

# Режимы контрацепции: повышение приверженности женщин современным комбинированным оральным контрацептивам с максимально коротким безгормональным интервалом

Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Е.В. Шереметьева<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉s1981k@yandex.ru

## Аннотация

Согласно определению, контрацепция – это предотвращение беременности и заражения от болезней механическими, химическими и другими противозачаточными средствами и способами. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 40% женщин репродуктивного возраста по-прежнему считают, что их потребности в услугах планирования семьи не удовлетворяются во время консультирования. Рекомендую контрацепцию, важно учитывать: характеристики потенциального потребителя, базовый риск заболевания, возможные нежелательные лекарственные реакции различных препаратов, стоимость, доступность и предпочтения самой женщины. Женщины часто вынуждены отказаться от использования того или иного метода контрацепции в связи с нежелательными явлениями, например, при использовании комбинированных оральных контрацептивов (КОК) возможно ухудшение самочувствия (головные боли, лабильность настроения, увеличение массы тела, отечность, снижение либидо) в безгормональный интервал, особенно при режиме приема 21/7. Отсутствие контрацепции может привести к увеличению риска наступления нежелательной беременности. Согласно статистике, в Российской Федерации в 2018 г. абсолютное число абортосов составило 567 183, что, согласно классификации Организации Объединенных Наций, соответствует среднему уровню (уровень частоты абортов на 1 тыс. женщин фертильного возраста). По данным клинической практики имеется зависимость между ухудшением самочувствия и длительностью безгормонального интервала при приеме КОК. В настоящий момент в нашей стране есть единственный КОК, у которого безгормональный интервал 2 дня, содержащий эстроген, идентичный натуральному – эстрадиола валерат и диенгест. Согласно данным Кокрейновской библиотеки КОК с коротким безгормональным интервалом максимально эффективны в отношении клинических проявлений синдрома «эстрогеновой абстиненции». ВОЗ призывает врачей-клиницистов повышать информированность женщин в отношении современных методов контрацепции.

**Ключевые слова:** комбинированный оральные контрацептив, безгормональный интервал, мигрень, дисменорея, беременность, эстрадиола валерат, качество жизни, психологический статус.

**Для цитирования:** Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Режимы контрацепции: повышение приверженности женщин современным комбинированным оральным контрацептивам с максимально коротким безгормональным интервалом. Гинекология. 2020; 22 (2): 46–50. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200128

Review

## Contraception modes: increasing women's commitment to modern combined oral contraceptives with the shortest possible hormone-free interval

Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Ekaterina V. Sheremetyeva<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉s1981k@yandex.ru

## Abstract

By definition, contraception is the prevention of pregnancy and infection from diseases by mechanical, chemical and other contraceptives and methods. According to World Health Organization (WHO) statistics, up to 40% of women of reproductive age still believe that their needs for family planning services are not met during counseling. When recommending contraception, it is important to consider: the characteristics of the potential consumer, the underlying risk of the disease, possible undesirable drug reactions of various drugs, the cost, availability and preferences of the woman herself. Women are often forced to abandon the use of a contraceptive method in connection with adverse events, for example, when using combined oral contraceptives (COCs), they may feel worse (headaches, mood lability, weight gain, swelling, decreased libido) in a hormone-free interval, especially with the reception mode 21/7. Lack of contraception can lead to an increased risk of an unwanted pregnancy. According to statistics in the Russian Federation in 2018, the absolute number of abortions amounted to 567 183, which, according to the UN classification, corresponds to the average level (level of abortion rate per 1000 women of childbearing age). According to clinical practice, there is a relationship between deterioration of well-being and the duration of the hormone-free interval. At the moment, in our country there is the only COC, which has a hormone-free interval of 2 days, containing bioidentical estrogen – estradiol valerate and dienogest. According to the Cochrane Library, COCs with a short hormone-free interval are most effective in relation to the clinical manifestations of the “estrogen withdrawal” syndrome. WHO calls on clinicians to raise women's awareness of modern methods of contraception.

**Key words:** combined oral contraceptive, hormone-free interval, migraine, dysmenorrhea, pregnancy, estradiol valerate, quality of life, psychological status.

**For citation:** Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. Contraception modes: increasing women's commitment to modern combined oral contraceptives with the shortest possible hormone-free interval. Gynecology. 2020; 22 (2): 46–50. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200128

Охрана репродуктивного и сексуального здоровья включает в себя информирование о планировании семьи, рассматривается не только как ведущая ступень в улучшении здоровья женщин и детей, но и является фундаментальным правом человека [1]. Согласно параграфу 95 Пекинской рабочей программы (1995 г.) «репродуктивные права основываются на признании фундаментального права всех супружеских пар и отдельных лиц на

осуществление независимого и ответственного выбора в отношении количества детей, которых они собираются иметь, временного промежутка между рождениями детей и времени рождения будущего ребенка, а также на доступ к информации и средствам, необходимым для реализации такого выбора, равно как и на признании права каждого индивидуума на достижение самого высокого уровня сексуального и репродуктивного здоровья» [2].

