

Влияние пролонгированного применения комбинированного орального контрацептива Линдинет на менструальный цикл при назначении с контрацептивной или лечебной целью

И.В.Кузнецова¹, В.А.Коновалов², И.В.Тихоновская³

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва;

²ГОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава РФ;

³ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.И.Сеченова Минздрава РФ

Резюме

В исследование были включены 72 женщины, которые согласились использовать комбинированную гормональную контрацепцию с контрацептивной и/или лечебной целью для терапии дисфункциональных маточных кровотечений, генитального эндометриоза, ассоциированного с тазовыми болями, и гиперпластических состояний эндометрия у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Пациентки, возраст которых варьировал от 18 до 38 лет, были разделены на две группы. Больным 1-й группы (38 женщин) назначался Линдинет в пролонгированном режиме, во 2-й группе (34 женщины) комбинированный оральный контрацептив применялся по стандартной схеме. Проведена оценка переносимости и приемлемости пролонгированного режима приема комбинированного орального контрацептива в сравнении со стандартной схемой назначения и рекомендованы показания к его назначению.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы (КОК), пролонгированный режим приема КОК, лечебный эффект КОК, этинилэстрадиол, гестоден.

The effect of prolonged administration of combined oral contraceptive pills Lindynette on menstrual function for contraceptive or therapeutic purpose

IV.Kuznetsova, V.A.Kononov, I.V.Tikhonovskaya

Summary

It has been studied 72 female patients who were consent to use combined oral contraceptive pills (COCP) for contraceptive and/or therapeutic purpose to treat dysfunctional uterine bleeding, pelvic pain associated with endometriosis and endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome. All subjects were aged from 18 to 38 years old.

The patients were divided into two groups: the I group (38 women) received prolonged treatment regimen of Lindynette, the II group (34 women) received typical regimen for COCP. It had been estimated the tolerability and acceptability of prolonged administration of combined oral contraceptive pills by the side of typical regimen for COCP using. The recommendations for prolonged regimen treatment were evaluated.

Key words: combined oral contraceptive pills (COCP), prolonged regimen for COCP administration, therapeutic effect of COCP, ethinylestradiol, gestoden.

Сведения об авторах

Кузнецова И.В. – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО

Коновалов В.А. – канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии РязГМУ им. акад. И.П.Павлова, глав. врач ГБУЗ РО женская консультация №1, Рязань

Тихоновская И.В. – аспирант каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.И.Сеченова, врач акушер-гинеколог консультативно-поликлинического отделения ФГБУ НИИ медицины труда РАМН, Москва

Со времени начала использования в 1960-х годах комбинированные оральные контрацептивы (КОК) претерпели существенные изменения, которые фокусировались на постепенном снижении дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) и создании новых прогестинов. В настоящее время популярной темой является трансформация режимов приема комбинированных препаратов, направленная на уменьшение как продолжительности, так и количества безгормональных интервалов [1].

Среди всех методов гормональной контрацепции сегодня наиболее распространен прием КОК в режиме 21-дневного использования с 7-дневным безгормональным интервалом, во время которого наступает кровотечение отмены. Современные низкодозированные и микродозированные КОК обеспечивают высокий противозачаточный эффект при соблюдении правил приема, но в реальной жизни редкие пропуски таблеток снижают контрацептивную эффективность метода. Особенно высок риск спонтанной овуляции при пропуске таблеток в дни, близкие к запрограммированному 7-дневному безгормональному интервалу, поскольку за недельный перерыв в приеме КОК прогестин, обеспечивающий противозачаточный эффект, полностью элиминируется из организма.

Повышения надежности комбинированной гормональной контрацепции можно достичь путем увеличения длительности каждого цикла приема таблеток с одновременным укорочением безгормонального интервала. Кровотечение, возникающее во время безгормонального интервала, не является необходимым с точки зрения здоровья, не обеспечивает и не отражает противозачаточной эффективности средства, более того, укорочение безгормонального интервала снижает яичниковую активность, а удлинение повышает риск спонтанной овуляции и незапланированной беременности. Продление приема благоприятно сказывается на контрацептивной эффективности средства: индекс Перля при использовании КОК в пролонгированном режиме оказывается примерно в 3 раза ниже по сравнению со стандартной схемой. Применение пролонгированного режима также повышает комфортность комбинированной контрацепции. Некоторые пользователи, особенно социально активные женщины, вынужденные большое количество времени проводить в разъездах, а также спортсменки, балерины и другие, предпочитают сами регулировать время появления менструальных кровотечений.

