

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-09>

## Межменструальные кровотечения на фоне приема оральных контрацептивов

**М. Савельева**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**З. Нестеренко**<sup>2</sup>,  
**А. Алексеева**<sup>2</sup>,  
**Б. Тачиева**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

**E-mail:** [marinasavelyeva@mail.ru](mailto:marinasavelyeva@mail.ru)

*Методом анкетирования изучена распространенность межменструальных кровотечений у женщин репродуктивного возраста, принимающих комбинированные оральные контрацептивы.*

**Ключевые слова:** гинекология, оральные контрацептивы, межменструальные кровотечения, комбинированные оральные контрацептивы, этинилэстрадиол, цитохром P-450.

**Для цитирования:** Савельева М., Нестеренко З., Алексеева А. и др. Межменструальные кровотечения на фоне приема оральных контрацептивов // Вrach. – 2018; 29 (8): 37–40. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-09>

С момента создания и внедрения в клиническую практику комбинированных оральных контрацептивов (КОК) прошло более 50 лет и за это время значительно улучшились показатели их эффективности, безопасности и переносимости. Произошедшие изменения касаются:

- режима приема препарата;
- снижения дозы как гестагенного, так и эстрогенного компонентов;
- включения новых высокоселективных прогестинов, которые максимально схожи с эндогенным прогестероном. К ним относят дроспиренон (DRSP), диеногест (DNG) и номегестролацетат (NOMAC) [1, 2].

Контрацептивное действие КОК обусловлено:

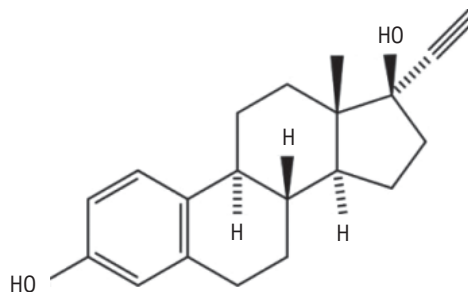
- подавлением овуляции в результате ингибирования секреции гонадотропина;
- нарушением имплантации вследствие атрофии эндометрия;
- препятствованием к оплодотворению за счет сгущения цервикальной слизи и воздействия на перистальтику фаллопиевых труб [3].

Хотя контрацептивное действие в основном достигается благодаря прогестагенам, эстрогены являются важным компонентом КОК, поскольку они повышают эффективность контрацепции и участвуют в регуляции

цикла. В качестве эстрогенного компонента КОК широко применяют синтетический эстроген – этинилэстрадиол (ЭЭ); см. рисунок. Он был получен в результате структурной модификации молекулы эстрадиола (Е2) посредством введения этиниловой группы в положении С-17. Использование ЭЭ возможно только в составе КОК за счет его высокой активности. Это объясняется неспособностью окисления его гидроксильной группы ферментом гидроксистероиддегидрогеназой, поэтому деградация молекулы ЭЭ невозможна [2, 4].

ЭЭ в составе КОК, заменяя эндогенные эстрогены, поддерживает пролиферацию эндометрия, обеспечивает контроль цикла (отсутствие межменструальных кровотечений – ММК – при приеме КОК), хотя последний в большей степени зависит от режима приема КОК и дозирования [3]. Так, КОК с низкими дозами ЭЭ имеют тенденцию к более слабому контролю цикла (например, появление ММК) по сравнению с препаратами, содержащими тот же прогестаген и более высокую дозу ЭЭ. Однако снижение дозы ЭЭ в пределах <50 мкг значительно улучшает профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, чего нельзя сказать о параметрах гемостаза крови и метаболических процессах, происходящих в печени [2]. У ЭЭ аффинность связывания с рецептором и его биологическая активность в отношении различных метаболических процессов обычно больше, чем у эстрадиола (Е2) [5–7]. Это объясняется его фармакокинетическими особенностями, среди которых:

