

Целевые группы молодых женщин для выбора трехфазной комбинированной гормональной контрацепции

И.В. Кузнецова, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

Клиника «Витбиомед+»; 117593, Москва, Россия, Большая Марфинская ул., д. 2

Резюме

Гормональная контрацепция широко применяется для предохранения от нежелательной беременности и представлена большим числом препаратов, позволяющих персонализировать выбор для каждой женщины. Варианты комбинированных оральных контрацептивов (КОК) включают не только разные по качественному составу препараты, но и модификации режима приема. В числе нетривиальных режимов заслуживает внимание трехфазное дозирование активных компонентов, позволяющее добиться снижения прогестагенной нагрузки при сохранении контрацептивной эффективности. Этот подход важен при назначении КОК женщинам, у которых ранее были отмечены или потенциально могут появиться побочные реакции на прием прогестагенов. Выделение целевых групп женщин с предрасположенностью к прогестаген-зависимым побочным эффектам помогает сделать корректное назначение КОК и увеличить приверженность к использованию контрацептивного метода. Так, к отказу от КОК могут приводить изменения характеристик кровотечений на фоне приема гормональной контрацепции. За исключением пациенток, которым КОК назначаются с дополнительной лечебной целью для контроля ритма или обильности менструаций, женщины ожидают сохранения привычной картины своего цикла и негативно реагируют на любые его изменения, отклонения от нормы. Между тем профиль кровотечений во время использования гормональной контрацепции может существенно меняться. При оценке воздействия противозачаточного средства на маточные кровотечения важны такие характеристики, как обильность и предсказуемость маточных кровотечений. В данном аналитическом обзоре представлены группы молодых женщин, для которых первичное назначение трехфазных КОК может быть наилучшим вариантом выбора.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, трехфазные комбинированные оральные контрацептивы, этинилэстрадиол, дезогестрел, аменорея, вагинальная сухость у молодых женщин, кровотечения прорыва

Для цитирования: Кузнецова ИВ. Целевые группы молодых женщин для выбора трехфазной комбинированной гормональной контрацепции. *Медицинский совет*. 2023;17(23):243–249. <https://doi.org/10.21518/ms2023-435>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Target groups of young women for triphasic combined hormonal contraception

Irina V. Kuznetsova, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

Vitbiomed+ LLC; 2, Bolshaya Marfinskaya St., Moscow, 117593, Russia

Abstract

Hormonal contraception is widely used to prevent unintended pregnancies and is represented by a large number of drugs that allow to personalize the choice of contraceptives for each woman. Combined oral contraceptive (COC) variants include not only drugs that differ in qualitative composition, but also modifications of the dosage regimen. Among the non-trivial regimens are triphasic active ingredient dosing that enables to achieve a reduction in progestogen burden while maintaining contraceptive efficacy. This approach is important in prescribing COCs to women who have previously experienced or may potentially experience adverse reactions to progestogens. Identification of target groups of women predisposed to progestogen-dependent side effects helps to correctly prescribe COCs and improve adherence to the contraceptive method. Thus, changes in bleeding characteristics during the use of hormonal contraceptives may lead to refusal of COCs. With the exception of patients who are prescribed COCs for additional therapeutic purposes to control the menstrual cycle rhythmicity and intensity, women expect that they keep the usual pattern of their cycle and react negatively to any changes or deviations from the reference ranges. Meanwhile, the bleeding profile during the use of hormonal contraceptives can change significantly. Characteristics such as the intensity and predictability of uterine bleeding are important for the assessment of the effect of a contraceptive on uterine bleeding. This analytical review presents groups of young women for whom initial use of triphasic COCs may be the best choice.

