**Опыт практического применения нового гестагенного контрацептива "Чарозетта"**

Профессор В.Н. Прилепская, к.м.н. Н.М. Назарова, к.м.н. Е.А. Межевитинова, к.м.н. Е.В. Гогаева, академик РАМН, профессор В.Н. Серов, профессор Е.В. Жаров, к.м.н. О.Н. Голубева Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

**Введение**

Ежегодно во всем мире увеличивается число женщин, применяющих гормональные методы контрацепции, так как использование данного метода планирования семьи и регуляции рождаемости является наиболее эффективным и удобным в применении.

В настоящее время во всем мире гормональные контрацептивы используют более 150 млн. женщин. Наибольшей популярностью пользуются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие низкие дозы эстрогена и прогестагена [1].

В последние годы меняется отношение населения России к применению средств контрацепции, в особенности гормональной. Так, в нашей стране за последние 10 лет использование гормональной контрацепции возросло более чем в 5 раз. Общепризнано, что гормональная контрацепция оказывает благоприятное влияние на здоровье женщины, обеспечивает лечебный эффект при различных нарушениях менструальной функции, гиперпластических процессах эндометрия, эндометриозе, фиброзно–кистозной мастопатии [2].

Поэтому в настоящее время препараты первого выбора для надежного предохранения от нежелательной беременности – это КОК с минимальной эффективной дозой входящих в их состав компонентов.

Однако существует категория женщин, нуждающихся в эффективной контрацепции, но которым противопоказаны даже минимальные дозы эстрогенов.

Альтернативой для этой группы женщин могут быть контрацептивные препараты, содержащие только гестагены (ПСП) или мини–пили.

ПСП отличаются лучшей переносимостью (отсутствие эстрогензависимых побочных реакций), возможностью применения во время лактации, так как не влияют на количество и качество грудного молока и возможностью применения у женщин старшего возраста, а также у курящих.

Однако мини–пили имеют ряд недостатков. Прежде всего они не обеспечивают стойкого подавления овуляции, так как их основной контрацептивный эффект обусловлен главным образом влиянием на цервикальную слизь. Мини–пили также замедляют транспорт яйцеклетки по маточным трубам, в результате чего повышается риск развития внематочной беременности [4].

Прогестагены, используемые в современных ПСП, как правило, относятся ко второму поколению и имеют остаточную андрогенную активность и, следовательно, могут оказывать андрогензависимые эффекты [5].

Поэтому современный контрацептивный препарат должен содержать такую минимальную дозу стероидов, которая была бы в состоянии обеспечить стойкое подавление овуляции, а значит, надежную защиту от беременности при минимальном количестве побочных эффектов.

В настоящее время научные исследования направлены на разработку таких препаратов, и одним из результатов этих исследований стал дезогестрелсодержащий контрацептив – «Чарозетта» [7].

Основная цель разработки препарата «Чарозетта» состояла в получении орального контрацептива, не содержащего эстрогенов, но который мог бы постоянно блокировать овуляцию и, следовательно, имел бы контрацептивную надежность, как у КОК [6].

В крупномасштабных клинических исследованиях было показано, что индекс Перля препарата «Чарозетта» составил 0,14, что соответствует таковому КОК.

В каждой таблетке препарата содержится 75 мкг дезогестрела, высокоселективного прогестагена, обеспечивающего стойкое подавление овуляции, при отсутствии отрицательного влияния на метаболические процессы. Поэтому «Чарозетта» имеет большую контрацептивную надежность и приемлемость по сравнению с традиционными ПСП.

Таким образом, «Чарозетта» может быть контрацептивом выбора для следующих категорий женщин:

– для тех, у кого имеются эстрогензависимые побочные эффекты;

– для тех, кому противопоказано применение эстрогенов (при наличие таких факторов риска, как артериальная гипертензия, риск развития тромбозов, курение, поздний репродуктивный возраст);

– в послеродовом периоде для тех, кто кормит грудью.

На основании вышеизложенного целью исследования, проводимого в НЦАГиП РАМН, явилось изучение эффективности и приемлемости ПСП «Чарозетта» у здоровых сексуально активных фертильных женщин, в том числе и у женщин, находящихся в послеродовом периоде и кормящих грудью.

**Материал и методы исследования**

В исследование включили 100 сексуально активных фертильных женщин моложе 40 лет (средний возраст 29,53±6,19 года). У всех пациенток в течение 3 и более последних месяцев был регулярный менструальный цикл. В состоянии здоровья женщин при включении в исследование допускали отклонения, удовлетворяющие критериям 1 класса здоровья, принятым ВОЗ (1995).

В группе обследования 17 из 100 женщин находились в послеродовом периоде и кормили грудью.

