

# Пролонгированная контрацепция. Современные возможности, эффективность, перспективы (обзор литературы)

В.Н.Прилепская<sup>✉</sup>, Ю.С.Хлебкова

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Во всем мире гормональная контрацепция – популярный метод профилактики аборт. Разработаны различные режимы применения контрацептивных препаратов. Пролонгированный режим применения позволяет использовать эти лекарственные средства не только с целью контрацепции, но и для лечения и профилактики ряда гинекологических заболеваний. Одна из значимых проблем всех режимов применения комбинированных гормональных контрацептивов – вероятность пропуска приема таблеток. Доказано, что сам факт пропуска или позднего их приема может негативно влиять на эмоциональную составляющую жизни женщины. В настоящее время зарегистрирован новый режим приема препарата, содержащего дроспиренон (ДРСП) и этинилэстрадиол – ЭЭ (Джес<sup>®</sup>): 3 мг ДРСП+0,02 мг ЭЭ – 30 таблеток во флекс-картридже с прибором Клик (Clyk) для дозирования таблеток. Продемонстрировано, что гибкий пролонгированный режим обеспечивает надежность контрацепции, меньшее количество дней менструального кровотечения в сравнении с традиционным режимом, доказанную безопасность, облегчение течения заболеваний, ассоциированных с менструальным циклом, а дозатор Клик (Clyk) – простое и понятное в использовании инновационное устройство, помогающее повысить комплаентность и сократить количество нарушений режима приема.

**Ключевые слова:** гормональная контрацепция, пролонгированный режим применения, Джес во флекс-картридже и дозатор таблеток Клик (Clyk).

<sup>✉</sup>VPrilepskaya@mail.ru

**Для цитирования:** Прилепская В.Н., Хлебкова Ю.С. Пролонгированная контрацепция. Современные возможности, эффективность, перспективы (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (1): 88–91.

## Prolonged contraception. Modern possibilities, efficiency and prospects (literature review)

V.N.Prilepskaya<sup>✉</sup>, Yu.S.Khlebkova

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

In modern world, hormonal contraception is a popular method of preventing abortions. Various modes of use of contraceptive drugs are developed. Prolonged application mode allows these drugs to be used not only for the purpose of contraception and the treatment, but also for prevention of a number of gynecological diseases. One of the significant problems of all modes of use of combined hormonal contraceptives is the probability of missed tablets. It is proved that the fact of missing or late they receive may be affected by the emotional component of a woman's life. Currently, the new regime of the drug containing drospirenone (DRSP) and ethinylestradiol – EE (Yaz<sup>®</sup>): 3 mg DRSP + 0.02 mg EE – 30 tablets of flex-cartridge device Click for dispensing tablets exists. It has been demonstrated that the flexible prolonged mode provides contraceptive reliability, fewer days of menstrual bleeding compared to traditional mode, proven security, alleviation of diseases associated with the menstrual cycle, and the Click dispenser is a simple and intuitive to use innovative device that helps improve compliance and reduce the number of violations of the receive mode.

**Key words:** hormonal contraception, the use of long-acting mode, Yaz Flex and Clyk.

VPrilepskaya@mail.ru

**For citation:** Prilepskaya V.N., Chernysheva E.S., Khlebkova Yu.S. Prolonged contraception. Modern possibilities, efficiency and prospects (literature review). Gynecology. 2016; 18 (1): 88–91.

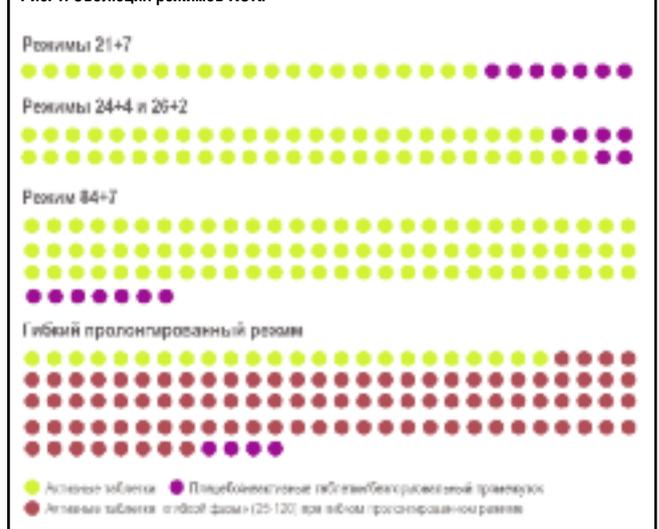
По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время гормональная контрацепция является наиболее популярным методом профилактики абортов во всем мире, ее используют более 100 млн женщин в мире ежегодно [1]. Большое разнообразие современных методов регулирования рождаемости позволяет снизить материнскую смертность и сохранить репродуктивное здоровье, в первую очередь за счет отказа от аборта и расширения дифференцированного применения современных контрацептивных средств.