Режимы контрацепции Modes of contraception							
	Однократный	Ежедневный	Еженедельный	Ежемесячный	Каждые 3 мес	Каждые 3 года	Каждые 3–5 лет
Суть метода	Однократно химические и барьерные методы, физиологические методы, прерванный половой акт и т.д.	Гормональная таблетка для ежедневного применения	Гормональный пластырь	Гормональное кольцо	Гормональная инъекция	Гормональный имплант	Внутриматочные спирали
Менструация или МПР	Нет	Обычно МПР ежемесячная, однако есть режимы с МПР 4 раза в год	МПР 1 раз в месяц	МПР 1 раз в месяц	МПР может отсутствовать	МПР может отсутствовать	МПР может отсутствовать
Эффективность	Менее эффективны, чем плановые методы контрацепции	Высокая эффективность при правильном применении согласно инструкции к препарату	Высокая эффективность при правильном применении согласно инструкции к препарату	Высокая эффективность при правильном применении согласно инструкции к препарату	Высокая эффективность	Высокая эффективность	Высокая эффективность
Комментарии	Для некоторых женщин (например, соматические заболевания) это единственный доступный метод контрацепции. Не защищают от ИППП	Длительность приема таблеток в течение месяца разная, есть режимы 21/7, 24/4, 26/2, 91 день подряд от ИППП	Женщина самостоятельно наклеивает 1 пластырь 1 раз в неделю 3 нед подряд, 7-дневный перерыв	Женщина самостоятельно вводит кольцо во влагалище 1 раз в месяц. Кольцо необходимо удалить через 21 день, затем следует 7-дневный перерыв	Проводится только в условиях медицинского учреждения. Эффективность метода не зависит от женщины	Устанавливается только в условиях медицинского учреждения. Эффективность метода не зависит от женщины	Устанавливается только в условиях медицинского учреждения. Эффективность метода не зависит от женщины
Примечание. ИППП – инфекции, передаваемые половым путем, МПР – менструально-подобная реакция.							

Контрацепция – это предотвращение беременности и заражения от болезней механическими, химическими и другими противозачаточными средствами и способами. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 40% женщин репродуктивного возраста по-прежнему считают, что их потребности в услугах планирования семьи не удовлетворяются во время консультирования. Рекомендую контрацепцию, важно учитывать: характеристики потенциального потребителя, базовый риск заболевания, возможные нежелательные лекарственные реакции различных препаратов, стоимость, доступность и предпочтения самой женщины. Разнообразие современных методов контрацепции позволяет снизить материнскую смертность и сохранить репродуктивное здоровье нации.

Согласно статистике 2009 г. Российская Федерация занимала 3-е место по числу прерывания беременности (более 1 млн 208 тыс. в год), уступая лишь Китаю (более 9 млн в год) и США (1 млн 213 тыс. в год) [3]. Следует отметить, что неудовлетворенная потребность в планировании семьи в России составила 9–10% (в Венгрии – 4%, Испании и Франции – 3%, Бельгии – 2%). Именно эта часть населения формирует группу риска нежелательной беременности и аборта [3]. По данным характеристики абортов в РФ в 2018 г. (до 2010 г. – до 28 нед беременности; с 2015 г. – до 22 нед) зафиксировано 570 тыс. абортов (абсолютное число – 567 183) [4]. Согласно классификации Организации Объединенных Наций уровень частоты абортов на 1 тыс. женщин фертильного возраста определяется как очень низкий – менее 10, низкий – 10–19, средний – 20–49, высокий – 50 и более. Согласно этой классификации в 2015 г. в РФ зарегистрирован средний уровень частоты абортов [5]. Несмотря на снижение количества абортов ежегодно, для РФ продолжает быть актуальным обсуждение и улучшение вопросов репродуктивного здоровья женщины.

В 2013 г. РФ была включена в исследование SNOISE (n=18 787), целью которого было проанализировать, какой контрацептив (таблетка, кольцо, пластырь) предпочитает российская женщина и чем она руководствуется. Анализ анкетирования показал, что большинство женщин РФ предпочитают «таблетку» в качестве контрацептива. Это объясняется как рекомендацией лечащего врача, так и тем, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются «хорошо исследованным и безопасным методом» (для сравнения, у женщин в Бельгии эти аргументы были на последнем месте) [6].