Keywords: hormonal contraception, triphasic combined oral contraceptives, ethinyl estradiol, desogestrel, amenorrhea, vaginal dryness in young women, breakthrough bleeding

For citation: Kuznetsova IV. Target groups of young women for triphasic combined hormonal contraception. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):243–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-435>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Применение контрацепции у женщин репродуктивно-го возраста расширяет их экономические и социальные права и возможности, а также благотворно сказывается на здоровье. Несмотря на разное отношение к применению контрацепции, ее распространенность прогрессивно увеличивается, причем наиболее высокие показатели охвата женской популяции противозачаточными средствами регистрируются в регионах, где представлен самый широкий выбор контрацептивных методов [1]. В России показатели использования контрацепции также растут, но темпы этого роста меньше, чем в странах Западной Европы и Америки, и спрос на эффективное предохранение от нежеланной беременности чаще остается неудовлетворенным. В целом, по данным исследования, проведенного в 204 странах, в 2019 г. более полутора миллионов женщин, нуждавшихся в предохранении от беременности, не получили соответствующую помощь. В зоне наименьшей обеспеченности по всему миру без сюрпризов оказались женщины в возрасте 15–19 и 20–24 лет: 64,8 и 71,9% неудовлетворенных потребностей в контрацепции соответственно [1].

В чем причина недостаточной распространенности контрацепции среди молодых женщин, в наибольшей степени нуждающихся в предохранении от нежеланной беременности? Однозначный ответ на этот вопрос дать нельзя. Но, вне всяких сомнений, приверженность пациенток к методу, его переносимость и доступность играют большую роль в осуществлении программ эффективного контроля фертильности. С другой стороны, недостаточная информированность как женщин, так и врачей о методах контрацепции выстраивает барьеры на пути использования противозачаточных препаратов в виде страха перед осложнениями и побочными реакциями. К сожалению, эти опасения часто небезосновательны, но главным фактором осложнений и отказов от противозачаточного метода являются не его особенности, а некорректный выбор.

Существующие клинические рекомендации о консультировании супружеских пар по вопросам планирования семьи предлагают комбинированную гормональную контрацепцию (КГК) как метод первого выбора предохранения от нежеланной беременности. Эффективность КГК в совокупности с быстрой обратимостью, хорошей переносимостью и удобством применения делает этот метод наиболее подходящим для молодых женщин. Группа гормональных противозачаточных препаратов предоставляет возможность широкого выбора, который зависит от особенностей клинического статуса и предпочтений женщины.

Основным действующим веществом гормональной контрацепции являются прогестины. Мультиmodalный механизм действия прогестинов обеспечивается тремя основными факторами: 1) сильным антигонадотропным эффектом, приводящим к ингибированию овуляции (суточная доза, необходимая для подавления овуляции, представляет собой фиксированное значение,

индивидуальное для каждого прогестина и не зависящее от дозы эстрогена, парциальных активностей прогестина или способа применения контрацептива); 2) сгущением цервикальной слизи, затрудняющим проникновение сперматозоидов и 3) десинхронизацией необходимых для имплантации изменений эндометрия [2].

В самом механизме действия прогестинов заложены и полезные лечебные/профилактические эффекты, и вероятность развития побочных реакций [3]. Антигонадотропное действие в своем чрезмерном проявлении может привести к длительному торможению секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и развитию т. н. post-pill-амеории. Влияние на функциональный ответ слизистых оболочек нижнего отдела половых путей связано с ухудшением увлажненности влагалища, что может выражаться в вагинальной сухости и сексуальной дисфункции. Десинхронизация процессов созревания эндометрия приводит к непредсказуемому паттерну кровяных выделений.

С целью предотвращения прогестаген-зависимых побочных эффектов к прогестинам добавляются эстрогены (этинилэстрадиол, эстрадиол или эстетрол). Это позволяет обеспечить оптимальную переносимость и повышение приверженности к применению гормональной контрацепции. Однако проблема прогестаген-зависимых побочных эффектов остается актуальной у женщин, имеющих предрасположенность к условной (функциональной) эстрогенной недостаточности, которая может рассматриваться в контексте как снижения синтеза эстрогенов, так и уменьшения их влияний на целевые ткани.