КОК пользуются большой популярностью во всем мире не только благодаря своей противозачаточной надежности, но

и по причине дополнительных профилактических и лечебных эффектов, позволяющих назначать эти препараты не по прямым показаниям контрацепции, а для лечения гинекологических заболеваний [2, 3]. Пролонгированные режимы могут рекомендоваться и с лечебной целью в тех ситуациях, когда необходимо добиться максимального подавления фолликулогенеза, стероидогенеза в яичниках и/или избежать гормональных флуктуаций. К заболеваниям, требующим подобного вмешательства, относятся эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), предменструальный синдром, дисменорея.

Любые гормональные контрацептивы могут использоваться в пролонгированном режиме, но предпочтения, безусловно, существуют, и они определяют возможность наилучшего обеспечения контроля менструального цикла (МЦ) и преимуществами гормональных контрацептивов в том или ином лечебном аспекте. Исходя из цели обеспечения наилучшего контроля цикла к применению в пролонгированном режиме рекомендуются низкодозированные, а не микродозированные КОК.

Традиционно продолжительность того или иного режима рассчитывается умножением на то или иное число стандартной 21-дневной длительности. Причиной такого выбора является никак не физиологическое обоснование, а удобство непрерывного приема блистеров КОК, содержащих 21 таблетку. В принципе, продолжительность пролонгированного режима может быть любой, не кратной 21 дню, а в идеале – индивидуально подобранной для каждой женщины. Безгормональный интервал также не должен составлять 7 дней. Семидневный перерыв – это максимально возможный перерыв в приеме таблеток. Интервалы менее 7 дней допустимы в пролонгированных циклах, так же как и при стандартном приеме препаратов. Для получения кровотечения отмены достаточно 3-дневного перерыва, следовательно, промежутки между циклами могут составлять от 3 до 7 дней.

Недостатком пролонгированных режимов являются кровотечения прорыва, обусловленные особенностями физиологической реакции слизистой оболочки тела матки на непрерывное введение прогестинов. ЭЭ отчасти компенсирует эту реакцию, обеспечивая стабильность эндометрия, но при использовании пролонгированных режимов отсутствие перерывов в приеме прогестинов усиливает их влияние на эндометрий. В результате непрерывное применение любых препаратов, содержащих прогестин, сопровождается повышенной частотой кровотечений прорыва.

Частота кровотечений прорыва при использовании комбинированных препаратов сопоставима с таковой при применении чисто прогестагенной контрацепции. Кровотечения прорыва не угрожают здоровью и не отражают проблем со здоровьем репродуктивной системы, но их появление снижает приемлемость контрацепции. Для увеличения приверженности пролонгированному режиму можно отменять комбинированное средство при появлении кровяных выделений и возобновлять его прием через 3–7 дней. Женщина может также регулировать свои менструальноподобные кровотечения, отменяя комбинированный препарат тогда, когда ей это удобно. Однако такой максимально индивидуальный способ подбора режима приема контрацептивного средства требует дополнительных исследований и обоснования.

Одним из наиболее приемлемых комбинированных гормональных контрацептивов для использования в пролонгированном режиме является КОК Линдинет, обеспечивающий контроль цикла и хорошую переносимость. Линдинет содержит эстрогенный компонент ЭЭ и прогестин гестоден – производное 19-нортестостерона.

Целью настоящего исследования явился подбор оптимального режима использования КОК и определение приемлемости метода пролонгированного использования Линдинета при назначении его для контрацепции или лечения.

Объект и методы исследования

В исследование исходно были включены 72 женщины от 18 до 38 лет (средний возраст 29,6±4,2 года).

ШИРОКИЙ ВЫБОР КОНТРАЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ: от экстренной до плановой контрацепции



Линдинет 20

- Содержит минимальную дозу гормонов
- Комфортен при длительном применении



Линдинет 30

- Плановая контрацепция с 30 мкг этинилэстрадиола
- Контроль менструального цикла
- Лечебное воздействие на эндометрий



Регулон

- Восстановление гормонального фона после аборта и гинекологических операций



ГЕДЕОН РИХТЕР

Критериями отбора в исследование стали желание использовать комбинированную гормональную контрацепцию с целью предохранения от беременности и/или наличие гинекологической патологии, являющейся показанием к назначению гормонального лечения у сексуально активных женщин. Показания к назначению КОК распределились следующим образом: предохранение от беременности – 37 (51,4%), дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) – 25 (34,7%), генитальный эндометриоз, ассоциированный с болью – 7 (9,7%), гиперплазия эндометрия у больных СПКЯ – 3 (4,2%).

