

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibis-1.ru.



Менеджмент побочных эффектов в стратегии повышения приверженности к комбинированным оральным контрацептивам. Роль трехфазного препарата, содержащего дезогестрел

Г.Б. Дикке

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»;
Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, лит. М

Для контактов: Галина Борисовна Дикке, e-mail: galadikke@yandex.ru

Резюме

Введение. Побочные эффекты при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) являются причиной отказов от приема КОК женщинами во всем мире с частотой от 30 до 81 %. Управление побочными эффектами будет способствовать повышению приверженности пользователей к выбранному методу контрацепции.

Цель: определить подходы для предотвращения отказа пользователей от приема КОК по причине побочных эффектов и повышения приверженности к их использованию.

Материалы и методы. Поиск зарубежных литературных источников на английском языке проводился в международных базах PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Cochrane Library, на русском языке – в базе eLibrary по ключевым словам: «гормональная контрацепция», «комбинированные оральные контрацептивы», «побочные эффекты», «приверженность», «hormonal contraception», «combined oral contraceptives», «side effects», «adherence». Глубина поиска составила 30 лет (1992–2022 гг.). Идентифицировано 437 и 74 статей соответственно, из которых в обзор были включены 44 источника, удовлетворявшие критериям включения по изучаемой теме: полнотекстовые источники с результатами оригинальных исследований, систематические обзоры и метаанализы.

Результаты. В литературе отмечается более низкая частота побочных эффектов КОК, содержащих 30–35 мкг этинилэстрадиола (трех- и монофазных) по сравнению с 20 мкг этинилэстрадиола. Установлено, что риск межменструальных кровотечений на 30 % ниже при использовании КОК, содержащих прогестагены третьего поколения по сравнению с прогестагенами второго поколения (относительный риск (ОР) = 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,55–0,91) на примере монофазных комбинаций. Использование трехфазного КОК, содержащего дезогестрел (ДЗГ), характеризуется низкой частотой нерегулярных кровотечений (3,3 % в первом цикле и снижением до 2,3 % к 12-му циклу), отсутствием влияния на физиологические показатели, уменьшением содержания андрогенов в крови и положительным влиянием на себорею и акне, отличной приемлемостью (частота отказов – 2,6 % по причине нежелательных явлений). При приеме трехфазных КОК отмечается меньшая частота межменструальных кровотечений (в 2 раза) и аменореи (в 3 раза) по сравнению с иными КОК. Показано положительное влияние на снижение частоты нерегулярных кровянистых выделений и прорывных кровотечений при переключении с КОК с другим составом на трехфазный, содержащий ДЗГ, и продолжение его использования.

Заключение. Трехфазный КОК, содержащий ДЗГ, продолжает оставаться актуальным средством гормональной контрацепции для женщин как впервые начинающих прием КОК, так и при переключении с другого КОК в связи с побочными эффектами, в том числе связанными с нарушением менструального цикла.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, побочные эффекты, прорывные кровотечения, трехфазные комбинированные оральные контрацептивы, КОК, дезогестрел, ДЗГ

Для цитирования: Дикке Г.Б. Менеджмент побочных эффектов в стратегии повышения приверженности к комбинированным оральным контрацептивам. Роль трехфазного препарата, содержащего дезогестрел. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(3):244–254. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.329>.

Control of side effects in strategy for increasing adherence to combined oral contraceptives. The role for a three-phase desogestrel-containing drug

Galina B. Dikke

Inozemtsev Academy of Medical Education; 22 Lit. M, Moskovskiy Avenue, Saint Petersburg 190013, Russia

Corresponding author: Galina B. Dikke, e-mail: galadikke@yandex.ru

Abstract

Introduction. The frequency of side effects when taking combined oral contraceptives (COCs) is still high, which is the reason for refusal to take COCs by women worldwide with a frequency of 30 to 81 %. Management of side effects will help increase the user's adherence to the chosen method of contraception.

Aim: to identify approaches to prevent users from refusing to take COCs due to side effects and increase adherence to their use.

Materials and Methods. The search for foreign literary sources in English was carried out in the international bases PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Cochrane Library, in Russian in eLibrary database, by keywords: «hormonal contraception», «combined oral contraceptives», «side effects», «adherence». Search depth was 30 years (1992–2022). 437 and 74 articles were identified, respectively, of which the review included 44 manuscripts that satisfied the criteria for inclusion on the topic studied: full-text manuscripts with the results of original studies, systematic reviews and meta-analyses.

Results. In the literature, there is a lower incidence of side effects of COCs containing 30–35 µg of ethinylestradiol (tri- and monophasic) compared with 20 µg of ethinylestradiol. It was found that the risk of intermenstrual bleeding is 30 % lower when using COCs containing third-generation progestogens compared with second-generation progestogens (relative risk (RR) = 0.71; 95 % confidence interval (CI) = 0.55–0.91) using monophasic combinations as an example. The use of a three-phase COC containing desogestrel (DSG) was characterized by a low incidence of irregular bleeding (3.3 % in the first cycle and a decrease to 2.3 % by the 12th cycle), no effect on physiological parameters, a decrease in blood androgens content and a positive effect on seborrhea and acne, excellent tolerance (2.6 % failures due to adverse events). Three-phase COCs are characterized by a lower frequency of intermenstrual bleeding (by 2 times) and amenorrhea (by 3 times) compared with other COCs. A positive effect on reducing the frequency of irregular spotting and breakthrough bleeding was shown when switching from a COC of another composition to a three-phase one containing DSG, and continuing to use it.

Conclusion. A three-phase COC containing DSG continues to be a topical hormonal contraceptive for women both for the first time and when switching from another COC due to side effects, including those associated with menstrual irregularities.

Keywords: hormonal contraception, side effects, breakthrough bleeding, three-phase combined oral contraceptives, COCs, desogestrel, DSG

For citation: Dikke G.B. Control of side effects in strategy for increasing adherence to combined oral contraceptives. The role for a three-phase desogestrel-containing drug. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(3):244–254. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.329>.

Введение / Introduction

Идея рождения желанных детей в подходящее для семьи время зародилась еще в XVIII веке, но была реализована в середине XX века благодаря разработкам американского биолога Грегори Пинкуса, поддерживаемого активной феминисткой Маргарет Сэнгер и филантропом Кэтрин МакКормик. Первая гормональная таблетка, подавляющая овуляцию, увидела свет в 1957 г. и была разрешена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA) в качестве контрацептива в 1960 г. В дальнейшем широкое применение гормональной контрацепции женщинами внесло существенные перемены не

только в частную, но и общественную жизнь миллионов человек, а также оказало существенное влияние на экономику разных стран.

