

ФИКСИРОВАННЫЙ ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ РЕЖИМ ПРИЕМА КОК

В РЕШЕНИИ КЛАССИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ КОНТРАЦЕПЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – самый популярный обратимый метод для предотвращения нежелательной беременности, используемый во всем мире. Популярность КОК остается неизменной с момента их появления [1]. Так, в США КОК используют каждые 4 из 5 женщин, применяющих комбинированные гормональные контрацептивы [2]. В России сейчас доступно все разнообразие: как различных лекарственных форм гормональных контрацептивов (таблетки, вагинальные кольца, пластыри, имплантаты, внутриматочные гормональные релизинг-системы), так и составов (применение этинилэстрадиола и эстрогенов, аналогичных натуральным, применение прогестагенов всех классов), а также режимов приема (однократные и экстренные, ежедневные, еженедельные, ежемесячные, в течение нескольких лет), которые позволяют врачу совместно с женщиной провести информированный выбор наиболее оптимального метода контрацепции. Однако в России все еще сохраняется крайне нетипичная для других стран ситуация. С одной стороны, полная доступность гормональных контрацептивов, с другой стороны, уровень их использования и назначения все еще остается на достаточно низком уровне.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, пролонгированный режим контрацепции, менструальный цикл, левоноргестрел, этинилэстрадиол.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof., E.A. MINAEVA

Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

FIXED PROLONGED REGIME OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES (COC) INTAKE IN SOLUTION OF CLASSIC CONTRACEPTION ISSUES (LITERATURE REVIEW)

Combined oral contraceptives (COC) – the most popular reversible method to prevent unwanted pregnancy used in the whole world. The popularity of COC remains unchanged since the moment of their appearance [1]. Thus, in the US COC are used by each 4 out of 5 women using combined hormonal contraceptives [2]. In Russia the whole diversity is available now: of various dosage forms of hormonal contraceptives (tablets, vaginal rings, patches, implants, intrauterine hormonal releasing systems), and of formulations (use of ethinyl estradiol and estrogens analogous to natural ones, use of progestogens of all types) and intake regimes as well (one-time and urgent, daily, monthly, for several years) that allows the doctor in cooperation with the female patient to conduct the informed choice of the most optimal method of contraception. But in Russia the situation that is extremely untypical for other countries remains. On the one hand, complete availability of hormonal contraceptives, on the other hand, the degree of their use and indication remains on the sufficiently low level.

Keywords: combined oral contraceptives, prolonged contraception regime, menstrual cycle, Levonorgestrel, ethinyl estradiol

В настоящей статье изложены данные о пролонгированных режимах приема таблетированной гормональной контрацепции и о новом оригинальном препарате МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА в фиксированном 91-дневном расширенном режиме его приема в аспекте расширения возможностей для врачей и женщин с целью решения классических вопросов контрацепции (повышение эффективности и безопасности и переносимости).

Появление более 50 лет назад комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с классическим циклическим 28-дневным режимом было обусловлено осознанным выбором исследователей и не имело под собой достаточных медицинских оснований. Режим, который предполагает прием 21 активной таблетки и последующий 7-дневный безгормональный интервал (БГИ), был создан с одной единственной целью: имитировать естественный менструальный цикл (МЦ) [3–6]. Во время безгормонально-го промежутка, происходит менструально-подобное крово-

течение отмены, что благоприятно воспринимается женщинами и обеспечивает психологический комфорт [3].

Преимущества КОК распространяются далеко за пределы предупреждения незапланированной беременности. Доказаны многочисленные профилактические и лечебные эффекты приема КОК, среди которых уменьшение риска развития рака эндометрия, рака яичников и колоректального рака, увеличение минеральной плотности костной ткани у пожилых женщин, индукция аменореи, когда это необходимо в связи с образом жизни, регуляция МЦ, лечение предменструального синдрома, лечение дисменореи и тазовой боли, связанной с эндометриозом, лечение кровотечений, связанных с лейомиомой, меноррагии, профилактика менструальной мигрени, лечение акне и гирсутизма [7].

