

«Натуральные» эстрогены в составе гормональных контрацептивов: влияние на сексуальную функцию, депрессию, качество жизни женщин

Р.И. Габидуллина¹, Э.И. Галимьянова¹, Р.Р. Салахова², Е.О. Кашапова², Г.Н. Калимуллина², Ю.В. Орлов¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани; Россия, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих 17β-эстрадиол/номегэстрола ацетат и этинилэстрадиол/дроспиренон, на женскую сексуальную функцию, частоту и выраженность депрессии, качество жизни женщин. **Дизайн:** рандомизированное проспективное неинтервенционное контролируемое сравнительное клиническое исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 90 женщин, нуждающихся в контрацепции, в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст — 29,9 (6,2) года). Пациентки были рандомизированы на две группы: участницы I группы (n = 45) принимали 1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегэстрола ацетата (E2/NOMAC); II группы (n = 45) — 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (20ЭЭ/ДРСП). Проводили анкетирование женщин с использованием краткой версии опросника здоровья (Health Survey Short Form 36, SF-36) индекса женской сексуальной функции (Female sexual function index, FSFI-6), шкалы депрессии Бека исходно и через 6 месяцев приема КОК.

Результаты. Через 6 месяцев приема E2/NOMAC у пациенток отмечено улучшение lubricации (с 4 [3; 4] до 5 [5; 5] баллов, $p < 0,001$) и повышение индекса женской сексуальной функции (с 24 [22; 26] до 26 [24; 28] баллов, $p = 0,01$), снижение частоты и выраженности депрессии по шкале Бека (с 7 [5; 11] до 6 [3; 7] баллов, $p = 0,005$), повышение качества жизни по домену «физическое функционирование» (с 95 [80; 100] до 95 [95; 100] баллов, $p = 0,03$), улучшение интегрального показателя психического компонента здоровья (с 34 [31; 38] до 38 [34; 41] баллов, $p = 0,005$). При использовании 20ЭЭ/ДРСП отсутствовала динамика по опроснику FSFI-6 и по шкале Бека, но отмечалось улучшение интегрального показателя психического компонента здоровья (с 43,7 [34; 51] до 48,6 [43; 52] балла, $p = 0,02$), а также по доменам физического (с 100 [95; 100] до 100 [100; 100] баллов, $p = 0,03$) и эмоционального функционирования (с 100 [67; 100] до 100 [100; 100] баллов, $p = 0,04$).

Заключение. Прием в течение 6 месяцев КОК, содержащего E2/NOMAC, оказывает позитивное влияние на сексуальность и способствует уменьшению выраженности депрессии в отличие от КОК 20ЭЭ/ДРСП, который в большей степени повышает качество жизни женщин.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, 17β-эстрадиол, номегэстрола ацетат, этинилэстрадиол, дроспиренон, сексуальная функция, депрессия, качество жизни.

Вклад авторов: Габидуллина Р.И. — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Галимьянова Э.И., Салахова Р.Р., Кашапова Е.О., Калимуллина Г.Н. — отбор, обследование пациенток, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных; Орлов Ю.В. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Галимьянова Э.И., Салахова Р.Р., Кашапова Е.О., Калимуллина Г.Н., Орлов Ю.В. «Натуральные» эстрогены в составе гормональных контрацептивов: влияние на сексуальную функцию, депрессию, качество жизни женщин. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 39–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-39-45

Natural Estrogens as a Component of Hormonal Contraceptives: Impact on Sexual Function, Depression, and Quality of Women's Life

R.I. Gabidullina¹, E.I. Galimyanova¹, R.R. Salakhova², E.O. Kashapova², G.N. Kalimullina², Yu.V. Orlov¹

¹ Kazan State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

² Kazan City Clinical Hospital No. 7; 54 Marshal Chuykov Str., Kazan, Russian Federation 420012

ABSTRACT

Study Objective: To evaluate the impact of combined oral contraceptives (COCs) containing 17β-estradiol/nomegestrol acetate and ethinylestradiol/drospirenone, on the sexual function, depression prevalence and severity, and quality of women's life.

Study Design: Randomised prospective non-interventional comparative parallel-group clinical study.