Однако в 70-е годы XX века общественность была взволнована сведениями о высоком риске венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пользователей таблеток, что даже явилось поводом для слушаний в сенате США. Впоследствии эта проблема решалась путем разработки новых поколений комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Первые шаги в этом направлении были направлены на уменьшение количества эстрогенного компонента в препарате, что привело к уменьшению побочных эффектов (в том числе ВТЭ – в 2 раза) и удешевлению КОК, а вместе – сдела-

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Частота побочных эффектов при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) остается высокой и вызывает беспокойство со стороны пользователей.
- ▶ Побочные эффекты являются причиной отказов пользователей от приема КОК с частотой 30–81 %.
- ▶ Наибольшую озабоченность у потребителей КОК, кроме прибавки массы тела, вызывают прорывные кровотечения (88 %).

Что нового дает статья?

- ▶ Показано преимущество трехфазного КОК, содержащего дезогестрел, в контроле над побочными эффектами по сравнению с монофазными, содержащими как 20 мкг, так и 30 мкг этинилэстрадиола.
- ▶ Трехфазные КОК имеют доказанное преимущество в снижении частоты прорывных кровотечений и аменореи при переключении с КОК с другим составом.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Предупреждение побочных эффектов или снижение их частоты при приеме КОК будет способствовать повышению приверженности и продолжительности их использования.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ The rate of side effects due to combined oral contraceptives (COCs) remains high and causes concern among users.
- ▶ Refusal to take COCs results from side effects ranging within 30–81 %.
- ▶ The most concern for COCs users, apart from weight gain, is due to breakthrough bleeding (88 %).

What are the new findings?

- ▶ The advantage of three-phase desogestrel-containing vs. monophasic 20 µg and 30 µg ethinyl estradiol COCs in controlling side effects has been shown.
- ▶ Three-phase COCs provide a verified advantage in reducing breakthrough bleeding and amenorrhea while switching from COCs with alternative composition.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Prevention or reduction of side effects after taking COCs may increase adherence and duration of their use.

ло их ещё более популярными. Одновременно учеными велся поиск новых гестагенов, которые в составе КОК постоянно менялись, в отличие от этинилэстрадиола (ЭЭ), на протяжении многих лет остававшимся постоянным их компонентом. Синтез левоноргестрела (ЛНГ) ознаменовал переход ко второму поколению гестагенов с меньшим влиянием на метаболизм организма. Первый низкодозированный препарат с 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ стал применяться с 1973 г., а в 1979 г. вышел трехфазный препарат с ЛНГ, доза гормонов в котором была еще ниже, что еще более способствовало уменьшению побочных эффектов.

Синтез «метаболически нейтральных» гестагенов третьего поколения – норгестимата, дезогестрела (ДЗГ) и гестодена открыл новую страницу в истории гормональной контрацепции [1]. И сегодня трехфазный КОК с ДЗГ занимает самое «почетное место» в ряду современных КОК. Даже снижение дозы ЭЭ в монофазных препаратах до 15–20 мкг не прибавило им преимуществ в плане снижения риска ВТЭ или уменьшения частоты побочных эффектов, а введение в КОК гестагена четвертого поколения – дроспирена (ДРСП) позволило использовать его антиминералокортикоидный эффект в терапевтических целях, но и в отношении надежности контрацепции, нежелательных явлений и контроля менструального цикла действие его оказалось аналогичным ДЗГ [2].

Несмотря на все усилия ученых, частота побочных эффектов все еще остается высокой, что является причиной отказов от приема КОК во всем мире с частотой от 30 % (Германия) до 81 % (Бразилия) [3]. В России доля женщин, отказавшихся от приема гормональной контрацепции, составляет 68 %, среди принимавших КОК и в дальнейшем перешедших

на другой метод – 30 % [4], при этом наиболее частой причиной такого решения называли побочные эффекты (возникновение «проблем со здоровьем») 42 % женщин [5], а по данным зарубежных авторов такое же количество женщин делали это без предварительной консультации с врачом [6]. В дальнейшем анализ контрацептивного поведения среди отказавшихся от КОК показал, что 18 % не применяли контрацепцию, 60 % остановили свой выбор на барьерных методах, спермицидах или прерванном половом акте, 32 % предпочли другой КОК, но 17 % из них вновь отказались от приема через 6 мес [3].

Причиной неудовлетворенности методом контрацепции и отказа от него, как считают ученые, является недостаточная информированность пользователей об отсутствии риска для здоровья при возникновении побочных эффектов. Было показано, что доля женщин, обладающих достаточными знаниями о противозачаточных средствах, колеблется от 86 % в США до 30 % в России [3].

В связи с этим актуальным является управление побочными эффектами, вызывающими наибольшее беспокойство у потребителей КОК, и повышение приверженности к ним.

Настоящий обзор направлен на получение более точных оценок распространенности и современных сведений о риске, патогенезе и методах устранения побочных эффектов КОК путем изучения результатов систематических обзоров, метаанализов, популяционных и клинических исследований.

Цель: определить подходы для предотвращения отказа пользователей от приема КОК по причине побочных эффектов и повышения приверженности к их использованию.

Материалы и методы / Materials and Methods

Поиск зарубежных литературных источников на английском языке проводился в международных базах PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Cochrane Library, на русском языке – в базе eLibrary по ключевым словам: «гормональная контрацепция», «комбинированные оральные контрацептивы», «побочные эффекты», «приверженность», «hormonal contraception», «combined oral contraceptives», «side effects», «adherence». Глубина поиска составила 30 лет (1992–2022 гг.).

Содержание источников изучалось одним экспертом. Идентифицировано 437 и 74 статей соответственно, из которых в обзор были включены работы, удовлетворявшие критериям включения по изучаемой теме: полнотекстовые источники с результатами оригинальных исследований, систематические обзоры и метаанализы. Анализ предвзятости и риска смещения не проводился. Всего в обзор было включено 44 источника.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Побочные эффекты КОК как причина отказа от использования гормональной контрацепции / Refusal from hormonal contraception due to COCs-related side effects

Изучение потребностей и предпочтений женщин, использующих гормональную контрацепцию, при опросе 615 жительниц стран Центральной и Восточной Европы (в том числе 300 женщин в России), показало, что среди наиболее важных характеристик КОК, названных респондентками, была безопасность – 65 % (вторая после эффективности). Безопасность включала отсутствие влияния на массу тела и низкую дозу гормонов, что предполагало отсутствие других побочных эффектов. Наибольшую озабоченность у респондентов, кроме прибавки массы тела, вызывали прорывные кровотечения (88 %) [7].

В исследовании, проведенном в 9 странах мира, из 5120 респондентов от 24 % (в Испании) до 57 % (в Бразилии) отметили наличие запроса со своей стороны на другое средство контрацепции из-за возникновения побочных эффектов [3].

Причинами побочных эффектов при приеме КОК считают избыточное влияние эстрогена или прогестерона либо, наоборот, их недостаток [8]. По данным литературы, частота нерегулярных маточных кровотечений у пользователей КОК составляет 20 %, головной боли – 18 %, ухудшения настроения – 16 %, гиперпигментации кожи лица – 10 %, снижение либидо – 3,5 % [9]. При опросе студенток 1–6 курсов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России от 18 до 23 лет самыми частыми побочными эффектами оказались эмоциональная лабильность, боль в молочных железах и увеличение массы тела [10].

