

Пролонгированный режим: контрацептивные и неконтрацептивные преимущества

Л.Ю.Карахалис✉

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4
✉lomela@mail.ru

В статье рассматриваются пролонгированные режимы контрацепции, имеющие неоспоримые преимущества перед традиционными формами оральной контрацепции: снижая число менструаций, сокращают риск распространенных менструальных симптомов, частоту эндометриоза или тяжелой дисменореи, предотвращая эндогенную продукцию эстрадиола и в то же время обеспечивая высокоэффективную, безопасную контрацепцию и быструю ее обратимость. В данной статье взгляд фокусируется на долгосрочном использовании левоноргестрелсодержащего комбинированного гормонального контрацептива. Свойства левоноргестрела повышают безопасность и переносимость гормональной контрацепции.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, пролонгированный режим.

Для цитирования: Карахалис Л.Ю. Пролонгированный режим: контрацептивные и неконтрацептивные преимущества. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 54–56. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.54-56

Review

The prolonged regime: contraceptive and non-contraceptive benefits

L.Yu.Karakhalis✉

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4
✉lomela@mail.ru

Abstract

The article concerns the prolonged use of contraception which has a lot of benefits compared to traditional use of oral contraception as it lowers the menstruation frequency, the risk of menstruation symptoms development, endometriosis and severe dysmenorrhea frequency by ceasing the endogenous estradiol production and providing highly effective, safe and reversal contraception. The article focuses on prolonged use of levonorgestrelcontaining hormonal contraceptive. Levonorgestrel increases the safety and tolerability of hormonal contraception.

Key words: hormonal contraception, prolonged regime.

For citation: Karakhalis L.Yu. The prolonged regime: contraceptive and non-contraceptive benefits. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 54–56. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.54-56

Сегодня весьма актуальным для акушера-гинеколога является постоянное совершенствование своих знаний по вопросам контрацептивного консультирования женщин. Цель его – подбор оптимального с точки зрения пациентки и с точки зрения эффективности контрацепции препарата. Нельзя забывать, что зачастую требуется контрацепция пациентам, имеющим уже сопутствующую патологию, течение которой может ухудшиться наступившей непланируемой беременностью или побочными действиями ряда лекарственных средств. Новейшие комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) доступны в широком ассортименте в различных дозировках, длительности цикла и свободных от гормонов интервалах.

Появление инновационной линейки МОДЭЛЛЬ, представленной в настоящее время пятью продуктами, отвечает основным потребностям гормональной контрацепции. Последовательное назначение контрацептивов группы МОДЭЛЛЬ с юного возраста и до менопаузы способствует сохранению репродуктивного здоровья, повышению репродуктивного потенциала и противодействует абортam. Так, пациенткам с явлениями гиперандрогении подойдут ципротеронсодержащие КГК (МОДЭЛЛЬ ПЬЮР), кормящим мамам следует применять гестагенные контрацептивы, содержащие дезогестрел (МОДЭЛЛЬ МАМ), для обеспечения защиты от нежелательной беременности в любом возрасте подойдут дроспиренонсодержащие КГК (МОДЭЛЛЬ ТРЕНД, МОДЭЛЛЬ ПРО).

Эффективное консультирование требует понимания предпочтений женщины, ее медицинского анамнеза, рисков, преимуществ, побочных эффектов с учетом противопоказаний для каждого метода контрацепции. Новейшие лекарственные формы и продолжительные режимы дозирования являются привлекательными опциями как с точ-

ки зрения контрацепции, так и за счет неконтрацептивных преимуществ. Сегодня мы фокусируем свой взгляд на долгосрочном использовании левоноргестрелсодержащего КГК МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА.

МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА – новый на нашем рынке контрацепции КГК, рассчитанный на 3 мес непрерывного применения (91 день), который сокращает количество менструаций до четырех в год и позволяет вести активный образ жизни. Традиционные формы оральной контрацепции имеют 21-дневный курс гормонального интервала с последующим 7-дневным свободным от гормонов интервалом. Такой режим дозирования был разработан с целью подражания природному циклу и помочь женщине чувствовать себя комфортно на фоне приема КГК. В течение стандартного 7-дневного безгормонального интервала при использовании низкодозированных КГК функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси быстро восстанавливается. Это восстановление может повысить риск развития фолликулов в яичнике, непреднамеренной овуляции и появления кровомазанья из-за эндогенной продукции эстрадиола [1–5]. Меняющиеся уровни гормонов могут усугублять предменструальные симптомы (а именно: головную боль, усталость, вздутие живота, усиление кровотечения, менструальные боли) посредством избытка гормонов и состояния отмены во время циклических перерывов [2–5].

Новейшие долгосрочные режимы укорачивают или устраняют интервалы, свободные от гормонов, снижают частоту менструаций до четырех в год или устраняют менструации вовсе. Все это может сократить риск распространенных менструальных симптомов, частоту эндометриоза или тяжелой дисменореи, предотвращая эндогенную продукцию эстрадиола и в то же время обеспечивая высоко-

эффективную, безопасную контрацепцию и быструю ее обратимость [1–4, 6–8].

МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), 100 мкг левоноргестрела (ЛНГ) и 7 таблеток с 10 мкг ЭЭ для непрерывного режима приема в течение 91 дня. Контрацептив зарегистрирован Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в октябре 2008 г. Проведенные опросы показали, что женщины хотели бы использовать режим дозирования КГК, сокращающий или устраняющий кровотечения отмены [9–11]. Многими из них принимается такой режим с сокращенной частотой и тяжестью симптомов, ассоциированных с менструацией [12, 13], тогда как другие делают свой выбор исходя из удобства или образа жизни [14]. Однако все еще есть некая неудовлетворенная потребность в улучшенных режимах дозирования, учитывающих такие предпочтения. Существует множество небольших исследований, с помощью которых оценивали КГК, принимаемые больше по времени, чем традиционные – 21 день. Первый предложенный режим представлял 84 дня, он приводил к кровотечениям отмены 4 раза в год [15].

Принимая во внимание такую концепцию сокращения менструаций, был предложен режим постоянного приема ЛНГ/ЭЭ, при котором женщины применяют КГК каждый день без перерыва, что привело к отсутствию подобных менструации эпизодов в течение приема препарата. Такая концепция была протестирована рандомизированным контролируемым исследованием ЛНГ 100 мкг/ЭЭ 20 мкг, сравнивающим традиционный 21-дневный цикл приема КГК и постоянный прием КГК в течение 12 циклов [16]. Результаты продемонстрировали меньшее общее количество дней кровотечений при постоянном режиме, чем при циклическом. При постоянном режиме приема КГК отсутствуют интервалы, свободные от гормонов; потому и отсутствуют кровотечения отмены и не происходит значимых изменений уровней гормонов в плазме пациенток [17].

Исследования показали, что пользователи продленных КГК имели более выраженное улучшение менструальных симптомов по сравнению с традиционной циклическостью, частота отказов варьировала от 0,3 до 8,0% [18–20].

Важным аспектом для КГК является безопасность. ЛНГ сегодня чрезвычайно популярен, особенно в комбинации с низкими дозами ЭЭ. Со временем частота прорывных кровотечений снижается [21].

Несмотря на наличие кумулятивного эффекта эстрогенов в сравнении с традиционным режимом, приводящим к венозному тромбозу (ВТЭ), современные данные не демонстрируют повышенного риска ВТЭ при длительном приеме КГК [21]. Напротив, именно безопасность ЛНГ сегодня определяется целым рядом его преимуществ, и популярность его в комбинации с низким уровнем ЭЭ растет, особенно в сравнении с третьей генерацией прогестинов, таких как дезогестрел, гестоден [22–24] и дроспиренон [25, 26]. В некоторых исследованиях все перечисленные гестагены ассоциировались с более высокой частотой ВТЭ, превышающей ВТЭ-осложнения при приеме левоноргестрел-содержащих КГК. Доказательная база минимизации риска ВТЭ в зависимости от выбора метода контрацепции и возраста была представлена в работе O.Lidegaard (2013 г.) [27] и Y.Vinogradova и соавт. (2015 г.) [28].

Доказано безопасное сочетание гормональной контрацепции с различными медицинскими состояниями, включая неосложненный диабет, умеренную гиперлипидемию, депрессию, неосложненную клапанную патологию сердца, ВИЧ-инфекцию, различные соединительнотканые нарушения, системную красную волчанку без антифосфолипидных антител и неосложненные болезни печени [29, 30].

Назначение комбинированных оральных контрацептивов здоровым, некурящим женщинам старше 35 лет также безопасно при условии, если других противопоказаний к

комбинированным гормональным препаратам нет [29, 31]. Исследования, проведенные в США, показали, что риск развития инсульта и инфаркта миокарда у пользователей КГК в сравнении с «непользователями» сходный у молодых и более старших некурящих женщин [32, 33]. Эти риски усугубляются у женщин старше 35 лет и курящих. Показано, что КГК повышают систолическое и диастолическое давление на 8–6 мм рт. ст. [34] и их необходимо с осторожностью использовать у пациенток, уже имеющих повышенное артериальное давление, особенно старше 35 лет. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Американского колледжа акушерства и гинекологии (ACOG: American College of Obstetrics and Gynecology) риск от применения КГК не превышает преимущества, если артериальное давление контролируется [29, 30]. ACOG рекомендует использование КГК у женщин с сахарным диабетом лишь до 35 лет и некурящих, показывая отсутствие доказательности в развитии гипертензии, нефропатии, ретинопатии и других сосудистых заболеваний [29]. В то время как мигрени с аурой являются противопоказанием для использования КГК, использование может быть рассмотрено у женщин с мигренью в отсутствие фокальных неврологических признаков, некурящих, младше 35 лет и в остальном здоровых [29–31, 35].

