

## Способ пролонгированного циклического приема комбинированных оральных контрацептивов

А. М. Юзько, Г. Ф. Рощина

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

Предложенный пролонгированный циклический прием микродозированного КОК Линдинет-20 (режим – 24 дня приема /4 дня перерыв) выявил ряд преимуществ и уменьшил частоту побочных эффектов по сравнению со стандартным приемом КОК в режиме 21/7.

**Ключевые слова:** низкодозированный КОК, Линдинет-20, стандартный и пролонгированный циклический прием КОК, побочные эффекты.

Современная гормональная контрацепция уже давно вышла за рамки своего первоначального предназначения. Ведь организм женщины ежемесячно настраивается и перестраивается на развитие беременности. Безусловно, чем больше таких перестроек, тем выше вероятность возникновения тех или иных «поломок» в репродуктивной системе [8, 9].

Согласно определению ВОЗ, репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов, включая воспроизводство и гармонию в психосоциальных отношениях в семье [2, 3].

Терапевтические и профилактические эффекты при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) могут влиять как на течение гинекологической, так и общесоматической патологии [1–6, 8, 13]. Контрацепция при приеме КОК защищает репродуктивную систему женщины, обеспечивая ей комфортную сексуальную жизнь, профилактику гинекологических заболеваний и последствий прерывания нежелательной беременности. Для каждой конкретной женщины любой из существующих методов контрацепции имеет свои преимущества и недостатки.

КОК – самый популярный метод контрацепции. По данным ВОЗ, во всем мире гормональные препараты принимают более 150 млн женщин. Так, в Германии эти препараты используют более 30% женщин в возрасте от 15 до 45 лет, в Голландии – более 40% женщин этой возрастной группы, в Бельгии и Франции – 50% [2–4].

Согласно характеристике, КОК – это простой в использовании, эффективный, безопасный и обратимый противозачаточный метод, что позволяет использовать его от менархе до менопаузы. Также достаточно хорошо изучено влияние КОК на различные системы организма женщины (метаболизм в целом, на систему гемостаза, состояние сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, опорно-двигательный аппарат), что обеспечивает минимальную возможность реализации неблагоприятных эффектов [3, 5, 8].

Научные исследования в области оральной контрацепции направлены в основном на:

- снижение дозы эстрогенного и гестагенного компонентов при сохранении максимального контрацептивного эффекта;
- создание селективных гестагенов нового поколения;
- разработку новых схем применения контрацептивов.

Благодаря многолетним исследованиям применения

КОК появилась возможность изменить стандартную, циклическую схему приема этих препаратов (21 день приема КОК с последующим 7-дневным перерывом) на иную, которая значительно снижает развитие побочных эффектов. Еще одной причиной пересмотра обычной схемы приема КОК стало появление гормональных контрацептивов с низкими и сверхнизкими дозами эстрогенного компонента – концентрация этинилэстрадиола (ЭЭ) в некоторых КОК составляет 20–15 мкг.

Исходя из накопленного положительного клинического опыта, микродозированные КОК являются препаратом выбора для следующих категорий женщин:

- для начинающих или возобновляющих прием КОК в любом возрасте (в том числе после аборта);
- при необходимости низкой дозы эстрогенного компонента – наличие факторов риска: курение, варикоз, ожирение, поздний репродуктивный возраст и подростковый период;
- при наличии побочных эффектов на КОК с более высокой дозой эстрогенного компонента.

