

# Гибкий режим микродозированного КОК – оптимизация противозачаточной и лечебно- профилактической эффективности

А.Л.Тихомиров, И.Б.Манухин, В.В.Казенашев,  
Е.И.Манухина, Т.А.Юдина  
Московский государственный медицинский  
стоматологический университет  
им. А.И.Евдокимова, Москва

В обзорной статье представлена высокая контрацептивная эффективность гибкого режима микродозированной комбинированной оральной контрацепции в цифровом дозаторе. Отмечена хорошая переносимость препарата и профилактическое действие пролонгированных режимов приема КОК в профилактике ВЗОМТ.

**Ключевые слова:** комбинированные оральные контрацептивы, дросперинон, гибкий режим, цифровой дозатор, эффективность, безопасность, ВЗОМТ.

## Flexible Regime of the Micro-Dosed COC – the Optimization of the Contraceptive, Therapeutic, and Prophylactic Effectiveness

A.L.Tikhomirov, I.B.Manukhin, V.V.Kazenashev,  
Ye.I.Manukhina, T.A.Yudina  
A.I. Yevdokimov Moscow State University of  
Medicine and Dentistry, Moscow

The high contraceptive efficacy of a flexible mode of micro-dosed combined oral contraception in a digital dispenser is presented. The good tolerability of the drug and prophylactic effect of prolonged mode of COC in the prevention of PID.

**Keywords:** combined oral contraceptives, drospirone, flexible regimen, digital dispenser, efficacy, safety, PID.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются самым распространенным методом надежного предохранения от нежелательной беременности в мире. Механизм их действия основан преимущественно на подавлении овуляции и фолликулогенеза. Теоретический индекс Перля КОК приближается к 0. Однако при типичном использовании КОК эффективность в 30 раз ниже, чем при идеальном [1]. Соблюдения режима приема КОК – мировая

проблема, около 70% женщин, принимавших КОК, сообщили о несоблюдении режима приема. Это приводит не только к возможной незапланированной беременности, но и к эмоциональному дискомфорту: 69% женщин ощущают чувство тревоги, а 23% испытывают чувство страха [2]. Наиболее часто пропуск таблеток приходится на первые дни после безгормонального промежутка: 40% женщин сообщили о пропуске приема таблеток во время первой недели после безгормонального перерыва [3]. При этом многие женщины не знают как правильно себя вести в случае пропуска таблеток КОК. Они продолжают вести половую жизнь, не используя дополнительные методы контрацепции, не обращаются к врачу, не делают тест на беременность [2]. 38% российских женщин из 604 опрошенных в возрасте 18–25 лет, использующих и не использующих препараты гормональной контрацепции, отказываются от приема КОК из-за страха пропуска таблеток [4].

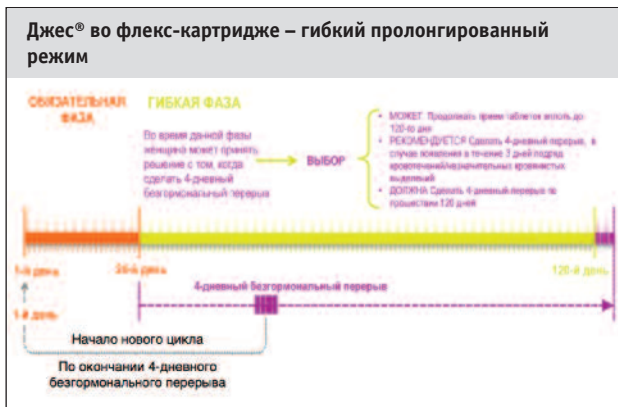
Безусловно, в 21 веке нежелательную беременность необходимо надежно предотвращать, а не прерывать. История существования КОК характеризуется непрерывным развитием и поиском новых средств. В процессе совершенствования менялся их количественный и качественный состав. Стало очевидным, что для надежной контрацепции нет необходимости в использовании высоких доз стероидных компонентов, а метаболические и другие неблагоприятные влияния на функциональное состояние различных органов и систем женского организма значительно уменьшаются при снижении дозы стероидов в КОК. При этом 20 столетие – век создания КОК увенчался выводом: «Первый шаг на пути повышения комплаентности к контрацепции – это индивидуальный подход к выбору метода контрацепции. Акушеры-гинекологи должны помочь своим пациенткам выбрать контрацептив, исходя из индивидуальных особенностей и потребностей женщины» [5]. А дальше встал вопрос: «Что молодые женщины 21 века ожидают от современного КОК?». Последовали ответы: контрацептивная эффективность, хорошая переносимость, улучшение общего самочувствия, простота применения, хороший контроль цикла, отсутствие повышения массы тела, профилактика дисменореи, профилактика мастодинии, профилактика ПМС и ПМДР, положительное влияние на кожу, себорею и вульгарные угри, обратимость. В настоящее время один из препаратов, который может удовлетворить потребности женщин, является монофазный микродозированный КОК с дроспиреноном (ДРСП) – Джес<sup>®</sup>, состав: 20 мкг ЭЭ + 3 мг дроспиренона.