Всем женщинам с контрацептивной целью был назначен препарат «Чарозетта». Препарат принимали по схеме: 1 таблетка в день с 1–го дня менструального цикла в непрерывном режиме, пациентки (кормящие грудью – не ранее, чем через 4–6 недель после родов). Всех участниц проинструктировали о правильном ведении дневника менструальных кровотечений, в который вносилась информация о каждом цикле. Приемлемость препарата определялась на основании анализа регистрации жалоб пациенток, частоты и характера побочных реакций, индивидуального анализа менограмм в динамике.

Для оценки кровянистых выделений мы применяли 90–дневный стандартный (ВОЗ) интервал. Для описания характера кровянистых выделений использовали следующие критерии ВОЗ:

Кровотечение (К) – любые кровянистые выделения из половых путей, требующие использования двух или более тампонов или прокладок в сутки.

Мажущие кровянистые выделения (М) – любые кровянистые выделения из половых путей, требующие использования не более 1 тампона или прокладки в сутки.

Эпизод кровотечения и мажущих кровянистых выделений (К/М) – 1 или несколько последовательных дней, в течение которых отмечается К/М; каждый эпизод ограничен от последующего наличием «чистых» дней, когда кровянистых выделений не обнаруживается.

Аменорея – отсутствие кровотечения, в течение стандартного, 90–дневного временного интервала.

Редкие кровянистые выделения – 1 или 2 эпизода К/М в течение 90–дневного интервала.

Частые кровянистые выделения – 6 и более эпизодов К/М в течение 90–дневного интервала.

Длительные кровянистые выделения – любой эпизод К/М длительностью более 14 дней.

Дизайн исследования включал углубленное клиническое исследование препарата «Чарозетта» на протяжении 6 месяцев приема – ежемесячное посещение врача–гинеколога, с оценкой общего самочувствия. В объем исследования включили: анализ данных по соматическому и акушерско–гинекологическому анамнезу, определение массо–ростового коэффициента, измерение артериального давления, изучение РАР–мазков, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Критерии включения пациенток в исследование: возраст от 18 до 40 лет, готовность женщины к использованию плановой оральной контрацепции, подтвержденной информированным согласием. Отсутствие противопоказаний к назначению гормональной контрацепции.

Известно что одна из основных причин отказа от использования любых гормональных контрацептивов – ациклические кровянистые выделения связана с недостаточной информированностью пациенток о механизме действия гормональных контрацептивов. Поэтому вопросу консультирования мы уделяли особое внимание.

Преждевременно из исследования выбыли 3 пациентки: во всех случаях причиной отмены стали ациклические кровянистые выделения.

**Полученные результаты и их обсуждение**

Анализируемые показатели: систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), масса тела, характер кровянистых выделений через 3 и 6 мес. приема препарата «Чарозетта» сравнивали при помощи непараметрического критерия Фридмана.

На фоне приема ПСП «Чарозетта» ни одного случая наступления беременности не зарегистрировано. Таким образом, результаты нашего исследования показали, что контрацептивная эффективность «Чарозетты» сходна с таковой КОК, что является отражением стойкого торможения овуляции (индекс Перля – 0,14).

Результаты проведенного исследования подтвердили безопасность применения «Чарозетты» в отношении влияния на некоторые показатели сердечно–сосудистой системы. У всех пациенток (100%) через 3 и 6 месяцев приема препарата «Чарозетта» повышения уровня АД не отмечалось.

К 6–му месяцу приема контрацептива изменения массы тела отмечены лишь у 22% обследованных (1,5±0,5 кг), только у 2% отмечено увеличение массы тела более 2,5 кг. Достоверных различий массы тела в динамике наблюдения нами не выявлено.

Наши результаты согласуются с данными ряда исследований, в которых также не выявлены изменения массы тела в динамике [7]. По нашему мнению, отсутствие изменения массы тела – чрезвычайно важное свойство препарата, так как установлено, что при выборе любого гормонального контрацептива перспектива прибавки массы тела вызывает у женщин резкое неприятие данного метода.

Учитывая то, что в приеме препарата нет перерыва, а следовательно, и нет регулярных циклов, характер кровянистых выделений из половых путей был менее предсказуем, чем при приеме КОК.

С целью сравнения характера кровянистых выделений на фоне приема «Чарозетта» мы использовали для их анализа «стандартный временной интервал» (ВОЗ, 1986). Следует подчеркнуть, что во многих исследованиях для оценки кровянистых выделений используется 90–дневный временной интервал [6]. Первый стандартный временной интервал был с 1–го по 90 дни, второй – 91–180 соответственно.

Характер кровянистых выделений при применении препарата представлен на рис. 3. Из представленного рисунка видно, что отмечается большая вариабельность изменений менструального цикла.

Так, в первом стандартном временном интервале, число женщин с редкими (1–2 эпизода) кровянистыми выделениями составило 35%, 52% женщин имели 3–5 эпизодов кровянистых выделений, что является нормальным, т.к. за период в 90 дней у женщин в среднем бывает от 3 до 5 менструаций (ВОЗ, 1986).

