

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ: ЭВОЛЮЦИЯ ОТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗА/РИСК

О. С. Аляутдина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 15.08.2016. Принята к печати 16.09.2016

Резюме: в настоящее время более 100 миллионов женщин в мире используют комбинированные оральные контрацептивы. За полувековую историю этой группы лекарственных препаратов отношение риск/польза в значительной степени изменилось в сторону безопасности. Рассматриваются факторы, повышающие безопасность этой группы препаратов, а также основные факторы риска.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы; эстрогены; гестагены; отношение польза/риск.

Библиографическое описание: Аляутдина ОС. Гормональные комбинированные контрацептивы: эволюция отношения польза/риск. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 17–21.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) были созданы и стали доступны более 50 лет назад. В настоящее время примерно 100 миллионов женщин в мире принимают КОК, в Европе и США около 80 % женщин фертильного возраста когда-либо принимали эти лекарственные препараты [1]. За эти годы отношение к применению КОК менялось несколько раз коренным образом: благодушно вначале, длительное время — настороженно-негативное и, наконец, рациональное сегодня. Причиной таких метаморфоз является фармакологическая эволюция КОК, понимание деталей механизмов действия, понимание рисков применения КОК и, как следствие, позитивное изменение отношения польза/риск при использовании КОК [2].

Оральные контрацептивы начинают свою историю с начала 60-х годов прошлого столетия. Их появление было немедленно оценено обществом. Действительно, впервые в истории женщина получила возможность контролировать свою фертильность самостоятельно. Журнал «The Economist» в то время представил КОК «как одно из чудес света современного мира» и «инновацией, которую историки через тысячу лет глядя назад, скажут: «это было сделано в XX веке» [3]. Вместе с тем, в создании комбинированных контрацептивов есть элемент курьеза и удачи. Во время первых клинических испытаний в Пуэрто-Рико в 1956 году пациенткам в качестве исследуе-

мых лекарственных веществ назначались прогестины, которые в качестве примеси содержали местранол, синтетический эстроген. Затем препарат был очищен от примесей и содержание эстрогенов значительно понижилось. Его назначение привело к возникновению кровотечений. В связи с этим эстрогены решено было оставить в контрацептивах, начав таким образом эру КОК, сочетающих эстрогены и гестагены [4, 5].

Оптимизация состава КОК. В качестве эстрогенного компонента наиболее активный естественный эстроген — эстрадиол — не используется из-за низкой эффективности при оральном применении вследствие быстрого метаболизма в печени. Кроме того, эстрадиол в комбинации с традиционными гестагенами способен вызвать кровотечение. Производное эстрадиола — этинилэстрадиол имеет целый ряд преимуществ: более высокую активность при приеме внутрь; незначительное взаимодействие с глобулином, связывающим половые гормоны; устойчивость в отношении 17-бета-гидролазы, фермента, метаболизирующего эстрогены; большее сродство к эстрогеновым рецепторам. Однако, в настоящее время применение микронизированных лекарственных форм эстерифицированного эстрадиола валерата с новыми прогестинами (номегестрол) позволило создать эффективный КОК [5].

Низкая биодоступность прогестерона изначально не позволила использовать его в составе КОК. Вначале синтез оптимальных для КОК гестагенов шел по пути модификации тестостерона, сформировав группу гестагенов, обозначаемую как производные 19-нор-тестостерона: норэтиндрон, левоноргестрел, диеногест, линестренол. Новые гестагены, такие как дезогестрел, гестоден структурно сходны с прогестероном, однако, обладают значительно более высоким сродством к прогестероновым рецепторам по сравнению с предыдущим поколением. Они обладают минимальным андрогенным, эстрогенным и глюкокортикоидным действием [6].

В настоящее время синтетические гестагены получают также путем модификации спиронолактона, что позволяет придать новые свойства синтетическим гестагенам. Так, дроспиренон наряду с гестагенным обладает мочегонным действием, а ципротерон проявляет антиандрогенную активность, что предполагает его использование у женщин с акне [7].