Несомненно, важно найти баланс между контрацептивными рисками и рисками осложнений наступления незапланированной беременности у пациенток с ожирением. По мнению ВОЗ, преимущества КГК у женщин с ожирением выше, чем вред [30], тогда как ACOG полагает, что использование прогестинов может быть безопаснее [29].

КГК устраняют страх беременности, обеспечивают более спокойный и радостный сексуальный опыт [36]. Установлен факт, что контрацептивы с ЛНГ всегда способствовали сохранению либидо [37, 38]. Кроме этого, ЛНГ обладает выраженным антипролиферативным действием [39].

Биодоступность оральной формы ЛНГ составляет примерно 90–100%, поскольку он подвержен метаболизму первого прохождения [40].

Таким образом, использование КГК длительного цикла, содержащих ЛНГ, безопасно и эффективно у здоровых женщин.

Уникальность контрацептивов состоит в том, что их пользователи имеют нечастые менструации или их отсутствие.

Необходимо проводить тщательное консультирование данных пациенток в отношении возможного кровомазания и кровотечений при старте приема таблеток. КГК пролонгированного режима имеют особые преимущества у женщин с сопутствующей патологией и просто не желающих менструировать каждый месяц.

Литература/References

- Schlafli WD, Lynch AM, Hughes HD et al. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effects on follicular suppression. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 943–51.
- Sulak PJ, Scow RD, Preece C et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 261–6.
- Coffee A, Kuehl TK, Willis SA, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1311–9.
- Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ et al. Evaluation of pituitary–ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception* 2008; 77 (3): 162–70.
- Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD004695.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB et al. Efficacy of a new low dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 492–501.
- Archer DF, Jensen JT, Johnson JV et al. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception* 2006; 74 (6): 439–45.
- Davis AR, Kroll R, Soltes B et al. Return to menses after continuous use of a low-dose oral contraceptive. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 3S.
- Den Tonkelaar I, Odden BJ. Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use. *Contraception* 1999; 59: 357–62.
- Andrist LC, Arias RD, Nucatola D et al. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 359–63.
- Glazier AF, Smith KB, van der Spuy ZM et al. Amenorrhea associated with contraception – an international study on acceptability. *Contraception* 2003; 67: 1–8.
- Sulak PJ, Cressman BE, Waldrop E et al. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 179–83.
- Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. 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: 1142–9.
- Shakespeare J, Neve E, Hodder K. Is norethisterone a lifestyle drug? Results of database analysis. *BMJ* 2000; 320: 291.
- Anderson FD, Hait H the Seasonale-301 Study Group. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003; 68: 89–96.
- Miller L, Hughes JP. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 653–61.
- Archer DF, Kovalevsky G, Ballagh S, Grubb GS. Effect on ovarian activity of a continuous-use regimen of oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Fertil Steril* 2005; 84 (Suppl.): S24.
- Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. 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 (1): 115–20.
- Spona J, Elstein M, Feichtinger W et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996; 54 (2): 71–7.
- Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL et al, editors. *Contraceptive Technology*, 19th revised edition. New York NY: Ardent Media, 2007; p. 747–56.
- Shrader SP, Dickerson LM. Extended- and Continuous-Cycle Oral Contraceptives. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (8): 1033–40.
- Walker AM. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1998; 57 (3): 169–81.
- Hennessey S, Berlin JA, Kinman JL et al. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001; 64 (2): 125–33.
- Kemmerer JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323 (7305): 131–4.
- Jick S, Hernandez. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 342: d2151.
- Parkin, Sharples, Hernandez, Jick. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342: d2139.
- Lidegaard O. *Maturitas* 2013; 74: 1–2.
- Vinogradova Y et al. *BMJ* 2015; 350: h2135.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (6): 1453–72.
- Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. 2009. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/index.html
- Kaunitz A. Hormonal Contraception in Women of Older Reproductive Age. *N Engl J Med* 2008; 358: 1262–70.
- Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB et al. Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation* 1998; 98: 1058–63.
- Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke* 1998; 29: 2277–84.
- Cardoso F, Polonia J, Santos A et al. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59: 237–43.
- Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives [published correction appears in *N Engl J Med* 2004; 350 (1): 92]. *N Engl J Med* 2003; 349 (15): 1443–50.
- Gold R. Rekindling efforts to prevent unplanned pregnancy: A matter of “equity and common sense”. *Guttmacher Policy Rev* 2006; 9: 2–6.
- Davis SR, Bitzer J, Giraldi A et al. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparations associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10 (12): 3069–79.
- Nappi RE, Davis SR, Parke S et al. Effects of Estradiol Valerate/Dienogest Compared with Ethinyl Estradiol/Levonorgestrel on Libido. *Endocr Rev*; 32 (03_Meeting Abstracts): P1–315.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS et al. FIGO classification system (PALM COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
- Krishnan S, Kiley J. The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 mg/levonorgestrel 100 mg + ethinyl estradiol 10 mg. *Int J Women's Health* 2010; 2: 235–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Каракхалис Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: lomela@mail.ru