В настоящее время разработаны разные режимы использования контрацепции. Классическая схема применения комбинированных пероральных контрацептивов «21/7» была разработана с целью имитации нормального менструального цикла. При таком режиме приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у женщин, принимающих пероральные комбинированные контрацептивы, кровотечения отмены происходят в течение 1 нед каждые 28 дней.

В мире активно изучается и применяется в клинической практике режим с увеличенным числом активных таблеток, используемый для отсрочки менструальноподобной реакции и устранения симптомов отмены пероральных контрацептивов. С этой целью было разработано несколько схем так называемого пролонгированного использования пероральных контрацептивов:

1. Схемы короткого дозирования позволяют увеличить интервал между менструациями и задержать наступление менструаций на 1–4 нед.

Рис. 1. Эволюция режимов КОК.



2. Схемы длительного дозирования разработаны для предотвращения наступления менструаций на срок от 7 нед до нескольких месяцев, что значительно уменьшает частоту менструальноподобных кровотечений в течение года.

Применение схем короткого дозирования было предложено с целью отсрочки ожидаемых спонтанных менструаций или задержки кровотечения отмены у женщин, использующих пероральные комбинированные контрацептивы. Краткосрочные изменения частоты менструаций проводятся по медицинским показаниям, например, при необходимости хирургического лечения, а также могут быть связаны с образом жизни женщины, предусматривающим спортивные соревнования, командировки, длительные поездки и т.д. Группой британских исследователей была выявлена тенденция к сезонному увеличению использования контрацептивных средств в летние месяцы и периоды Рождества и Нового года, что, по их мнению, связано с желанием женщин задержать наступление менструаций во время отпуска (рис. 1) [2].

Применение схем длительного дозирования по медицинским показаниям включает в себя: различные предменструальные и связанные с менструацией патологические изменения, необходимость уменьшения кровотечений при анемии и др. Потребность в надежной контрацепции, длительные спортивные тренировки, особенности профессиональной деятельности (актрисы, балерины и т.д.) также определяют необходимость целесообразности выбора режима контрацепции.

С целью использования схем длительного дозирования в 2003 г. Комитет по контролю за качеством пищевых и лекарственных продуктов, США (Food and Drug Administration – FDA), зарегистрировал и рекомендовал к применению новый комбинированный пероральный контрацептивный препарат Seasonale (в Российской Федерации не зарегистрирован), рассчитанный на применение в течение 91 дня. Из них в течение 84 дней в непрерывном режиме осуществляется прием таблеток, содержащих активные вещества (30 мкг этинилэстрадиола – ЭЭ и 150 мкг левоноргестрела), а в последующие 7 дней – таблеток плацебо. При использовании такой схемы количество менструальноподобных кровотечений составляет 4 вместо стандартных 13 в течение года.

В 2002 г. Ассоциацией специалистов по репродукции США (Association of Reproductive Health Professionals – ARHP) и Национальной ассоциацией акушеров и гинекологов сестер был проведен опрос среди участников своих ежегодных встреч, показавший, что 77% рекомендовали пролонгированный режим приема комбинированных пероральных контрацептивов в следующих случаях: эндометриоз (83%), просьба пациенток (79%), образ жизни пациенток (78%), меноррагия (73%) и дисменорея (73%) [3].

ARHP провела опрос женщин: 44% опрошенных отметили, что они предпочитают отсутствие менструаций. В возрасте 40–49 лет процент таких женщин составил 59%. Чтобы отсрочить менструацию, 15% опрошенных женщин уже использовали комбинированные пероральные контрацептивы [4].

В настоящее время существуют данные о том, что применение КОК в пролонгированном режиме целесообразно: при головных болях, возникающих во время перерыва приема КОК, обильных менструациях и мигренях (при отсутствии органической причины), эпилепсии, сахарном диабете, эндометриозе, миоме матки, синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), анемии.

Известно, что основные клинические проявления эндометриоза – боли, дисменорея, диспареуния, бесплодие. Клинические проявления при эндометриозе во многом зависят от уровня секреции эстрогенов, поэтому подавление выработки стероидов яичниками приводит к уменьшению выраженности симптомов. В эндометриозной ткани снижена экспрессия 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, преобразующей эстрадиол в эстрон, но не участвующей в метаболизме ЭЭ [5].