Согласно данным Департамента экономических и социальных вопросов подразделения Организации Объединенных Наций использование противозачаточных средств среди замужних женщин репродуктивного возраста выросло с 55% в 1990 г. до 63% в 2010 г., однако из-за постоянного роста населения Земли и все большего запроса на контроль численности семьи число женщин, желающих использовать контрацепцию, растет [7]. Согласно СМИ, в РФ структура методов, используемых для предохранения, остается более характерной для стран с низкой культурой планирования семьи. Лишь 22% российских женщин пользовались контрацептивами регулярно, 19% применяли их от случая к случаю, 57% не применяли их никогда, а 6% не знали о их существовании [8]. ВОЗ призывает органы здравоохранения повышать информированность женщин о современных методах контрацепции, в том числе экстренной контрацепции [9]. Обязанностью женской консультации согласно приказу №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» являются «консультирование и оказание услуг по вопросам охраны и укрепления репродуктивного здоровья, применение современных методов профилактики абортов», т.е. проведение просветительской работы [10] и информирование женщин о новых методах и режимах контрацепции.

В настоящий момент выделяются следующие режимы контрацепции: однократный, ежедневный, еженедельный, ежемесячный, каждые 3 мес, каждые 3 года, каждые 3–5 лет (см. таблицу).

Согласно данным популяционного исследования Г.Б. Дикке и соавт. (2016 г.) в РФ наиболее используемыми средствами контрацепции являются презервативы (45%), КОК (30%) и прерванный половой акт (23%). При этом информированность о современных методах высокая: 98% – презервативы, 87% – КОК, 71% – внутриматочная система с медью (гормональные рилизинг-системы – 30–56%) [11]. С учетом того, что практическая эффективность\* у презерватива 18, у КОК – 9, у прерванного полового акта – 22 [12], врачам акушерам-гинекологам целесообразно больше внимания уделять вопросам репродуктивного просвещения и разъяснения отличий различных режимов.

Комбинированная пероральная противозачаточная таблетка (КОК) была разработана в 1950-х годах Грегори Пин-

\*Практическая эффективность – доля женщин, незапланированно забеременевших в течение 1-го года применения метода контрацепции, %.

кусом вместе с гинекологом Джоном Роком с целью регуляции менструального цикла. Режим 21/7, который был предложен авторами, не имел никакой научной обоснованности (просто среднестатистический расчет) и, к сожалению, не учитывал возможности самой женщины (забыть/перепутать режим приема таблетки), что негативно влияло на режим применения. Основной проблемой такой «ошибки» является повышенный риск наступления незапланированной беременности [13]. И следовательно, КОК с режимом 21/7, вероятно, имеет крайне малое значение для органов здравоохранения вследствие высокого риска снижения контрацептивной функции таблетки [13].

Первое крупное исследование сравнения режимов ежедневного приема таблетки было проведено в 2011 г. В течение 73 269 женщин-лет было зафиксировано 1634 беременности, из которых 1405 (86%) были связаны с несоблюдением режима использования КОК. Анализ специально был сосредоточен на режимах 24/4 и 21/7. J. Dinger в исследовании показал значительно более низкую частоту неудач контрацепции для более короткого безгормонального интервала (БГИ) в режиме 24/4 в сравнении с режимом 21/7 [14].

В исследовании S. Smith и соавт. было показано увеличение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) у 1 из 10 женщин наряду с увеличением уровня прогестерона (до 6,8 нмоль/л), что может определять риск «овуляторного» подъема ЛГ в середине 7-го дня БГИ для режима 21/7 [15]. По данным ультразвукового исследования органов малого таза на 7-й день БГИ в режиме 21/7 было визуализированы фолликулы диаметром 10 мм и более [16]. Отмеченные результаты ультразвукового исследования и гормональный статус БГИ в режиме 21/7 могут свидетельствовать о снижении контрацептивного эффекта такого режима. Эффективность подавления фолликулогенеза подтверждена в рандомизированном двойном слепом исследовании S. Klipping, проводившемся в группах у здоровых женщин 18–35 лет, получавших препараты с одинаковыми дозами гормонов (20 мкг этинилэстрадиола – ЭЭ и 3,0 мг дроспиренона), но в разных режимах – 21/7 и 24/4. Исследование показало, что в режиме 24/4 овариальная активность во 2-м цикле при применении комбинации 20 мкг ЭЭ и 3,0 мг дроспиренона полностью подавлялась у 87,8%. При использовании режима 21/7 полное подавление функции яичников происходило у 56%. В 3-м цикле подавление фолликулогенеза происходило в этих группах у 55,1 и 30% участниц соответственно [17, 18]. Конечно же, человеческий фактор, а именно «забыла выпить/начать таблетку/пачку», является одной из главных проблем этого режима. У 10,5% женщин происходит «поздний старт» при режиме 21/7 следующей пачки [19].