Габидуллина Рушанья Исмаиловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 3091-2151. <https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru (Окончание на с. 40.)



Materials and Methods. The study included 90 women requiring contraception aged 18 to 45 years old (mean age: 29.9 (6.2) years old). Patients were randomised into two groups: group I (n = 45) took 1.5 mg of 17 β -estradiol and 2.5 mg of norgestrel acetate (E2/NOMAC); group II (n = 45) — 20 μ g of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone (20EE/DRSP). Health Survey Short Form 36 (SF-36) of the Female Sexual Function Index (FSFI-6), Beck Depression Inventory initially and after 6 months of COC were used for questionnaire.

Study Results. After 6 months of E2/NOMAC therapy, patients had better lubrication (from 4 [3; 4] to 5 [5; 5] [points, p < 0.001] and higher female sexual function index (from 24 [22; 26] to 26 [24; 28] points, p = 0.01); reduced depression prevalence and intensity on Beck Inventory (from 7 [5; 11] to 6 [3; 7] points, p = 0.005); improved quality of life in the domain "physical functioning" (from 95 [80; 100] to 95 [95; 100] points, p = 0.03), and improved overall mental health component (from 34 [31; 38] to 38 [34; 41] points, p = 0.005). When 20EE/DRSP was used, there was no dynamics in FSFI-6 Questionnaire and Beck Inventory; however, patients demonstrated improved overall mental health component (from 43.7 [34; 51] to 48.6 [43; 52] points, p = 0.02) as well as improved physical (from 100 [95; 100] to 100 [100; 100] points, p = 0.03) and emotional functioning (from 100 [67; 100] to 100 [100; 100] points, p = 0.04).

Conclusion. 6-month therapy with E2/NOMAC-containing COCs has positive effect on sexuality and promotes reduction in depression intensity, unlike COCs containing 20EE/DRSP which improve the quality of women's life to a greater extent.

Keywords: combined oral contraceptives, 17 β -estradiol, norgestrel acetate, ethinylestradiol, drospirenone, sexual function, depression, quality of life.

Contributions: Gabidullina, R.I. — study design, text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Galimyanova, E.I., Salakhova, R.R., Kashapova, E.O., Kalimullina, G.N. — patient selection and examination, statistical data processing, data analysis and interpretation; Orlov, Yu.V. — thematic publications reviewing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Gabidullina R.I., Galimyanova E.I., Salakhova R.R., Kashapova E.O., Kalimullina G.N., Orlov Yu.V. Natural Estrogens as a Component of Hormonal Contraceptives: Impact on Sexual Function, Depression, and Quality of Women's Life. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 39–45. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-39-45

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивный выбор, направленный на сохранение репродуктивного здоровья женщины, остается одним из приоритетных направлений современной медицины. История контрацептивов насчитывает более 60 лет, и благодаря своей высокой эффективности и безопасности КОК стали популярным методом предохранения от беременности. К настоящему времени из 1,9 млрд женщин репродуктивного возраста в мире 151 млн используют КОК¹.

Хорошо изучены и широко применяются в клинической практике неконрацептивные положительные эффекты КОК. Вместе с тем необходимо отметить недостаточность знаний о влиянии КОК на сексуальность, психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин. Отказ от применения препарата, вызванный негативным влиянием на настроение и/или сексуальную функцию, увеличивает риск нежелательной беременности и, возможно, последующего аборта.

Известно, что одним из значимых предикторов прекращения приема КОК является сексуальная неудовлетворенность [1]. Это обстоятельство необходимо учитывать, поскольку сексуальное здоровье оказывает большое влияние на качество жизни женщин. Нарушение половой функции часто ухудшает самооценку женщин, межличностные отношения [2].

Установлено, что КОК влияют на уровни яичниковых гормонов, регулирующих сексуальную функцию и настроение. Так, показано снижение исходных уровней циркулирующих андрогенов, эстрадиола и прогестерона в сыворот-

ке крови [3]. В свою очередь, эти гормоны воздействуют на нейробиологию, функцию мозга и активность нейромедиаторов — γ -аминомасляной кислоты, серотонина и дофамина — посредством геномной и негеномной активности соответствующих рецепторов [4].

