

Пролонгированные режимы приема комбинированных оральных контрацептивов

И.В.Кузнецова[✉]

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»
Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Одним из способов совершенствования комбинированной оральной контрацепции является оптимизация режимов ее приема. Стандартный режим использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) не всегда оправдывает ожидания женщин, особенно в ситуациях, когда к их применению существуют дополнительные лечебные показания. Пролонгированные режимы применения КОК в большей степени соответствуют как задачам контрацепции, так и терапевтическим целям использования прогестаген-эстрогенных препаратов. Распространение пролонгированных режимов тормозится рядом предрассудков, связанных с недостаточной информированностью врачей и пациентов, а также малым числом лекарственных средств, аннотированных для применения без межгормональных интервалов. Недавно зарегистрированный на территории России низкодозированный КОК, содержащий левоноргестрел и этинилэстрадиол, предоставляет возможность выбора пролонгированной контрацепции в режиме 84+7. На примере данного препарата в обзоре рассматриваются вопросы контрацептивной и неконтрацептивной эффективности, приемлемости и перспектив применения фиксированных пролонгированных режимов контрацепции.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, лечебные эффекты контрацепции, пролонгированный режим контрацепции, МОДЭЛЬ® ЛИБЕРА.

[✉]ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Пролонгированные режимы приема комбинированных оральных контрацептивов. Гинекология. 2017; 19 (1): 31–36.

Prolonged regimens for combined oral contraceptives

I.V.Kuznetsova[✉]

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaja, d. 8, str. 2

One way to improve combined oral contraception is to optimize the regimens for its reception. The standard mode of use of combined oral contraceptives (COCs) does not always justify the expectations of women, especially in situations where additional therapeutic indications exist for their use. The extended regimens for use of COCs are more appropriate for both contraceptive tasks and the therapeutic uses of progestagen-estrogen preparations. The spread of prolonged regimes is hampered by a number of prejudices associated with insufficient awareness of doctors and patients, as well as a small number of drugs annotated for use without inter-hormonal intervals. Recently registered in Russia low-dose COC containing levonorgestrel and ethinyl estradiol, provides the option of prolonged contraception in the 84+7 mode. On the example of this drug, the review addresses the issues of contraceptive and therapeutic effectiveness, acceptability and prospects for using fixed, prolonged contraceptive regimens.

Key words: combined oral contraceptives, curative effects of contraception, prolonged mode of contraception, MODELLE® LIBERA.

[✉]ms.smith.ivk@gmail.com

For citation: Kuznetsova I.V. Prolonged regimens for combined oral contraceptives. Gynecology. 2017; 19 (1): 31–36.

Комбинированная оральная контрацепция по праву остается наиболее используемым, динамично развивающимся и обладающим далеко не исчерпанным потенциалом возможностей методом предохранения от беременности [1]. Популярность комбинированных оральных контрацептивов (КОК) обусловлена их высокой эффективностью, безопасностью, а также целым рядом дополнительных эффектов, позволяющих использовать эту группу препаратов не только с целью предохранения от беременности, но и для профилактики и лечения некоторых гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

Торможение секреции гонадотропных гормонов гипофиза, фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках обеспечивает в совокупности «покой» репродуктивной системы, крайне полезный для ее будущего полноценного функционирования. Физиологический «покой» гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси во время беременности и лактации обеспечивается стабильной продукцией гормонов фетоплацентарным комплексом (беременность) или их стабильным снижением (лактация). На матку беременность и последующее грудное вскармливание также оказывают положительное воздействие, что видно на примере эндометрия, подвергающегося за время гестации децидуальной трансформации, а в период лактации – гипопластическим процессам.

«Портрет» женщины за доступные для нашего взгляда столетия претерпел значительные изменения. Во времена эпохи охотников-собирателей у женщины происходило около 50 менструаций за всю жизнь в редких промежутках между вынашиванием беременностей и последующим грудным вскармливанием. К концу XIX в. число менструальных кровотечений увеличилось примерно до 160, а современная женщина имеет около 400 менструаций в течение жизни. Это бесконечное циклическое функционирование репродуктивной системы вряд ли задумано природой,

поскольку единственной целью овуляции, сопровождающейся предельно высокими выбросами гормонов и воспалительным цитокиновым каскадом и окислительным стрессом, является наступление беременности. Постоянные повторы неудавшихся попыток зачатия создают предпосылки для «сбоев» центральной и тканевой регуляции и определяют рост гинекологической заболеваемости, по крайней мере, в тех областях патологии, где существует очевидная связь с гормональным дисбалансом, гормональными флуктуациями или с самой менструальной кровопотерей. К таким заболеваниям сегодня относят рак яичников и рак тела матки, железодефицитную анемию, дисменорею, менструальную мигрень, предменструальный синдром (ПМС), эндометриоз, миому матки, гиперплазию эндометрия и др. Менее очевидно, но доказана эпидемиологическими исследованиями связь большого числа менструальных кровотечений в течение жизни с риском экстрагенитальной патологии, например артритов и бронхиальной астмы.