Следует обратить внимание на то, что в течение БГИ (особенно в режиме 21/7) и за несколько дней до него женщина может чувствовать симптомы БГИ, которые снижают ее качество жизни. Эти симптомы напоминают изменения, с которыми женщина сталкивается в дни менструации:

- «менструальная» головная боль;
- «тяжелая» голова;
- вздутие живота;
- отечность;
- нагрубание молочных желез;
- дисменорея;
- меноррагия;
- предменструальный синдром;
- боль внизу живота, если у пациентки есть эндометриоз;
- «предменструальная» астма [20–22].

Многие из этих симптомов связаны с «синдромом отмены гормонов», который формируется, начиная с 22-го дня приема КОК с режимом 21/7, лабораторно и инструментально это проявляется в виде роста фолликулов, подвергающихся атрезии, и повышения эстрадиола (Е2) к концу БГИ. Для режима 24/4 данные изменения минимальны [23–28]. КОК с составом эстрадиола валерат (Э2В)/диеногест (ДНГ) способен поддерживать стабильный уровень Е2 в течение всего цикла [29, 30]. А также стабильность концентрации Е2 при приеме препарата Э2В/ДНГ даже в БГИ (2 дня) может оказывать положительное влияние на симптомы

БГИ, в отличие от КОК с ЭЭ [18, 31]. В работе E. MacGregor и соавт. было подчеркнуто, что БГИ должен быть не более 4 дней для снижения риска негативной симптоматики для женщины в этот период [32].

Последние годы уделяется большое внимание головным болям в БГИ во время приема КОК. Известно, что мигрень встречается у 28% женщин репродуктивного возраста. Снижение и колебание уровней стероидов (например, эстрогены) могут привести к дисбалансу в действии опиоидных и серотонинергических нейронов, приводящему к болевому синдрому. Мигрень и другие головные боли могут быть связаны с БГИ при приеме КОК. Сокращение этого интервала способствует улучшению данного симптома [33]. Менструальная мигрень в БГИ КОК, согласно определению ICHD (International Classification of Headache Disorders), является эстрогенной абстинентной мигренью, которая, как правило, начинается в 1–5-й день менструальноподобной реакции (МНР) [34]. С одной стороны, у 16,2% женщин дебют мигрени случается на фоне начала приема КОК [35], с другой – течение мигрени улучшается у 62,5% женщин, принимающих КОК с коротким интервалом [33]. В свою очередь, у 67% женщин на фоне приема КОК с немигренозной головной болью не произошло никаких изменений по интенсивности и/или частоте приступов головной боли [33]. Следует отметить, что обсервационные эпидемиологические исследования показали: режим 21/7 связан с появлением мигрени *de novo* или ее обострением у значительной части женщин с головной болью [36]. Согласно работам неврологов, длительный период неприема эстрогена в течение БГИ может опосредованно повышать чувствительность к соматосенсорным стимулам у женщин с приступами мигрени, повторяющимися в течение БГИ [37]. В работе G. Macias и соавт. было показано, что Э2В/ДНГ продемонстрировал значимо большее снижение частоты и интенсивности головной боли по сравнению с ЭЭ 30 мкг/левоногестрел (ЛНГ) 150 мкг в режиме 21/7 [38]. Использование обезболивающих средств было значительно снижено в группе Э2В/ДНГ по сравнению с ЭЭ 30 мкг/ЛНГ 150 мкг ( $p < 0,05$ ) [38]. По-видимому, более короткий БГИ, а также стабильный уровень Е2 в течение 28-дневного цикла, включая период БГИ, может оказывать положительное влияние на симптомы БГИ [20, 26, 27]. Такие же результаты показало исследование J. Bitzer, где КОК с коротким БГИ максимально эффективен в отношении клинических симптомов синдрома «эстрогенной абстиненции» [23]. Проспективное пилотное исследование R. Nappi и соавт., которое анализировало дневники женщин, показало, что количество приступов мигрени было значительно снижено в 3-м ( $p < 0,001$ ) и 6-м циклах ( $p < 0,001$ ) приема Э2В/ДНГ в сравнении с временем до приема КОК; значительно меньше количество анальгетиков использовалось в 3-м цикле ( $p < 0,001$ ) Э2В/ДНГ в сравнении с временем до приема КОК; продолжительность и тяжесть головной боли значительно коррелировали с количеством дней дисменореи в 3-м цикле ( $r = 0,89$ ,  $p = 0,000$  и  $r = 0,67$ ,  $p = 0,02$  соответственно) и в 6-м цикле ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,000$  и  $r = 0,62$ ,  $p = 0,04$  соответственно) у женщин без полной ремиссии менструальных спазмов в течение периода исследования. Авторы сделали вывод, что использование КОК, в составе которого Э2В и ДНГ, в течение 6 мес оказывает положительный эффект у женщин с менструальной головной болью [39]. В рандомизированном двойном слепом исследовании HARMONY II оценивалась частота побочных эффектов при использовании препаратов Э2В/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ в течение 6 мес. Результаты исследования показали уменьшение головных и тазовых болей у 62% пациенток, принимавших Э2В/ДНГ, по сравнению с 46% принимавших ЭЭ/ЛНГ. P. Briggs и соавт. отметили, что анализ исследования HARMONY II предполагает, что сокращение БГИ до 2 дней, как в препарате Э2В/ДНГ, по сравнению со стандартным 7-дневным перерывом у большинства КОК способно существенно уменьшить симптомы, связанные с отменой гормонов.