Критерии исключения соответствовали рекомендациям Всемирной организации здравоохранения с дополнениями, значимыми по дизайну данного исследования:

- клинически значимые состояния, которые могут ухудшиться во время гормонотерапии;
- депрессия в текущий момент или в течение предшествовавшего года;
- любое заболевание/состояние, способное изменить фармакокинетику или фармакодинамику исследуемого препарата;
- сердечно-сосудистые заболевания или факторы, их провоцирующие;
- прием препаратов, которые могут повлиять на фармакокинетику КОК (барбитураты, рифампицин, препараты, содержащие экстракт зверобоя);
- ожирение (индекс массы тела более 29,9 кг/м²);
- нарушения функции щитовидной железы;
- беременность, роды менее чем 6 мес или лактация менее чем 3 мес до начала исследования;
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Применение гормональных препаратов или препаратов, способных влиять на метаболизм гормонов, прекращалось не менее чем за 2 мес до начала лечения. Участницы исследования не должны были выкуривать более 15 сигарет в день, курящие в возрасте старше 35 лет из исследования исключались вне зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет.

Дизайн исследования: открытое, сравнительное, рандомизированное. Пациентки были разделены на две группы. Больным 1-й группы (38 женщин) назначался Линдинет в пролонгированном режиме, во 2-й группе (34 женщины) КОК применялся по стандартной схеме. Выбор режима препаратов был случайным, в зависимости от четного (1-я группа) или нечетного (2-й группа) окончания телефонного номера пациентки, указанного ею в анкете. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям.

Участницы исследования начинали принимать Линдинет в первый или во второй день менструации, наступившей после визита в ходе контрольного цикла. У больных с нарушенным МЦ кровотечение индуцировали дидрогестероном.

Во 2-й группе предполагалась переменная длительность использования Линдинета. Первое правило, соблюдение которого требовалось от пациенток, – это минимально возможная продолжительность приема КОК, равная 21 дню. Появление кровотечения/кровомазания до истечения этого интервала не служит поводом для прекращения приема КОК и обозначается как кровотечение прорыва. Максимальная продолжительность приема не оговаривалась. При появлении кровяных выделений после 3-недельного непрерывного применения КОК прием таблеток прекращали на 3–5 дней и снова возобновляли с минимальной 21-дневной и максимальной переменной длительностью приема. Общая продолжительность периода лечения составила 6 мес.

Оценка контроля цикла проводилась по определению количества дней кровотечения/кровомазания за 3 мес приема препарата. При этом под кровотечением подразумевались те кровяные выделения из половых путей, которые требуют 2 и более гигиенических средств в день, а под кровомазанием – выделения, для которых достаточно одного гигиенического средства для ежедневного использо-

вания. Для объективизации индивидуальной реакции на непрерывное введение гормонов пациентки вели менструальный календарь в течение всего периода лечения.

Пациентки обследовались перед началом терапии и во время терапии через 3 и 6 мес от момента ее начала.

У всех женщин был собран полный общий, гинекологический и акушерский анамнез, включая информацию о календарном возрасте, образовании, семейном положении, возрасте менархе и первого сексуального опыта, количестве родов, а также о предыдущем применении контрацептивов. Общее обследование включало измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, гинекологическое обследование, а при наличии указанной гинекологической патологии – обследование согласно общепринятым алгоритмам подтверждения диагноза. Во время каждого визита записывались показатели массы тела и АД, проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза и оценивался контроль МЦ (кровотечение и кровомазанье отмены и прорыва). У женщин с болевым симптомом эндометриоза проводилась оценка выраженности тазовой боли по визуальной аналоговой шкале.

Статистические методы

Статистический анализ проводился в пакете прикладных программ «StatSoft Inc.» (США) Statistica 6,0 для Microsoft Windows. Результаты оценивались описательно для каждого периода по 90 дней. Все величины приводятся в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Для определения тенденции вариаций МЦ использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Величина $p < 0,05$ считалась статистически значимой.