Несмотря на то что за последние 3 десятилетия был существенно изменен состав, дозировка и режим приема, целью которых было увеличить эффективность, улучшить безопасность, контроль МЦ и переносимость, абсолютное

большинство КОК все еще применяется именно в циклическом режиме. Но при всех бесспорно доказанных преимуществах циклического режима приема КОК остается вопрос: если целью препаратов для контрацепции является предотвращение нежелательной беременности путем создания физиологического покоя репродуктивной системы, действительно ли циклический традиционный режим приема КОК все еще актуален?

Необоснованные страхи, связанные с рациональным уменьшением количества менструально-подобных реакций, встречаются не только среди женщин, но и среди самих врачей. Эти страхи необходимо осознавать и нивелировать через понимание причин создания пролонгированной контрацепции.

Основная идея создания пролонгированных режимов контрацепции заключается:

- 1) в обеспечении адекватной пролонгированной обратной супрессии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы;
- 2) уменьшении количества излишних и в целом стрессовых для организма реакций «отмены», во время которых происходит рост уровня эндогенных гормонов и фолликулов;
- 3) увеличении общей эффективности контрацептивной защиты (при типичном использовании), в том числе за счет непрерывного простого режима приема и отсутствия безгормональных промежутков¹;
- 4) снижении риска пропуска таблеток за счет выработки привычки к ежедневному непрерывному приему (максимальное количество пропусков приходится на период начала новой упаковки препарата);
- 5) увеличении комфорта, связанного с уменьшением числа менструальноподобных кровотечений отмены.

В настоящее время в мире уже активно применяются КОК с достаточно инновационными (по традиционным меркам) режимами приема (табл. 1).

Терминология и определения для различных режимов приема в различных публикациях отличаются. Один из вариантов классификации был представлен в статье Benson L.S. с соавт. [8].

■ «Расширенные режимы» включают в себя любые режимы, при условии применения активных таблеток более 28 дней с запланированным БГИ или при условии применения таблеток со сниженной дозой гормонов для обеспечения запланированного (фиксированного по времени) кровотечения отмены (но реже чем 1 раз в 28 дней).

■ «Гибкие расширенные режимы» – то же, что и «расширенные режимы», но БГИ инициируется самим пользователем по требованию.

■ «Индивидуальный расширенный режим» подразумевает перерыв, который делают в случае наступления прорывных кровотечений, или споттинга.

■ «Пролонгированный режим» был создан для непрерывного приема активных таблеток.

Таблица 1. Различные режимы приема КОК: терминология (адаптировано по Benson L.S. с соавт., 2015)

Режим	Описание	Продолжительность
Традиционный циклический режим	21 активная таблетка + 7 дней БГИ/плацебо	28 дней
Традиционный циклический режим с укороченным БГИ	24 активные таблетки + 4 дня БГИ/плацебо	28 дней
Расширенный режим	> 28 таб. + БГИ или укороченный БГИ	>28 дней
Гибкий расширенный режим	> 24 таб., но < 120 4 дня БГИ/плацебо	24–124
Индивидуальный расширенный режим	> 28 таб. Интервал зависит от наступления незапланированного кровотечения	> 28 дней
Пролонгированный режим	Непрерывный прием без БГИ	∞

БГИ – безгормональный интервал.

Исследования расширенных и пролонгированных режимов начались еще в 1970-х гг. Первым препаратом, одобренным к применению в фиксированном пролонгированном режиме еще в 2003 г., был Seasonale («Тева») – 84 таблетки в непрерывном режиме с сокращением количества менструальноподобных реакций отмены до 4 раз в год.

Далее, в 2003 г. был выпущен препарат Seasonique, у которого БГИ был заменен на прием таблеток с ультранизкой дозой этинилэстрадиола (ЭЭ) (10 мкг). Это было сделано для того, чтобы достичь большего подавления функции яичников во время перерыва между активными таблетками и, соответственно, лучшего подавления овуляции и увеличения эффективности.