Однако результаты исследований весьма противоречивы — одни авторы выявили отрицательное влияние КОК на женскую сексуальность или по крайней мере отсутствие такового, другие, наоборот, отметили улучшение [5].

Z. Pastor и соавт. зафиксировали увеличение полового влечения у 21,7% женщин, использовавших КОК, снижение — у 14,7% и не отметили каких-либо изменений у 63,6% [6]. Столь же неоднозначны данные по влиянию КОК на настроение [4]. Расхождения, существующие между исследованиями на сегодняшний день, могут быть связаны с изучаемой популяцией, составом КОК, включая тип эстрогена или прогестагена, а также режимом приема препарата.

За последние десятилетия произошли эволюционные изменения в количественном и качественном составе КОК: модернизация схем существующих КОК, повышение селективности гестагенного компонента, а также применение биоидентичных (аналогов натуральных) эстрогенов [7].

Существует острая необходимость в предоставлении женщинам точной, основанной на фактах информации для правильного консультирования по выбору КОК, которое должно быть направлено не только на защиту от незапланированной беременности, но и на нейтральное или положительное

Галимьянова Эльвира Ильгизаровна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. <https://orcid.org/0000-0001-5356-641X>. E-mail: dr.ellie17@gmail.com
Салахова Римма Рафаэловна — врач акушер-гинеколог ГАУЗ «ГКБ № 7». 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. <https://orcid.org/0000-0002-1568-4834>. E-mail: angelo_chek173@mail.ru

Кашапова Елизавета Онисимовна — врач акушер-гинеколог ГАУЗ «ГКБ № 7». 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. <https://orcid.org/0000-0003-3044-6268>. E-mail: lyalina.liz@yandex.ru

Калимуллина Гульфия Нурсаидовна — заведующая гинекологическим отделением ГАУЗ «ГКБ № 7». 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54. <https://orcid.org/0000-0003-0503-478x>. E-mail: goolfira@mail.ru

Орлов Юрий Валерьевич — доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 6453-2528. <https://orcid.org/0000-0002-3871-045X>. E-mail: scenter@kazangmu.ru
(Окончание. Начало см. на с. 39.)

¹ United Nations. Contraceptive use by method 2019: data booklet, 2019. DOI: <https://doi.org/10.18356/1bd58a10-en>. URL: https://www.un-ilibrary.org/population-and-demography/contraceptive-use-by-method-2019_1bd58a10-en (дата обращения — 24.12.2021).

влияние на различные аспекты жизни современной женщины с ориентиром на ее потребности, желания и индивидуальный стиль. В этом плане интерес представляют исследования КОК, содержащих аналоги натурального гормона эстрадиола, а также прогестин с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием дроспиренон (ДРСП), который хорошо себя зарекомендовал в контрацепции и лечении тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС), что зарегистрировано в показаниях к применению препарата.

Считается, что КОК, содержащие антиандрогенные прогестины, оказывают меньшее неблагоприятное воздействие на настроение, поскольку они блокируют свойства андрогенных гормонов, связанные с раздражительностью, ключевой особенностью ПМС [4].

Цель исследования: оценить влияние КОК, содержащих 17β-эстрадиол/номегэстрола ацетат и этинилэстрадиол/ДРСП, на женскую сексуальную функцию, частоту и выраженность депрессии, качество жизни женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рандомизированное проспективное неинтервенционное контролируемое сравнительное клиническое исследование в параллельных группах проводилось в период с 2019 по 2021 г. на базе ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани (главный врач — А.М. Делян). В исследовании приняли участие 90 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, нуждавшихся в контрацепции. Исследование пилотное, набор пациенток продолжается.

Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, отсутствие приема КОК в течение последних 6 мес, регулярная половая жизнь с одним половым партнером в течение последних 6 мес, ИМТ не более 30 кг/м².

Критерии исключения: III–IV категории Медицинских критериев приемлемости для использования методов контрацепции (ВОЗ, 2015), прием психотропных препаратов, психические заболевания, вестибулодиния, дистрофический вульвовагинит, наличие нескольких половых партнеров, табакокурение.