Результаты и их обсуждение

Из 72 пациенток, включенных в исследование, его завершили 62 женщины. Три пациентки не явились на очередной визит, 2 отказались от приема КОК из-за развития нежелательных побочных явлений (головная боль и депрессивное нарушение), 2 женщины отказались от контрацепции в связи с планированием беременности, 2 прекратили вести менструальный календарь, и одна пациентка предупредила о невозможности своевременного визита из-за долгосрочной командировки. Таким образом, оценка данных проводилась на основе анализа 62 наблюдений (32 и 30 пациенток 1 и 2-й группы соответственно).

Возраст участниц, закончивших исследование, варьировал от 18 до 37 лет, средний возраст составил 27,8 года. Некоторое «омоложение» контингента участниц объяснялось тем, что из исследования выбыли женщины старшего возраста. Средний возраст менархе составил 12,3±0,6 лет, средний возраст первого полового акта – 17,7±2,1 года. У 32 (51,6%) участниц в анамнезе были беременности. Характеристики МЦ приведены отдельно для участниц, имеющих только контрацептивные (29 женщин) или сочетанные контрацептивные/лечебные (33 женщины) показания (табл. 1).

Контроль МЦ на фоне приема Линдинета осуществлялся по приведенным ниже критериям.

Характер кровотечения	Определение
Аменорея	Отсутствие кровотечений
Частые кровотечения	Более 4 эпизодов кровотечений
Редкие кровотечения	Менее 2 эпизодов кровотечений
Длительные кровотечения	Эпизод(ы) кровотечений длительностью более 10 сут
Нерегулярные периоды кровотечений	Длительность интервалов между кровотечениями меньше 17 дней
Обычный характер	Ничего из перечисленного

В течение двух 90-дневных периодов оценивался характер кровотечений. Результаты оценки приведены в табл. 2. При пролонгированном режиме средняя длительность цикла составила 51±12 дней с индивидуальными колебаниями от 26 до 76 дней. Средняя продолжительность безгормонального интервала (пределы от 3 до 7 дней на

Показания к назначению КОК	Возраст, лет	Длительность МЦ, дней	Длительность менструации, дней	Индекс массы тела, кг/м ²
Только контрацепция	27,4±4,2	29,4±1,5	5,0±0,8	21,1±2,8
Контрацепция + лечение	28,1±4,7	48,4±6,5	8,4±3,1	24,4±2,1
В целом	27,8±4,5	39,1±3,2	6,9±1,2	22,8±2,6

Характер кровотечения	1-я группа, п (%)		2-я группа, п (%)	
	1–91-й день (n=32)	92–182-й день (n=32)	1–91-й день (n=30)	92–182-й день (n=30)
Обычный	14 (43,7)	21 (65,6)	26 (86,7)	29 (96,7)
Частые кровотечения	3 (9,4)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)
Редкие кровотечения	8 (25)	7 (21,9)	0 (0)	0 (0)
Длительные кровотечения	3 (9,4)	2 (6,3)	1 (3,3)	0 (0)
Нерегулярные кровотечения	3 (9,4)	1 (3,1)	3 (10)	1 (1,6)
Аменорея	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	n=32	100%	n=30	100%
Планируемые кровотечения	28	87,5	29	96,7
Прорывные кровотечения	4	12,5	1	3,3
Удовлетворенность методом	26	81,2	23	76,6

усмотрение женщины) составила 4,4±0,5 дней. Превышение количества дней кровотечения/кровомазанья, выходящее за пределы 21-го дня за первый 90-дневный период наблюдения, встречалось у 6 (18,7%) и 4 (13,3%) женщин, использующих пролонгированный и стандартный режим соответственно. В течение второго 90-дневного периода наблюдения этот показатель составил 3 (9,4%) и 1 (1,6%) соответственно. Достоверных отличий по частоте прорывных кровотечений между группами не выявлено.

Наиболее частой причиной отказа от использования непрерывного режима контрацепции являются внеплановые кровотечения, хотя со временем их частота уменьшается [4]. Вариабельный режим к 6-му месяцу приема КОК практически полностью нивелирует этот неблагоприятный эффект, увеличивая приемлемость метода контрацепции или лечения (табл. 3). Прорывными кровотечениями при вариабельном режиме приема пациентка считает только те кровотечения/кровомазанья, которые возникают в течение минимального 21-дневного цикла приема КОК, и процент этих кровотечений укладывается в нормативы, предусмотренные для стандартных режимов КОК (менее 20%). Несмотря на то что по контролю цикла стандартный режим незначительно выигрывает у пролонгированного режима, удовлетворенность методом оказалась выше в группе женщин, использующих вариабельную схему. По-видимому, возможность самостоятельно регулировать МЦ привлекает современных женщин и повышает приверженность контрацепции.