- быстрое и полное всасывание ЭЭ при пероральном приеме (так, максимальная концентрация ЭЭ в плазме крови достигается через 1,5–4,0 ч) [8];
- высокая абсолютная биодоступность. После всасывания и эффекта «первого прохождения» через печень ЭЭ метаболизируется и его биодоступность составляет 38–48% (у эстрадиола – 3–6%) [2, 6];
- образование большого количества активных метаболитов. Основной путь метаболизма – ароматическое гидроксирование стероидного ядра с образованием гидроксированных и метилированных производных в форме свободных метаболитов, а также метаболитов глюкуро-



Химическая структура ЭЭ

нидов и сульфатов системой цитохромов P-450 преимущественно за счет CYP2C9 и CYP3A4. В свою очередь, 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол инактивирует цитохромы P-450 в печени путем индукции разрушения гема или модификации апопротеина [8, 9];

- длительное выведение из организма за счет рециркуляции вещества. Пик его концентрации в плазме крови носит 2-фазный характер; 1-я фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 ч, 2-я фаза – 10–20 ч [8].

Несмотря на то, что доза ЭЭ за последние десятилетия заметно понижена, вследствие его значительного влияния на метаболизм в печени не удается избежать развития ряда побочных эффектов (изменение уровня липопротеидов в крови, АД, параметров гемостаза) и самого серьезного осложнения – повышения риска венозной тромбоэмболии [4, 10].

В начале приема КОК у женщины могут также появиться следующие нежелательные эффекты:

- межменструальные мажущие кровянистые выделения;
- головная боль и головокружение;
- тошнота и рвота;
- прибавка массы тела;
- депрессивное расстройство;
- напряжение в молочных железах;
- прорывные кровотечения или аменорея во время приема или после него;
- изменение либидо;
- повышение общего коагуляционного потенциала крови;
- увеличение перехода жидкости из сосудов в межклеточное пространство с компенсаторной задержкой в организме натрия и воды;
- гирсутизм;
- акне и др. [11].

Одно из наиболее часто встречающихся нежелательных действий препаратов КОК – ММК. Хотя это явление в 70% случаев в течение первых 3 мес использования КОК исчезает, само по себе оно носит постоянный характер и встречается у 12% женщин, что приводит к существенному снижению комплаентности пациенток [12].

К возможным причинам появления ММК относят: нерегулярный прием препаратов, курение, различную патологию матки и цервикального канала, мальабсорбцию, беременность, одновременное назначение других препаратов (например, антиконвульсантов, рифампицина) или лекарств растительного происхождения [13, 14].

Патогенез ММК на фоне приема КОК до конца не установлен, но существует ряд предположений относительно их возникновения. Так, их появление связывают с нерегулярностью приема женщиной препаратов, в результате чего уровень эстрогенов и прогестерона значительно меняется, что может способствовать появлению ММК.

Согласно другой теории, в результате атрезии доминантного фолликула происходит снижение уровня эндогенных эстрогенов и, таким образом, появляются внеочередные менструальные выделения.

Не исключена роль изоферментов цитохрома P-450, так как доказано, что в результате использования гормональной контрацепции происходит подавление активности системы P-450, что обуславливает изменения функции печени [14].

Целью данного исследования была оценка распространенности ММК как осложнения комбинированной гормональной контрацепции у женщин репродуктивного возраста.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования по выявлению побочных эффектов у женщин детородного возраста на фоне приема КОК был проведен социологический опрос (анкетирование) женщин репродуктивного возраста, проживающих в Москве или Московской области.

Статистический анализ результатов исследования производили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ InStat. При выборе метода принимали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (при статистической мощности  $> 80\%$ ). Для проверки различий между 2 связанными выборками с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента, в случае

с ненормальным распределением – W-критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для определения значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска проводили анализ с использованием 4-польной таблицы (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса). Форма представ-