Пристальное внимание фармацевтических компаний было направлено на разработку таких прогестинов, которые обладали бы высокой прогестагенной и антиовуляторной активностью в низких дозах и не вызывали других эффектов, кроме контрацептивного. Прогестагены III поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат) отличаются высокой селективностью. Индекс селективности – соотношение средства к прогестероновым и андрогеновым рецепторам – является индикатором баланса между прогестагенным и андрогенным эффектами. Прогестагены III поколения, обладая большим сродством к прогестероновым рецепторам и очень низким сродством к андрогеновым рецепторам по сравнению с левоноргестрелом и норэтистероном (II поколение прогестагенов), не вызывают андрогенных эффектов в дозах, достаточных для подавления овуляции. Гестаген является наиболее активным – он не метаболизируется при первичном прохождении через печень, обладает 100% биодоступностью и по своим эффектам наиболее близок к естественному прогестерону [3]. Иными словами, весь принимаемый гестоден поступает в системный кровоток, что позволяет избежать как недостатка, так и превышения оптимальной дозировки и, соответственно, устранить зависимость действующей концентрации гестагена от скорости обменных процессов. Скорость метаболизма определяется целым рядом факторов – особенностями питания, временем суток, психоэмоциональным состоянием и др. [1, 12]. Всасывание гестодена происходит в верхних отделах тонкой кишки, поэтому максимальная концентрация в плазме крови наблюдается уже через 0,5–1,3 ч. Высокая биодоступность гестодена и предсказуемая его концентрация в крови могут обеспечить хороший контроль менструального цикла и предупредить риск прорывных кровянистых выделений.

К факторам, которые приводят к отказу от приема КОК или их неправильному использованию, относятся побочные эффекты, недостаточный контроль менструального цикла,

увеличение массы тела и страх, вызванный ложной информацией о гормональных препаратах.

Наиболее частые побочные эффекты при стандартном приеме микро- и низкодозированных КОК (21/7), как правило, возникают в период 7-дневного перерыва в приеме таблеток, за исключением прорывных и межменструальных мажущих кровянистых выделений, и проявляются:

- вздутием живота;
- альгодисменореей;
- головной болью, которая наиболее часто возникает именно в 7-дневный перерыв;
- масталгией.

Эти эффекты, как правило, проходят через 1–3 мес (период адаптации), однако в некоторых случаях они сохраняются, что связано с конституциональными особенностями женского организма.

Поэтому альтернативой предупреждения побочных эффектов при приеме низкодозированных КОК является применение пролонгированного режима гормональных таблеток с меньшим интервалом перерыва – 24 дня приема КОК и 4-дневный перерыв (24/4). Также режим приема 24+4 препарата будет оправдан, например, при альгодисменорее средней степени тяжести и тяжелой степени для более быстрого достижения клинического эффекта.

Такой прием дает дополнительные преимущества и позволяет значительно улучшить качество жизни и получить быстрый клинический эффект. У женщин с сахарным диабетом пролонгированный циклический режим уменьшает колебания уровня глюкозы в крови. У женщин с анемией и гиперполименореей также отмечено положительное профилактическое и терапевтическое влияние [1, 3, 5, 10].

Пролонгированный циклический прием также может упростить прием КОК, так как уменьшение количества дней перерыва уменьшает риск пропуска таблеток, что в конечном результате повышает контрацептивную эффективность метода.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре акушерства и гинекологии № 1 при Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика было проведено клиническое сравнительное исследование приема КОК в стандартном (21/7) и в пролонгированном циклическом (24/4) режиме, в котором приняли участие 86 женщин репродуктивного возраста.

Для данного исследования был выбран комбинированный оральный контрацептив Линдинет-20, который содержит 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 75 мкг гестодена.

**Целью исследования** было выяснение влияния двух режимов низкодозированного КОК Линдинет-20 на:

- характеристику менструального цикла – регулярность, длительность и интенсивность менструаций, появление межменструальных кровотечений;
- наиболее часто встречающиеся симптомы предменструального синдрома (ПМС) – альгодисменорею, масталгию, головную боль, вздутие живота, тошноту);
- показатели артериального давления, гемоглобина и средние показатели массы тела;
- состояние кожи.

В исследование вошли сексуально активные женщины до 40 лет, а для курящих – моложе 35 лет, средний возраст – (27,6±1,3) года. В исследование были включены женщины, состояние здоровья которых соответствовало критериям I класса здоровья по рекомендациям ВОЗ [4].

Перед включением в клиническое исследование пациентки прошли:

- гинекологическое обследование – исследование органов малого таза (УЗИ, ПАП-мазок, бактериоскопия мазка, кольпоскопия), исследование молочных желез;

- общесоматические исследования – измерение АД, определение ИМТ, оценка состояния кожи и исследование показателя гемоглобина.