Вернуться в прошлое невозможно, но создать условия «покоя» для репродуктивной системы в наших силах. Это достижимо с помощью гормональных контрацептивов, «выключающих» овуляторную функцию яичников и тормозящих циклические процессы в репродуктивной системе. Теоретические выкладки подтверждаются многочисленными исследованиями, подтвердившими лечебную и профилактическую роль КОК в отношении большого спектра заболеваний, от аномальных маточных кровотечений и дисменореи до рака яичников и эндометрия.

В процессе создания комбинированной гормональной контрацепции традиционный режим приема препаратов (21 день приема активных таблеток – 7 дней перерыва или приема плацебо) был избран для подражания естественному менструальному циклу. Это решение принималось с учетом культурных и социальных аспектов, доминировавших в 1950-е годы, и не основывалось на биологии чело-

века. Вопрос о пролонгированных режимах назначения препаратов был поставлен намного позже, к концу прошлого века, в контексте лечебных свойств КОК [2, 3]. Действительно, стандартная схема приема КОК для терапии гормонозависимых заболеваний или патологических состояний, таких как эндометриоз, дисменорея, симптомы, ассоциированные с менструацией, стала казаться по меньшей мере неразумной, и это положило начало применению КОК в пролонгированных (пролонгированных) или непрерывных режимах.

Главное фармакодинамическое отличие стандартного и пролонгированного режимов приема КОК состоит в частоте возникновения гормональных флуктуаций, провоцируемых 7-дневной отменой препаратов. В дни, свободные от приема КОК, уровень эндогенного эстрадиола быстро повышается до величины, характерной для ранней и средней фолликулярной фазы цикла, что отражает немедленное возобновление фолликулогенеза после отмены лекарственного средства. При наличии патологического состояния, зависящего от избытка эстрогенов или от колебаний уровней половых гормонов, даже такое кратковременное увеличение секреции эстрадиола может снизить терапевтический эффект или неблагоприятно повлиять на течение заболевания. Пролонгированный режим позволяет избежать регулярного возрастания гипофизарной и яичниковой активности [4], что обеспечивает повышение эффективности лечебного воздействия.

Самым ярким примером зависимости течения заболевания от изменений гормонального фона является ПМС – патологический симптомокомплекс, возникающий перед менструацией и исчезающий в течение ее первых дней. Многочисленные теории происхождения ПМС так или иначе фокусируются на неадекватном ответе центральной нервной системы на циклические колебания уровней половых гормонов в связи с нарушением их обмена и соотношений в головном мозгу.

Патогенетическая связь циклических колебаний уровней половых гормонов и симптомов ПМС легла в основу формирования терапевтических подходов, направленных на «выключение» овуляции и торможение фолликулогенеза, т.е. на процессы, обеспечивающие постоянные флуктуации половых стероидов. Комбинированные гормональные контрацептивы вполне отвечали поставленной задаче, однако у больных с ПМС негативная симптоматика нередко претерпевала трансформацию и, полностью или частично исчезая в дни приема КОК, возобновлялась во время безгормонального интервала. Данный эффект значительно снижал результативность лечения и приверженность к нему пациенток.

Использование пролонгированных режимов помогло разрешить проблему недостаточной терапевтической эффективности КОК, обусловленную неполным подавлением гормональных флуктуаций. Результаты сравнения стандартного и пролонгированного приема КОК у больных с ПМС показали, что распространенность и тяжесть симптомов, особенно дисфорического характера, скорость наступления эффекта, субъективная оценка и удовлетворенность исходом терапии существенно отличались в пользу применения пролонгированного режима [5]. В других исследованиях был продемонстрирован положительный результат использования пролонгированного режима КОК по сравнению со стандартным циклическим приемом у пациенток с жалобами на головную боль, ассоциированную с менструацией, в том числе менструальную мигрень [6].

Еще одно состояние, при котором пролонгированные режимы более приемлемы, представляет генитальный эндометриоз – хроническое воспалительное эстрогензависимое заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, по морфофункциональным свойствам сходной с тканью эндометрия [7]. В популяции женщин репродуктивного возраста эндометриоз встречается с частотой до 10%, его клинические симптомы включают тазовую боль, аномальные маточные кровотечения, бесплодие. Диагноз эндометриоза устанавливается только с помощью прямой визуализации и/или морфологического подтверждения наличия гетеротопий за пределами полости матки,

поэтому нередко у женщин, не имеющих показаний к лапароскопии, в клинических заключениях фигурируют термины «дисменорея» или «тазовая боль, предположительно обусловленная эндометриозом».