Показаниями к его применению являются:

- контрацепция;
- контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris);
- контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС).

Дополнительные, помимо контрацепции, показания препарата обусловлены тем, что его прогестагенный компонент – ДРСП – является утвержденным для лечения эмоциональных и физических симптомов предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) [6, 7] с зарегистрированным антиандрогенным эффектом [8, 9]. Антиминералокортикоидный эффект ДРСП дает возможность стабилизации массы тела или даже плавного его уменьшения. Этот благоприятный эффект более выражен в первые 12 мес приема (самый критичный период отказа от оральной контрацепции).

В процессе совершенствования КОК, кроме изменения количественного и качественного состава, для



достижения наибольшего противозачаточного и лечебно-профилактического действия возникла идея о целесообразности создания альтернативных схем приема КОК, в частности пролонгированного их использования. Пролонгированный режим применения КОК предполагает их непрерывный прием без обычного безгормонального перерыва с целью отсрочки очередной менструальноподобной реакции. В результате общее количество менструаций уменьшается. При этом не только эффективно предотвращается нежелательная беременность, но и снижаются риски развития ряда заболеваний [10].

Если раньше женщина имела в течение жизни около 140 овуляций, то в настоящее время их число возросло почти в 3 раза – до 450. Такое количество овуляций и менструаций приводит к резким колебаниям уровня гормонов и как следствие – к десинхронизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что ведет к повышению частоты развития различных гинекологических заболеваний [11]. Исторически сложилось так, что с целью имитации нормального менструального цикла КОК принимаются по стандартной схеме: 21 день с последующим 7-дневным перерывом. Такой режим приема облегчает врачу объяснение, а женщине – понимание механизма действия ОК. Среди женщин, предпочитающих иметь на фоне приема ОК регулярные кровотечения отмены, основной причиной такого решения является страх развития беременности, бесплодия и побочных эффектов, а также мнение, что менструация – это естественный процесс [12]. Регулярные кровотечения отмены на фоне применения ОК напоминают нормальный овуляторный цикл и поэтому позволяют женщине убедиться, что беременность у нее не развилась. Именно поэтому Джон Рок совместно с Грегори Пинкусом взяли за основу 4-недельный цикл (3 нед приема таблеток с гормонами, 1 нед – перерыв) так как считали, что режим прима КОК должен соответствовать естественному менструальному циклу. Это обуславливало доступность и понятность для населения предлагаемого тогда нового метода контрацепции [13]. Однако женщины, считающие, что при применении КОК у них сохраняется нормальный менструальный цикл, заблуждаются: ежемесячное кровотечение возникает у них не как следствие ряда последовательных гормональных и физиологических изменений в организме, а в результате резкого падения концентрации гормонов в крови после отмены препарата. В действительности менструальные циклы на фоне приема КОК представляют собой искусственные циклы, сопровождающиеся обратимой инфертильностью, поэтому, если женщина не планирует беременность, никакой необходимости в регулярных кровотечениях для нее нет. В начале текущего столетия груп-