Оптимизация схемы приема КОК. Используемая в течение многих лет схема приема КОК также модифицируется. Традиционно схема приема КОК была монофазной, т.е. предусматривала прием в течение 21 дня таблеток с фиксированным содержанием эстрогенов и гестагенов и 7-дневным интервалом без приема препарата. С целью имитации естественного менструального цикла были разработаны 3-фазные КОК, которые, как полагали авторы, позволили бы снизить андрогенное действие за счет создания препаратов с преобладанием эстрогенной активности. Однако, на практике 3-фазные КОК не имели видимых преимуществ перед монофазными, более того, различное содержание активных веществ приводит к возникновению сложностей с продолжением приема в случае утери части таблеток [8].

В последние годы меняется режим применения монофазных КОК с 21/7 (21 день приема КОК и 7 дней перерыв) на 24/4, при котором эффективность повышается, а риск незапланированной беременности снижается. В сочетании с уменьшением дозы активных веществ этот режим увеличивает угнетение яичников со снижением фолликулярного роста. Более того, эта схема позволяет уменьшить менструальную кровопотерю и снизить выраженность ПМС-подобных реакций, таких как головная боль и breast tenderness.

Развитием оптимизации прима КОК явилось создание противозачаточных средств с prolonged режимом приема (прием в течение 26 дней). В настоящее время известен квадрафазный (4-фазный) препарат, содержащий эстрадиола валерат и диеногест.

Для женщин с акне и гирсутизмом КОК могут быть весьма полезны. При акне более эффективны КОК, содержащие ципротерона ацетат и этинилэстрадиол. При гирсутизме могут быть эффективны КОК с гестагенами, обладающими антиандрогенными свойствами, включая ципротерона ацетат и дроспиренон [9–11].

Влияние КОК на здоровье женщины. Анализ показывает, что при сравнении групп женщин принимающих и не принимающих КОК, в первой группе общая смертность, а также смертность от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем во второй.

Значительное внимание уделяется проблеме взаимосвязи КОК и онкологических заболеваний. Согласно результатам анализа данных, полученных от врачей общей практики в Великобритании, риск онкологических заболеваний на фоне приема КОК снижается на 12 %. Имеются многочисленные исследования, указывающие на снижение заболеваемости раком яичников при приеме КОК, в том числе современных, для которых характерно пониженное содержание гормонов. Полученные путем мета-анализа данные свидетельствуют о выраженном протективном действии КОК в отношении рака эндометрия и колоректального рака [10].

Обильные менструальные кровотечения возникают по различным данным у 4–52 % женщин, при этом 5 % женщин обращаются по этому поводу к специалисту. Современные КОК с низким содержанием гормонов эквивалентны предыдущему поколению КОК с их высоким содержанием и почти в 90 % случаев снижают выраженность менструальных кровотечений [7].

Риск развития рака молочной железы. Влияние КОК на частоту возникновения рака молочной железы остается противоречивым. K. Van и C. Godellas (2014) указывают на увеличение на 24 % риска развития рака молочной железы на фоне приема КОК [8]. Вместе с тем, эпидемиологические исследования не подтверждают этот риск и отмечают, что не только сам факт приема, но и продолжитель-

ность приема КОК также не влияет на развитие рака [9, 10]. Более того, отмечается, что на фоне приема КОК рак молочных желез диагностируется раньше [11]. В большом проспективном исследовании, включавшем более 100000 женщин, было показано, что лишь один препарат достоверно повышал риск — 3-фазный препарат этинилэстрадиола и левоноргестрела. Однако другие препараты левоноргестрела, включая 3-фазные, не обладали таким действием [12].

Тромбоэмболические осложнения (ТЭС), возникающие на фоне приема КОК известны практически с начала их использования. Причиной развития ТЭС является эстрогенный компонент КОК. Частота развития этих осложнений зависит от дозы эстрогенов. Наибольший риск вызывает применение КОК, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола. Вместе с тем имеются данные, что гестагенный компонент также может определять развитие ТЭС. Новые гестагены — дезогестрел, гестоден, ципротерон и дроспиренон повышают риск ТЭС. Этот эффект в большей степени обусловлен изменением эстрогенного/гестагенного баланса, чем собственными свойствами гестагенов [12, 13].