В систематическом обзоре, включившем 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 6242 участниц, отмечен более низкий уровень прекращения приема КОК у тех, кто не испытывал нарушений менструального цикла (относительный риск (ОР) = 0,20; 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,11–0,37); другие нежелательные явления имели незначительное влияние (ОР = 0,73; 95 % ДИ = 0,36–1,47) [11].

Надежды на уменьшение частоты побочных эффектов, связанные со снижением дозы ЭЭ менее 30 мкг, не оправдались. Риск побочных эффектов при приеме микродозированных КОК (20 мкг ЭЭ) по сравнению с минидозированными (30 мкг ЭЭ) оказался одинаковым без статистически значимой разницы между ними для головных болей (ОР = 0,14; 95 % ДИ = 0–6,82), рвоты (ОР = 0,48; 95 % ДИ = 0,19–1,17), задержке жидкости (ОР = 0,49; 95 % ДИ = 0,09–2,66), метеоризма (ОР = 0,59; 95 % ДИ = 1,24–1,45), склонности к увеличению массы тела (ОР = 0,68; 95 % ДИ = 0,34–1,38), эмоциональной лабильности (ОР = 0,72; 95 % ДИ = 0,38–1,38), хлоазмы (ОР = 0,93; 95 % ДИ = 0,13–6,79), акне (ОР = 0,94; 95 % ДИ = 0,46–1,91) [12, 13]. По другим данным, отмечалось также увеличение частоты головокружения (ОР = 7,65; 95 % ДИ = 1,54–38,08), изменения настроения (ОР = 95 % ДИ = 1,93; 1,05–3,56), увеличения массы тела (ОР = 2,46; 95 % ДИ = 1,04–5,84) [14].

Эффективность и приемлемость прогестагенов КОК была оценена в систематическом обзоре, где было показано, что гестоден аналогичен ЛНГ в отношении эффективности и контроля цикла (мажущих кровянистых выделений, прорывных кровотечений и отсутствия кровотечений отмены); ДЗГ по сравнению с ЛНГ характеризуется меньшей частотой межменструальных кровотечений (ОР = 0,71; 95 % ДИ = 0,55–0,91), а ДРСП аналогичен ДЗГ в отношении противозачаточной эффективности, контроля цикла и побочных эффектов на примере монофазных комбинаций [2].

Трехфазные КОК и их преимущества / Three-phase COCs and their advantages

Разработка фазовой структуры КОК преследовала 2 цели: снижение общей гормональной нагрузки на один цикл и имитация гормональных колебаний естественного менструального цикла, что вполне удалось исследователям. В результате в настоящее время доступны 3 варианта таких КОК (рис. 1).

При этом трехфазный КОК, содержащий ДЗГ, выгодно отличается от монофазного ДЗГ-содержащего КОК тем, что в нем общая доза прогестагена ниже на 33 % [15], и содержится самая низкая доза эстрогена по сравнению с другими трехфазными КОК. Исследование, проведенное в 40 исследовательских центрах США и Канады с участием 1095 женщин, использо-

Левоноргестрелсодержащие / Levonorgestrel-containing

40	30	30
75	50	125

Этинилэстрадиол, мкг (сумма 680 мкг) / Ethinylestradiol, µg (total 680 µg)
Левоноргестрел, мкг / Levonorgestrel, µg
Дни 5/6/10 / Days 5/6/10

30	40	30
50	75	125

Этинилэстрадиол, мкг (сумма 690 мкг) / Ethinylestradiol, µg (total 690 µg)
Левоноргестрел, мкг / Levonorgestrel, µg
Дни 6/6/9 / Days 6/6/9

Дезогестрелсодержащие / Desogestrel-containing

35	30	30
50	100	150

Этинилэстрадиол, мкг (сумма 665 мкг) / Ethinylestradiol, µg (total 665 µg)
Дезогестрел, мкг / Desogestrel, µg
Дни 7/7/7 (Три-Мерси) / Days 7/7/7 (Tri-Merci)

Рисунок 1. Трехфазные комбинированные оральные контрацептивы.

Figure 1. Three-phase combined oral contraceptives.

вавших ДЗГ-содержащий трехфазный КОК в течение 11231 циклов, продемонстрировало высокую надежность контрацепции, соответствующую индексу Перля 0,23 (неудачи метода) и 0,46 (неудачи пользователей), и характеризовалось низкой частотой нерегулярных кровотечений (3,3 % в первом цикле и снижением до 2,3 % к 12-му циклу), отсутствием влияния на физиологические показатели и отличной приемлемостью (частота отказов – 2,6 % по причине нежелательных явлений) [16]. Выбывание из исследований из-за нерегулярного кровотечения по данным разных исследований варьировалось от 1,5 до 1,8 % [17, 18].

Важно отметить, что активный метаболит ДЗГ – 3-кетодезогестрел – гестаген, характеризующийся отсутствием андрогенной активности и иного гормонального влияния, поскольку он обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона и селективностью [1]. Более того, было показано, что КОК, содержащий ДЗГ, значительно уменьшает концентрацию андрогенов – 3- α -андростендиола глюкуронида, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и свободного тестостерона [1] и оказывает положительное действие на себорею и акне. Анализ выделения кожного сала показал, что воздействие трехфазного КОК с ДЗГ на кожу зависит от области лица: по сравнению с плацебо он оказывал статистически значимое влияние на щеки (относительное снижение на 60 %) и умеренное влияние на область лба (относительное снижение на 30 %) [19]. Аналогичные результаты были получены в исследовании В.Н. Прилепской с соавт. в отношении уменьшения себореи и акне, где субъективные оценки показали, что после одного, трех и шести циклов 69, 93 и 98 % женщин соответственно были удовлетворены или очень довольны [20]. Н.Т. Kränzlin с соавт. проведено нерандомизированное групповое сравнительное исследование, в которое были включены 177 женщин в возрасте от 18 до 30 лет с себореей. Участницы ис-

пользовали либо фазный КОК с этинилэстрадиолом (35/30/30 мкг) и ДЗГ (50/100/150 мкг), либо негормональное лечение (контрольная группа; n = 77) в течение 4 циклов. В группе КОК-ДЗГ экскреция кожного сала снизилась на 0,71 нЛ/см² (95 % ДИ = 0,36–1,05); в контрольной группе экскреция кожного сала увеличилась на 0,05 нЛ/см² (95 % ДИ = –0,55–0,46); разница между группами составила 0,78 нЛ/см² (95 % ДИ = 0,19–1,36) и была статистически значима (p = 0,010). Количество активных воспалительных элементов на 1 см² уменьшилось на 0,86 (95 % ДИ = 0,44–1,28) и 0,08 (95 % ДИ = –0,53–0,69) соответственно (p = 0,029). В целом, 19,3 % испытуемых сообщили о нежелательных явлениях: 18,1 % в группе КОК-ДЗГ и 22,1 % в контрольной группе [21].