па известных ученых и врачей выдвинула концепцию, согласно которой ежемесячные овуляция и менструация не являются необходимыми, а в определенных случаях, ввиду значительных колебаний уровней гормонов, представляют риск для здоровья, способствуя развитию анемии, артрита, бронхиальной астмы, дисменореи, эндометриоза, миомы матки, предменструального синдрома [14]. Следует также отметить, что далеко не все женщины отдают предпочтение стандартным схемам применения КОК. По данным различных исследований, только 30% женщин хотят иметь ежемесячные кровотечения, 27% – предпочитают иметь менструации каждые 3, 6 или 12 мес, а 40% – вообще не желают их иметь [15, 16]. Причинами отказа от регулярных менструаций могли быть желание уменьшить их клинические проявления и снизить кровопотерю, потребность в улучшении личной гигиены, сексуальные проблемы, стремление к повышению качества жизни. При возможности выбора, многие женщины уменьшили бы частоту менструаций, а доля женщин, которые, хотели бы самостоятельно определять время менструации составляет 47% [17]. Все эти обстоятельства и послужили предпосылками для внедрения в практику нового гибкого режима использования КОК. Новый гибкий пролонгированный режим разработан для того, чтобы позволить женщинам: иметь менструации каждый месяц при желании, продлить прием таблеток максимально до 120 дней, сократить число менструаций с 12 до 2 раз в год.

В соответствии с таким гибким режимом необходимо принимать препарат Джес® приблизительно в одно и то же время. Таблетки необходимо принимать непрерывно, как минимум, 24 дня («обязательная фаза»). В период с 25-го по 120-й день приема таблеток («гибкая фаза»): женщина самостоятельно может решить, когда сделать 4-дневный перерыв. Она обязательно должна сделать 4-дневный перерыв спустя 120 дней непрерывного приема препарата. Женщине также рекомендуется сделать 4-дневный перерыв, в случае появления в течение 3 дней подряд кровотечений/кровянистых выделений (при этом прорывное кровотечение переходит в кровотечение отмены). Безгормональный перерыв не должен превышать 4 дней (см. рисунок). Спустя 4 дня перерыва цикл возобновляется с обязательной фазы (минимальная продолжительность приема активных таблеток в обязательной фазе 24 дня, максимальная – 120 дней). При этом отмечено, что пролонгированный режим приема препарата Джес® не влияет на фармакокинетические и фармакодинамические свойства этинилэстрадиола и дроспиренона. Значения равновесных концентраций препарата при традиционном и пролонгированном режимах сопоставимы [18].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) обладают доказанными контрацептивными и неконтрацептивными эффектами.

Так, например, прием КОК снижает риск развития ВЗОМТ на 50–60% [20], при этом общий риск госпитализации по поводу воспалительных заболеваний мочеполового тракта, развития осложненного ВЗОМТ, хирургического вмешательства, эктопической беременности и бесплодия снижается примерно на 50–70% [21]. Эпидемиологические исследования показали, что риск эктопической беременности снижается на 90% в сравнении с женщинами, не использующими контрацепцию, а риск сальпингоофоритов снижается на 50–80% в сравнении с женщинами, использующими барьерные методы конт-

рацепции или не использующими контрацепцию [22]. Так, в исследовании G.Rubin и соавт. на основании обследования 738 женщин с ВЗОМТ протективный эффект гормональной контрацепции составил 76% [23]. Однако необходимо отметить, что защита КОК в отношении ВЗОМТ ограничивается текущим использованием препарата и погрешностями его применения [24]. Вместе с тем, если на фоне приема КОК развивается инфекционное заболевание органов малого таза, то имеется высокая вероятность снижения степени тяжести ВЗОМТ и развития осложнений [20, 25]. Эти данные подтверждены в проспективном исследовании D.Eschenbach и соавт. (Сиэтл, США) [26]. В другом исследовании было показано, что прием КОК обеспечивает протекцию от системного воспалительного ответа, при этом возможно наличие субклинических форм заболевания при распространении инфекции [27].

Пролонгированные режимы приема КОК могут способствовать уменьшению частоты воспалительных заболеваний органов малого таза и снижать вероятность развития восходящей инфекции. Так, основные доказанные механизмы протективного действия пролонгированного режима: изменение вязкости шеечной слизи, что делает ее плотной и малопроницаемой и препятствует пенетрации инфицированными сперматозоидами; снижение интенсивности менструальной кровопотери, сократительной способности миометрия и антиперистальтической активности маточных труб препятствует колонизации половых органов малого таза микроорганизмами; выравнивание периовуляторного снижения выработки противомикробных субстанций; влияние на микробиом и/или локальный иммунитет, обеспечивающее усиление барьерных свойств нижних отделов урогенитального тракта [28]. Другими словами, у женщин из группы риска по ВЗОМТ наиболее предпочтительными могут быть пролонгированные режимы использования КОК, позволяющие откладывать менструальноподобное кровотечение.

