

КАК УМЕНЬШИТЬ КОЛИЧЕСТВО ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ КОК И ПОВЫСИТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НИМ:

ПРОСТЫЕ СОВЕТЫ ПРАКТИЧЕСКИМ ВРАЧАМ

Частота и выраженность побочных эффектов комбинированных оральных контрацептивов (КОК) являются наиболее частой причиной отказов от их использования (64,4%). Повышения приверженности к ним можно добиться качественным консультированием по выбору контрацепции и применением КОК со сниженной дозой эстрогенного компонента с формулой натуральных гормонов, содержащих современные селективные прогестины (диеногест, дроспиренон) с продленным режимом приема, которые обладают минимальным количеством побочных эффектов. Прием витаминно-минерального комплекса, сбалансированного с учетом преимущественных нарушений микронутриентного баланса у женщин, использующих КОК, способствуют приверженности выбранному методу оральной контрацепции.

Ключевые слова:

комбинированные оральные контрацептивы
побочные эффекты
приверженность

Безопасность жизнедеятельности является одним из существенных мотивов для самоохранительного поведения личности, а применительно к репродуктивному здоровью целью его является профилактика инфекций, передающихся половым путем, и нежелательной беременности.

У большинства потребителей гормональных контрацептивов (ГК) безопасность ассоциируется с частотой и выраженностью побочных эффектов, которые являются наиболее частой причиной отказов от них [1], причем чаще всего это случается среди потребителей комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Данное исследование показало, что 64,6% женщин прекратили прием КОК из-за побочных эффектов, 42% сделали это без предварительной консультации с врачом. Из тех, кто отказался от приема: 18% женщин отказались от контрацепции, 60% – выбрали менее эффективный метод (барьерный, спермициды или прерванный половой акт), 32% – выбрали другой КОК, из них 17% прекратили прием к 6-му мес. исследования. Особенно высока частота отказов от КОК среди девочек-подростков – средняя продолжительность приема составляет 6–7 мес. [2], а на протяжении 7–12 мес. КОК продолжают применять всего 11,6% [3].

Побочные эффекты КОК зависят от их состава и могут проявляться разнообразными симптомами, известными каждому врачу. Можно ли повлиять на их частоту и выраженность?

Качество консультирования, как утверждают эксперты, играет в этом существенную роль. Оно является определяющим фактором в выборе женщиной метода контрацепции, влияет на окончательное решение пациентки и делает метод приемлемым [4–6]. Поэтому консультирование по вопросам контрацепции должно быть интегрировано с услугами по охране репродуктивного здоровья на всех этапах оказания акушерско-гинекологической помощи [7].

Краткая программа вмешательств, состоящая из 5 шагов, рекомендуемая в клинической практике [4, 5], включает следующие этапы:

- **спросить** – этап, на котором врач помогает женщине осознать свои потребности в контрацепции;
- **дать информацию** о существующих методах контрацепции;
- **выбор метода** – оценить желание пользоваться контрацепцией и узнать, каким методом пациентка желала бы воспользоваться, оценить приемлемость выбранного метода с помощью критериев Всемирной организации здравоохранения (исключить противопоказания);
- **помочь в использовании** выбранного метода (научить пользоваться);
- **дальнейшая помощь** – определить необходимость и назначить дату повторного визита при необходимости.

Пациентки, получившие информацию о различных режимах применения ГК, выбирают подходящее контрацептивное средство уже во время первого визита к врачу и становятся уверенными пользователями надежной и высокоэффективной контрацепции.

В исследованиях было показано, что метод контрацепции, который женщина выбирает сама и который отвечает ее потребностям и ожиданиям, используется

ею в течение более длительного периода времени, чем тот, который назначил врач. Особо подчеркивается, что не следует предлагать женщине метод контрацепции, который не подходит ее индивидуальным потребностям, не может использоваться ею правильно и последовательно, т. к. в этом случае эффективность его будет снижена, а риск неудачи – повышен. Предпочтения врача не должны оказывать влияние на выбор женщины [2, 4].

После того как метод выбран, пациентку необходимо проинформировать о возможных побочных эффектах применительно к конкретному методу, о том, что частота их невысока и что они не оказывают влияния на репродуктивное здоровье. Это помогает достичь большей удовлетворенности методом и избежать отказа от него [8]. Кроме того, следует проинформировать женщину о возможности повторной консультации. Было показано, что у женщин, получавших повторяющуюся структурированную информацию, частота прекращения использования метода через 12 мес. оказалась ниже (отношение шансов (ОШ) = 0,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,44), чем у женщин при стандартном консультировании [9].