В нескольких сравнительных исследованиях было показано, что монофазный КОК с ДЗГ оказывает положительное действие как в отношении клинических проявлений гиперандрогении, так и в снижении концентрации свободного и общего тестостерона, андростендиона и ДГЭА-С в крови, сопоставимое с другими антиандрогенными гестагенами [22–24].

Трехфазные КОК характеризуются меньшей частотой межменструальных кровотечений (в 2 раза) и аменореи (в 3 раза) по сравнению с иными КОК (в качестве трехфазных КОК изучались комбинации ЭЭ с ЛНГ, гестоденом, норгестиматом) [25].

Трехфазные КОК в качестве средства «первого выбора» / Three-phase COCs as a "first choice" means

Выбор КОК для начинающих пользователей в настоящее время достаточно широк и должен определяться индивидуально с учетом возраста, анамнеза и гинекологического статуса [26]. Сегодня с уверенностью можно сказать, что риск серьезных нежелательных явлений, таких как ВТЭ, артериальных тромбозов, неблагоприятных исходов беременности, онкологических заболеваний и др. не различается между КОК с гормональным режимом 21/7 или

24/4, содержащими 20 или 30 мкг ЭЭ, и не зависит от типа гестагена [24, 27, 28]. Снижение дозы ЭЭ до 15–20 мкг в попытке снизить риск тяжелых нежелательных явлений, в первую очередь ВТЭ, не привело к уменьшению частоты побочных эффектов. И даже, наоборот, использование микродозированных КОК характеризуется большей частотой нежелательных явлений по сравнению с низкодозированными. Так, например, сравнение КОК, содержащего 20 ЭЭ/100 ЛНГ, с 30 ЭЭ/150 ЛНГ показало большую частоту тошноты (7,7 % против 4 % соответственно), головной боли (9,5 % против 4,8 %), масталгии (6,3 % против 1,3 %) [29]. Объяснение этому явлению оказалось довольно простым: поскольку фолликулы продуцируют эстроген, наличие неразорвавшихся персистирующих фолликулов у женщин, использующих таблетки с ЭЭ < 20 мкг, может приводить к характерным для эстрогена побочным эффектам. Кроме того, микродозированные КОК могут снизить стабильность эндометрия [30], что способствует увеличению частоты межменструальных кровотечений (в 8 раз), длительных кровотечений отмены (в 2 раза), аменореи (в 1,5 раза) и связанное с этим прекращение приема КОК в 2,5 раза (ОР = 2,59; 95 % ДИ = 1,35–5,0); причем доказательство влияния дозы эстрогена на частоту незапланированных кровотечений более убедительно, чем воздействия различных типов прогестагенов [14]. Таким образом, таблетки с 20 мкг ЭЭ чаще вызывают прекращение приема КОК из-за нерегулярных кровотечений, чем таблетки с большим количеством эстрогена [14].

Управление побочными эффектами / Side effects management

При наличии побочных эффектов, обусловленных недостатком эстрогенов или избытком прогестагенов, рекомендуется переход на моно- или трехфазные низкодозированные КОК (30–35 мкг ЭЭ). Головная боль, возникающая в период безгормонального интервала, может быть уменьшена путем замены на расширенные или непрерывные режимы приема КОК; смена КОК неэффективна при лечении головной боли, равно как и использование поливитаминов или диуретиков.

В метаанализе отмечается более низкая частота побочных эффектов КОК, содержащих 30–35 мкг ЭЭ (трех- и монофазных) по сравнению с 20 мкг ЭЭ: масталгии – в 1,5 раза, головокружения – в 2,5, тошноты/рвоты – в 3 раза [14].

Общие положения по ведению женщин с побочными эффектами представлены в **таблице 1**.

Установлено, что риск межменструальных кровотечений на 30 % ниже при использовании КОК, содержащих прогестагены третьего поколения, по сравнению с прогестагенами второго поколения (ОР = 0,71; 95% ДИ = 0,55–0,91) на примере монофазных комбинаций [30].

Положения по ведению женщин с межменструальными кровотечениями при использовании КОК представлены в **таблице 2**.

Проведено сравнительное исследование монофазных КОК, содержащих 150 мкг ДЗГ и 20 мкг ЭЭ, с ДЗГ в той же дозе и 30 мкг ЭЭ. Относительный риск про-

Таблица 1. Рекомендации по выбору трехфазных КОК при переключении с одного средства на другое в связи с побочными эффектами монофазных мини- и микродозированных КОК [адаптировано из 31, 32].

Table 1. Recommendations for choosing three-phase COCs while switching from one drug to another due to side effects of monophasic mini- and micro-dosed COCs [adapted from 31, 32].

Причины Causes	Признак Sign	Рекомендация Recommendation
Признаки эстрогенной недостаточности Signs of estrogen deficiency	<ul style="list-style-type: none"> • Межменструальные кровотечения (в начале или середине цикла)* / Intermenstrual bleeding (at the beginning or middle of the cycle)* • Нейровегетативные расстройства (потливость, приливы, др.) / Neurovegetative disorders (sweating, hot flashes, etc.) • Уменьшение размера молочных желез / Reducing the size of the mammary glands • Сухость, атрофия слизистой влагалища, дисбиозы / Dryness, atrophy of the vaginal mucosa, dysbiosis • Снижение либидо, диспареуния / Decreased libido, dyspareunia • Депрессия / Depression 	Перейти на трехфазный КОК, содержащий дезогестрел**
Признаки избыточного влияния прогестагена Signs of excessive progestogen effects	<ul style="list-style-type: none"> • Аменорея* / Amenorrhea* • Длительное кровотечение отмены* / Prolonged withdrawal bleeding* • Задержка жидкости, отеки / Fluid retention, swelling • Акне, себорея / Acne, seborrhea • Усталость, апатия, депрессия / Fatigue, apathy, depression • Мышечные судороги / Muscle cramps • Бессонница, сонливость / Insomnia, drowsiness • Повышение температуры тела / Increased body temperature 	Switch to a triphasic desogestrel-containing COCs**

Примечание: *признаки, встречающиеся чаще других и вызывающие наибольшее беспокойство у пользователей; **трехфазный КОК, содержащий ЭЭ 35/30/30 мкг / дезогестрел 50/75/150 мкг (Три-Мерси).

Note: *signs occurring most common and causing most concern in users; ** three-phase COC containing 35/30/30 µg ethinyl estradiol / 50/75/150 µg desogestrel (Tri-Merci).

Таблица 2. Ведение женщин с межменструальными кровотечениями при использовании комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в циклическом режиме. Общие положения [адаптировано из 31, 32].**Table 2.** Management of women with intermenstrual bleeding after cyclic mode-used combined oral contraceptives (COCs). General provisions [adapted from 31, 32].