Всех участниц исследования проинструктировали о правильном ведении дневника менструальных выделений. На протяжении наблюдения пациентки также делали отметки в специально разработанной анкете «Влияющие контрацепции на состояние вашего здоровья», включающей следующие пункты, которые оценивались символами (=), (v), (\*):

- 1) самооценка здоровья, эмоционального состояния;
- 2) физическая и умственная работоспособность;
- 3) нарушение менструального цикла;
- 4) состояние кожи;
- 5) сексуальность.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С избыточной массой тела (ИМТ 26,7±0,65) в исследовании включены 8 женщин (10,16%), их распределили по 4 в каждую группу. У остальных участниц ИМТ был ниже 25. Состояние кожи до приема препарата Линдинет-20: сухая кожа – у 5 женщин (5,8%), нормальная кожа – у 39 (45,35%), жирная кожа – у 25 (29,06%), неосложненная угревая сыпь – 17 (19,77%). Констатировано наличие общесоматической патологии: нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу (периодические подъемы АД до 135/90 мм рт.ст.) у 4 (4,65%) женщин, нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу (АД до 90/60 мм рт.ст.) – у 12 (13,95%), анемия I степени – у 6 (6,98%).

Данные акушерско-гинекологического анамнеза представлены в табл. 1.

На фоне приема Линдинет-20 и в пролонгированном циклическом (24/4) режиме 95% пациенток не отмечали межменструальных мажущихся кровянистых выделений после третьего курса приема препарата, что обусловило их положительное отношение к новому режиму приема и после окончания исследования.

При стандартном режиме (21/7) приема 81,4% пациенток (35 женщин из 43 включенных в эту группу) не отмечали межменструальных мажущихся кровянистых выделений после третьего курса приема препарата. После 6 мес приема КОК в этом режиме у 4 (9,3%) продолжали отмечаться краткосрочные (до 0,5 дня) мажущиеся кровянистые выделения в середине цикла (табл. 2).

Такие неблагоприятные клинические проявления при приеме низкодозированных КОК, как маточные кровотечения и формирование лютеиновых кист, объясняются высоким средством некоторых прогестероидов к рецепторам прогестерона. Это особенно актуально в отношении контингента женщин позднего репродуктивного периода, для которых характерна абсолютная или относительная гипогестагенемия. В связи с этим выраженный прогестагенный эффект КОК не обеспечивает удержания цикла и приводит к так называемым кровотечениям из «лысого» эндометрия [9].

Вздутие живота при пролонгированном циклическом (24/4) режиме отмечалось 0,7 дня против 4 дней при стандартном режиме ( $p<0,01$ ). Тошнота не отмечена в обеих группах приема КОК.

Альгодисменорея отмечалась 0,5 дня против 3,7 дня при стандартном режиме ( $p<0,01$ ). Средний ранговый индекс боли (оценка согласно опроснику Мак-Гилла) у женщин с альгодисменореей до приема КОК составил 44,6±5,6. Через 6 мес приема Линдинет-20 при пролонгированном циклическом приеме средний ранговый индекс боли составил 3,6±0,52 против 5,5±0,93 при стандартном режиме ( $p<0,01$ ).

Головная боль у 60% женщин, страдающих мигренью, возникает именно в перименструальные дни – за 2 дня до

## П Л А Н И Р О В А Н И Е   С Е М Ь И

Таблица 1  
Данные акушерско-гинекологического анамнеза  
(86 пациенток)

Показатель	Абс. число
Количество родов в анамнезе:	
0	30
1	42
2	14
3	2
Эрозия шейки матки	15
Эндцервицит	34
Миомы небольших размеров	5
Аденомиоз, диффузная форма	6
Перенесенные ранее инфекции половой сферы	24
Нарушения менструального цикла (олигоменорея, менометроррагия)	21
ПМС (суммарно по нескольким параметрам):	19
альгодисменорея	24
масталгия	30
головная боль	20
вздутие живота, тошнота	16
Продолжительность менструального цикла (от 25 до 36 дней)	35
Длительность кровотечения (свыше 5 дней)	32
Интенсивность кровотечений:	
легкая	6
умеренная	35
высокая	12
различная	33
Межменструальные ациклические кровотечения	4

предполагаемого срока менструации и/или в первые 2 дня менструации. То что мигрень у большинства пациенток впервые возникает в период полового созревания и становления менструальной функции, указывает на связь этого заболевания с изменением содержания половых гормонов. В серии работ, проведенных в 70-е годы XX в., было продемонстрировано, что именно снижение уровня эстрогенов в поздней лютеиновой фазе (при этом лабораторные значения показателей соответствуют норме) является начальным звеном в цепи других нейрогуморальных сдвигов, играющих роль непосредственно пускового момента приступа головной боли [10, 11]. Именно эти данные позволили предложить пролонгированный циклический режим приема низкодозированного КОК Линдинет-20 пациенткам с мигренью. Головная боль и масталгия не отмечались у пациенток при пролонгированном циклическом приеме Линдинет-20.