Подавление синтеза эстрогенов в яичниках под действием пероральных контрацептивов может снижать эстрогенное влияние, поскольку ЭЭ стимулирует пролиферацию слабее, чем эстрадиол [6]. Непрерывное лечение комбинированным препаратом, содержащим 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, при рецидивирующих болях, после хирургического лечения эндометриоза, сопровождавшееся

клиническими проявлениями, приводило к значительному снижению выраженности дисменореи, диспареунии, а также к повышению качества жизни и степени сексуальной удовлетворенности пациенток [7]. Полагают, что прогрессирование эндометриоза на фоне приема пероральных контрацептивов подавляется, но после прекращения лечения его клинические проявления могут рецидивировать. Поэтому непрерывные схемы с продленным циклом приема пероральных контрацептивов у женщин с эндометриозом представляются более предпочтительными, чем стандартные.

У многих больных наличие лейомиомы матки не сопровождается клиническими симптомами, но в определенной части случаев может сопровождаться болями и меноррагиями. Показано, что во время приема пероральных контрацептивов риск прогрессирования роста миомы матки снижается. Эти данные были подтверждены результатами ультразвукового исследования и гистерэктомии [8]. При лейомиомах матки применение пероральных контрацептивов не оказывало статистически значимого влияния на размер или объем полости матки, но снижало продолжительность менструальных кровотечений и повышало показатель гематокрита [9]. Однако для оценки эффективности и безопасности непрерывного приема пероральных контрацептивов при лейомиомах матки необходимо проведение проспективных рандомизированных клинических исследований.

При СПКЯ непрерывное лечение монофазными пероральными контрацептивами вызывает более значительное подавление выработки андрогенов в яичниках, чем стандартные схемы лечения, и благодаря этому может оказывать более значительный терапевтический эффект [10]. Вместе с тем, во время приема пероральных контрацептивов по обычным схемам синтез андрогенов во время интервалов отмены может вновь повышаться.

Недостаток железа выявляется почти у 10% молодых женщин, а железодефицитная анемия – у 2,2%, причем число женщин с недостатком железа коррелирует с выраженностью и продолжительностью менструаций [11]. Известно, что при недостатке железа и железодефицитной анемии использование пролонгированного режима приема оральных контрацептивов способствует повышению количества железа в сыворотке крови за счет уменьшения объема менструальной кровопотери. У женщин с аномальными маточными кровотечениями после исключения их органических причин целесообразно с целью контрацепции применение пролонгированных схем КОК [12].

Почти 30% фертильных женщин предъявляют жалобы на боли внизу живота и в молочных железах, отеки, депрессивное состояние, повышенную раздражительность, появляющиеся во II фазу менструального цикла и исчезающие после менструации [13]. В ряде исследований показано, что при пролонгированной схеме контрацепции более значительно уменьшаются проявления дисменореи и симптомов предменструального синдрома, чем при использовании стандартных режимов [14].

В большом количестве исследований было показано, что применение комбинированных пероральных контрацептивов снижает частоту развития гиперплазии и рака эндометрия на 50–60%, что защитное влияние коррелирует с продолжительностью лечения [15]. Длительный прием пероральных контрацептивов, вызывающий значительное подавление секреции эстрогенов яичниками, усиливает ингибирующее действие прогестагенного компонента КОК на эндометрий.

Таким образом, в последнее время наблюдается несколько основных тенденций в развитии контрацепции: совершенствование химического состава КОК, направленное на разработку новых компонентов, разработка и внедрение новых путей поступления препаратов в организм женщины, а также модернизация существующих схем применения. Продленный режим приема КОК более значительно подавляет функцию яичников, что позволяет увеличить эффективность контрацепции, снижая вероятность наступления нежеланной беременности при случайном

пропуске таблеток. Кроме того, схемы пролонгированного применения могут являться методом выбора при одновременном назначении со средствами, влияющими на эффективность пероральных контрацептивов. Частота и обильность менструаций при данном способе применения значительно снижаются, появляется возможность предотвратить развитие клинических симптомов, связанных как с самим менструальным циклом, так и с периодами отмены контрацептивов.

Существующие данные свидетельствуют о том, что многие женщины предпочитают схемы с продленным циклом, поскольку снижение частоты менструаций и клинических проявлений предменструального синдрома позволяет повысить качество жизни. «Месячные циклы должны быть выбором женщины, а не бедствием» [16].