Тип управления Type of management	Пояснения Descriptions
Оценить причину аномального маточного кровотечения (АМК) Assess cause of abnormal uterine bleeding (AUB)	Возможно, АМК не связано с приемом КОК или обусловлено пропуском таблеток Potentially AUB unrelated to COCs use or duet o missed tablet taking
Начинающим: заверить пациента, что кровотечения прекратятся через 3–4 цикла Beginners: assure a patient that bleedings stop 3–4 cycles later	Убедить в отсутствии влияния на контрацептивную эффективность и здоровье Assure about no impact on contraceptive efficacy and health
Увеличить дозу этинилэстрадиола (ЭЭ) Increase ethinyl estradiol dose	Максимум до 35 мкг (50 мкг ЭЭ играет минимальную роль, но повышает риск серьезных побочных эффектов) Up to 35 µg maximum (50 µg EE plays a minimal role but increases the risk of serious side effects)
Изменить тип прогестагена с уменьшением общей дозы на цикл Change progestogen type and lower total dose/cycle	Дезогестрел (трехфазный) Desogestrel (triphasic)
Изменить путь введения гормонального контрацептива Change route of administration for hormonal contraceptive	Влагалищное контрацептивное кольцо Vaginal contraceptive ring
Изменить метод контрацепции Change contraception method	Негормональный Non-hormonal

рывных кровотечений составил 8,2 (95 % ДИ = 1,75–2,97), длительных кровотечений отмены – 2,1 (95 % ДИ = 1,03–3,78), аменореи – 1,5 (95 % ДИ = 1,0–84,07), и в целом риск отказов от приема по причине нерегулярных кровотечений при приеме КОК с 20 мкг ЭЭ был в 2,5 раза выше по сравнению с КОК с 30 мкг ЭЭ (ОР = 2,59; 95% ДИ = 1,35–5,0) [24].

Рекомендации по ведению женщин с нарушениями менструального цикла, вызванными КОК, представлены в **таблице 3**.

Таким образом, выбор в пользу трехфазных КОК (Три-Мерси, Aspen Pharma Trading Limited, Ирландия) при переключении с одного средства на другое в связи с побочными эффектами монофазных мини- и низкодозированных КОК может быть сделан при нарушениях менструального цикла (прорывное кровотечение, аменорея или слишком скудные менструации), признаках эстрогенной недостаточности или избыточном влиянии прогестагена (сухость слизистой оболочки влагалища, дисбиозы, снижение либидо, диспареуния, головокружение, тошнота/рвота, масталгия, снижение настроения/депрессия). Управление побочными эффектами КОК и снижение их частоты и выраженности способствуют длительному их

длительному их

Таблица 3. Ведение женщин с аномальными маточными кровотечениями, вызванными комбинированными оральными контрацептивами (КОК) [адаптировано из 33].**Table 3.** Management of women with abnormal uterine bleeding caused by combined oral contraceptives (COCs) [adapted from 33].

Тип нарушения Type of disorder	Причина Cause	Стратегия Strategy	Тактика Tactics
Прорывное кровотечение в раннюю фазу цикла (дни 1–9) или весь месяц Early cycle breakthrough bleeding (days 1–9) or throughout the month	Низкая эстрогенная активность Lower estrogen activity	Увеличить дозу эстрогена Increase estrogen dose	Добавить ЭЭ 0,02 мг* внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней или перейти на трехфазный КОК с дезогестрелом** Add EE 0.02 mg* orally once a day for 7 days or switch to a triphasic COC with desogestrel**
Прорывное кровотечение в позднюю фазу цикла (дни 10–21) или менорагия Late cycle breakthrough bleeding (days 10–21) or menorrhea	Низкая прогестинная активность, высокая эстрогенная активность Lower progestin activity, higher estrogenic activity	Увеличить дозу прогестагена или заменить прогестаген на более сильный Increase the dose of progestogen or change to a stronger progestogen	Перейти на монофазный КОК, содержащий норэтистерон, гестоден, дезогестрел Switch to a monophasic norethisterone, gestodene, desogestrel-containing COC
Аменорея или слишком скудные менструации Amenorrhea or menses too light	Высокая прогестинная активность, низкая эстрогенная активность, низкая активность эндометрия Higher progestin activity, lower estrogenic activity, lower endometrial activity	Уменьшить дозу прогестагена и/или увеличить дозу эстрогена Decrease progestogen dose and/or increase estrogen dose	Исключить беременность. Добавить ЭЭ 0,02 мг* внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней со следующего цикла или перейти на трехфазный КОК, содержащий дезогестрел** Exclude pregnancy. Add 0.02 mg EE* orally once daily for 7 days starting from next cycle or switch to a triphasic desogestrel-containing COC **

Примечание: ЭЭ – этинилэстрадиол; * микрофоллин (этинилэстрадиол 50 мкг) – 1/2 таблетки; ** трехфазный КОК, содержащий ЭЭ 35/30/30 мкг / дезогестрел 50/75/150 мкг (Три-Мерси).

Note: EE – ethinylestradiol; * microfolin (ethinylestradiol 50 µg) – 1/2 tablet; ** three-phase COC containing 35/30/30 µgEE / 50/75/150 µg desogestrel (Tri-Merci).

применению, что является залогом качества жизни и здоровья женщин на долгие годы [34, 35].

Механизмы формирования побочных эффектов и снижение их частоты при использовании трехфазных КОК / Mechanisms of developing side effects and decreasing their rate by using three-phase COCs

Известно, что действие ЭЭ на метаболизм связано со стимуляцией синтеза белков в печени и является дозозависимым. Апобелки липопротеинов, уровень которых увеличивается, способствуют улучшению липидного профиля крови и увеличению синтеза глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), а также белков свертывания крови. Ангиотензиноген, продукция которого в печени также повышается, стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что приводит к эффектам, связанным с избытком альдостерона (задержка жидкости, повышение артериального давления и др.). Кроме того, под влиянием ЭЭ увеличивается уровень инсулина с формированием инсулинорезистентности и нарушением толерантности к глюкозе. Чтобы избежать метаболических изменений, вызванных ЭЭ, его дозу в составе КОК последовательно снижали. В дальнейшем многочисленными исследованиями было показано, что указанные сдвиги в метаболизме под влиянием дозы ЭЭ, не превышающей 35 мкг, клинически незначимы. Тем не менее индивидуальные колебания в метаболизме могут возникать и явиться причиной побочных эффектов. Присутствие же факторов риска может стать причиной осложнений, таких как венозные и артериальные тромбозы, заболевания печени, аллергические реакции [36].

Но, с другой стороны, снижение дозы ЭЭ до 20 мкг и менее вызвало уменьшение степени подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, особенно во время безгормонального интервала или после пропущенных доз. Неразорвавшиеся персистирующие фолликулы продуцируют эстрогены и приводят к характерным эстроген-зависимым побочным эффектам. Кроме того, снижается стабильность эндометрия и увеличивается вероятность межменструального кровотечения [35]. Доказательства влияния дозы эстрогена на частоту незапланированных кровотечений более убедительно, чем при воздействии различных типов прогестагенов [37].