Разрешение проблемы прогестаген-зависимых побочных эффектов у чувствительных к ним женщин возможна с помощью уменьшения суммарной (цикловой) дозы прогестина. Простое снижение дозировки прогестина неприемлемо, потому что сопряжено с потерей антигонадотропного эффекта [2], однако создание трехфазного режима дозирования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) позволяет избежать уменьшения контрацептивной эффективности препарата. В трехфазных КОК, например комбинации дезогестрела и этинилэстрадиола в противозачаточном средстве Три-Мерси®, суммарная (цикловая) доза прогестина уменьшается почти на 40% за счет редукции количества активной субстанции в таблетках первой и второй фазы. Этинилэстрадиол, напротив, сохраняет суммарную дозу, соответствующую низкодозированным монофазным КОК, благодаря ее последовательному снижению от таблеток первой фазы к третьей фазе. Такой режим дозирования прогестина и этинилэстрадиола позволяет уменьшить прогестагенную нагрузку при сохранении противозачаточной эффективности, которая у трехфазных КОК сопоставима с эффективностью монофазных низкодозированных препаратов [4, 5].

Самым очевидным поводом для назначения трехфазных КОК является возникновение прогестаген-зависимых побочных эффектов во время использования монофазных комбинаций [6]. Однако встречаются

ситуации, когда клинический портрет женщины предполагает первоначальный выбор КОК в пользу трехфазных комбинаций.

Прогестаген-зависимые побочные эффекты связаны с противодействием пролиферативным сигналам эндогенных эстрогенов. Эстрогенная недостаточность на уровне тканей, вызванная использованием монофазной контрацепции, играет двойную как позитивную, так и негативную роль [7]. Для женщин со склонностью к аномальной пролиферации эндометрия или эстроген-зависимому воспалению подавление сигналов эстрогена несет в себе лечебный потенциал. Но у женщин со сниженными регенеративными способностями эстроген-зависимых слизистых оболочек этот эффект монофазных КОК может сопровождаться побочными реакциями.

Подавление роста слизистой оболочки тела матки приводит к ее закономерному утончению и сокращению числа желез. Одновременно в строме эндометрия происходит децидуоподобная трансформация [6]. На протяжении нескольких циклов от начала приема КОК пролиферативные и децидуоподобные изменения сосуществуют, создавая условия для возникновения метроррагий. Со временем стойкая down-регуляция эстрогеновых рецепторов прогестином приводит к атрофии железистого эпителия и частота межменструальных кровяных выделений снижается [6, 8]. Но у предрасположенных женщин побочные эффекты, связанные с избыточным действием прогестагенов, могут наблюдаться продолжительное время или возникать уже после завершения периода физиологической адаптации, когда пролиферация эндометриального эпителия становится стабильно низкой.

Изменения характеристик кровотечений на фоне приема гормональной контрацепции являются одной из самых частых причин отказа от данного метода [8]. За исключением пациенток, которым КОК назначаются с дополнительной лечебной целью для контроля ритма

или обильности менструаций, женщины ожидают сохранения привычной картины своего цикла и негативно реагируют на любые его изменения. Между тем профиль кровотечений во время использования гормональной контрацепции может существенно меняться. При оценке воздействия противозачаточного средства на маточные кровотечения важны такие характеристики, как обильность и предсказуемость маточных кровотечений. Параметры тяжести кровотечения можно определять по критериям для аномальных маточных кровотечений (АМК) [9]. Терминология маточных кровотечений, возникающих во время приема гормональных препаратов, напротив, не должна использовать понятия, принятые для определения характеристик спонтанных менструаций, по крайней мере внутри медицинских коммуникаций (*табл.*) [10, 11].