Пациентки были рандомизированы на две группы. Использовали открытую блоковую рандомизацию с помощью генератора случайных чисел castlots.org².

В I группу вошли 45 женщин, которые принимали КОК, содержащий 1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегэстрола ацетата (Е2/НОМАС); во II группу — 45 женщин, использовавших КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг ДРСП (20ЭЭ/ДРСП). Режим приема активных таблеток в обеих группах осуществлялся в течение 24 дней с 4-дневным безгормональным интервалом.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г., Форталеа, Бразилия), Правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; 2016 г., Астана), Правилами клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ № 200н от 01.04.2016 г.) и другими нормативными документами Российской Федерации.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 25.06.2019 г.). Включение в исследование проводили после того, как пациентки получали полную информацию о нем и давали письменное добровольное

информированное согласие. Участие в исследовании было конфиденциальным.

Сексуальный профиль женщин оценивали с помощью русифицированной версии опросника «Индекс женской сексуальной функции» (Female sexual function index, FSFI-6), включающего 6 доменов: желание, возбуждение, lubricация, оргазм, сексуальное удовлетворение и боль. Такие составляющие, как желание и удовлетворение, оценивали от 1 до 5 баллов, а остальные (возбуждение, lubricацию, оргазм и боль) — от 0 до 5 баллов. Индекс женской сексуальной функции определяли путем суммирования оценок каждой составляющей, сумма баллов может варьировать от 2 до 30. Оценивали также частоту половых актов в неделю [8].

Для характеристики психоэмоционального состояния женщин использовали шкалу депрессии Бека [9], которая включает 21 категорию симптомов и жалоб с оценкой от 0 до 3 баллов. Общее количество баллов от 0 до 9 рассматривалось как отсутствие симптомов депрессии, от 10 до 15 — легкая депрессия (субдепрессия), от 16 до 19 — умеренная, от 20 до 29 — выраженная (средней тяжести), от 30 до 63 — тяжелая депрессия.

Для оценки качества жизни женщин использовали модифицированную для России краткую версию опросника здоровья Health Survey Short Form 36 (SF-36)³. Анкета позволяет определить состояние физического и душевного благополучия и включает 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь категорий: физическое, физическое ролевое, эмоциональное и социальное функционирование, телесная боль, общее состояние здоровья, жизненная активность, психическое здоровье.

Анкетирование женщин в обеих группах проводили до начала и через 6 мес приема КОК. Влияние контрацепции на изучаемые параметры определяли как изменение показателя через 6 мес приема КОК по отношению к исходным данным (Δ): изменение сексуального профиля участниц — ΔFSFI-6, изменение по шкале Бека — ΔБека, изменение качества жизни — ΔSF-36.

Для статистической обработки данных использовалась программа GraphPad Prism 8.2.0 (GraphPad Software, США). Для проверки гипотезы о законе распределения применяли критерий Шапиро — Уилка. Для количественных признаков с нормальным распределением вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение M (SD). Для оценки статистической значимости различий средних использовался критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок. Для определения гомогенности дисперсий проводился тест Левена.

Для количественных признаков, не имеющих нормального распределения, рассчитывались медиана, интерквартильный интервал между 25-м и 75-м процентилями (Me [Q1; Q3]). Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся критерий Манна — Уитни. Оценку статистической значимости различий в распределении качественных показателей вычисляли с помощью критерия согласия χ^2 . За уровень значимости в исследовании был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социальная характеристика и перенесенные заболевания в анамнезе женщин, принявших участие в исследовании,

² Castlots. URL: <https://castlots.org/generator-sluchajnyh-chisel/> (дата обращения — 30.12.2021).

³ Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. URL: <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> (дата обращения — 30.12.2021).

представлены в таблице 1. Участницы обеих групп оказались сходными по возрасту, семейному положению, социальному статусу, а также экстрагенитальным и гинекологическим заболеваниям.