Содержание ЭЭ в дозе 35 мкг в первые 7 дней цикла в трехфазном КОК, содержащем ДЗГ, способствует лучшему торможению роста фолликулов, обеспечивает пролиферативные изменения в эндометрии и, в целом, доза ЭЭ не превышает рекомендуемую (не более 35 мкг) [23]. С другой стороны, ДЗГ по сравнению с ЛНГ обладает большим аффинитетом к рецепторам прогестерона (260 % против 135 % соответственно, 100-процентно эффективно подавляет овуляцию при дозе 60 мкг в сутки) и способствует

стабилизации эндометрия в дни 9–21. Хотя ДЗГ-содержащий трехфазный КОК содержит самую низкую дозу ЭЭ из всех доступных трехфазных препаратов, снижение также дозы прогестагена по сравнению с монофазной формой позволяет поддерживать сравнимый контроль цикла [12].

В процессе изучения прогестагенов по мере их синтеза и введения в состав КОК было установлено, что большинство из них имеют частичное («остаточное») андрогенное, минералокортикоидное, глюкокортикоидное и эстрогенное действие, помимо прогестагенного [35]. С андрогенным эффектом связывают появление кожных симптомов, изменения углеводного обмена, перераспределение жировой ткани по андрогенному типу, изменение содержания липопротеидов высокой и низкой плотности с повышением последних. Глюкокортикоидный эффект у большинства прогестагенов не выражен, он связан с воздействием на углеводный и водно-солевой обмен и может проявляться при приеме КОК, содержащих антиандрогенные прогестины – ципротерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат, хлормадинона ацетат. Новые прогестины, такие как ДНГ, ДРСП, нестерон и тримегестон, позволяют избежать взаимодействий с другими рецепторами [36].

Безопасность трехфазного КОК, содержащего ДЗГ (Три-Мерси), в отношении других побочных эффектов обусловлена как снижением дозы ЭЭ, так и прогестина, отличающегося метаболической нейтральностью, что характеризуется отсутствием или низкой частотой побочных эффектов, связанных с андрогенными, эстрогенными или глюкокортикоидными влияниями [38]. В исследованиях показано, что КОК с монофазным ДЗГ в течение 6 мес вызывает значительное увеличение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) наряду со стабильным содержанием липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [39]. Метаанализ 13 исследований, выполненный в 2020 г., показал наиболее благоприятный липидный профиль монофазного ДЗГ наряду с ДРСП по сравнению с ЛНГ: отмечено повышение ЛПВП с отношением шансов (ОШ) равным 6,79, 7,43 и –4,01 соответственно, и ЛПНП (ОШ = 2,84, 2,13 и 7,93 соответственно) [40]. В открытом сравнительном рандомизированном исследовании сравнивали 30 ЭЭ/3 ДРСП с 30 ЭЭ/150 ДЗГ при продолжительности приема 133 мес и показали, что ЛПНП оставались в пределах эталонных значений, а общий холестерин увеличился на 8 % в обеих группах без статистически значимой разницы с исходными показателями [41].

Обнаружена значительная гетерогенность параметров углеводного обмена у женщин, принимающих КОК, результаты зависели от типа и дозы гестагена. Влияние КОК на содержание глюкозы, инсулина и С-пептида обусловлено сочетанием эстроген-индуцированной инсулинорезистентности (для ДЗГ показано отсутствие влияния) и прогестин-ассоциированных

изменений периода полувыведения инсулина (отмечено повышение на 18 % для ДЗГ при отсутствии такового для других гестагенов) [42, 43]. При сравнении 30 ЭЭ/3 ДРСП с 30 ЭЭ/150 ДЗГ оба препарата не оказывали влияния на уровень глюкозы в сыворотке крови и незначительно снижали уровень инсулина [43].

Рекомендации для женщин с дополнительными потребностями / Recommendations for women with additional requirements

Известно, что в дополнение к защите от беременности использование КОК дает пользователям ряд существенных неконтрацептивных преимуществ. Трехфазный КОК с дезогестрелом может быть полезен следующим категориям пользователей.

Девочки-подростки и молодые женщины с признаками эстрогенной недостаточности / Adolescent girls and young women with signs of estrogen deficiency

Авторы исследования утверждают, что типичные для естественного менструального цикла циклические колебания ЭЭ и присутствие его в дозе 35 мкг в начале цикла способствует развитию вторичных половых признаков и феминизации фигуры у пользователей с признаками гипоестрогенизма [44].

Женщины после самопроизвольного выкидыша и аборта / Women after spontaneous miscarriage and abortion

Овуляция может произойти уже на 8–10 день после прерывания беременности при отсутствии разницы между медикаментозным и хирургическим абортom, и 85 % женщин имеют овуляции уже в цикле прерывания. Отмечается, что более 50 % женщин возобновляют сексуальную активность в течение 2 нед после выполнения манипуляции. В связи с этим ведущие мировые эксперты рекомендуют проводить обсуждение и выбор будущего метода контрацепции еще до начала процедуры прерывания беременности и начинать использовать контрацепцию сразу после нее (раннее начало) – в день прерывания беременности (или через 2–3 дня, но не позднее 5-го дня) [35].

Заключение / Conclusion

Трехфазный КОК, содержащий дезогестрел (Три-Мерси), продолжает оставаться актуальным средством гормональной контрацепции для женщин как впервые начинающих, так и при переключении с другого КОК в связи с побочными эффектами, в том числе связанными с нарушением менструального цикла при приеме КОК с другим составом.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 03.06.2022. В доработанном виде: 12.06.2022.	Received: 03.06.2022. Revision received: 12.06.2022.
Принята к печати: 20.06.2022. Опубликовано онлайн: 27.06.2022.	Accepted: 20.06.2022. Published online: 27.06.2022.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.	The author declares no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Автор заявляет об отсутствии финансирования.	The author declares no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1):171–80. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.014>.
- Kulier R., Helmerhorst F.M., Maitra N., Gülmezoglu A.M. Effectiveness and acceptability of progestogens in combined oral contraceptives – a systematic review. *Reprod Health*. 2004;1(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-1-1>.
- Hooper D.J. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig*. 2010;30(11):749–63. <https://doi.org/10.2165/11538900-000000000-00000>.
- Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Тарасова М.А., Летуновская А.Б. Международный проект «CHOICE»: краткий обзор результатов исследования. *Гинекология*. 2010;12(4):26–8.
- Жук С.И., Захурдаева Л.Д. Особенности современного консультирования по вопросам контрацепции. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2011;(4):29–32.
- Moreau C., Cleland K., Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception*. 2007;76(4):267–72. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2007.06.008>.
- Fait T., Buryak D., Cirstoiu M.-M. et al. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs Context*. 2018;7:212510. <https://doi.org/10.7573/dic.212510>.
- Bahamondes L., Pinho F., de Melo N.R. et al. Associated factors with discontinuation use of combined oral contraceptives. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(6):303–9. [Article in Portuguese]. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032011000600007>.
- Пустотина О.А., Герейбекова Э.Р. Побочные эффекты современных комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2016;(3):96–102. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032011000600007>.
- Мынко О.И., Ашрафьянова Д.Р., Лобанова В.В. Комбинированные оральные контрацептивы: частота применения и возникновения побочных эффектов у женщин репродуктивного возраста. *ЭНИГМА*. 2020;(26):105–14.
- Mack N., Crawford T.J., Guise J.M. et al. Strategies to improve adherence and continuation of shorter-term hormonal methods of contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004317. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004317.pub5>.
- Poindexter A. The emerging use of the 20-microg oral contraceptive. *Fertil Steril*. 2001;75(3):457–6. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01747-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01747-7).
- Edelman A., Micks E., Gallo M.F. et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD004695. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004695.pub3>.
- Gallo M.F., Nanda K., Grimes D.A. et al. 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>.