Желание ученых и клиницистов создать наиболее безопасный и хорошо переносимый КОК, сохранив при этом его контрацептивную надежность и адекватный контроль цикла, было реализовано различными путями. В разное время в клиническую практику были введены КОК со сниженной дозой эстрогенного компонента (30 мкг, а затем и 20 мкг), содержащие современные, более селективные прогестины (диеногест (ДНГ), дроспиренон (ДРСП)), препараты с продленным режимом приема (24/4), препараты с формулой натуральных гормонов.

Новые КОК на основе натуральных гормонов доступны в двух составах: первый – в монофазном режиме (24/4) с микронизированным эстрадиолом (Е2) и номегестрола ацетатом (НМГА), второй – в динамическом режиме с эстрадиолом валератом (Е2В) и ДНГ и сокращенным безгормональным интервалом (26/2), обеспеченным низкой дозой Е2 [10, 11].

Не следует предлагать женщине метод контрацепции, который не подходит ее индивидуальным потребностям, не может использоваться ею правильно и последовательно, т. к. в этом случае эффективность его будет снижена, а риск неудачи – повышен

Ярко выраженное влияние ДНГ на эндометрий сделал его подходящим прогестином для использования в контрацептивных таблетках, содержащих Е2В. Комбинация ДНГ с Е2В в препарате Клайра® в режиме четырехфазного дозирования с уменьшением («step down») эстрогенного компонента и одновременным увеличением («step up») прогестинного компонента способна придать стабильность циклу. Биологический эффект Е2В в дозе 2 мг/сут соответствует приблизительно 20 мкг

этинилэстрадиола (ЭЭ) в отношении эффектов на уровне гипоталамо-гипофизарной оси и эффектов на уровне периферических тканей-мишеней [12].

Схема предусматривает постепенное уменьшение эстрогенного компонента в сочетании с повышением дозы прогестина с последующим коротким интервалом без гормонов (2 дня). Основная причина такого режима заключается в начальном преобладании эстрогенов, предназначенном для подготовки эндометрия к прогестиновой активности в первой половине цикла. Затем возрастающие дозы ДНГ обеспечивают стабильность эндометриальной стромы, особенно в промежуточной и финальной фазах цикла.

Фармакокинетические данные были проанализированы у 15 женщин. Стабильные концентрации Е2 были сохранены на протяжении всего исследования. Минимальные средние сыровоточные уровни Е2 составляли 33,6–64,7 пг/мл в течение приема Е2В. Соотношение эстрон/Е2 в сыворотке составляло примерно 5:1. Минимальные средние сыровоточные уровни ДНГ были 6,8–15,1 нг/мл. Минимальные концентрации ДНГ увеличивались незначительно на каждом этапе схемы. На 24-й день приема средние показатели максимальной концентрации (C_{max}), промежуточной концентрации (C_{pr}) и периода полувыведения ($T_{1/2}$) ДНГ составили: 82,9 нг/мл, 33,7 нг/мл и 12,2 ч соответственно; периода максимального накопления (T_{max}) – 1,5 ч. Содержание в сыворотке полового гормон-связывающего глобулина увеличилось на 40% (в пределах нормального диапазона). Концентрации кортизол-связывающего глобулина остались почти без изменений [13].

Зоэли® и Клайра® обладают высокой эффективностью. Так, указанный в литературе индекс Перля для Е2/НМГА составил 0,38 у женщин в возрасте младше 35 лет и 0,31 в смешанной группе (18–50 лет) среди 1 057 женщин, принявших участие в исследовании [14]. Что касается клинической эффективности Е2В/ ДНГ, обширное многоцентровое исследование оценило в совокупности 1 377 женщин в возрасте от 18 до 50 лет более чем в 20 циклах. У всех исследованных пациенток зафиксировано 6 беременностей, которые объясняются неудачей метода (индекс Перля 0,34). В подгруппе женщин в возрасте от 18 до 35 лет индекс Перля составил 0,40 [15]. Последующие исследования в этом направлении подтвердили высокую контрацептивную эффективность данного состава с эффектами, подобными комбинации ЭЭ/левоноргестрел (ЛНГ) (20/100 мкг) [16].

Сообщается, что препараты, содержащие натуральные эстрогены, хорошо переносятся. Однако частота отказов от приема Е2/НМГА была выше, чем при приеме Е2В/ДНГ, и составила 17,3 против 10,2% соответственно (по сравнению с ЭЭ/ДРСП – 10,4%) [14, 16, 17].