Анализ сексуального профиля показал, что применение КОК, содержащего E2/NOMAC, в течение 6 мес значимо

улучшало lubricацию и сопровождалось статистически значимым повышением суммы баллов индекса сексуальной функции (табл. 2), в то же время при приеме КОК, содержащего 20ЭЭ/ДРСП, сексуальная функция не изменилась. В свою очередь, разницы в частоте половых актов в неделю на фоне приема обоих КОК не было: в I группе изменения

Таблица 1 / Table 1

Характеристика женщин, принявших участие в исследовании
Characteristics of patients

Характеристики / Characteristics	I группа / Group I (n = 45)	II группа / Group II (n = 45)	P
Возраст, годы / Age, years, M (SD)	35,1 (3,9)	28,7 (5,1)	0,09
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ² , M (SD)	24,3 (4,03)	23,4 (2,8)	0,6
Семейное положение / Marital status, n (%):			
• брак не зарегистрирован / civil partnership ;	4 (8,9)	9 (20,0)	0,2
• замужем / married ;	39 (86,7)	34 (75,6)	0,28
• разведена / divorced	2 (4,4)	2 (4,4)	1,0
Социальный статус / Social status, n (%):			
• студентки / students ;	2 (4,4)	4 (8,9)	0,67
• домохозяйки / housewives ;	6 (13,3)	5 (11,1)	0,74
• работающие / employed	37 (82,3)	36 (80,0)	0,78
Гинекологические заболевания, в том числе / Gynaecological diseases, including, n (%):	24 (53,3)	20 (44,4)	0,52
• миома матки / uterine fibroid ;	2 (4,4)	1 (2,2)	0,55
• воспалительные заболевания органов малого таза / pelvic inflammations ;	4 (8,9)	5 (11,1)	0,72
• внематочная беременность / extrauterine gestation	0	1 (2,2)	0,31
Экстрагенитальные заболевания, в том числе / Extragenital diseases, including, n (%):	27 (60,0)	28 (62,2)	0,82
• органов пищеварения / GIT ;	7 (15,6)	6 (13,3)	0,76
• органов эндокринной системы / endocrine system ;	4 (8,9)	4 (8,9)	1,0
• нервной системы / nervous system	3 (6,7)	4 (8,9)	0,69

Примечание: использованы параметрический t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 с поправкой Йейтса.
Note. Student's t-test, χ^2 with Yates' correction were used.

Таблица 2 / Table 2

**Динамика показателей сексуальной функции
по шкале Female sexual function index (FSFI-6), Me [Q1; Q3]**
Sexual function dynamics of the Female Sexual Function Index (FSFI-6), Me [Q1; Q3]

Показатели / Parameter	I группа / Group I		II группа / Group II		Δ FSFI-6 в I группе / Δ FSFI-6 in group I	Δ FSFI-6 во II группе / Δ FSFI-6 in group II
	исходно / initially	через 6 мес / after 6 months	исходно / initially	через 6 мес / after 6 months		
Желание / Desire	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0 [0; 1]	0 [0; 1]
Возбуждение / Excitation	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 4]	4 [4; 5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Лубрикация / Lubrication	4 [3; 4]	5 [5; 5]*	5 [4; 5]	5 [4; 5]	1 [1; 2]	0 [0; 0]
Оргазм / Orgasm	4 [4; 5]	4,5 [4; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0 [0; 0]	0 [0; 0,25]
Сексуальное удовлетворение / Sexual fulfilment	4 [4; 5]	5 [4; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]
Боль / Pain	0 [0; 1]	0 [0; 1]	1 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [-1; 0]	0 [-1; 0]
Сумма / Sum	24 [22; 26]	26 [24; 28]**	20 [19; 23]	20 [19; 22]	1 [0; 3]***	0 [-1; 0]

Примечания (использован непараметрический U-критерий Манна — Уитни).

1. Отличия от исходного значения статистически значимы: (*) — $p < 0,001$; (**) — $p = 0,01$.

2. Отличие от II группы статистически значимо: (***) — $p = 0,005$.

Notes (Nonparametric Mann–Whitney test was used).

1. Differences vs initial values are statistically significant: (*) — $p < 0.001$; (**) — $p = 0.01$.

2. Differences vs group II are statistically significant: (***) — $p = 0.005$.

составили 0 [0; 0] баллов, во II группе — 0 [0; 1,5] баллов ($p = 0,19$).