Следует отметить, что только 9% пациенток отмечали частые кровянистые выделения.

Аменорея наблюдалась у 4% женщин, и 14% пациенток отметили длительные (более 14 дней) эпизоды кровянистых выделений.

Число женщин с частыми кровянистыми выделениями (6 и более эпизодов) во втором стандартном временном интервале значительно уменьшилось и составило 2,06%, средняя продолжительность их составила 3,03±1,7 дней.

Длительные кровянистые выделения также наблюдались редко и отмечались только у 7,22% женщин (р=0,28). Как видно на рисунке 3, во втором стандартном временном интервале число женщин с аменореей достоверно (р<0,00001) увеличилось до 30,9%, что согласуется с данными международных исследований, где авторы также наблюдали развитие аменореи у каждой третьей пациентки, применявшей препарат «Чарозетта» [7].

При анализе среднего количества дней оцениваемых кровянистых выделений было отмечено, что в течение первого 90–дневного интервала их количество составило от 21,29±13,96 дней. В дальнейшем количество дней имело тенденцию к сокращению и во втором интервале составило 11,39±12,39 (р<0,00001).

При анализе количества дней кровотечений, требующих 2 прокладок или тампонов в сутки, выявлено, что среднее их количество в первый 90–дневный интервал составило 6,46±5,40, а во втором временном интервале – 2,36±3,43 дней (р<0,00001).

Таким образом, при применении ПСП «Чарозетта» в основном наблюдаются короткие эпизоды мажущих кровянистых выделений, которые расцениваются, как норма.

Реже возникали длительные мажущие кровянистые выделения, число которых с течением времени значительно снижалось.

В целом можно сказать, что изменения характера мажущих кровянистых выделений в сторону их уменьшения по мере приема препарата в общем являются благоприятными и практически не влияют на качество жизни женщины.

У 8% женщин, использующих данный препарат, отмечено наличие адаптационных эффектов.

Все выявленные побочные реакции, как правило, исчезали в течение первых 1–3 мес. использования препарата и не потребовали его отмены. Мы считаем, что побочные реакции явились следствием адаптации к применяемому препарату и их частота не превышает таковую на фоне приема плацебо.

Проведен анализ применения «Чарозетты» у 17 женщин после родов, не имеющих противопоказаний к его использованию. При этом грудью кормили 14 женщин, 3 женщины были не кормящими. За период наблюдения не было зарегистрировано ни одной беременности.

Каких–либо серьезных побочных эффектов в данной группе женщин не наблюдалось. Не было выявлено какого–либо отрицательного влияния препарата на продолжительность лактации. Средняя продолжительность лактации составила 4,6±1,9 мес.

По окончании данного исследования удовлетворенность приемом препарата выразили 91,8% женщин, что расценивается по международным стандартам, как хорошая приемлемость данного контрацептивного средства.

Таким образом, проведенное исследование позволяет рассматривать новый ПСП «Чарозетта», как перспективный метод предупреждения нежелательной беременности у женщин репродуктивного возраста, в том числе и в качестве послеродовой контрацепции.

**Выводы**

1. «Чарозетта» является надежным и приемлемым методом предупреждения непланируемой беременности у женщин репродуктивного возраста. Можно считать, что эффективность препарата «Чарозетта» не уступает таковой КОК.

2. На фоне приема препарата «Чарозетта» отмечаются различные варианты кровянистых выделений.

3. Наблюдается уменьшение количества дней кровянистых выделений по мере приема препарата.

4. У 30% женщин по мере приема препарата «Чарозетта» наблюдается развитие аменореи.

5. «Чарозетта» не оказывает влияния на продолжительность лактации и качество грудного молока и может широко применяться у кормящих грудью женщин.

6. Частота побочных эффектов на фоне приема препарата «Чарозетта» не выше, чем на фоне приема плацебо.

Таким образом «Чарозетта» – это единственный на настоящий момент ПСП, обладающий надежностью КОК. При его приеме возможно достижение максимальной контрацептивной эффективности при минимально возможной дозе гормонов.

**Список литературы**

1. Newton J.R. //Humah Reprod. Update. – 1995. – vol.1. – N3. – P. 231–63.

2. Прилепская В.Н. \\Гинекология. – 2003. – N2– т. 5. – С. 54–56.

3. Guillebaud J. //Contraception. Your questions answered. 2nd edn. Edinburqh: Churchil Livinqstone, 1993.

4. Mccann M.F., Potter L.S. // Contraception – 1994. – 50 suppl. 1: Sl – 198.

5. Darney P. // Am. J. Med. – 1995/ – 98 suppl. 1 A: 104–1 OS.

6. Rice C.F. et.al. //Hum.Reprod. – 1999 – N14. – P 982–5.

7. Collaborative Stady group. //Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care – 1998. – N3. – p. 169–78.