикла.

Положительное влияние (до 50% при приёме в течение 1 года) оказывается при железодефицитных анемиях. Это обусловлено уменьшением потери крови во время менструальноподобных реакций, которые, как правило, значительно короче и менее обильны, чем менструации.

Положительное влияние отмечается при эндометриозе (Parazzini F. et al., 1994). По данным Пшеничниковой Т.Я. (1993), эффективность лечения при малых формах эндометриоза и аденомиоза I степени составила 58%.

КОК обладают терапевтическим воздействием при гиперандрогении и связанных с ней патологических состояниях кожи женщин (гирсутизм, акне, аллопеция, себорея).

Доказано положительное влияние КОК на минеральный обмен в костях. Женщины, использующие КОК, имеют большую массу костной ткани, что связано с повышением концентрации Ca<sup>+</sup> в плазме крови и его отложением в костях, что способствует профилактике постменопаузального остеопороза. Длительное применение КОК способствует увеличению костной массы, что, в свою очередь, ведёт к уменьшению риска возникновения остеопороза в постменопаузе (Baird D., Glasier A., 1993).

КОК являются оптимальным методом для женщин с врождёнными и наследственными коагулопатиями: болезнь Виллебранда, дефицит фак-

тора VII, носительство гемофилии А, тромбоцитопатия. Применение КОК уменьшает геморрагические проявления заболевания, в том числе гиперменореею и частоту апоплексии яичника, снижая уровень нетрудоспособности таких больных.

Положительное влияние при пептической язве желудка, язве 12-перстной кишки, ревматоидном артрите, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.

Снижается риск возникновения миомы матки на 17% каждые 5 лет приёма, а также КОК являются одним из этапов комплексного консервативного лечения.

При синдроме поликистозных яичников КОК приводят к снижению уровней ЛГ и тестостерона, оказывая определённый терапевтический эффект.

По данным различных авторов все вышеперечисленные неконтрацептивные эффекты КОК присущи также и для пролонгированного режима их приёма. Более того, пролонгированный режим усиливает положительное влияние и создаёт дополнительный лечебный эффект при ПМС, синдроме поликистозных яичников, миоме матки, эндометриозе. Так, например, в исследовании Ruchhofs и соавт. (1996) применение Марвелона в пролонгированном режиме у женщин с СПКЯ приводило к более стойкому снижению уровня ЛГ, ФСГ и тестостерона, сравнимому с таковым при использовании агонистов ГнРГ, и гораздо большему, чем в группе стандартного режима приема препарата.

В нашем одногодичном исследовании мы использовали Марвелон в пролонгированном режиме (прием препарата непрерывно в течение 63 дней с последующим 7-дневным перерывом) в комплексном консервативном лечении больных с миомой матки различных размеров. Результаты исследования показали, что пролонгированный режим Марвелона приводит к стабилизации миоматозных узлов размерами менее 2 см, а также эффективен в качестве второго поддерживающего этапа лечения после назначения агонистов ГнРГ в качестве основного этапа. Динамические ультразвуковые исследования позволили выявить отсутствие рецидива роста узлов миомы матки на фоне поддерживающей терапии у большинства пациенток (96,7%). Кроме того, при поддерживающей терапии Марвелоном в пролонгированном режиме удалось устранить или уменьшить клинические проявления осложнённого течения миомы матки: нормализовать менструальный цикл, уменьшить объем кровопотери, симптомы дисменореи и ПМС. Всем пациенткам удалось провести профилактику гиперпластических процессов эндометрия. Мы считаем, что применение Марвелона

в пролонгированном режиме в качестве поддерживающей терапии в комплексном консервативном лечении больных миомой матки способствует значительному снижению количества радикальных операций по поводу миомы матки и повышению уровня эффективности консервативного лечения данного контингента больных. Поэтому женщинам, которые не планируют в ближайшее время беременность, по окончании курса лечения агонистами может быть рекомендован прием Марвелона в пролонгированном режиме либо до беременности, либо до периода менопаузы.

Таким образом, учитывая преимущества, обеспечиваемые при пролонгированном приёме низкодозированных КОК, необходимо широко внедрять данный режим для достижения более результативного как контрацептивного, так и лечебного эффекта КОК, что безусловно позволит повысить качество жизни женщин.

## Литература

1. Никитин С.В. К вопросу о современных прогестагенах и комбинированных оральных контрацептивах. *Гинекология*. 2003; 5(5).
2. Прилепская В.Н., Кузмин А.А., Назарова Н.М. Оральные контрацептивы нового поколения. *Гинекология*. 1999; 1: 4-5.
3. Серов В.Н., Никитин С.В. Новые возможности лечебного действия комбинированных оральных контрацептивов. *Гинекология*. 2000; 6(2): 180-183.
4. Baird D.T., Glasier A.F. *Hormonal contraception*. *N.Eng.J.Med.* 1993; 328: 1543-9.
5. Kloosterboer H., Vonk-Noordegraaf C.A. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. *Contraception*. 1988; 39:325-32.
6. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*. 1996; 51(2): 188-215.
7. Newton J.R. Classification and comparison at per oral contraceptives containing new generation progestins. *Human Reproduction Update*. 1995; 3(1): 231-63.
8. Ruchhofs E.A., Elkind-Hirsch K.E., Malinak R. Pituitary function is altered during the same cycle in women with polycystic ovary syndrome treated with continuous or cyclic oral contraceptives or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fert Ster* 1996; 66(1):54-60.
9. Sulak P.J., Kuehl T.J., Ortiz M. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186:1142-9.
10. Thomas S.L., Ellerstone C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women. *Lancet*. 2000; 355:922-24.
11. Wiegratz, Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs*. 2004; 64(21):2447-62.