Активное изучение и применение схем пролонгированного применения пероральных контрацептивов, позволит врачам XXI в. использовать контрацептивные препараты не только исключительно с целью контрацепции, но и для лечения и профилактики ряда гинекологических заболеваний, а также уделять большее внимание субъективным ощущениям женщин в отношении их здоровья и улучшения качества жизни.

Одной из значимых проблем всех режимов КОК является пропуск приема таблеток. К последствиям нарушения режима приема относятся незапланированная беременность и эмоциональный дискомфорт. Несмотря на то, что нарушение режима приема КОК не всегда приводит к незапланированной беременности, доказано, что сам факт пропуска или позднего их приема может негативно влиять на эмоциональную составляющую жизни женщины.

Исследования показывают, что почти 2/3 женщин, нарушающих режим приема таблеток, ощущают чувство тревоги в такие моменты, а почти каждая пятая бывает напугана возможностью наступления незапланированной беременности.

Многие женщины не знают, что делать в случае пропуска таблеток КОК. При нарушении правил приема таблеток женщины, как правило, ждут наступления менструации и не предпринимают необходимых мер предосторожности: продолжают половую жизнь, не используя дополнительные методы контрацепции, не обращаются к врачу, не используют тест на беременность.

Ученые всего мира давно пытались решить проблему: каким образом исключить пропуски таблеток и напомнить женщинам о необходимости ежедневного приема? В итоге пришли к решению о создании гибкого пролонгированного режима приема КОК, что позволяет принимать препарат в течение 120 дней, а при необходимости варьировать продолжительность приема. Пролонгированный режим приема оказывает положительное влияние на течение заболеваний, ассоциированных с менструальным циклом, и другие патологические состояния.

В настоящее время зарегистрирован новый режим приема препарата, содержащего дроспиренон (ДРСП) и ЭЭ (Джес®): 3 мг ДРСП+0,02 мг ЭЭ – 30 таблеток во флекс-картридже с прибором Клик (Слук) для дозирования таблеток.

Джес® во флекс-картридже – это единственный КОК с зарегистрированным гибким пролонгированным режимом приема. Продолжительность приема таблеток составляет от 24 до 120 дней с 4-дневным перерывом. Наличие дозатора, помогающего повысить комплаентность и соблюдение режима приема Джес® в гибком режиме, дает женщинам возможность планировать время и продолжительность менструального цикла. Помимо этого повышается удовлетворенность пациенток методом контрацепции, что подтверждают результаты проведенных многоцентровых исследований в Европе и Америке [17].

Дозатор Клик (Слук) используется совместно с картриджем, содержащим 30 таблеток препарата Джес®.

Особенности Клик (Слук):

- Напоминает женщине о необходимости приема таблетки при помощи визуального и звукового сигнала.
- Предупреждает и советует женщине, что делать, если пропущен прием одной или нескольких таблеток.

- Информировать женщину о необходимости использования дополнительных методов контрацепции в случае пропуска таблеток.
- Направляет женщину в течение всего цикла и 4-дневного перерыва в приеме таблеток [18].

Зарегистрированы показания к применению Джес® во флекс-картридже: контрацепция, лечение тяжелой формы предменструального синдрома, умеренных форм акне [18].

Проведенные исследования подтверждают эффективность и безопасность применения гибкого пролонгированного режима и дозатора Клик (Слук). Дозатор способствует повышению приверженности женщин использованию КОК. В одном из исследований оценивался индекс Перля, и за время его проведения не было зарегистрировано ни одного случая беременности у 424 женщин в течение 1 года применения (индекс Перля составил 0,00: 95% доверительный интервал 0,00–0,87) [19]. По мнению авторов, это стало возможным благодаря «встроенным» в дозатор правилам приема «пропущенных таблеток», а также способности дозатора давать женщине советы о необходимости использования дополнительных методов контрацепции в случае снижения контрацептивной эффективности.

В ходе многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы, которое проводилось в 37 медицинских центрах Германии, Канады и Нидерландов, изучался не просто пролонгированный, а гибкий пролонгированный режим приема ЭЭ 20 мкг/ДРСП 3 мг с контролем кровотока в любой момент цикла по сравнению со стандартным 28-дневным режимом приема и фиксированным пролонгированным 124-дневным режимом приема. Возможная продолжительность приема препарата при гибком режиме может составлять 24 дня (минимум), 120 дней (максимум) или выбираться любой интервал от 25 до 120 дней, в зависимости от советов врача и желания женщины, после чего делается 4-дневный перерыв для кровотечения отмены. В результате исследований выявлены безопасность и высокая приемлемость гибкого пролонгированного режима приема КОК. Также продемонстрировано, что гибкий пролонгированный режим – это надежная контрацепция, меньшее количество дней менструального кровотечения по сравнению с традиционным режимом, доказанная безопасность, облегчение течения заболеваний, ассоциированных с менструацией, а дозатор Клик (Слук) – простое и понятное в использовании инновационное устройство, помогающее повысить комплаентность и сократить количество принятых не вовремя или пропущенных таблеток [20, 21].