Таким образом, разработчики Джес® во флекскартридже попытались совместить в препарате свойства, необходимые современным женщинам и клиницистам. С одной стороны, он обеспечивает женщину надежной контрацепцией, а также дает ей возможность контролировать самостоятельно менструальный цикл. С другой стороны, у клиницистов в арсенале появился еще один «инструмент», который может быть использован для профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза.

## Литература

- Trussell J. Contraceptive efficacy. *Contraceptive Technology*. 2011.
- Lete I. et al. *Contraception*. 2008; 77: 276–82.
- Aubeny E. et al. *E Cr J Contracept Reprod Health Care*. 2002; 7: 155–61.
- Исследование: Оральная контрацепция: гибкий режим и пропуск таблетки. ООО ТИБУРОН. 2015; онлайн интервью. / *Issledovanie: Oral'naja kontratshepcija: gibkij rezhim i propusk tabletki. ООО ТИБУРОН. 2015; onlajn interv'ju*. [in Russian]
- Rosenberg M, Waugh M. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: S276–9.
- Pearlstein et al. *Contraception*. 2005; 72: 414–21.
- Yonkers et al. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 492–501.
- Niemeier et al. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006.
- Jones-Caballero et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007.
- Sulak P.J., Kuehl T.J., Ortiz M. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 1142–49.
- Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., Кочарян А.А. Пролонгированный режим использования комбинированных оральных контрацептивов. *Фарматека*. 2007; 1. / *Tikhomirov A.L., Oleynik Ch.G., Kocharyan A.A. Prolongirovannyi rejim ispolzovanya kombinirovannyh oralnyh kontratshepcivov. Farmateka*. 2007; 1. [in Russian]
- Glasier A. et al. *Contraception*. 2003; 67: 1–8.
- Rock J. *The Time Has Come: A Catholic Doctor's Proposals to End the Battle Over Birth Control*. 1963; 216.
- Thomas S.L., Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women. *Lancet*. 2000; 355: 922–24.
- Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*. 1996. 51 (2): 188–215.
- Wiegratz I., Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs*. 2004; 64 (21): 2447–62.
- Szarewski A. et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012; 17 (4): 270–83.
- Reif S. et al. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013.
- Wiegratz I. et al. Efficacy, bleeding and tolerability of ethinylestradiol (EE) 20 g/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen supported by a tablet dispenser. Poster presented at ESG. Brussels 2013.
- Kaunitz A.M. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception*. 1999; 59 (Suppl. 1): 29S–33S.
- Schindler A.E. Non-Contraceptive Benefits of Oral Hormonal Contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 11 (1): 41–7.
- Peterson H.B., Lee N.C. The health effects of oral contraceptives: Misperceptions, controversies, and continuing good news. *Clin Obstet Gynecol*. 1989; 32: 339–55.
- Rubin G.L., Ory H.W., Layde P.M. Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144 (6): 630–5.
- Burkman R.T. Oral contraceptives: current status. *Clin Obstet Gynecol*. 2001; 44 (1): 62–72.
- Huber J.C., Bentz E.K., Ott J., Tempfer C.B. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. *Exp Opin Pharmacother* 2008; 9 (13): 2317–25
- Eschenbach D.A., Harnisch J.P., Holmes K.K. Pathogenesis of acute pelvic inflammatory disease: role of contraception and other risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 128 (8): 838–50.
- Wolner-Hanssen P., Eschenbach D.A., Paavonen J. et al. Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptive use. *JAMA*. 1990; 263 (1): 54–9.
- Радзинский В.Е., Ипастова И.Д. Субклинические ВЗОМТ: от осознания опасности к программе действий. *Журнал StatusPraesents*. 2016; 37. / *Radzinskij V.E., Ipastova I.D. Subklinicheskie VZOMT: ot osoznaniya opasnosti k programme dejstvij. Zhurnal StatusPraesents*. 2016; 37. [in Russian]

## Сведения об авторах:

**Тихомиров Александр Леонидович** – профессор, д.м.н.; профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

**Манухин Игорь Борисович** – профессор, д.м.н.; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Москва

**Казенашев Виктор Викторович** – к.м.н.; ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

**Манухина Екатерина Игоревна** – д.м.н.; профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Москва

**Юдина Татьяна Александровна** – врач-гинеколог многопрофильного медицинского холдинга СМ-Клиника, Москва