Возникновение побочных эффектов в виде непредсказуемых кровотечений зависит от того, насколько эстрогенный компонент сможет контролировать провоцируемую прогестином нестабильность эндометрия. В систематическом обзоре, сравнившем эффекты разных вариантов КОК с этинилэстрадиолом [12], было отмечено, что частота досрочного прекращения исследований из-за неприемлемого профиля кровотечений или побочных эффектов в целом была выше в клинических испытаниях, которые оценивали КОК, содержащие 20 мкг эстрогена. Использование микродозированных КОК было связано с повышением риска неплановых, продолжительных (более 7 дней) кровотечений и кровомазания, а также отсутствием кровотечений по сравнению с препаратами, содержащими более 20 мкг этинилэстрадиола в каждой таблетке. Из этого следует, что профиль кровотечений определяет в первую очередь доза эстрогенного компонента, балансирующая прогестагенные влияния.

Можно предположить, что дополнительное улучшение контроля кровяных выделений будет достигнуто при снижении прогестагенной нагрузки. Действительно,

● **Таблица.** Дефиниции паттернов кровотечений во время использования КГК [10]

● **Table.** Definitions for bleeding patterns during the use of CHCs [10]

Разновидность	Описание
Кровотечение	Кровяные выделения, для контроля которых требуется дополнительная протекция, кроме ежедневной гигиенической прокладки
Кровомазание	Минимальные кровяные выделения, не требующие дополнительной протекции
Эпизод кровотечения	Кровотечение/кровомазание, отделенное от другого эпизода не менее чем двумя днями отсутствия кровяных выделений
Плановые кровотечения и кровотечения отмены	Любое кровотечение или кровомазание, которое возникает в период безгормонального интервала (БГИ) и может продолжаться в пределах первых 4 дней следующего цикла приема КГК
Неплановое кровотечение или кровомазание	Любое кровотечение или кровомазание, возникающее во время приема активных компонентов КГК (гормонов), за двумя исключениями: • кровотечение/кровомазание, которое началось в период БГИ и продолжается в течение первых 4 дней следующего цикла, • кровотечение/кровомазание, которое возникает в течение первой недели приема первого цикла КГК
Отсутствие кровотечений (амеорея)	Следует отказаться от использования термина «амеорея» в контексте применения КГК и заменить его на «отсутствие кровотечений», включая плановые и неплановые кровяные выделения из половых путей

клинические исследования, обобщенные в систематическом обзоре и метаанализе [5], показали преимущество трехфазных комбинаций по сравнению с монофазными в отношении числа эпизодов и продолжительности неплановых кровотечений/кровомазания. Отношение шансов (ОШ) развития кровомазания при использовании трехфазных КОК составило 0,57 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,48–0,67), кровотечения – 0,63 (95% ДИ 0,5–0,8).

Предсказать неблагоприятный профиль кровотечений на фоне приема КОК до назначения контрацепции довольно трудно. Поэтому трехфазные КОК чаще назначаются уже после неудач применения монофазной контрацепции. Тем не менее предположить этот побочный эффект можно у женщин, ранее отмечавших непредсказуемые реакции на прием прогестагенов или содержащих их препаратов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОГЕСТАГЕНОВ

Формирование предрасположенности к негативным реакциям на прогестагенную нагрузку может возникать под влиянием внешних факторов. Известно, что частоту неплановых кровотечений у пользовательниц КОК повышают курение и избыточный вес [13, 14]. Механизм, связывающий ожирение с аномальным паттерном кровотечений, сложен, и, поскольку ожирение само по себе ассоциировано с множеством рисков приема КОК, выбор контрацепции в данном случае вряд ли будет определяться возможностью плохого контроля цикла. В отличие от ожирения курение табака предоставляет довольно очевидный механизм развития неплановых кровяных выделений, реализуя свой эффект через нарушение метаболизма эстрогенов и тканевую гипоестрогению [15]. Важно, что у молодых женщин курение не повышает риск артериального тромбоза, поэтому назначение КОК, в т. ч. трехфазных препаратов, не ограничивается. Вероятно, трехфазный КОК может служить хорошим вариантом первичного выбора для курящей молодой женщины без дополнительных отягощений по состоянию здоровья.