Риск ТЭС у женщин, не принимающих КОК, составляет 20 случаев на 100000 женщин в год. Современные исследования показывают, что при приеме КОК риск ТЭС возрастает в 3 раза (Табл. 1). До назначения КОК женщина должна быть предупреждена о возможном риске возникновения ТЭС и о симптомах этого осложнения. К факторам, увеличивающим риск ТЭС относятся возраст, курение, повышенный индекс массы тела, недостаточная физическая активность, иммобилизация, отягощенный в отношении ТЭС анамнез и тромбофилические мутации (Табл. 2). Эти факторы должны приниматься в расчет при анализе отношения польза/риск до назначения КОК. При наличии значительного риска ТЭС использование КОК неприемлемо. Применение содержащих только гестагены контрацептивов является альтернативным вариантом [14].

Инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Применение КОК ассоциируется с увеличением риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта. Применение КОК увеличивает частоту этих осложнений в 1,7 раза (по сравнению с не принимающими КОК женщинами).

При этом абсолютный риск невелик, и составляет в зависимости от возраста 2–20 случаев на миллион женщин [15, 16]. Значимыми факторами риска при этом являются поражения артериальных сосудов в анамнезе, повышенный индекс массы тела, курение для женщин старше 35 лет, мигрень сопровождаемая аурой, диабет и неконтролируемая гипертензия.

В указанных случаях следует избегать назначения КОК [17–21].

Таким образом, модернизация состава КОК и разработка системы критериев применения и рекомендаций в последние годы по-

Таблица 1. Риск возникновения ТЭС

Популяция	Количество случаев ТЭС на 100000 женщин в год
Небеременные женщины, не принимающие КОК	20
Женщины, принимающие КОК	70–100
Беременные женщины	290

Таблица 2. Влияние КОК на частоту развития тромбофилических осложнений при генетической патологии факторов свертывания крови

Популяция	Относительный риск (количество случаев ТЭС на 100000 женщин)
Общая популяция	1 (4–5)
Беременные женщины	20 (48–60)
Высокие дозы КОК (более 50 мкг)	6–10 (24–50)
Низкие дозы КОК (менее 50 мкг)	3–4 (12–20)
Носители гетерозиготной мутации фактора V Лейден	6–8 (24–40)
Носители гомозиготной мутации Фактор V Лейден	80 (320–400)
Носители гетерозиготной мутации фактора V Лейден + КОК	30 (120–150)
Носители гетерозиготной мутации протромбин G20210A	3–4 (12–20)
Носители гетерозиготной мутации протромбин G20210A + КОК	7 (28–35)
Дефицит протеина С или S	6–8 (24–40)
Дефицит протеина С или S + КОК	6–8 (24–40)

зволила в значительной степени оптимизировать отношение польза/риск КОК [22].

Предварительное консультирование врача должно включать оценку фактических данных о безопасности и эффективности КОК, преимуществах и недостатках этого метода контрацепции. Это позволяет женщине сделать оптимальный выбор контрацепции, основанный на собственных предпочтениях с учетом медицинской приемлемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. United Nations. World contraceptive use. [Интернет]. 2007 [дата обращения 30.07.2016]. Доступно на: <http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2007/contraceptive2007.htm>.
2. Guttmacher Institute. Contraception in the United States [Интернет]. 2013 [дата обращения 30.07.2016]. Доступно на: http://www.guttmacher.org/pubs/fb_contr_use.html.
3. Oral contraceptives. The Economist [Интернет]. 1999. [дата обращения 30.07.2016]. Доступно на: <http://www.economist.com/node/347484>.
4. Speroff L; Darney P. The history of contraception. Под ред. Speroff L and Darney P. В кн.: A clinical guide for contraception. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. С. 19–35.
5. Brinhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. Ther. Adv. in Drug Safety 2014; 5: 201–13.
6. Sitruk-Ware, R. Pharmacological profile of progestins. Maturitas 2008; 61: 151–7.
7. Stewart M, Black K. Choosing a combined oral contraceptive pill Aust Prescr. 2015; 38: 6–11.
8. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2014; 23: 409–22.
9. Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. Contraception. 1999; 59 (1 Suppl): 25–8.
10. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2002; 346: 2025–32.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Lancet. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet. 1996; 347: 1713–27.
12. Ciszewski T, Jopacka-Szatan K, et al. Breast cancer risk factors. Prz Menopauzalny 2015; 14: 196–202.
13. Mansour D, Verhoeven C, Sommer, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011; 16: 430–43.
14. Trussell J. Contraception failure in the United States. Contraception 2011; 83: 397–407.
15. Ahrendt H, Mahalova D. Bleeding pattern and cycle control with estradiol-based oral contraceptives. Contraception 2009; 80(4): 36–44.
16. Batucan H, Muderris I. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or ciproteron acetate in treatment of hirsutism. Gynecol. Endocrinol. 2007; 22(3): 38–44.
17. Bosetti C, Bravi F, Negri E. and La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2009; 15: 489–98.
18. Risk of venous thromboembolism in users of non-oral contraceptives. Statement from the Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Интернет]. 2012 [дата обращения 01.08.2016]. Доступно на: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUstatementVTEandCHC.pdf>.
19. The FSRH statement in response to the Combined Pill Communication from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2014.
20. Grimes D, Stuart G, Levi E. Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? Obstet Gynecol. 2011; 120: 889–95.
21. Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Романов БК и соавт. Информация о решениях зарубежных регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 2: 40–3.
22. Gillum LA, Maminipudi S. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A meta-analysis. JAMA 2000; 284: 72–8.