Это изменение (замена БГИ на 10 мкг ЭЭ) имело критически важное значение, потому что эффективность при «идеальном» и «типичном» применении сильно различается. Так, при «типичном» применении незапланированная беременность наступает у 9 женщин из 100 на протяжении 1 года в отличие от «идеального» показателя частоты наступления незапланированной беременности при приеме КОК – 0,3 [9]. Кроме того, наибольшее количество случаев пропуска активных таблеток приходится именно на период БГИ. Новые режимы приема КОК призваны уменьшить количество «перерывов» между активными таблетками, увеличить эффективность метода и удовлетворенность пользовательниц КОК [8].

Ценность замены БГИ на таблетки с очень низкой дозой ЭЭ была продемонстрирована в исследовании Reare K.Z. с соавт. [10]. В этом проспективном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании у женщин, которые принимали КОК (150 мкг левоноргестрел (ЛНГ) + 30 мкг ЭЭ) в режиме «21 + 7», оценивали сывороточные уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эндогенного эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ингибина В до, во время и после приема таблеток плацебо или таблеток, содержащих 10 мкг ЭЭ, во время 7 последних дней цикла приема.

¹ Отсутствие безгормональных промежутков (или плацебо) с заменой их на 10 мкг этинилэстрадиола в последние 7 дней длительного приема препарата приводит к усилению подавления фолликулярного аппарата яичников и снижению риска пропуска овуляции.

Таблица 2. Препараты, которые были одобрены для применения в расширенном или пролонгированном режиме

Название (производитель)	Год выхода	Состав	Описание
Seasonale («Тева»)	2003	84 таб. 150 мкг ЛНГ + 30 мкг ЭЭ 7 таб. плацебо	БГИ 4 раза в год Менструальноподобное кровотечение 4 раза в год
Seasonique («Тева»)	2003	84 таб. 150 мкг ЛНГ + 30 мкг ЭЭ 7 таб. 10 мкг ЭЭ	Модифицированный интервал (7 × 10 мкг ЭЭ) Менструальноподобное кровотечение 4 раза в год
LoSeasonique* («Тева»)	2008	84 таб. 100 мкг ЛНГ + 20 мкг ЭЭ 7 таб. 10 мкг ЭЭ	Модифицированный интервал (7 × 10 мкг ЭЭ) Менструальноподобное кровотечение 4 раза в год
Lybrel** (Wyeth)	2007	365 таб. 90 мкг ЛНГ + 20 мкг ЭЭ	Непрерывный режим приема
Quartette («Тева»)	2013	42 таб. 150 мкг ЛНГ + 20 мкг ЭЭ 21 таб. 150 мкг ЛНГ + 25 мкг ЭЭ 21 таб. 150 мкг ЛНГ + 30 мкг ЭЭ 7 таб. 10 мкг ЭЭ	Расширенный режим приема с увеличивающейся дозой гормонов

ЛНГ – левоноргестрел, ЭЭ – этинилэстрадиол.

* LoSeasonique в России зарегистрирован под торговым наименованием МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА («Тева»).

** Отозван с рынка производителем. В настоящее время не применяется.

Оказалось, что стабилизирующий период приема таблеток с 10 мкг ЭЭ вместо обычного БГИ лучше подавляет уровни эстрадиола, ФСГ и ингибина В. Статистически значимой разницы между уровнями ЛГ выявлено не было.

Таким образом, прием 10 мкг ЭЭ вместо плацебо приводил к усилению подавления фолликулярного аппарата яичников, меньшему росту фолликулов, снижению риска пропуска овуляции и, соответственно, риска незапланированной беременности [10].

В другом исследовании добавление 10 мкг ЭЭ вместо плацебо при приеме КОК в расширенном 91-дневном режиме дополнительно обеспечивало улучшение контроля МЦ (в исследовании снижалась частота незапланированных прорывных кровотечений и споттинга, уменьшалась общая кровопотеря) [11].

Далее, в 2007 г. был создан препарат для непрерывного приема на протяжении года Lybrel, в состав которого входило 20 мкг ЭЭ и 90 мкг ЛНГ (в настоящее время не применяется).