Таким образом, приведенные исследования позволяют сделать вывод, что сокращение БГИ при приеме КОК при-

водит к повышению контрацептивной надежности и уменьшению возможных нежелательных лекарственных реакций [38]. ДНГ в качестве гестагенного компонента КОК характеризуется отсутствием этинильной группы в позиции С-1 и относится к селективным прогестагенам IV поколения. Отличает и выделяет среди остальных этот прогестаген наличие антиандрогенных свойств; метаболическая нейтральность; высокая селективность (активирует только прогестероновые рецепторы), не имеют андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного воздействия. Фармакологические и клинические свойства ДНГ включают высокую биодоступность (96,2%) и довольно короткий период полувыведения (11 ч), во многом обеспечивающий его метаболическую нейтральность: изменения метаболизма липидов на фоне различных доз ДНГ были более благоприятными, чем при применении комбинации ЭЭ/ЛНГ [12].

Однако следует помнить, что, согласно рекомендациям ВОЗ, мигрень с аурой является абсолютным противопоказанием к приему КОК [9].

Интересные работы в последние годы обсуждаются в контексте «предменструальной» астмы. «Классическая» бронхиальная астма тяжелее протекает у женщин, чем у мужчин. Авторы исследований связывают это с циклическим колебанием уровня половых стероидов: эстрогена и прогестерона, которые оказывают влияние на спазм бронхов. Эстроген и прогестерон провоцируют спазм гладкой мышечной ткани как за счет прямого влияния, так и опосредованно, через стимуляцию высвобождения гистамина (медиатора аллергических реакций немедленного типа). Известно, что эстрогены способствуют увеличению объема клеток слизистой бронхов, вызывая изменения в легочной ткани. Прогестерон оказывает прямо противоположное действие: расширяет просвет бронхов, улучшая их вентилируемость, увеличивает глубину дыхания. Существует понятие так называемой предменструальной бронхиальной астмы, которая связана с патологическим протеканием II фазы цикла, – высокий уровень эстрогена и низкий уровень прогестерона вследствие недостаточности лютеиновой фазы. В результате вероятно бронхоспазм в эту фазу цикла значительно возрастает [40–42]. Согласно работе А. Graziottin и соавт. уменьшение БГИ в приеме КОК может быть наиболее рациональным решением проблемы в такой ситуации [40].

Сексуальное здоровье женщины – неотъемлемая часть ее качества жизни. В наблюдательном исследовании с включением молодых женщины (возраст 18–48 лет) прием в течение 6 мес КОК с Э2В и ДНГ способствовал статистически значимому повышению желаний, возбуждения, оргазма, удовлетворения и сексуальной активности ( $p < 0,05$ ). По данным опросников качества жизни и сексуальной активности эти показатели нарастали от 3 к 6-му месяцу приема препарата. Пик сексуального возбуждения достигался на 7-й день во время приема Э2В/ДНГ и был сходен с пиковыми значениями при естественном менструальном цикле на 14-й день ( $p < 0,05$ ). Авторы объяснили циклическую сексуальную поведения динамическим режимом дозирования препарата. Сами женщины, по данным опросников, отметили такие же динамические изменения сексуальной активности, как в течение естественного цикла, что подтверждалось анализом этих документов [43].