Связь эндометриоза с регуляриной овуляцией [8], ассоциация его симптомов с гормональными флуктуациями в течение менструального цикла, регресс гетеротопий во время беременности и после менопаузы демонстрируют гормональную зависимость заболевания и обосновывают принципы медикаментозного лечения, главным из которых считается подавление секреции эстрадиола и супрессия овуляции. Достижению этой цели помогают синтетические прогестины, антигонадотропины, агонисты гонадолиберина, обладающие высокой эффективностью; однако побочные реакции снижают их переносимость и приверженность пациентов терапии [9]. КОК хорошо переносятся и имеют эффективность, сравнимую с агонистами гонадолиберина, в терапии легкой и умеренно тяжелой тазовой боли [10], они могут назначаться как эмпирическая терапия и как средство профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза [11, 12]. Следует помнить, что применение КОК при эндометриозе ограничено отсутствием соответствующего показателя, но гормональная контрацепция может использоваться у женщин с эндометриозом, нуждающихся в предохранении от беременности [13], и является в таких случаях 1-й линией выбора [9].

При применении КОК в циклическом режиме сохраняется ежемесячное кровотечение отмены. Неизбежное повышение уровней эстрадиола в дни безгормонального интервала выходит за пределы «терапевтического окна», необходимого для контроля роста эндометриоидных гетеротопий, и, как следствие, становится причиной недостаточной эффективности по сравнению с прогестинами или аналогами гонадолиберина, применяемыми в непрерывном режиме. Помимо этого, больные эндометриозом, одной из основных жалоб которых является дисменорея, воспринимают возвращение болевого симптома точно так же, как и пациентки с ПМС – возобновление соматической и аффективной симптоматики.

Прямое сравнение стандартных и пролонгированных режимов показало преимущества пролонгированного приема КОК в купировании менструальной боли [6, 14]. В ряде проспективных исследований среди женщин с эндометриозом и дисменореей, сохранявшейся несмотря на циклический прием КОК, было отмечено существенное уменьшение болевой симптоматики при ежедневном, непрерывном использовании препаратов. Поэтому современная концепция применения КОК больными с подтвержденным эндометриозом или с тазовой болью, предположительно ассоциированной с эндометриозом, состоит в назначении контрацептивов в пролонгированном или непрерывном режиме у женщин, нуждающихся в контрацепции [15].

Торможение пролиферативных процессов в гормонозависимых органах и тканях создает предпосылки для использования КОК с целью профилактики и лечения ряда заболеваний, связанных с избыточной пролиферацией, среди которых особо следует отметить гиперпластические процессы эндометрия.

КОК эффективны в профилактике рецидивов гиперплазии без атипии, но их эффект различается в зависимости от характеристик входящих в состав КОК прогестинов. Для достижения лучших результатов терапии выбор препарата следует осуществлять среди КОК, содержащих прогестины с выраженным прогестагенным воздействием на эндометрий, к которым относятся 19-норстероиды (левоноргестрел, дезогестрел и гестоден). Исходя из основной задачи, в процессе профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия гормональное воздействие должно направляться на постоянное подавление выбросов эстрадиола яичниками и постоянное «прикрытие» эндометрия прогестинами. Вне всяких сомнений, эта задача лучше осуществляется на фоне применения пролонгированного режима, связанного со стойким снижением секреции эстрадиола и более длительной прогестагенной нагрузкой.

Теоретически при использовании любого контрацептивного средства, основным компонентом действия которого

является прогестин, мы вправе ожидать железистой регрессии эндометрия и формирования обратимых гипопластических/атрофических изменений. Но, против ожидания, при стандартном приеме КОК более чем у 1/2 женщин (55,9%) обнаруживаются пролиферативные или секреторные превращения. Этот факт трудно интерпретировать, учитывая, что полученные данные касаются использования разных препаратов, в состав которых включены прогестины, различающиеся по силе антипролиферативного потенциала. Тем не менее отчасти его можно связать с неполным подавлением фолликулогенеза в яичниках при использовании стандартного режима приема низкодозированных препаратов. Недостаток антипролиферативного эффекта КОК ставит под вопрос возможность их применения с целью профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия.

Биопсии эндометрия, выполненные в процессе проведения 12-месячного клинического исследования эффективности и безопасности пролонгированного 84-дневного цикла приема комбинации левоноргестрела с этинилэстрадиолом у здоровых женщин, продемонстрировали неактивное или атрофическое состояние железистого компонента эндометрия в 64,9% образцов. Только в 16,2% образцов, т.е. более чем в 3 раза реже по сравнению со стандартной схемой, наблюдались пролиферативные или секреторные изменения. Эти данные позволяют говорить о преимуществах пролонгированного применения КОК, содержащего левоноргестрел, у женщин для оптимального контроля состояния эндометрия.