Эндометрий – не единственная слизистая оболочка половых путей, реагирующая на относительный избыток прогестагенов. Недостаточная увлажненность влагалища и вследствие этого неприятные ощущения во время полового акта также являются побочными эффектами высокой прогестагенной нагрузки.

Вопросы влияния гормональных контрацептивов на сексуальную функцию плохо изучены, и здесь многое остается спорным. Изменения наблюдаются у небольшой доли женщин и относятся к общей сексуальной реакции, либидо, смазке, оргазму и удовлетворенности половым актом [16]. Два основных фактора рассматриваются в контексте сексуальных нарушений, связанных с гормональной контрацепцией, и оба они прогестаген-зависимы: снижение либидо и вульвовагинальная атрофия. Патологические механизмы, реализующие действие этих факторов, остаются до конца не ясными.

Но, несмотря на недостаточную доказательную базу взаимосвязи гормональных контрацептивов и функции тазового дна, роль снижения увлажненности влагалища в ухудшении качества половой жизни не оспаривается.

Вагинальная сухость доставляет неудобства, ухудшает качество сексуальной жизни и может быть предвестником заболеваний вульвы и влагалища, зависящих от локальной гипоестрогении [17]. Женщинам, испытывающим этот симптом во время использования гормональной контрацепции, надо оказывать соответствующую помощь, в рамках которой можно предлагать переход на трехфазные КОК, оправданный снижением уровня прогестагенных влияний, для улучшения качества половой жизни. В тех случаях, когда у женщины исходно наблюдается склонность к недостаточной увлажненности влагалища и связанные с этим затруднения при половой жизни, трехфазные гормональные контрацептивы можно рекомендовать как средство первого выбора.

Трехфазная контрацепция также имеет преимущества у женщин со склонностью к системной гипоестрогении. Для первичного выбора трехфазного КОК данной категории пациенток необходимо правильно их идентифицировать. В клиническом портрете женщины, склонной к гипоестрогении, наблюдаются позднее менархе, длительное установление менструального цикла, продолжительные межменструальные интервалы, эпизоды аменореи [18], и все эти данные свидетельствуют о вероятном развитии гипогонадотропных нарушений в ответ на использование прогестагенов в дозе, подавляющей секрецию ЛГ [19]. Применение КОК у таких женщин имеет I категорию приемлемости, но выбирать препарат следует с учетом возможной минимизации прогестагенных влияний, как это происходит при использовании трехфазных КОК. Подтверждение меньшего риска гипогонадотропных нарушений при приеме трехфазных КОК было получено в сравнительных исследованиях, где применение трехфазных комбинаций сопровождалось значительно меньшей частотой аменореи по сравнению с монофазными КОК (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,17–0,45) [5].

Одним из недооцененных обстоятельств, которое следует учитывать при выборе КОК, является риск остеопороза. Системная гипоестрогения даже в преходящем ее варианте относится к независимым факторам риска накопления недостаточной пиковой костной массы [20], а при наличии дополнительных обстоятельств, свидетельствующих о повышенной вероятности развития остеопороза, например семейной истории заболевания или нарушений питания, риск переломов в будущем становится реальным.

Эстрогены играют важную роль в сохранении минеральной плотности кости (МПК): она иллюстрируется, в частности, снижением риска остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе, получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Но способны ли на такую же протекцию КОК, основным компонентом которых являются прогестагены?

Гормональная контрацепция оказывает неоднозначное действие на МПК здоровых женщин, которое, безусловно, определяется видом гормонального препарата и возрастом пациентки. Применение медроксипрогестерона ацетата, чисто прогестагенного контрацептива, у подростков и молодых женщин ассоциировалось с повышением риска остеопоротических переломов в последующие годы [21]. Другие виды прогестагенов, по-видимому, не влияют существенно на процесс накопления МПК у молодых здоровых женщин без нарушений гормонального гомеостаза [22].