Анализ качества жизни женщины, принимающей КОК, крайне важен для оценки приемлемости терапии. L. Borgelt и соавт. в своей работе оценивали степень удовлетворения от получаемой терапии. 86% женщин оценили свое физическое и эмоциональное состояние как «лучше» или «намного лучше» после перевода с ЭЭ-содержащих КОК на Э2В/ДНГ, при этом 52,1% женщин остались «очень довольны» и только 0,9% «очень недовольны» [44]. Исследование в реальной клинической практике CONTENT показало не только хорошую переносимость КОК, содержащего Э2В/ДНГ, но и высокую удовлетворенность женщин, использующих данный контрацептив, по сравнению с прогестеронсодержащими контрацептивами. Значительно высокая удовлетворенность от приема была зафиксирована у

молодых женщин в возрасте 18–25 лет, более 80% женщин при анкетировании указали, что «очень удовлетворены» или «удовлетворены» приемом данного КОК [45].

Для клинициста могут представлять значительный интерес результаты нового исследования J. Jensen и соавт. (2020 г.), в котором авторы провели ретроспективный анализ 12 клинических исследований с применением Э2В/ДНГ у женщин, стратифицированных по возрасту [(25 лет и моложе ( $n=1309$ ) и старше 25 лет ( $n=2132$ )]. Результаты исследования включали: безопасность, эффективность, профиль кровотечений и наличие симптомов БГИ. Отдельно был проведен анализ профиля кровотечений и наличия симптомов БГИ в группе женщин 20 лет и моложе ( $n=362$ ). В целом результаты исследования оказались сходными в обеих изучаемых возрастных группах женщин. Процент женщин в возрасте 25 лет и моложе и в возрасте старше 25 лет с межменструальными кровотечениями не различался между группами (13,4 и 12,8% к 12-му циклу соответственно), сходные результаты были получены у женщин в возрасте 20 лет и моложе (12,7% к 12-му циклу). Уровень кровотечений отмены также был сходным у женщин в возрасте 25 лет и моложе и в возрасте старше 25 лет (78,5 и 78,9% к 12-му циклу соответственно). Величина индекса Перля тоже оказалась сходной в обеих изучаемых группах (0,45 vs 0,57 соответственно), как и уровни побочных эффектов и симптомов БГИ. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии различий по таким показателям, как эффективность, переносимость и профиль кровотечений, между изучаемыми возрастными группами (25 лет и моложе vs старше 25 лет) и показывают, что более молодые женщины были столь же удовлетворены использованием Э2В/ДНГ с контрацептивной целью, как и более старшие женщины. Опираясь на данные этого крупного исследования, клиницисты могут расширить возрастную «палитру» женщин при выборе КОК [46].

Для женщин любого возраста немаловажно, что комбинация Э2В/ДНГ оказывала минимальное влияние на метаболические и гемостатические показатели. Это нашло отражение в результатах крупного проспективного контролируемого длительного когортного исследования INAS-SCORE (International Active Surveillance study “Safety of Contraceptives: Role of Estrogens”), в котором оценивалась частота сердечно-сосудистых событий в двух когортах женщин: принимавших Э2В/ДНГ или другие КОК (включая ЭЭ/ЛНГ) в условиях реальной клинической практики, при этом использование препарата Э2В/ДНГ было связано со сходным или даже более низким риском венозной тромбоэмболии по сравнению с женщинами, получавшими комбинацию ЭЭ/ЛНГ или другие КОК [47].

Таким образом, индивидуализированное консультирование является важным критерием в деле улучшения доступа к контрацептивному выбору. Данные исследований последних лет позволяют проводить персонализированный индивидуальный подход к назначению различных видов контрацепции в зависимости от соматического статуса женщин, наличия гинекологических заболеваний, переносимости лекарственного средства и с учетом предпочтения женщиной того или иного метода лечения. Преимущество и выбор метода контрацепции зависят от правильного консультирования женщин, так как переносимость и продолжительность использования контрацептивов (в том числе КОК) напрямую зависят от тех рекомендаций, которые дает врач-консультант. Индивидуальный подбор методов контрацепции – основа сохранения репродуктивного здоровья женщины.

#### **Дополнительная информация**

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках анализа литературы по указанной теме сотрудниками ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Байер».