По результатам исследования, после окончания курса 6-месячного лечения уровень эстрадиола у женщин, получавших КОК в пролонгированном режиме, оказывался достоверно ниже, чем у пациенток, получавших препарат в стандартном режиме. Одновременно отмечалось снижение исходно повышенного уровня лютеинизирующего гормона, более значимое при пролонгированном приеме препарата [16], что говорит в пользу применения продленных режимов.

Применение КОК снижает риск гиперплазии и рака эндометрия на 50–60%, и это защитное влияние коррелирует с продолжительностью лечения. Профилактика развития гиперплазии и рака эндометрия не требует индукции регулярных кровотечений отмены. Как известно из опыта непрерывной комбинированной гормональной терапии, вызывающей аменорею, непрерывное назначение эстрогенов в сочетании с прогестероном позволяет более эффективно предотвращать развитие рака тела матки, чем циклическая терапия, которая сопровождается менструальноподобными реакциями. Опыт лечения эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста свидетельствует о лучших клинических результатах использования пролонгированных режимов КОК по сравнению со стандартной схемой [16].

Помимо профилактики рецидива гиперплазии эндометрия при выборе тактики ведения данной категории пациенток обычно ставится вопрос регуляции менструального цикла. Закономерность этого вопроса очевидна, поскольку основным клиническим проявлением избыточной пролиферации слизистой оболочки тела матки и ее неполноценного отторжения является аномальное маточное кровотечение. Использование КОК с целью регуляции цикла у больных с аномальными маточными кровотечениями насчитывает многолетнюю историю. Применение стандартной схемы в данной ситуации вполне обосновано, поскольку она позволяет симулировать регулярный менструальный ритм. Однако пролонгированные схемы в большей степени уменьшают менструальную кровопотерю. Поэтому при наличии в клинической картине заболевания тяжелых (обильных) менструальных кровотечений стоит задуматься о преимуществах пролонгированных схем приема КОК.

Уменьшение общего числа дней кровотечений, достоверное снижение менструальной кровопотери определяют преимущества использования пролонгированных режимов при экстрагенитальных заболеваниях, связанных с геморрагическим диатезом. В данном контексте речь идет

прежде всего о врожденной патологии системы гемостаза (болезнь Виллебранда, тромбоцитопении и тромбоцитопатии), которые манифестируются тяжелыми менструальными кровотечениями. В целом у больных с тяжелыми (обильными) менструальными кровотечениями, вызванными любой причиной, при отсутствии противопоказаний к применению КОК и необходимости контрацепции выбор пролонгированного режима приема КОК с левоноргестрелом можно считать разумной альтернативой применению внутриматочной системы с тем же прогестином.

Таким образом, использование пролонгированных режимов КОК имеет ряд преимуществ лечебного характера и может назначаться сексуально активным женщинам с целью терапии ряда заболеваний, связанных с аномальными маточными кровотечениями, тазовой болью или расстройствами, ассоциированными с менструальным циклом. Кроме того, добиваясь оптимальных терапевтических эффектов, не стоит забывать и о том, что прием КОК в продленном режиме повышает надежность контрацепции [14]. Это особенно актуально в связи с нередким нарушением режима применения орального контрацептивного препарата (периодический пропуск таблеток отмечают до 70% женщин) [17], а также в случаях необходимости одновременного назначения лекарственных средств, способных снизить эффективность гормональной контрацепции. Интересно, что частота несоблюдения режима приема КОК зависит от дня цикла: 42% случаев пропуска приема таблеток происходит в течение 1-й недели после перерыва в приеме контрацептива и 18% – в 1-й день, т.е. именно тогда, когда риск незапланированного зачатия особенно высок. Ситуация усугубляется тем, что женщины не всегда точно вспоминают, когда именно они пропустили прием таблетки [18], и здесь преимущества продленного режима трудно переоценить.