Показатели артериального давления, гемоглобина и средние показатели массы тела не отличались между группами при стандартном и пролонгированном циклическом приеме Линдинет-20.

В ходе приема гестоденсодержащего микродозированного КОК Линдинет-20 результаты оценки состояния кожи в обеих группах свидетельствуют, что у 36% пациенток, кожа которых была жирной, приобрела характеристики нормальной. Клиническое выздоровление пациенток с утренней болезнью отмечено в 71% (табл. 3).

Прием Линдинет-20 в стандартном (21/7) режиме:

- самооценка здоровья, эмоционального состояния (^)
- физическая и умственная работоспособность (^)
- нарушение менструального цикла (=)
- состояние кожи (^)
- сексуальность (^)

Прием Линдинет-20 в пролонгированном циклическом (24/4) режиме:

- самооценка здоровья, эмоционального состояния (^)
- физическая и умственная работоспособность (^)
- нарушение менструального цикла (^)
- состояние кожи (^)
- сексуальность (^)

Суммируя вышесказанное, можно констатировать, что при пролонгированном циклическом режиме приема микро-

Таблица 2

### Побочные эффекты при приеме КОК

Побочные эффекты	Стандартный режим 21/7 (n=43) через 1 мес приема	Стандартный режим 21/7 (n=43) через 6 мес	Пролонг. цикл 24/4 (n=43) через 1 мес приема	Пролонг. цикл 24/4 (n=43) через 6 мес
Межменструальные мажущиеся кровянистые выделения	8 (18,6%)	4 (9,3%)	6 (13,95%)	2 (4,65%)
Длительность кровянистых выделений	1,5 дня	0,5 дня	0,5 дня	Несколько часов
Альгодисменорея	5,2 дня	3,7 дня	2,5 дня	0,5 дня
Средний ранговый индекс боли	44,6±5,6	5,5±0,93	44,6±5,6	3,6±0,52
Головная боль	8 (18,6%)	6 (13,95%)	3 (6,97%)	0
Масталгия	12 (27,9%)	4 (9,3%)	8 (18,6%)	0
Вздутие живота	4 (9,3%)	0	1 (2,32%)	0,7 дня
Тошнота	1 (2,32%)	0	1 (2,32%)	0

## ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Таблица 3  
Состояние кожи на фоне приема Линдинет-20  
(данные по двум группам, n=86)

Признак	Накануне приема	Через 6 мес приема
Сухая кожа	5 (5,8%)	5 (5,8%)
Нормальная кожа	39 (45,35%)	55 (63,95%)
Жирная кожа	25 (29,06%)	9 (10,46%)
Неосложненная угревая сыпь	17 (19,77%)	5 (5,8%)

дозированного КОК Линдинет-20 (режим – 24 дня приема/4 дня перерыв) выявлен ряд преимуществ и уменьшение частоты побочных эффектов: минимизация межменструальных мажущихся кровянистых выделений, практически полное исчезновение ПМС, более высокая оценка качества жизни, более быстрое наступление клинического эффекта при определенных патологических состояниях. Однако следует отметить, что режим приема 21+7 также подходит большинству женщин и хорошо переносится. Поэтому на данный момент выбор режима приема препарата Линдинет-20 – 24+4 или 21+7 – зависит от индивидуальных особенностей организма, пресметственности при приеме КОК, степени тяжести некоторых гинекологических заболеваний, когда КОК применяют не только с контрацептивной, но и с лечебной целью для быстрого достижения клинического эффекта.