**Conflict of interests.** This article was published with financial support from Bayer.

## Литература/References

1. Свод практических рекомендаций по применению средств контрацепции. 2-е изд. ВОЗ, Фонд ООН в области народонаселения, 2005. [Selected practice recommendations for contraceptive use. 2nd ed., World Health Organization, 2005. (in Russian).]
2. Пекинская рабочая программа, 1995 г., п. 95. [Pekinskaiia rabochaiia programma, 1995 g., p. 95. (in Russian).]
3. Денисов Б.П., Сакевич В.И. Применение контрацепции в России: по материалам выборочного обследования. Доказательная медицина и клиническая эпидемиология. 2009; 1. [Denisov B.P., Sakevich V.I. Primenenie kontratseptsiy v Rossii: po materialam vyborochnogo obsledovaniia. Dokazatel'naia meditsina i klinicheskaia epidemiologiia. 2009; 1. (in Russian).]
4. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник. М., 2019. [Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tiurina E.M., et al. Osnovnye pokazateli zdorov'ia materi i rebenka, deiatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniia v Rossiiskoi Federatsii. Sbornik. M., 2019. (in Russian).]
5. Токова З.З., Прилепская В.Н., Гата А.С., Куземин А.А. Статистика современных методов контрацепции в федеральных округах России. Гинекология. 2016; 18 (4): 68–71. [Tokova Z.Z., Prilepskaya V.N., Gata A.S., Kuzemin A.A. Special statistics of the modern methods of contraception in the federal districts of Russian Federation. Gynecology. 2016; 18 (4): 68–71. (in Russian).]
6. Egarter C, Frey Terri B, Bitzer J et al. Women's perceptions and reasons for choosing the pill, patch, or ring in the CHOICE study: a cross-sectional survey of contraceptive method selection after counseling. BMC Womens Health 2013; 13: 9. DOI: 10.1186/1472-6874-13-9
7. Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, Biddlecom A. National, regional, and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive analysis. Lancet 2013; 381: 1642–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62204-1
8. [https://www.gazeta.ru/science/2013/03/15\\_a\\_5057773.shtml](https://www.gazeta.ru/science/2013/03/15_a_5057773.shtml)
9. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд. Женева, ВОЗ, 2015. [Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015 (in Russian).]
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”» [Prikaz Ministerstva zdoravookhraneniia RF ot 1 noiabria 2012 g. №572n "Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiia (za isklucheniem ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)"] (in Russian).]
11. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность. Популяционное исследование. Акушерство и гинекология. 2016; 2: 108–13. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.108-113> [Dikke G.B., Erofeeva L.V. Kontratseptsiia v sovremennoi Rossii: primeneniie i informirovanost'. Populiatсионное issledovanie. Akusherstvo i ginekologiia. 2016; 2: 108–13. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.108-113> (in Russian).]
12. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. 4-изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Prilepskaya V.N. Rukovodstvo po kontratseptsiu. 4-izd., dop. M.: MEDpress-inform, 2017 (in Russian).]
13. MacGregor EA, Guillebaud J. The 7-day contraceptive hormone-free interval should be consigned to history. BMJ Sexual & Reproductive Health 2018. DOI: 10.1136/bmjsh-2017-200036
14. Dinger J. Comparative effectiveness of combined oral contraceptives in adolescents. J Fam Plann Reprod Health Care 2011; 37: 118. DOI: 10.1136/jfprh.2011.0092
15. Smith SK, Kirkman RJ, Arce BB et al. The effect of deliberate omission of Trinordiol or Mirogynon on the hypothalamo-pituitary-ovarian axis. Contraception 1986; 34: 513–22. DOI: 10.1016/0010-7824(86)90060-0
16. Zapata LB, Steenland MW, Brahm D et al. Effect of missed combined hormonal contraceptives on contraceptive effectiveness: a systematic review. Contraception 2013; 87: 685–700. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.08.035
17. Baerwald A, Olatunbosun O, Pierson R. Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraceptive use. Contraception 2004; 70: 371–7. DOI: 10.1016/j.contraception.2004.05.006
18. Dusterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. Maturitas 1982; 4: 315–24. 3.
19. Smith JD, Oakley D. Why do women miss oral contraceptive pills? An analysis of women's self-described reasons for missed pills. J Midwifery Women's Health 2005; 50: 380–5. DOI: 10.1016/j.jmwh.2005.01.011
20. Sulak PJ, Scow RD, Preece C et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. Obstet Gynecol 2000; 95: 261–6. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00524-4
21. Archer DF. Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. Contraception 2006; 74: 359–66. DOI: 10.1016/j.contraception.2006.06.003
22. Nappi RE, Lobo Abascal P, Hsieh J, Micheletti MC. Cycle control with an extended-regimen oral contraceptive combining levonorgestrel and ethinyl estradiol that includes continuous low-dose ethinyl estradiol instead of the traditional hormone-free interval. Int J Womens Health 2017; 9: 739–47. DOI: 10.2147/IJWH.S142078