Таблица 1  
Распространенность ММК у женщин репродуктивного возраста на фоне приема КОК

| Показатель                                       | Контрольная группа | Основная группа   |                    |
|--|--------------------|-------------------|--------------------|
| Число обследованных, n (%)                       | 119 (69,6)         | 52 (30,4)         |                    |
| Прием КОК  | Нет                | Есть              |                    |
| Наличие ММК, n (%)                               | Нет                | Нет – у 28 (16,4) | Есть – у 24 (14,0) |
| Средний возраст (M $\pm$ $\sigma$ ), годы        | 23,4 $\pm$ 4,1     | 25,5 $\pm$ 5,8    | 23,5 $\pm$ 3,2     |
| Возраст начала менархе (M $\pm$ $\sigma$ ), годы | 12,8 $\pm$ 1,1     | 12,9 $\pm$ 1,3    | 12,8 $\pm$ 1,4     |

ления количественных данных в тексте и таблицах — среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). В обзоре представлены современные данные, полученные из следующих электронных источников: Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании участвовала 171 женщина в возрасте от 18 до 47 лет (средний возраст составил  $23,4 \pm 4,1$  года); контрольную группу составили 119 (69,6%) женщин, не принимавших препараты КОК и не имевших ММК; основная группа включала 52 (30,4%) женщины, которые принимали различные препараты КОК и у которых наблюдались нежелательные реакции на фоне приема препарата (табл. 1).

К критериям исключения из исследования относились:

- беременность;
- гинекологические заболевания, сопровождающиеся ММК (эндометриоз, гиперпластические и воспалительные заболевания половых органов и др.);
- прием средств, влияющих на свертываемость крови, кроме пероральных контрацептивов;
- патология свертывающей системы крови.

В ходе исследования было установлено, что на фоне приема препаратов КОК женщины встречались с различными побочными реакциями (табл. 2): ММК, увеличение массы тела, головная боль, слабость, раздражительность, тошнота, акне, появление на теле телеангиэктазий, гирсутизм.

В группе принимавших КОК (табл. 3) у 28 женщин в возрасте от 20 до 47 лет (средний возраст —  $25,5 \pm 5,8$  года) не наблюдали ММК. При этом средний возраст начала приема препарата составил  $20,8 \pm 3,3$  года, продолжительность приема — от 0,5 мес до 8 лет (медиана — 1,8 года). Нерегулярный прием отмечен в 21,4% случаев. У 24 женщин в возрасте от 18 до 33 лет (средний возраст —  $23,5 \pm 3,2$  года) наблюдались ММК. При этом средний возраст начала приема препарата составил  $20,9 \pm 3,9$  года, а продолжительность приема — от 2 мес до 7 лет (медиана — 6 мес). Нерегулярный прием был отмечен в 20,5% случаев.

Нами не обнаружено статистически значимых различий между средними показателями у пациентов, принимавших препараты КОК, с ММК и без таковых (см. табл. 3). Кроме того, учитывая значение  $\chi^2$  с поправкой Йетса, можно подтвердить наличие статистически значимой взаимосвязи между приемом пероральных контрацептивов и появлением ММК ( $\chi^2_{1df}=72,7$ ;  $p < 0,01$ ); табл. 4.

Несмотря на значительную популярность гормональной контрацепции, побочные эффекты, наблюдаемые после начала приема КОК, нередко приводят к отказу от приема препаратов и влияют на комплаентность пациенток. Ознакомление с причинами возникновения

тех или иных нежелательных реакций будет полезно в достижении максимального контрацептивного действия КОК без риска для здоровья женщины, облегчит переносимость препарата, а также позволит избежать дополнительных денежных затрат.

В ходе исследования получены данные о распространенности побочных реакций на фоне приема КОК у женщин репродуктивного возраста; эти результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях, посвященных влиянию КОК на развитие ММК.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Weisberg E. A chewable low-dose oral contraceptive: a new birth control option? // Patient Prefer. Adherence. — 2012; 6: 355–60.