В отличие от чистых прогестагенов, в лучшем случае нейтральных по отношению к риску остеопороза, КОК могут претендовать на профилактический эффект. Кохрановский обзор, посвященный этой теме, не собрал достаточное число доказательств протективной роли КОК по редукции частоты низкотравматичных переломов в отдаленной перспективе, но в более позднем исследовании, включившем 12 970 женщин, такие свидетельства были получены [23]. Результаты данного исследования показали, что прием контрацептивов в молодом возрасте достоверно снижает риск переломов (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,74–0,90). Эффект был наиболее выраженным в группах 18–25 и 26–35 лет у женщин, принимавших КОК более года, дополнительная редукция риска наблюдалась при продолжении приема комбинированной контрацепции. В другом исследовании среди подростков с гипогонадотропной аменореей было продемонстрировано, что применение КОК вместе с дегидроэпиандростероном способствует повышению МПК [24].

Выбор КОК между тем может повлиять на эффективность протекции, поскольку существует разница в действии на костную ткань КОК, содержащих разную дозу этинилэстрадиола. Микродозированные комбинации далеко не так полезны с позиций сохранения МПК, их эффект не распространяется на женщин младше 30 лет, а у девушек 18–20 лет прием комбинаций с 20 мкг этинилэстрадиола связан с более низким МПК по сравнению со сверстницами, не использующими КОК [25]. Дополнительными факторами, повышающими риск недостаточного накопления пиковой костной массы у подростков, принимающих микродозированные КОК, является их раннее, менее чем через 4 года после менархе, начало приема и длительное, более года, использование [25].

ТРЕХФАЗНЫЕ КОК

Эти наблюдения позволяют говорить о предпочтительном назначении трехфазных КОК молодым женщинам с риском недостаточного накопления костной ткани. Преимущества КОК в отношении костного метаболизма можно рассматривать также с позиций прогестагенного компонента. Например, КОК Три-Мерси содержит дезогестрел, представитель класса 19-норстероидов, известных своей способностью оказывать анаболическое действие. Дезогестрел в составе трехфазного КОК

привлекает также высокой избирательностью действия в отношении рецепторов прогестерона: 3-кето-дезогестрел, активный метаболит дезогестрела, имеет максимальный индекс селективности. Гормональные контрацептивы, содержащие дезогестрел, не имеют глюкокортикоидной, минералокортикоидной и прямой андрогенной активности и существенного влияния на жировой и углеводный обмен [26].

Сочетание этинилэстрадиола в суммарной дозе, соответствующей низкодозированным КОК, и селективного прогестина дезогестрела в составе Три-Мерси позволяет снизить риск прогестаген-зависимых побочных эффектов при сохранении положительных групповых свойств КОК. Гормональные контрацептивные препараты обладают общим для всей группы эффектом редуцировать менструальную кровопотерю [27], в т. ч. у пациенток с миомой матки. Более того, КОК обладают защитным действием, снижая риск развития лейомиомы [28, 29]. Потенциал трехфазных КОК в этом отношении эквивалентен монофазным комбинациям.

Помимо контроля менструальной кровопотери, КОК могут использоваться для терапии идиопатической дисменореи [30], и в данном случае Три-Мерси может стать хорошим решением для молодых женщин, у которых идиопатическая дисменорея наиболее распространена, а прогестаген-зависимые побочные эффекты, к сожалению, тоже нередки.

Известен еще один групповой позитивный эффект КОК – положительное влияние на кожу и ее производные. Бесспорно, лидерами среди КОК, назначаемых женщинам с проблемной кожей, закономерно являются препараты, включающие в свой состав антиандрогенный прогестин, но, если в силу тех или иных обстоятельств выбор приходится делать за пределами КОК с дроспиреноном или хлормадинона ацетатом, Три-Мерси заслуживает первоочередного внимания.