Для внедрения в клиническую практику схем пролонгированного применения пероральных контрацептивов требуется дальнейшее проведение исследований относительно влияния пролонгированного режима на общее состояние пациенток, менструальный цикл и его нарушения (дисменорея, гиперполименорея), изменения в системе гемостаза, липидного спектра крови, последующего восстановления фертильности после прекращения использования препарата. Существенную роль во внедрении схем пролонгированного применения пероральных контрацептивов в клиническую практику будет играть инновационный гибкий пролонгированный режим контрацепции, реализованный в системе Джес® во флекс-картридже. Безусловно, пролонгированная контрацепция показана не всем женщинам, перед ее назначением и в процессе применения требуются обследование и динамическое наблюдение в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

#### Литература/References

1. Прилепская В.Н. Пролонгированная контрацепция – новый подход к решению женских проблем. Гинекология. 2005; 7 (4): 224–26. / Prilepskaya V.N. Prolongirovannaya kontratsepsiya – novyy podkhod k resheniiu zhenstskikh problem. Gynecology. 2005; 7 (4): 224–26. [in Russian]
2. Shakespeare J, Neve E, Hodder K. Is norethisterone a lifestyle drug? Results of database analysis. BMJ 2000; 320: 291–4.
3. ARHP/NPWH. Obstacles to using extended contraceptive regimens. Clin Proc 2003; April: 1–2.

4. Association of Reproductive Health Professionals. *Choosing when to menstruate: the role of extended contraception*. Retrieved April 21, 2004 from <http://arhpb.org/healthcareproviders/visitingfacultyprograms/extended-national-survey>, dm: 2002.
5. Guillebaud J. *The forgotten pill: and the paramount importance of the pill-free week*. *Br J Fam Plann* 1987; Suppl. 12: S35–43.
6. Wiegratz Inka and Herbert Kubl/Drugs 2004; 64 (21).
7. Wiegratz L, Hummel HH, Zimmermann T et al. *Attitudes of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives*. *Contraception* 2004; 69: 37–42.
8. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB et al. *A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation on the risk of uterine leiomyomata*. *Fertil Steril* 1998; 70: 432–9.
9. Friedman AJ, Thomas PP. *Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size of menstrual flow in premenopausal women with leiomyomata*. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 631–5.
10. Ruchboft E, Elkind-Hirsch KE, Malinak R. *Pituitary function is altered during the same cycle in women with polycystic ovary syndrome treated with continuous of cyclic oral contraceptives of a gonadotropin-releasing hormone agonist*. *Fertil Steril* 1996; 66: 54–60.
11. Milman N, Clausen J, Byg KE. *Iron status in 268 Danish women aged 18–30 years influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation*. *Ann Hematol* 1998; 77: 13–9.
12. Spona J, Elstein M, Hechtlinger W et al. *Contraception* 2000.
13. Svendottir H, Backstrom T. *Prevalence of menstrual cycle symptom cyclicity and premenstrual dysphoric disorder in a random sample of women using and not using oral contraceptives*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 405–13.
14. Sulak P, Scow RD, Precce C et al. *Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users*. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 261–6.
15. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML et al. *Oral contraceptives and endometrial cancer; do other risk factors modify the association?* *Int J Cancer* 1993; 54: 243–8.
16. Blanchard K. *Life without menstruation*. *Obstet Gynecol* 2003; 5: 34–7.
17. Klipping C et al. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 73–83.
18. Инструкция по эксплуатации на медицинское изделие. Устройство Клик (Клык) для дозированной выдачи перорального контрацептивного препарата Джебес®. / Инструкция по эксплуатации на медицинское изделие. Устройство Клик (Клык) для дозированной выдачи перорального контрацептивного препарата Джебес®. [in Russian]
19. Wiegratz I et al. *Efficacy, bleeding and tolerability of ethinylestradiol (EE) 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen supported by a tablet dispenser*. Poster presented at ESG, Brussels 2013.
20. Klipping C, Duijkers I, Fortier MP et al. *Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study*. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 73–83.
21. Klipping C, Duijkers I, Fortier MP et al. *Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study*. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 84–93.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Прилепская Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отделения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

**Хлебкова Юлия Сергеевна** – аспирант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: khlebкова.yuliya@mail.ru