15. Carr B.R. Cycle control with desogestrel-containing oral contraceptives: comparison of a monophasic and triphasic regimen. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1993;38(5):274–9.
16. Darney P. Safety and efficacy of a triphasic oral contraceptive containing desogestrel: results of three multicenter trials. *Contraception.* 1993;48(4):323–37. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(93\)90078-I](https://doi.org/10.1016/0010-7824(93)90078-I).
17. Ferguson H., Vree M.L., Wilpshaar J., Eskes T.K. Multicenter study of the efficacy, cycle control and tolerability of a phasic desogestrel-containing oral contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5(1):35–45. <https://doi.org/10.1080/13625180008500378>.
18. Coenen C.M., Thomas C.M., Borm G.F. et al. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception.* 1996;53(3):171–6. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(96\)00006-6](https://doi.org/10.1016/0010-7824(96)00006-6).
19. Katz H.I., Kempers S., Akin M.D. et al. Effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on the skin. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5(4):248–55. <https://doi.org/10.1080/13625180008500411>.
20. Prilepskaya V.N., Serov V.N., Zharov E.V. et al. Effects of a phasic oral contraceptive containing desogestrel on facial seborrhea and acne. *Contraception.* 2003;68(4):239–45. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(03\)00167-7](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(03)00167-7).
21. Kränzlin H.T., Nap M.A. 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>.
22. Vartiainen M., de Gezelle H., Broekmeulen C.J. Comparison of the effect on acne with a combiphasedesogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2001;6(1):46–53.
23. van Vloten W.A., van Haselen C.W., van Zuuren E.J. et al. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis.* 2002;69(4 Suppl):2–15.
24. De Leo V., Di Sabatino A., Musacchio M.C. et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception.* 2010;82(3):276–80. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.04.002>.
25. van Vliet H.A., Grimes D.A., Lopez L.M. et al. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2011(11):CD003553. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003553.pub2>.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Health Care for Underserved Women, Contraceptive Equity Expert Work Group, and Committee on Ethic. Patient-Centered Contraceptive Counseling. ACOG Committee Statement Number 1. *Obstet Gynecol.* 2022;139(2):350–3. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004659>.
27. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception.* 2014;89(4):253–63. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.01.023>.
28. Kashanian M., Shahpourian F., Zare O. A comparison between monophasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 150/30 and triphasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 50-75-125/30-40-30 contraceptive pills for side effects and patient satisfaction: a study in Iran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):47–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.01.010>.
29. Roumen F.J. Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):441–51. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s1964>.
30. Lawrie T.A., Helmerhorst F.M., Maitra N.K. et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD004861. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004861.pub2>.
31. Grossman BN. Managing adverse effects of hormonal contraceptives. *Am Fam Physician.* 2010;82(12):1499–506.
32. Foran T. The management of irregular bleeding in women using contraception. *Aust Fam Physician.* 2017;46(10):717–20.
33. Oral contraceptive-related uterine bleeding management. *Family Practice Notebook.* Available at: <https://fpnotebook.com/Gyn/Pharm/OrlCntrcptvRltdUtrnBldngMngmnt.htm>.
34. Vree M.L., Schmidt J. A large observational clinical evaluation of a desogestrel-containing combiphase oral contraceptive in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2001;6(2):108–14.
35. Дикке Г.Б. Пять шагов к успешной контрацепции. Руководство для врачей. М., 2017. 428 с.
36. Кузнецова И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2016;(6):108–14. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.6.108-114>.
37. Baerwald A.R., Pierson R.A. Ovarian follicular development during the use of oral contraception: a review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26(1):19–24. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30692-2/](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30692-2/)
38. Bastianelli C., Farris M., Rosato E. et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(3):315–26. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1271708>.
39. Lobo R.A., Skinner J.B., Lippman J.S., Cirillo S.J. Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996;65(6):1100–9.
40. Silva-Bermudez L.S., Toloza F.J.K., Perez-Matos M.C. et al. Effects of oral contraceptives on metabolic parameters in adult premenopausal women: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2020;9(10):978–98. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0423>.
41. Godsland I.F., Walton C., Felton C. et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(1):6470. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.1.1530790>.
42. Gaspard U., Endrikat J., Desager J.P. et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception.* 2004;69(4):271–8. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2003.11.003>.
43. Adeyanju O.A., Olatunji L.A. Drospirenone-containing oral contraceptives do not affect glucose regulation and circulating corticosterone. *J Bas Clin Clin Physiol Pharm.* 2019;30(5):20180184. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2018-0184>.
44. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Абдуллаева Р.Г., Лебедева М.Г. Гормональная контрацепция – лечение и профилактика репродуктивных нарушений у девушек-подростков. *Доктор.Пу.* 2008;(6):54–8.

References:

1. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008;61(1):171–80. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.014>.
2. Kulier R., Helmerhorst F.M., Maitra N., Gülmezoglu A.M. Effectiveness and acceptability of progestogens in combined oral contraceptives – a systematic review. *Reprod Health.* 2004;1(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-1-1>.
3. Hooper D.J. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig.* 2010;30(11):749–63. <https://doi.org/10.2165/11538900-000000000-00000>.
4. Prilepskaya V.N., Nazarova N.M., Tarasova M.A., Letunovskaya A.B. International project "CHOICE": a brief review of study results. [Mezhdunarodnyy proekt «CHOICE»: kratkij obzor rezul'tatov issledovaniya]. *Ginekologiya.* 2010;12(4):26–8. (In Russ.).
5. Zhuk S.I., Zakhurdaeva L.D. Features of modern counseling on contraception. [Osobennosti sovremennogo konsul'tirovaniya po voprosam kontratshepcii]. *Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny.* 2011;4(43):29–32. (In Russ.).
6. Moreau C., Cleland K., Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception.* 2007;76(4):267–72. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2007.06.008>.
7. Fait T., Buryak D., Cirstoiu M.-M. et al. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs Context.* 2018;7:212510. <https://doi.org/10.7573/dic.212510>.
8. Bahamondes L., Pinho F., de Melo N.R. et al. Associated factors with discontinuation use of combined oral contraceptives. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(6):303–9. [Article in Portuguese]. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032011000600007>.
9. Pustotina O.A., Gereybekova E.R. Side effects of modern combined oral contraceptives. [Pobochnye efekty sovremennykh kombinirovannykh oral'nykh kontratsheptivov]. *Akusherstvo i ginekologiya.*

- Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2016;(3):96–102. (In Russ.).
10. Mynko O.I., Ashrafzyanova D.R., Lobanova V.V. Combined oral contraceptives: frequency of use and occurrence of side effects in women of reproductive age. [Kombinirovannye oral'nye kontraceptivy: chastota primeneniya i vozniknoveniya pobochnykh effektov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta]. *ENIGMA.* 2020;(26):105–14. (In Russ.).
 11. Mack N., Crawford T.J., Guise J.M. et al. Strategies to improve adherence and continuation of shorter-term hormonal methods of contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD004317. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004317.pub5>.
 12. Poindexter A. The emerging use of the 20-microg oral contraceptive. *Fertil Steril.* 2001;75(3):457–6. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01747-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01747-7).
 13. Edelman A., Micks E., Gallo M.F. et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):CD004695. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004695.pub3>.
 14. Gallo M.F., Nanda K., Grimes D.A. et al. 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>.
 15. Carr B.R. Cycle control with desogestrel-containing oral contraceptives: comparison of a monophasic and triphasic regimen. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1993;38(5):274–9.
 16. Darney P. Safety and efficacy of a triphasic oral contraceptive containing desogestrel: results of three multicenter trials. *Contraception.* 1993;48(4):323–37. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(93\)90078-I](https://doi.org/10.1016/0010-7824(93)90078-I).
 17. Ferguson H., Vree M.L., Wilpshaar J., Eskes T.K. Multicenter study of the efficacy, cycle control and tolerability of a phasic desogestrel-containing oral contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5(1):35–45. <https://doi.org/10.1080/13625180008500378>.
 18. Coenen C.M., Thomas C.M., Borm G.F. et al. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception.* 1996;53(3):171–6. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(96\)00006-6](https://doi.org/10.1016/0010-7824(96)00006-6).
 19. Katz H.J., Kempers S., Akin M.D. et al. Effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on the skin. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5(4):248–55. <https://doi.org/10.1080/13625180008500411>.
 20. Prilepkaya V.N., Serov V.N., Zharov E.V. et al. Effects of a phasic oral contraceptive containing desogestrel on facial seborrhea and acne. *Contraception.* 2003;68(4):239–45. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(03\)00167-7](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(03)00167-7).
 21. Kränzlin H.T., Nap M.A. 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>.
 22. Vartiainen M., de Gezelle H., Broekmeulen C.J. Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2001;6(1):46–53.
 23. van Vloten W.A., van Haselen C.W., van Zuuren E.J. et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis.* 2002;69(4 Suppl):2–15.
 24. De Leo V., Di Sabatino A., Musacchio M.C. et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception.* 2010;82(3):276–80. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.04.002>.
 25. van Vliet H.A., Grimes D.A., Lopez L.M. et al. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2011(11):CD003553. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003553.pub2>.
 26. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Health Care for Underserved Women, Contraceptive Equity Expert Work Group, and Committee on Ethic. Patient-Centered Contraceptive Counseling. ACOG Committee Statement Number 1. *Obstet Gynecol.* 2022;139(2):350–3. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004659>.
 27. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception.* 2014;89(4):253–63. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.01.023>.
 28. Kashanian M., Shahpourian F., Zare O. A comparison between monophasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 150/30 and triphasic levonorgestrel-ethinyl estradiol 50-75-125/30-40-30 contraceptive pills for side effects and patient satisfaction: a study in Iran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):47–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.01.010>.
 29. Roumen F.J. Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):441–51. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s1964>.
 30. Lawrie T.A., Helmerhorst F.M., Maitra N.K. et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD004861. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004861.pub2>.
 31. Grossman BN. Managing adverse effects of hormonal contraceptives. *Am Fam Physician.* 2010;82(12):1499–506.
 32. Foran T. The management of irregular bleeding in women using contraception. *Aust Fam Physician.* 2017;46(10):717–2.
 33. Oral contraceptive-related uterine bleeding management. *Family Practice Notebook.* Available at: <https://fpnotebook.com/Gyn/Pharm/OrlCntrcptvRltdUtrnBldngMngmnt.htm>.
 34. Vree M.L., Schmidt J. A large observational clinical evaluation of a desogestrel-containing combiphasic oral contraceptive in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2001;6(2):108–14.
 35. Dikke G.B. Five steps to successful contraception: a guide for physicians. [Pyat' shagov k uspešnoy kontracepcii. Rukovodstvo dlya vrachej]. Moscow, 2017. 379 p. (In Russ.).
 36. Kuznetsova I.V. Metabolic effects of combined hormonal contraception and a risk for thrombotic events. [Metabolicheskie efekty kombinirovannoy gormonal'noj kontracepcii i risk tromboticheskikh oslozhnenij]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;(6):108–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2016.6.108-114>.
 37. Baerwald A.R., Pierson R.A. Ovarian follicular development during the use of oral contraception: a review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26(1):19–24. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)30692-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)30692-2).
 38. Bastianelli C., Farris M., Rosato E. et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(3):315–26. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1271708>.
 39. Lobo R.A., Skinner J.B., Lippman J.S., Cirillo S.J. Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996;65(6):1100–9.
 40. Silva-Bermudez L.S., Toloza F.J.K., Perez-Matos M.C. et al. Effects of oral contraceptives on metabolic parameters in adult premenopausal women: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2020;9(10):978–98. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0423>.
 41. Godsland I.F., Walton C., Felton C. et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(1):6470. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.1.1530790>.
 42. Gaspard U., Endrikat J., Desager J.P. et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception.* 2004;69(4):271–8. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2003.11.003>.
 43. Adeyanju O.A., Olatunji L.A. Drospirenone-containing oral contraceptives do not affect glucose regulation and circulating corticosterone. *J Bas Clin Physiol Pharm.* 2019;30(5):20180184. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2018-0184>.
 44. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Abdullaeva R.G., Lebedeva M.G. Hormonal contraception – treatment and prevention of reproductive disorders in adolescent girls. [Gormonal'naya kontracepciya – lechenie i profilaktika reproduktivnykh narushenij u devushek-podrostkov]. *Doktor.Ru.* 2008;(6):54–8. (In Russ.).

Сведения об авторе:

Дикке Галина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: galadikke@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>.

About the author:

Galina B. Dikke – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia. E-mail: galadikke@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>.