Вопросы безопасности и переносимости пролонгированных режимов также актуальны и ставятся из-за теоретических опасений, что повышение числа дней приема гормональных препаратов может увеличить риск для здоровья. В действительности биологических предпосылок для большего числа осложнений и побочных реакций при использовании непрерывного приема гормонов по сравнению с циклическим режимом нет, поскольку и желаемые, и побочные эффекты определяются главным образом ежедневно принимаемой дозой препарата, которая для традиционных и продленных схем одинакова. При ежедневном приеме КОК в течение первых дней концентрации контрацептивных стероидов в сыворотке увеличивается, достигая стабильного уровня за первые 2 нед. В каждый из 7-дневных периодов отмены гормонов изменения метаболических параметров сыворотки, наблюдаемые во время приема активных компонентов, частично подвергаются обратному развитию и за несколько циклов достигают стабильного уровня. Было предположено, что при непрерывном приеме КОК изменения могут стабилизироваться быстрее и, возможно, на более высоком уровне. Это опасение относилось к эстрогензависимым отклонениям сывороточных показателей, связанных с печеночным синтезом, в том числе уровней триглицеридов, липопротеинов, факторов гемостаза и других белков. Но результаты 12-месячного наблюдения продемонстрировали, что пролонгированный и циклический режимы приема КОК одинаково воздействуют на параметры липидограммы, углеводного обмена, гемостаза и на уровни глобулина, связывающего половые гормоны [19].

Восстановление слизистой оболочки тела матки после длительного непрерывного гормонального воздействия также стало предметом изучения с позиций безопасности. Возврат эндометрия к исходному состоянию после 12 мес применения комбинации левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин оценивался с помощью биопсии, которая выполнялась в течение недели после окончания заключительного 84-дневного курса. Неактивный или атрофический эндометрий сохранился у 36,1% участниц исследования, что авторы связали с краткостью интервала, прошедшего от приема последней таблетки до биопсии. Клинические и ультразвуковые данные свидетельствовали

о такой же быстрой обратимости метода пролонгированного режима, как это наблюдается при использовании стандартной схемы.

Если железистый компонент эндометрия подвергается регрессии, то стромальный компонент реагирует на пролонгированный режим приема КОК столь же незначительно, как и на стандартное применение. Как было выявлено в морфологических образцах, полученных сразу после окончания годичного применения комбинации левоноргестрела и этинилэстрадиола в режиме 84+7, эндометрий не утрачивал нормальной архитектоники и не характеризовался чрезмерной гиалинизацией, свидетельствующей об избыточной стимуляции стромальных клеток. Васкуляризация стромы, показатели геморрагий и некроза соответствовали картине, наблюдаемой при использовании стандартной схемы. Быстрое восстановление стромального компонента после отмены КОК подтверждалось уменьшением гиалинизации.

Одним из побочных эффектов приема КОК, связанных с эндометрием, признается его «нестабильность», клинически проявляющаяся прорывными кровотечениями. Прорывные кровотечения и кровомазанье снижают приверженность женщин применяемому методу и могут становиться поводом для отказа от гормональной контрацепции. Предполагается, что пролонгированные режимы имеют худший профиль по контролю менструального цикла.

Большинство исследований, посвященных оценке характера кровотечений при использовании циклического или продленного режима приема КОК, показали либо отсутствие разницы, либо преимущества пролонгированного режима в отношении контроля кровотечений или кровомазанья [20, 21]. Однако уменьшение дней кровотечений и редукция кровопотери не отразились на удовлетворении здоровых женщин контрацептивным методом. Частота прекращения использования контрацептивного средства по причине нежелательных кровотечений также не отличалась в группах женщин, применявших стандартные и пролонгированные режимы [6, 21].

Профилактика и лечение нежелательных кровяных выделений остаются предметом поиска. Дополнительное назначение прогестинов не снижает частоту прорывных кровотечений у женщин, использующих КОК [22]. Субтерапевтические (с точки зрения антибактериального эффекта) дозы доксициклина помогают сократить частоту непредсказуемых кровяных выделений при переходе с циклического на непрерывный режим приема [23], но неэффективны при возникновении кровотечений на фоне длительной непрерывной гормональной контрацепции [24]. Сравнительное исследование частоты прорывных кровотечений при использовании пролонгированных режимов приема низкодозированных монофазных КОК, содержащих левоноргестрел или дезогестрел, а также трехфазного КОК с левоноргестрелом, выявило преимущества низкодозированного КОК с левоноргестрелом. Кровотечения прорыва реже всего возникали при использовании этого препарата, вслед за ним расположилась монофазная низкодозированная комбинация этинилэстрадиола с дезогестрелом, а худшие результаты, связанные с кровотечениями прорыва, продемонстрировал трехфазный КОК с левоноргестрелом. По-видимому, колебания уровня гормонов, которые создает трехфазный КОК, провоцируют большую частоту кровотечений прорыва при продленном приеме, несмотря на повышенную суммарную дозу этинилэстрадиола в препарате. Пролонгированный режим возможен только при использовании монофазного препарата, но способность прогестина контролировать эндометрий также должна учитываться, и КОК, содержащие левоноргестрел, наиболее приемлемы для создания препаратов, аннотированных для непрерывного или продленного режима применения.