23. Bitzer J. Hormone withdrawal-associated symptoms: overlooked and under-explored. Gynecol Endocrinol 2013; 29 (6): 530–5. DOI: 10.3109/09513590.2012.760194
24. Baerwald AR, Pierson RA. Ovarian follicular development during the use of oral contraception: a review. J Obstet Gynaecol Can 2004; 26: 19–24.
25. Sullivan H, Furniss H, Spona J et al. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. Fertil Steril 1999; 72:115–20.
26. Klipping C, Duijkers I, Trummer D et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception 2008; 78: 16–25.
27. Spona J, Elstein M, Feichtinger W et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. Contraception 1996; 54: 71–7.
28. Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2008;93: 420–9.
29. Zeun S et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009; 14: 221–32.
30. Fruzzetti F et al. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Gynecol Endocrinol 2012; 28: 400–8.
31. Endrikat J, Blode H, Gerlinger C et al. A pharmacokinetic study with a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol plus 100 microg levonorgestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care 2002; 7: 79–90.
32. MacGregor EA, Guillebaud J. The 7-day contraceptive hormone-free interval should be consigned to history. BMJ Sexual & Reproductive Health 2018. DOI: 10.1136/bmjsh-2017-200036
33. Machado RB, Pereira AP, Coelho GP et al. Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. Contraception 2010; 81 (3): 202–8. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.09.006
34. Merki-Feld GS et al. Temporal relations in hormone-withdrawal migraines and impact on prevention: a diary-based pilot study in combined hormonal contraceptive users. J Headache Pain 2017; 18 (1): 91. DOI: 10.1186/s10194-017-0801-7
35. Cupini LM, Matteis M, Troisi E et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. Cephalalgia 1995; 15: 140–4.
36. Sacco S, Merki-Feld GS et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). J Headache Pain 2018; 19 (1): 76. DOI: 10.1186/s10194-018-0896-5
37. De Icco R et al. Modulation of nociceptive threshold by combined hormonal contraceptives in women with oestrogen-withdrawal migraine attacks: a pilot study. J Headache Pain 2016; 17 (1): 70. DOI: 10.1186/s10194-016-0661-6
38. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. J Obstet Gynaecol 2013; 33 (6): 591–6. DOI: 10.3109/01443615.2013.800851
39. Nappi RE, Terreno E, Sances G et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). Contraception 2013; 88 (3): 369–75. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.02.001.
40. Graziottin A, Serafini A. Perimenstrual asthma: from pathophysiology to treatment strategies. Multidiscip Respir Med 2016; 11: 30. DOI: 10.1186/s40248-016-0065-0
41. Мукаели С.Т. Половые гормоны и бронхиальная астма у женщин. Успехи современного естествознания. 2007; 6: 76–8. [Mikaelian S.T. Polovye gormony i bronkhial'naia astma u zhenshchin. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniia. 2007; 6: 76–8 (in Russian).]
42. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин. Consilium Medicum. 2009; 3: 5–13. [Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Osobennosti khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh u zhenshchin. Consilium Medicum. 2009; 3: 5–13 (in Russian).]
43. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Проблема женской сексуальности. Проблемы репродукции. 2019; 25 (3): 40–50. <https://doi.org/10.17116/repro20192503140> [Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V. Problema zhenskoi seksual'nosti. Problemy reproduksii. 2019; 25 (3): 40–50. <https://doi.org/10.17116/repro20192503140> (in Russian).]
44. Borgelt LM, Mariell CW. Estradiol Valerate/Dienogest: A Novel Combined Oral Contraceptive. Clin Ther 2012; 34 (1): 37–55. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.11.006
45. Briggs P, Serrani M, Vogtlander K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. Int J Womens Health 2016; 8: 477–87.
46. Jensen JT, Bitzer J, Nappi RE et al. Pooled analysis of bleeding profile, efficacy and safety of oral oestradiol valerate/dienogest in women aged 25 and under. Eur J Contracept Reprod Health Care 2020; 25 (2): 98–105. DOI: 10.1080/13625187.2020.1731734
47. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. Contraception 2016; 94: 328–39.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Андреева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф., дир. Института репродуктивной медицины, зав. отд-нием эндокринной гинекологии, проф. каф. эндокринологии, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937

**Шереметьева Екатерина Викторовна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, врач акушер-гинеколог, вед. науч. сотр. отд-ния эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: [s1981k@yandex.ru](mailto:s1981k@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; eLibrary SPIN: 9413-5136

**Elena N. Andreeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937

**Ekaterina V. Sheremetyeva** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: [s1981k@yandex.ru](mailto:s1981k@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; eLibrary SPIN: 9413-5136

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020