Среди прогестинов своего ряда дезогестрел обладает наименьшей степенью взаимодействия с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), которая составляет 30–35% от уровня взаимодействия тестостерона по сравнению с 50% у левоноргестрела и 75% у гестодена [31]. При использовании трехфазного КОК повышение печеночного синтеза ГСПГ эквивалентно таковому при применении низкодозированных КОК [32], но благодаря редуцированной дозе прогестина занимает меньше мест связывания тестостерона с белком-переносчиком. В результате уменьшается уровень свободного тестостерона и это позволяет добиться дополнительного позитивного эффекта в отношении кожи. Клинические исследования подтвердили, что трехфазные КОК имеют доказанные преимущества по сравнению с монофазными, содержащими тот же прогестин ($p < 0,05$) [33]. Трехфазная комбинация этинилэстрадиола с дезогестрелом продемонстрировала свое положительное влияние на кожу у пациенток с акне и себореей в плацебо-контролируемых испытаниях [34, 35].

Все отмеченные положительные групповые эффекты КОК могут быть поводом для выбора трехфазной

комбинации для женщин с риском прогестаген-зависимых побочных эффектов. Представленный в России трехфазный КОК с прогестином третьего поколения дезогестрелом Три-Мерси дает возможность выбрать контрацепцию с хорошей переносимостью для молодых женщин¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная группа комбинированных гормональных контрацептивов предоставляет широкий выбор средств с возможностью индивидуализации под запросы женщины, имеющей особенности здоровья или

специальные потребности. В этом ряду трехфазный КОК с дезогестрелом имеет свою уникальную нишу, поскольку достаточно большая доля женщин, нуждающихся в контрацепции, сталкиваются или могут столкнуться с прогестаген-зависимыми побочными эффектами. Применение КОК со смещенным в сторону эстрогенов балансом эстроген-гестагенных влияний в таких случаях является оптимальным выбором. К данной категории пациенток относятся женщины с гипогонадотропным нарушением менструального цикла или тканевой гипоестрогении. Появление прогестаген-зависимых побочных эффектов на фоне приема монофазных КОК также является поводом для замены препарата на трехфазный КОК.

¹ Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. М.: 2023. 269 с. Режим доступа: <https://phlebounion.ru/files/uploads/News/files/2023%20Национальные%20критерии%20приемлемости%20контрацепции%202023.pdf?ysclid=lp0ttsso6e686338716>.

Поступила / Received 09.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.11.2023
Принята в печать / Accepted 14.11.2023