До появления лекарственных средств, в инструкции которых заявлен ежедневный прием активных таблеток продолжительностью более 28 дней, врачи рекомендовали пролонгированный способ использования КОК в течение переменного срока, от 2 до 6 мес. Отсутствие стандартов

и четко прописанной инструкции по приему КОК в продленном режиме долго служило барьером на пути применения метода. Распространение пролонгированных режимов в лечебной и контрацептивной практике актуализировало задачу создания КОК, официально разрешенных для продленного применения. С начала 2000-х годов Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило использование на территории США нескольких КОК с продленным или непрерывным режимом приема. Все препараты содержат левоноргестрел и этинилэстрадиол и в большинстве своем рассчитаны на ежедневный прием 84 активных таблеток с последующим применением плацебо или этинилэстрадиола в дозе 10 мкг в течение 7 дней. В России недавно было зарегистрировано лекарственное противозачаточное средство МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА, специально предназначенное для пролонгированного приема. МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА – пятый препарат в линейке контрацептивов МОДЭЛЛЬ®, учитывающей индивидуальную потребность женщины в разные периоды ее сексуальной жизни. Это первый [34] препарат на российском рынке, который позволяет уменьшить число менструаций с 13 до 4 в год [35] благодаря фиксированному пролонгированному режиму [4, 36]. Одна упаковка препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола для непрерывного приема в течение 91 дня. Исследования режима приема данной комбинации подтвердили его высокую эффективность и безопасность, а также терапевтические и контрацептивные преимущества по сравнению с традиционным режимом использования микродозированного КОК с левоноргестрелом [25].

Принимая КОК в пролонгированном режиме, женщина получает ряд неконтрацептивных и контрацептивных преимуществ. Единственная потеря, с которой приходится мириться во время применения продленного режима контрацепции, – это ежемесячное кровотечение отмены, самими пациентами, а иногда и врачами, принимаемое за менструацию. Но нужна ли эта псевдоменструация женщине?

Данный вопрос принято формулировать более широко: нужна ли женщине ежемесячная менструация? Некоторые пользователи, особенно социально активные женщины, вынужденные большое количество времени проводить в разъездах, а также спортсменки, балерины, служащие вооруженных сил [26, 27], предпочитают иметь более редкие менструации и сами регулировать время появления кровотечений. Женщины, ведущие более размеренный образ жизни, впрочем, тоже нередко нуждаются в отмене или в более редких менструациях при ожидании значимых событий в жизни, необходимости снизить «вмешательство» менструации в повседневную и социальную активность и даже просто из соображений удобства и желания уменьшить количество используемой гигиенической продукции. Применение пролонгированного режима повышает комфортность комбинированной контрацепции и предоставляет больший уровень свободы. Однако транслируемое в последние годы мнение о том, что большинство женщин предпочли бы вовсе обойтись без менструаций, не вполне отвечает действительности.

При опросах многие женщины называют менструации неприятным и неудобным событием, отмечают, что ежемесячные кровотечения оказывают значительное влияние на их жизнь [28], около 40% респондентов считают менструации негативным опытом [29]. Исследование, проведенное в Италии с участием 270 женщин репродуктивного возраста, показало, что 76% опрошенных менструации мешают вести половую жизнь, 48% – заниматься спортом, а 29% предпочли бы не работать во время менструаций. При этом международное исследование демонстрирует редкий консерватизм итальянок в отношении менструальных кровотечений: только 4% высказали готовность полностью отказаться от менструации, 2% предпочли бы иметь менструацию раз в 12 мес, а 54% не хотели ничего менять [30], т.е. не были готовы пожертвовать ежемесячными кровотечениями ради дополнительной возможности вести половую жизнь, заниматься спортом и полноценно выполнять рабочие обязанности.

Согласно результатам международного опроса 4039 женщин в возрасте от 15 до 49 лет, применявших какой-либо препарат для гормональной контрацепции во время проведения исследования или ранее или предполагающих ее использовать, 51,1% женщин знали, что могут иногда снижать частоту кровотечений, но только 27,6% иногда этим пользовались; 30,7% знали, что могут регулярно снижать частоту кровотечений, и всего лишь 9,9% регулярно этим пользовались или сообщали, что намерены применять такую методику во время приема КОК [31]. Немалое число женщин (18,2%) до опроса вообще не знали о существовании подобной возможности, но даже если приписать этих участниц к потенциальным приверженцам отложенной менструации, элементарный подсчет дает нам в остатке 44,3% женщин, которые знают о способности КОК отсрочить менструацию, но не собираются ее применять!