Следует отметить, что хороший контроль цикла достигался вне зависимости от наличия или отсутствия его исходных нарушений. Но у женщин, имевших лечебные показания к назначению КОК, была проведена дополнительная оценка эффективности назначенной терапии.

Женщины, принимавшие КОК по сочетанным контрацептивным и лечебным показаниям и завершившие исследование, распределились по группам следующим образом: ДМК – 9 и 12, эндометриоз – 3 и 4, СПКЯ – 0 и 2 пациентки 1 и 2-й групп соответственно. Оба режима продемонстрировали высокую эффективность в отношении контроля МЦ у больных ДМК, но 5 из 9 женщин сообщили о том, что наличие ежемесячных кровотечений отмены было бы для них психологически более приемлемым вариантом. Напротив, больные эндометриозом, отмечавшие уменьшение тазовой боли, были более привержены пролонгированному режиму, и только 1 из 4 пациенток, использовавших

стандартную схему, согласилась на ее продолжение, тогда как трое жаловались на возобновление боли в период безгормонального интервала.

После окончания исследования был продолжен прием Линдинета с целью предохранения от беременности 51 (82,3%) женщиной, из них 28 (87,5%) 1-й группы и 23 (76,7%) 2-й. Отказ от продолжения использования КОК в 1-й группе (4 женщины) объяснялся нежеланием принимать гормональный препарат исключительно для предохранения от беременности (Линдинет был назначен для коррекции МЦ больным с ДМК) в двух случаях и неприятием отсутствия регулярных менструальноподобных кровотечений также в двух случаях (женщины согласились продолжить прием КОК в стандартном режиме). Все 7 женщин 2-й группы, отказавшихся от дальнейшего использования Линдинета, получали его по лечебным показаниям. Мотивом для отказа от метода контрацепции в 5 случаях послужило психологическое неприятие гормональных препаратов как метода предохранения от беременности (использование по поводу ДМК). Три женщины с эндометриозассоциированной болью выразили желание перейти на пролонгированный режим, обеспечивающий лучшее купирование болевого симптома.

Таким образом, суммируя результаты наблюдения с момента включения участников в исследование, можно сделать следующее заключение о переносимости и приемлемости разных режимов КОК. Отказы от приема КОК, вне зависимости от режима, в течение первых месяцев характерны для женщин, принимающих препарат исключительно с контрацептивной целью, и связаны, вероятнее всего, с побочными эффектами и недостаточной мотивацией. С другой стороны, наличие мотивации на лечение позволяет перенести побочные эффекты первых месяцев приема женщинам, нуждающимся не только в контрацепции, но и терапии. Ни в одном наблюдении недостаточный контроль цикла не стал поводом для отказа от контрацепции. После 6-месячного курса применения КОК в нашем исследовании отказались от дальнейшего его применения в любом режиме только те 7 (11,3%) женщины, которые имели дополнительные лечебные показания (ДМК). Следует подчеркнуть, что 2/3 больных ДМК приняли решение продолжить прием КОК уже не с лечебной, а с контрацептивной целью. Пациенты, страдающие ДМК, более склонны к применению стандартного режима, потому что регулярные кровотечения отмены ассоциированы для них с субъ-

ективной оценкой эффективности лечения. Напротив, больные эндометриозом более склонны к пролонгированным режимам применения КОК. Использование вариательной схемы позволяет увеличить приемлемость пролонгированного режима.

Таким образом, пролонгированный режим следует рекомендовать прежде всего пациентам с эндометриозассоциированной болью. При наличии иных лечебных показаний или при необходимости осуществить контрацепцию выбор режима целесообразно обсудить с пациенткой. После окончания лечебного курса необходимо вернуться к вопросу продолжения приема КОК уже с контрацептивной целью и еще раз обсудить преимущества разных режимов приема КОК. Среди пролонгированных режимов схема

приема, предусматривающая вариательную длительность каждого цикла, очевидно, заслуживает наибольшего внимания.

Литература

1. 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.
2. Haider Z, D'Souza R. Non-contraceptive benefits and risks of contraception. *Best Pract Research Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 2499–262.
3. Practice Bulletin. Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010; 15 (1): 206–18.
4. Miller L, Verboeven C, Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 473–82.

———— * ————