Список литературы / References

- Haakenstad A, Angelino O, Irvine CMS, Bhutta ZA, Bienhoff K, Bintz C et al. Measuring contraceptive method mix, prevalence, and demand satisfied by age and marital status in 204 countries and territories, 1970–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10348):295–327. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00936-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00936-9).
- Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget*. 2018;9(77):34628–34638. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26015>.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(1):41–47. <https://doi.org/10.5812/ijem.4158>.
- Carr BR. Cycle control with desogestrel-containing oral contraceptives-comparison of a monophasic and triphasic regimen. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1993;38(5):274–279. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8298666>.
- Van Vliet HA, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(11):CD003553. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003553.pub3>.
- Bastianelli C, Farris M, Bruni V, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 4. Effects on uterine and cervical epithelia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(2):163–182. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1721280>.
- Моргунов РА, Кравченко ЕН. Лечебные эффекты комбинированных оральных контрацептивов. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017;(2):4–8. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/35>.
- Morgunov RA, Kravchenko EN. Therapeutic effects of combined oral contraceptives. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017;2(69):4–8. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/35>.
- Villavicencio J, Allen RH. Unscheduled bleeding and contraceptive choice: increasing satisfaction and continuation rates. *Open Access J Contracept*. 2016;7:43–52. <https://doi.org/10.2147/OAJC.S85565>.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
- Mishell DR Jr, Guillebaud J, Westhoff C, Nelson AL, Kaunitz AM, Trussell J, Davis AJ. Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone contraceptive trials. *Contraception*. 2007;75(1):11–15. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.08.012>.
- Creinin MD, Vieira CS, Westhoff CL, Mansour DJA. Recommendations for standardization of bleeding data analyses in contraceptive studies. *Contraception*. 2022;112:14–22. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.05.011>.
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD003989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003989.pub5>.
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(2):628–632. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70440-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70440-4).
- Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):516–527. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010>.
- Marom-Haham L, Shulman A. Cigarette smoking and hormones. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(4):230–235. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000283>.
- Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, Sartorius G, Maseroli E, Tripodi F et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019;16(11):1681–1695. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.08.005>.
- Снарская ЕС, Семенчук ЮА. Склероатрофический лихен аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(12):9–13. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Skleroatroficheskiy_lihen_anogenitalnoy_lokalizacii_kliniko-morfologicheskie_differencialno-diagnosticheskie_osobennosti_i_kompleksnyy_metod_lecheniya/?ysclid=lozepiln2j60418825.
- Snarskaya ES, Semenchuk YuA. Anogenital lichen sclerosus: clinicopathologic, differential diagnostic features and complex treatment method. *RMJ. Medical Review*. 2019;(12):9–13. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Skleroatroficheskiy_lihen_anogenitalnoy_lokalizacii_kliniko-morfologicheskie_differencialno-diagnosticheskie_osobennosti_i_kompleksnyy_metod_lecheniya/?ysclid=lozepiln2j60418825.
- Herbison AE. A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol*. 2020;57:100837. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100837>.
- Sondheimer SJ. Oral contraceptives: mechanism of action, dosing, safety, and efficacy. *Cutis*. 2008;81(1 Suppl):19–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18338654>.
- Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413–1439. <https://doi.org/10.1210/nc.2017-00131>.
- Kyvernitakis I, Kostev K, Nassour T, Thomasius F, Hadji P. The impact of depot medroxyprogesterone acetate on fracture risk: a case-control study from the UK. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):291–297. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3714-4>.
- Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int*. 2019;30(12):2391–2400. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05103-6>.
- Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. Oral contraceptive use and fracture risk – a retrospective study of 12,970 women in the UK. *Osteoporos Int*. 2017;28(8):2349–2355. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4036-x>.
- DiVasta AD, Feldman HA, Beck TJ, LeBoff MS, Gordon CM. Does hormone replacement normalize bone geometry in adolescents with anorexia nervosa? *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):151–157. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2005>.
- Almstedt HC, Cook MM, Bramble LF, Dabir DV, LaBrie JW. Oral contraceptive use, bone mineral density, and bone turnover markers over 12 months in college-aged females. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(4):544–554. <https://doi.org/10.1007/s00774-019-01081-1>.
- Grandi G, Cagnacci A, Volpe A. Pharmacokinetic evaluation of desogestrel as a female contraceptive. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(1):1–10. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.844229>.
- Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD000154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000154.pub3>.

28. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100–107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084714>.
29. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501–1512. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>.
30. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(7):585–595. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.12.023>.
31. Lobo RA, Stanczyk FZ. New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5):1499–1507. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)05011-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(94)05011-8).
32. Archer DF, Timmer CJ, Lammers P. Pharmacokinetics of a triphasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinyl estradiol. *Fertil Steril*. 1994;61(4):645–651. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56640-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56640-0).
33. Lortscher D, Admani S, Satur N, Eichenfield LF. Hormonal Contraceptives and Acne: A Retrospective Analysis of 2147 Patients. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):670–674. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27272072>.
34. Katz HI, Kempers S, Akin MD, Dunlap F, Whiting D, Norbart TCJ. Effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on the skin. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5:248–255. <https://doi.org/10.1080/13625180008500411>.
35. Kranzlin HT, Nap MA. The effect of a phasic oral contraceptive containing Desogestrel on seborrhea and acne. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006;11(1):6–13. <https://doi.org/10.1080/13625180500252638>.

Информация об авторе:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе, клиника «Витбиомед+»; 117593, Россия, Москва, Большая Марфинская ул., д. 2; ms.smith.ivk@gmail.com

Information about the author:

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Research, Vitbiomed+ LLC; 2, Bolshaya Marfinskaya St., Moscow, 117593, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com