Причин столь противоречивого отношения к менструациям и менструальноподобным кровотечениям отмены немало. Наличие менструаций является важнейшим признаком гендерной идентичности, более того, в пределах женской самоидентификации оно несет в себе еще более существенную психологическую нагрузку – позволяет удостовериться в способности к материнству. Вопрос о желаемой частоте менструальных кровотечений участницы исследований воспринимали отвлеченно, вне связи с реальной возможностью регулировать цикл. Ответ «лучше бы их никогда не было» продиктован не готовностью отказаться от менструации, а внутренним протестом, непониманием «решения» природы, наделившей этим биологическим феноменом всего несколько видов живых существ. Но именно как биологический феномен менструацию, даже неприятную и вынуждающую к ряду ограничений, женщины опасаются отменить.

Это отношение подсознательно переносится на кровотечение отмены при использовании КОК, возникающее в безгормональный период. У женщин, размышляющих о возможности применения пролонгированного режима, возникает беспокойство, что редкие кровотечения отмены могут быть связаны с бесплодием. Этому не стоит удивляться: и подсознательно, и вполне осознанно менструация ассоциируется со способностью к зачатию, а аменорея, будь то отсутствие менструаций по причине детского возраста, постменопаузы, беременности или женской болезни, – с бесплодием. Но данный постулат имеет отношение только к менструации, а совсем не к кровотечению отмены, которое возникает при завершении приема активных таблеток КОК и свидетельствует лишь об изменении искусственно смоделированного гормонального фона. Пролонгированные режимы приема представляются более «честными»: если женщина хочет предохраняться от беременности, то моделирование аменореи гораздо более приемлемо для центрального звена регуляции фертильности – гипоталамуса, чем ежемесячные гормональные перепады, «вводящие его в заблуждение» по поводу истинных потребностей организма.

К сожалению, понимание различия между менструациями и кровотечениями отмены нет не только у женщин, но и у части врачей. Это приводит к необоснованным и странным тревогам о «накоплении в матке вредного содержимого» (мнение пациентки), «риске перерождения неотторгающегося эндометрия» (мнение врача). Здесь очевидна неправомерная экстраполяция: аменорея на фоне нормоэстрогенной ановуляции действительно создает риск избыточной пролиферации, гиперплазии и рака эндометрия, и поэтому необходимость регулярного отторжения «перезревшего», непригодного для имплантации эндометрия формирует бессознательное и осознанное положительное отношение к регулярным месячным [28]. Но к циклу, моделируемому приемом гормональных контрацептивов, это абсолютно неприменимо: когда роста эндометрия не происходит, необходимость в его отторжении отпадает сама собой, делая кровотечения отмены ненужным обременением.

Недостаточная информированность как женщин, так и клиницистов приводит к тому, что женщина, даже зная о возможности регулировать свой менструальный ритм, опасается прибегать к подобной практике на постоянной ос-

нове, а врач опасается предложить ей продленный режим приема КОК. Отчасти этому способствует малое число препаратов, аннотированных для пролонгированного применения. Данную ситуацию надо менять, внедряя пролонгированный режим контрацепции не только в практику лечения гинекологических заболеваний, но и в рутинную практику назначения противозачаточных средств.

Современная женщина более всего нуждается во внимании, а в контексте применения контрацепции – в подробном консультировании по вопросам приема гормональных средств [32]. Мнение о большей эффективности продленных режимов КОК в снижении риска и профилактике гинекологических заболеваний, а также в предотвращении нежелательной беременности прочно утвердилось в современной литературе [33]. При совместном выборе метода и режима контрацепции врач должен донести до женщины все перспективы, которые ей способна предоставить гормональная контрацепция в пролонгированном режиме, чтобы помочь сделать осознанный выбор. Простой и понятный режим приема нового в России гормонального контрацептива МОДЭЛЬ® ЛИБЕРА, предназначенного для курсового использования в течение 91 дня и содержащего хорошо известные компоненты – левоноргестрел и этинилэстрадиол, – несомненно, найдет своего потребителя в нише как терапевтического, так и чисто контрацептивного использования.

Литература/References

1. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. МЕДпресс-информ. М.: 2006. / Prilepskaia V.N. Rukovodstvo po kontratsepsii. MEDpress-inform. M.: 2006. [in Russian]
2. Cbeewadbanaraks S, Choksubat C, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Postoperative depot medroxyprogesterone acetate versus continuous oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis-associated pain; a randomized comparative trial. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 74 (2): 151–6.
3. Dmitrovic R, Kunselman A, Legro R. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 1143–50.
4. Vandever M, Kuehl T, Sulak P et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception* 2008; 77 (3): 162–70.
5. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Пролонгированный прием комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, в лечении предменструального синдрома. Проблемы репродукции. 2008; 4: 28–31. / Kuznetsova IV, Kononov VA. Prolongirovannyi priem kombinirovannogo oralnogo kontratseptiva, soderzhashchego drospironon, v lechenii predmenstrualnogo sindroma. *Problemy reproduksii*. 2008; 4: 28–31. [in Russian]
6. Machado R, de Melo N, Maia H. Bleeding patterns and menstrual-related symptoms with the continuous use of a contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone: a randomized study. *Contraception* 2010; 81: 215–22.
7. Falcone T, Lebovic DI. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol* 2011; 118 (3): 691–705.
8. Hirota Y, Osuga Y, Nose E et al. The presence of midline and its possible implication in human ovarian follicles. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 367–73.
9. ACOG Practice Bulletin № 114. Management of endometriosis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 223–36.
10. Chabron C, Souza C, Borgbese B et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2011; 26 (8): 2028–35.
11. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 2729–35.
12. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 94 (2): 464–71.
13. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17 (2): 159–70.