Таблица 2

#### Побочные эффекты, наблюдаемые у женщин, принимающих КОК

| Побочное действие             | Число пациенток, n (%) |
|-------------------------------|------------------------|
| ММК                           | 24 (46)                |
| Увеличение массы тела         | 10 (19,2)              |
| Астеновегетативные проявления | 8 (15,4)               |
| Тошнота                       | 4 (7,7)                |
| Акне                          | 2 (3,8)                |
| Другие                        | 4 (7,7)                |

Таблица 3

#### Различия между изученными показателями в основной группе пациенток (принимающие КОК)

| Показатель, годы            | ММК            |                | p    |
|-----------------------------|----------------|----------------|------|
|                             | есть (n=24)    | нет (n=28)     |      |
| Возраст                     | $23,5 \pm 3,2$ | $25,5 \pm 5,8$ | 0,76 |
| Менархе                     | $12,8 \pm 1,4$ | $12,9 \pm 1,3$ | 0,95 |
| Возраст в начале приема КОК | $20,9 \pm 3,9$ | $20,8 \pm 3,3$ | 0,98 |
| Продолжительность приема    | 0,2–7,0 (0,5)  | 0,1–8,0 (1,8)  | 0,54 |

Таблица 4

#### Взаимосвязь между приемом КОК и появлением ММК

| Прием КОК | ММК |      | Всего | $\chi^2$            |
|-----------|-----|------|-------|---------------------|
|           | нет | есть |       |                     |
| Нет       | 119 | 0    | 119   | 72,7 ( $p < 0,01$ ) |
| Да        | 28  | 24   | 52    |                     |
| Всего     | 147 | 24   | 171   |                     |

2. Jensen J., Bitzer J., Serrani M. Comparison of the pharmacologic and clinical profiles of new combined oral contraceptives containing estradiol // Open Access J. Contracept. – 2013; 4: 39–50.
3. Black A., Francoeur D., Rowe T. et al. Canadian Contraception Consensus. SOGC Clinical Practice Guidelines, No.143-part 1, February 2004 // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2004; 26 (2): 143–56.
4. Сметник В.П. Эстрогены: от синтеза до клинического применения / М.: Практическая медицина, 2012; с. 176.
5. Grandi G., Napolitano A., Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol // Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2016; 12: 779–87.
6. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration // Climacteric. – 2005; 8 (Suppl. 1): 3–63.
7. Jeyakumar M., Carlson K., Gunther J. et al. Exploration of dimensions of estrogen potency: parsing ligand binding and coactivator binding affinities // J. Biol. Chem. – 2011; 286: 12971–82.
8. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 15.11.2017).
9. Bořek-Dohalská L., Valášková P., Černá V. et al. Role of rat cytochromes P450 in the oxidation of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol // Environ. Toxicol. Pharmacol. – 2014; 38 (3): 852–60.
10. World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4<sup>th</sup> ed. / Geneva, Switzerland: WHO; 2009.
11. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. Гинекология. Национальное руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 1048.
12. Black A., Francoeur D., Rowe T. et al. Canadian Contraception Consensus. SOGC Clinical Practice Guidelines, No.329-part 4, April 2017 // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2017; 39 (4): 22968.
13. Napangama D., Bulmer J. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. // Womens Health (Lond). – 2016; 12: 3–13.
14. Савельева М.И., Нестеренко З.А., Алексеева А.Ю. Роль комбинированных пероральных контрацептивов в патогенезе межменструальных кровотечений // Новые задачи современной медицины. – 2016; 53–5.

## **BREAKTHROUGH BLEEDING WITH ORAL CONTRACEPTIVE USE**

Professor **M. Savelyeva**<sup>1</sup>, MD; **Z. Nesterenko**<sup>2</sup>; **A. Alekseeva**<sup>2</sup>; **B. Tachieva**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

*A questioning method was used to investigate the prevalence of breakthrough bleeding in reproductive-aged women taking combined oral contraceptives.*

**Key words:** oral contraceptives, breakthrough bleeding, combined oral contraceptives, ethinyl estradiol, cytochrome P-450.

**For citation:** Savelyeva M., Nesterenko Z., Alekseeva A. et al. Breakthrough bleeding with oral contraceptive use // *Vrach.* – 2018; 29 (8): 37–40. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-09>