ОБ АВТОРЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991,
Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Аляутдина Ольга Сергеевна. Доцент кафедры акушерства и гинекологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Аляутдина Ольга Сергеевна
Alyautdin@expmed.ru

COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES: EVOLUTION OF THE RELATIONSHIP BENEFIT/RISK

O. S. Alyautdina

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

Summary: Currently, more than 100 million women worldwide use combined oral contraceptives. Risk/benefit ratio of this group of drugs over the half-century history is largely changed in the direction of safety. The factors that increase the safety of this group of drugs, as well as the main risk factors are discussed.

Key words: combined oral contraceptives; estrogens; progestins; benefit/risk ratio.

For citation: Alyautdina OS. Combined Oral Contraceptives: evolution of the relationship benefit/risk. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 17–21.

REFERENCES

1. United Nations . World contraceptive use. [Internet]. 2007 [cited 30.07.2016]. Available at: <http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2007/contraceptive2007.htm>.
2. Guttmacher Institute. Contraception in the United States [Internet]. 2013 [cited 30 Jul 2016]. Available at: http://www.guttmacher.org/pubs/fb_contr_use.html.
3. Oral contraceptives. The Economist [Internet]. 1999. [cited 30 Jul 2016]. Available at: <http://www.economist.com/node/347484>.
4. Speroff L; Darney P. The history of contraception. In: Speroff L. and Darney P, editors. In: A clinical guide for contraception. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 19–35.
5. Brinhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther. Adv. in Drug Safety* 2014; 5: 201–13.
6. Sitruk-Ware, R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008; 61: 151–7.
7. Stewart M, Black K. Choosing a combined oral contraceptive pill *Aust Prescr.* 2015; 38: 6–11.
8. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014; 23: 409–22.
9. Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception.* 1999; 59 (1 Suppl): 25–28.
10. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346: 2025–32.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer *Lancet.* Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996; 347: 1713–27.
12. Ciszewski T, Jopacka-Szatan K, et al. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny* 2015; 14: 196–202.
13. Mansour D, Verhoeven C, Sommer, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 430–43.
14. Trussell J. Contraception failure in the United States. *Contraception* 2011; 83: 397–407.
15. Ahrendt H, Mahalova D. Bleeding pattern and cycle control with estradiol-based oral contraceptives. *Contraception* 2009; 804: 36–44.
16. Batucan H, Muderris I. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or ciproteron acetate in treatment of hirsutism. *Ginecol. Endocrinol.* 2007; 223: 38–44.
17. Bosetti C, Bravi F, Negri E. and La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 489–98.
18. Risk of venous thromboembolism in users of non-oral contraceptives. Statement from the Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. 2012 [cited 01 Aug 2016]. Available at: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUstatementVTE-andCHC.pdf>.
19. The FSRH statement in response to the Combined Pill Communication from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2014.
20. Grimes D, Stuart G, Levi E. Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet Gynecol.* 2011; 120: 889–95.
21. Bukatina TM, Pasternak EYu, Romanov BK, and al. Information on the decisions of foreign regulatory authorities. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; 2: 40–3 (in Russian).
22. Gillum LA, Maminipudi S. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72–8.

AUTHOR

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Alyautdina OS. Associate Professor of Obstetrics and Gynecology Department. PhD, MD.