Частота наиболее значимых побочных эффектов, повлиявших на решение женщин прекратить использование Е2/НМГА (по сравнению с ЭЭ/ДРСП), по данным двух исследований, была следующей: нерегулярные кровотечения 9,1–11,7% (0,4–0,5%), увеличение веса 7,9–9,5% (5,2–6,2%), головная боль 6,6% (6,2%), метроррагия 5,8%

(2,7%). Совокупная частота побочных явлений составила 29,4–33,6% (17,6–15,5%) [16, 17]. Нежелательные явления, связанные с Е2В/ДНГ (с учетом как минимум всех возможных связанных с проводимой терапией нежелательных явлений), наблюдались реже – у 19,8% женщин. Среди них отмечены изменения цикла (1,7%), угревая сыпь (1,0%), прибавка веса (0,9%) [18]. В другом исследовании [16] сообщается о частоте внеплановых кровотечений, которая была аналогична в группах для ДНГ и ЛНГ (14 и 12% соответственно), что было характерно для первого месяца лечения. В обеих группах большая часть (75%) таких случаев была определена как кровомазание или слабое кровотечение, а количество дней кровомазания или слабых кровотечений оказалось меньше в группе Е2В/ДНГ как в первые 3 месяца, так и в последующие месяцы.

По данным большого рандомизированного исследования отмечено, что при приеме с целью контрацепции препарата Е2/НМГА ($n = 1\,591$) в течение 13 циклов кровотечения отмены были более короткими, чем при использовании таблеток ЭЭ/ДРСП (30 мкг/3 мг) ($n = 535$) (3–4 дня против 4–5 дней соответственно). Коэффициент возникновения промежуточных кровотечений был сходным (около 15%), но при использовании Е2/НМГА у большего числа женщин не возникали кровотечения отмены (около 10% против 0,5% соответственно), что отражает более выраженный гестагенный эффект НМГА [19]. По этой причине перед назначением оральных контрацептивов с Е2/НМГА женщин следует информировать о вероятности «немых менструаций».

Для поддержки нормальных концентраций витаминов у пользовательниц КОК, особенно при длительном приеме, необходим прием витаминно-минерального комплекса, сбалансированного с учетом преимущественных нарушений микронутриентного баланса у данной категории женщин

Рандомизированное исследование сопоставило менструальный профиль препарата Е2В/ДНГ с динамическим режимом с классическим ЭЭ/ЛНГ. Были произвольно выбраны 804 женщины, принимающие контрацептивы в течение 7 циклов. Собранные данные продемонстрировали эффективный контроль цикла при использовании Е2В/ДНГ. Плановые кровотечения отмены для каждого цикла лечения составили 77,7–83,2% в группе ДНГ и 89,5–93,8% в группе ЛНГ ($p < 0,01$). В соответствии с этим результатом наибольший процент участвующих в исследовании сообщил об аменорее в сравнении с группой ЛНГ ($p < 0,01$). Что касается интенсивности планового кровотечения отмены: ДНГ сократил как его продолжительность (4,1–4,7 дней против 5,0–5,2 сут.), так и интенсивность. Процент женщин, имевших хотя бы 1 аменорейный цикл на 7 циклов лечения, составил 56,9% в группе ДНГ и 37,8% в группе ЛНГ [16].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивалась способность снижать частоту эпизодов и интенсивность головной боли и боли в области таза при использовании контрацептива Клайра® ($n = 223$) и препарата с ЭЭ 20/ЛНГ ($n = 218$) в течение 6 циклов. Оценка проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы, согласно которой показатели составили к концу периода наблюдения $47,7 \pm 29,4$ мм против $34,5 \pm 25,7$ мм соответственно ($p < 0,0001$) [20].

Внедрение новых контрацептивов, содержащих эстрогены, идентичные натуральным, позволило предложить женщинам надежные контрацептивные стратегии, которые гарантируют высокий контроль цикла и в то же время сводят к минимуму побочные эффекты

В открытом европейском исследовании в течение 20 циклов 79,5% женщин были удовлетворены или очень удовлетворены препаратом Клайра® и планируют принимать его в будущем. То есть частота отказов от дальнейшего приема составила около 20% [18]. В отношении Е2/НМГА, по данным европейских исследований, частота отказов составляет менее 30%, а американских – достигает почти 40% [14, 17].

Таким образом, внедрение новых контрацептивов, содержащих эстрогены, идентичные натуральным, позволило предложить как женщинам, так и врачам надежные контрацептивные стратегии, которые гарантируют высокий контроль цикла и в то же время сводят к минимуму побочные эффекты. Подобные стратегии могут стать одним из вариантов контрацептивных препаратов длительного использования и в ряде случаев эффективными терапевтическими альтернативами в особых клинических ситуациях. Среди них следует отметить такие категории пациенток, как девочки-подростки (наличие побочных эффектов практически всегда ведет к отказу от приема выбранного препарата), женщины любого возраста, испытывающие повышенную тревожность в отношении побочных эффектов (таких женщин среди россиянок на 11% больше, чем в других странах), и пациентки, имеющие опыт использования КОК и отказавшиеся от них по причине побочных явлений (68% – среди россиянок, что в 3–4 раза выше по сравнению с такими странами, как Великобритания и Германия) [21].