### ВЫВОДЫ

Пролонгированный циклический прием микродозированного КОК Линдинет-20 (режим – 24 дня приема/4 дня перерыв) выявил ряд преимуществ и уменьшил частоту побочных эффектов и может быть рекомендован в практику при отсутствии медицинских противопоказаний и желании пациентки перейти на данный режим приема КОК.

### Спосіб пролонгованого циклічного приймання комбінованих оральних контрацептивів А.М. Юзько, Г.Ф. Рощина

Запропонований пролонгований циклічний прийом низькодозованого КОК Линдинет-20 (режим – 24 дні прийому/4 дні перерва)

виявив низку переваг та зменшив частоту побічних ефектів порівняно зі стандартним прийомом КОК у режимі 21/7.  
**Ключові слова:** низькодозований КОК, Линдинет-20, стандартний та пролонгований циклічний прийом КОК, побічні ефекти.

### Way of the prolonged cyclic reception of the combined oral contraceptives A.M. Yuzko, G.F. Roschina

The offered prolonged cyclic reception lowdoses COC Lindinet-20 (24 days of reception / 4 of day of a break) has shown a number advantages and the COC in a mode 21/7 has reduced frequency of by-effects in comparison with standard reception.

**Key words:** lowdoses COC, Lindinet-20, standard and prolonged cyclic reception, by-effects

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П. Контрацептивные средства: прогресс продолжается // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 160–166.
2. Гормональная контрацепция/ Под ред. В.Н. Прилепской. – М., 1998.
3. Довідник з питань репродуктивного здоров'я / Н.Г. Гойда (ред.). – К.: Вид-во Раєвського – 2004.
4. Основы контрацепции. Руководство для медицинского персонала, По демографической информации Университета им. Дж. Холкинса. – К., 2002.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н. Гинекологическая эндокринология. – М., 2004.
6. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
7. Татарчук Т.Ф., Шевчук Т.В., Бодрягова О.И. Неконтрацептивные эффекты гестагенов – критерий индивидуального подхода к назначению гормональной контрацепции // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – 177–181.
8. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Эволюция оральных контрацептивов от эновида до наших дней // Фарм. вестник. – 2005. – № 1. – С. 28–31.
9. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Основы репродуктивной гинекологии. – М.: Медпрактика, 2003.
10. Freeman E.W., Kroll R., Rapkin A. et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder // J Women's Health Gen'd Vased Med. – 2001. – N 10. – P. 561–569.
11. MacGregor E.A. Cephalgia // J. Clin. Epidemiol. – 1996. – N 16. – P. 11–21.
12. Newton J.R. Classification and comparison at peroral contraceptives new generation progestins // Human Reproduction Update. – 1995. – Vol. 3. – P. 231–263.
13. Rosenberg M.G., Waugh. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons // Am J Obstet Gyn. – 1998. – V. 179. – P. 577–582.

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### НЕДОНОШЕННЫЕ МЛАДЕНЦЫ ЧАЩЕ ОСТАЮТСЯ БЕЗДЕТНЫМИ

Дети, родившиеся преждевременно, чаще остаются бездетными. К такому выводу пришли американские ученые, проследившие судьбу 1,2 миллиона человек, родившихся в Норвегии в период с 1967 по 1988 годы.

По данным исследователей из Медицинского центра при Университете Дьюка, около 60 тысяч детей, рожденных в этот период, появились на свет преждевременно – на сроке до 37 недель беременности. Впоследствии мальчики, по-

явившиеся на свет на 28-32 неделе беременности, становились отцами на 30% реже, чем родившиеся в срок. Девочки же оставались бездетными на 19% чаще, чем родившиеся вовремя.

При рождении на более раннем сроке беременности риск бездетности увеличивался. Мальчики, появившиеся на свет на 22-27 неделе беременности, обзаводились собственным потомством на 76% реже, чем родившиеся в 37-40 недель. Девочки, родившиеся на этом сро-

ке, оставались бездетными на 67% чаще, чем родившиеся вовремя, сообщила руководитель исследования Гита Свами (Geeta Swamy).

Ученые подтвердили, что смертность недоношенных детей на первом году жизни выше, чем у доношенных. Та же тенденция сохраняется и у детей в возрасте от одного до пяти лет, особенно среди мальчиков, показатели результатов исследования.

<http://medlog.org.ua>