14. Legro R, Pauli J, Kunselman A et al. Effects of continuous versus cyclic oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (2): 420–9.
15. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93: 52–6.
16. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперпластических процессов эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2007; 1: 53–7. / Podzolkova N.M., Kuznetsova I.V. *Primenenie marvelona v prolongirovanom rezhime v kachestve protivorecidivnoi terapii giperplasticheskikh protsessov endometriia. Akusberstvo i ginekologiya*. 2007; 1: 53–7. [in Russian]
17. Lete I, Doval JL, PÓrez-Campos E et al. Self-described impact of non-compliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception* 2008; 77 (4): 276–82.
18. Hou MY, Hurwitz S, Kavanagh E et al. Using daily text-message reminders to improve adherence with oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (3): 633–40.
19. Rad M, Klufft C, Kam M et al. Metabolic profile of a continuous versus a cyclic low-dose combined oral contraceptive after one year of use. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16 (2): 85–94.
20. Jensen JT, Garie SG, Trummer D, Elliesen J. Bleeding profile of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone in US women: an open-label, three-arm, active-controlled, multicenter study. *Contraception* 2012; 86 (2): 110–8.
21. Stephenson J, Shawe J, Panicker S et al. Randomized trial of the effect of tailored versus standard use of the combined oral contraceptive pill on continuation rates at 1 year. *Contraception* 2013; 88 (4): 523–31.
22. Kanesbiro B, Edelman A, Carlson N et al. Unscheduled bleeding with continuous oral contraceptive pills: a comparison of progestin dose. *Contraception* 2012; 86 (1): 22–7.
23. Kanesbiro B, Edelman A, Carlson N et al. A randomized controlled trial of doxycycline to prevent unscheduled bleeding with continuous oral contraceptive pill use. *Contraception* 2012; 85: 351–8.
24. Kanesbiro B, Edelman A, Carlson N et al. Treatment of unscheduled bleeding in continuous oral contraceptive users with doxycycline. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1141–9.
25. Kroll R, Reape KZ, Margolis M. The efficacy and safety of a low-dose, 91-day, extended-regimen oral contraceptive with continuous ethinyl estradiol. *Contraception* 2010; 81 (1): 41–8.
26. Trego L, Jordan P. Military women's attitudes towards menstruation and menstrual suppression in relation to the deployed environment: development and testing of the MWATMS-9 (short form). *Women's Health Issues* 2010; 20 (4): 287–93.
27. Powell-Dunford N, Cuda A, Moore J et al. Menstrual suppression for combat operations; advantages of oral contraceptive pills. *Women's Health Issues* 2011; 21 (1): 86–91.
28. Read CM. New regimens with combined oral contraceptive pills – moving away from traditional 21/7 cycles. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (Suppl. 2): S32–41.
29. Benagiano G, Carrara S, Filippi V. Safety, efficacy and patient satisfaction with continuous daily administration of levonorgestrel/ethinylestradiol oral contraceptives. *Patient Prefer Adherence* 2009; 3: 131–43.
30. Szarewski A, von Stenglin A, Rybouski S. Women's attitudes towards monthly bleeding: results of a global population-based survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17 (4): 270–83.
31. Szarewski A, Moeller C. Women's perceptions about reducing the frequency of monthly bleeding results from a multinational survey. *Open Access J Contracept* 2013; 4: 29–37.
32. Nappi RE, Kaunitz AM, Bitzer J. Extended regimen combined oral contraception: A review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21 (2): 106–15.
33. Edelman A, Micks E, Gallo MF et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7 (7).
34. Первый препарат на Российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола для непрерывного режима приема в течение 91 дня. <http://grls.rosminzdrav.ru/22.03.2017>
35. Инструкция по применению препарата МОДЕЛЛЬ® ЛИБЕРА. / *Instruktsiia po primeneniuu preparata MODELL® LIBERA*. [in Russian]
36. Thomas SL, Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? *Lancet* 2000; 355 (9207): 922–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».
E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com