Препарат LoSeasonique («Тева», зарегистрирован в России под торговым наименованием МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА) появился в 2008 г. после двух других своих близких предшественников – Seasonale и Seasonique. Отличительными чертами стали сниженная курсовая доза гормонов и отсутствие БГИ. Вместо перерыва или плацебо в состав препарата входят 7 таблеток с очень низкой дозой ЭЭ – 10 мкг.

В 2013 г. был выпущен первый препарат с одобренным расширенным режимом приема с увеличивающейся дозой гормонов Quartette («Тева»). Целью его создания было улучшить профиль менструальных кровотечений на фоне приема КОК в пролонгированном режиме при снижении общей экспозиции ЭЭ [8]. Однако в настоящее время остается не до конца изученным вопрос, насколько такой режим дозирования будет превосходить показатели контроля МЦ при приеме МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА [12].

Расширенные и пролонгированные режимы предлагают значимый уровень эффективности и безопасности при большей удовлетворенности женщин. Расширенные и пролонгированные режимы более эффективно подавляют овуляцию (чем традиционные циклические режимы КОК), снижают риски пропуска активных таблеток и в целом способствуют более высокой эффективности контрацепции. Кроме того, женщины зачастую приветствуют уменьшение количества запланированных менструальноподобных кровотечений отмены, равно как и уменьшение неприятных симптомов, связанных с БГИ. При выборе метода контрацепции среди КОК врач может проконсультировать женщину относительно преимуществ, которые обеспечивают пролонгированные режимы контрацепции в сравнении с традиционными циклическими режимами приема КОК (табл. 2).

Препарат МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА² был зарегистрирован в России в 2016 г. Он стал первым препаратом на российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг ЭЭ и 100 мкг ЛНГ и 7 таблеток с 10 мкг ЭЭ и имеет зарегистрированный в инструкции по медицинскому применению непрерывный режим приема в течение 91 дня [13, 14].

Его эффективность и безопасность оценивалась в крупном исследовании Kroll R. с соавт. (2010). Всего в исследование было включено 2 235 женщин в возрасте от 18 до 40 лет с риском незапланированной беременности и потребностью в контрацепции. Общая продолжительность составила 4 последовательных 91-дневных цикла.

Данные эффективности, полученные в исследовании, позволяют говорить о прогрессе в решении одного из классических вопросов контрацепции. Индекс Перля при ситуации «типичного применения» составил 2,74 (95% ДИ³, 1,92–3,78). В его подсчет были включены женщины, которые забывали принимать препарат вплоть до 14 дней после приема последней активной таблетки (время, достаточное для пропуска овуляции), а циклы, в которых дополнительно использовался барьерный метод контрацепции, напротив, были исключены из подсчета индекса Перля. Стоит отметить, что в исследовании Trussell J. с соавт. (2011) разница между индексами Перля при «идеальном» и «типичном» применении для оральных контрацептивов составила 0,3 и 9 соответственно [9].

Частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима с таковой при приеме других низкодозированных КОК (общая частота НЯ около 11,6%). Исследователи зарегистрировали незначительные изменения лабораторных показателей у нескольких участниц (увеличение

² Препарат МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА зарегистрирован в США под торговым наименованием LoSeasonique.

³ ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Среднее число дней внеплановых, плановых и общее количество дней кровотечения на цикл (все пациенты группы исследования)

Цикл	Всего на протяжении 91-дневного цикла				Незапланированные выделения (1–84-й дни)				Запланированные выделения (85–91-й дни)
	Кровотечение		Кровомазание		Кровотечение		Кровомазание		Кровотечение и/или кровомазание
	91-дневный цикл	28-дневный период	91-дневный цикл	28-дневный период	91-дневный цикл	28-дневный период	91-дневный цикл	28-дневный период	
1	7	2,2	11	3,4	5	1,3	10	2,5	3
2	4	1,2	7	2,2	1	0,3	5	1,3	3
3	3	0,9	5	1,5	0	0	4	1,0	2
4	4	1,2	4	1,2	0	0	3	0,8	3

уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов), но все они были расценены как не имеющие клинического значения. В целом на протяжении 1 года тенденции к увеличению или снижению массы тела от исходного уровня также зарегистрировано не было. На протяжении всего исследования не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза.