ДРУГИЕ ПУТИ СНИЖЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ КОК И ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

Микронутриентная поддержка гормональной контрацепции. В 80–90-х гг. появилось несколько исследований, в которых было доказано, что прием КОК приводит к потерям витаминов и минералов, самыми уязвимыми из которых оказались витамины В₂, В₆, В₁₂, фолиевая кислота, витамин С, магний, цинк и селен [22]. У 75% женщин, принимающих КОК, обнаружен дефицит В₆ [23], у 50%

пользователей – концентрация V_{12} была ниже нормального диапазона [24]. Наличие предшествовавшего дефицита витаминов и микроэлементов усугубляется при длительном приеме ГК, что влияет на метаболизм в организме [25]. Для поддержки нормальных концентраций витаминов у пользователей КОК, особенно при длительном приеме, необходим прием витаминно-минерального комплекса, сбалансированного с учетом преимущественных нарушений микронутриентного баланса у данной категории женщин, что отражено в рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов и Российского общества по контрацепции [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор планового метода контрацепции, длительное применение и соблюдение режима использования являются залогом качества жизни и здоровья женщин в будущем. КОК являются безопасными и самыми популярными средствами гормональной контрацепции. Повышения приверженности к ним можно добиться, используя современные разработки с формулой натуральных гормонов и пролонгированные схемы в сочетании с качественным консультированием, микронутриентной поддержкой.



ЛИТЕРАТУРА

- Moreau C, Trussell J, Rodriguez G, Bajos N, Bouyer J. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Hum Reprod*. 2007, 22(9):2422-7.
- Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Особенности репродуктивного поведения молодежи. *Акуш. и гин.* 2013. 12: 96–101.
- Уварова Е.В. Комбинированная гормональная контрацепция у сексуально активных подростков и молодежи. *ПМЖ*. 2008, 19: 1232.
- Family planning: a global handbook for providers: evidence-based guidance developed through worldwide collaboration. (Rev. and Updated ed. ed.). Geneva, Switzerland: WHO and Center for Communication Programs. 2011: 212.
- Алесина И.Л. Консультирование женщин как важный инструмент при индивидуальном подборе метода контрацепции. *Акуш. и гинек.* 2011, 6: 120-124.
- Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Тарасова М.А., Летуневская А.Б. Международный проект «ЧОИСЕ»: краткий обзор результатов исследования. *Гинекология*. 2010, 4: 26–28.
- Gavin L, Moskosky S, Carter M et al. Providing Quality Family Planning Services: Recommendations of CDC and the U.S. Office of Population Affairs. Recommendations and Reports. April 25, 2014 / 63(RR04), 1-29. Retrieved from <http://www.cdc.gov/>.
- Selected practice recommendations for contraceptive use – 2nd ed., World Health Organization, 2005, 166 p. Retrieved from <http://www.euro.who.int/>.
- Halpern V, Grimes DA, Lopez L, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 Jan 25, (1):CD004317. Retrieved from <http://www.cochrane.org/>.
- Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception*. 2010, 81(1): 8-15.
- Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol*. 2012, 28(5): 400-8.
- Micks E, Jensen JT. Estradiol valerate and dienogest: a novel four-phasic oral contraceptive pill effective for pregnancy prevention and treatment of heavy menstrual bleeding. *Women's Health*. 2011, 7(5): 513–524.
- Zeun S, Lu M, Uddin A, Zeiler B, Morrison D, Blode H. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009 Jun, 14(3): 221-32.
- Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011, 16: 430–443.
- Endrikat J, Parke S, Trummer D et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception*. 2008, 78(3): 218–25.
- Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*. 2009, 80(5): 436–44.
- Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012, 119: 989–999.
- Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Romer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010, 149(1): 57–62.
- Agren U.M., Anttila M., Mäenpää-Liukko K. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011, 16: 444–457.
- Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Aug, 33(6): 591-6.
- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig*. 2010, 30: 749–763.
- Webb JL. Nutritional effects of oral contraceptive use: a review. *J Reprod Med*. 1980, 25(4):150-6.
- Bermond P. Therapy of side effects of oral contraceptive agents with vitamin B6. *Acta Vitaminol Enzymol*. 1982, 4(1-2): 45-54.
- McArthur JO, Tang HM, Petocz P, Samman S. Biological Variability and Impact of Oral Contraceptives on Vitamins B6, B12 and Folate Status in Women of Reproductive Age. *Nutrients*. 2013, 5(9): 3634–3645.
- Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Гормональная контрацепция и микронутриенты: задача, требующая решения. *Consilium medicum*. 2014, 16(6): 33-42.
- Информационное письмо ПОАГ / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская. ПОАГ, 2015. 1 с. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.valentap-harm.com/>