Для ЛНГ зафиксированы наименьшие риски развития тромбоэмболических осложнений [15]. Практически все КОК с зарегистрированным фиксированным пролонгированным режимом содержат ЛНГ. ЛНГ – прогестаген – производный 19-нортестостерона второго поколения [16], который был и остается золотым стандартом во всех исследованиях для КОК. С КОК, содержащими ЛНГ, сравнивают все новые контрацептивы в клинических испытаниях согласно международным рекомендациям и требованиям регуляторных органов [17].

МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА продемонстрировал хорошую способность контролировать МЦ. Так, незапланированные кровотечения уменьшались с 5 дней во время первого наблюдательного периода до 1 дня во время 2-го цикла наблюдения. Во время 3-го и 4-го циклов незапланированных кровотечений не было. Количество дней с кровомазанием

уменьшилось с 10 в 1-м цикле до 3 дней к 4-му циклу наблюдения (табл. 3). Запланированное кровотечение во время последнего 7-дневного интервала приема таблеток в 10 мкг ЭЭ было постоянным (по наличию и длительности) во всех циклах наблюдения и составило от 2 до 3 дней. Случаев гиперплазии или атипичии эндометрия в исследовании не было.

Исследование продемонстрировало, что МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА в пролонгированном 91-дневном режиме обеспечивал надежную защиту от незапланированной беременности и профиль безопасности, сопоставимый с таковым при приеме других КОК. Кроме того, были показаны приемлемые параметры контроля МЦ. Таким образом, назначение препарата может быть рациональным решением для многих женщин, нуждающихся в контрацепции, и может помочь врачам по-новому подойти к решению классических вопросов контрацепции, а именно повышению эффективности, безопасности и приемлемости метода за счет усиления подавления фолликулярного аппарата яичников и снижения риска пропуска овуляции, простого пролонгированного режима приема, хорошей переносимости и увеличения комфорта ввиду снижения количества менструальноподобных кровотечений отмены до 4 раз в год.

ЛИТЕРАТУРА

- Jones J, Mosher W, Daniels K. Current contraceptive use in the United States, 2006–2010, and changes in patterns of use since 1995. *Natl Health Stat Rep*, 2012, (60): 1–25.
- Daniels K, Mosher WD. Contraceptive methods women have ever used: United States, 1982–2010. *Natl Health Stat Rep*, 2013, (62): 1–15.
- Thomas SL, Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? *Lancet*, 2000 Mar 11, 355(9207): 922–4.
- Pincus G, Rock J, Garcia CR, et al. Fertility control with oral medication. *Am J Obstet Gynecol*, 1958, 75: 1333–1346.
- Loudon NB, Foxwell M, Potts DM, et al. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. *Br Med J*, 1977, 2: 487–490.
- Kroll R, Reape KZ, Margolis M. The efficacy and safety of a low-dose, 91-day, extended-regimen oral contraceptive with continuous ethinyl estradiol. *Contraception*, 2010, 81(1): 41–48.
- Armstrong C. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Obstet Gynecol*, 2014, 115: 06–18.
- Benson LS, Micks EA. Why Stop Now? Extended and Continuous Regimens of Combined Hormonal Contraceptive Methods. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015 Dec, 42(4): 669–81.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 2011 May, 83(5): 397–404. doi: 10.1016/j.contraception.2011.01.021. Epub 2011 Mar 12.
- Reape KZ, DiLiberti CE, Hendy CH, Volpe EJ. Effects on serum hormone levels of low-dose estrogen in place of placebo during the hormone-free interval of an oral contraceptive. *Contraception*, 2008 Jan, 77(1): 34–9.
- Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception*, 2009 May, 79(5): 350–5. doi: 10.1016/j.contraception.2008.11.011. Epub 2009 Jan 17.
- 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 mug/levonorgestrel 100 mug 1 ethinyl estradiol 10 mug. *Int J Womens Health*, 2010, 2: 235–9.
- По данным <http://grls.rosminzdrav.ru/> от 20.05.2017.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ*, 2012, 344: e2990.
- Wiegratz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2006 Sep, 11(3): 153–61.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. In EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1, 2005.