При оценке выраженности депрессии по шкале Бека отмечено улучшение состояния женщин на фоне приема КОК в группе принимавших таблетки Е2/НОМАС, выявлено значимое снижение частоты и выраженности депрессии. Исходно выраженная депрессия была у 2 пациенток, умеренная — у 1, легкая депрессия — у 12 женщин (всего 15 из 45, 33,3%). На фоне 6 мес приема препарата признаки легкой депрессии сохранились у 4 пациенток, выраженной — у 1 (всего 5 (11,1%); $p = 0,02$). Общий балл депрессии снизился с 7 [5; 11] до 6 [3; 7] ($p = 0,005$).

Во II группе исходно легкая депрессия по шкале Бека выявлена у 7 женщин (15,6%, $p = 0,09$ по сравнению с I группой), которая на фоне приема 20ЭЭ/ДРСП сохранилась только у 1 пациентки ($p = 0,06$ и $p = 0,20$ по сравнению с I группой). В этой группе наблюдалась тенденция к уменьшению степени выраженности депрессии с 5 [3; 7] до 4 [3; 6] баллов, однако без статистической значимости ($p = 0,09$).

Прием КОК способствовал улучшению качества жизни женщин, нуждавшихся в контрацепции (табл. 3).

У женщин, использовавших Е2/НОМАС, наблюдалось значимое улучшение физического функционирования и интегрального показателя психического компонента здоровья, в то время как интегральный показатель физического компонента здоровья существенно не изменялся. В группе женщин, принимавших 20ЭЭ/ДРСП, отмечалось статистически значимое улучшение физического и эмоционального функционирования, интегрального показателя психического компонента здоровья.

При сравнении групп обнаружено, что прием микродозированного 20ЭЭ/ДРСП приводил к более выраженному улучшению общего состояния здоровья ($p = 0,04$), тогда как КОК, содержащий аналог «натурального» эстрогена Е2/НОМАС, оказывал более значимое влияние на уменьшение выраженности телесной боли ($p = 0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее клиническое исследование посвящено сравнению эффектов КОК, связанных с различиями в биохимических характеристиках эстрогенов и прогестагенов.

В последние годы особое внимание исследователи уделяют биоидентичным («натуральным») гормонам, входящим

Таблица 3 / Table 3

Динамика показателей качества жизни
по опроснику Health Survey Short Form 36 (SF-36), Me [Q1; Q3]
Quality of life dynamics on the Health Survey Short Form 36 (SF-36), Me [Q1; Q3]

Показатели / Parameter	I группа / Group I		II группа / Group II		Δ SF-36 в I группе / Δ FSFI-6 in group I	Δ SF-36 во II груп- пе / Δ FSFI-6 in group II
	исходно / initially	через 6 мес / after 6 months	исходно / initially	через 6 мес / after 6 months		
Физическое функционирование / Physical functioning	95 [80; 100]	95 [95; 100]*	100 [95; 100]	100 [100; 100]*	0 [0; 5]	0 [0; 5]
Физическое ролевое функционирование / Physical role	100 [75; 100]	100 [75; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	0 [0; 12,5]	0 [0; 0]
Телесная боль / Body pain	64 [40; 100]	64 [34; 100]	100 [64; 100]	100 [90; 100]	0 [-17,5; 6,5]^	0 [0; 20]
Общее состояние здоровья / Overall health condition	47 [40; 57]	47 [41; 57]	62 [48; 72]	70 [58; 80]	0 [-6,3; 11]^^	5 [0; 10]
Жизненная активность / Vitality	45 [42; 55]	50 [45; 53]	60 [50; 65]	60 [50; 72]	0 [-5; 10]	0 [-5; 6]
Психическое здоровье / Mental health	40 [36; 44]	40 [36; 46]	56 [51; 68]	56 [48; 68]	2 [-2; 4]	0 [-12; 8]
Эмоциональное функционирование / Emotional functioning	100 [66; 100]	100 [66,6; 100]	100 [67; 100]	100 [100; 100]**	0 [0; 0]	0 [0; 33]
Социальное функционирование / Social functioning	50 [50; 62,5]	50 [50; 62,5]	75 [63; 100]	87 [50; 87]	0 [-12,5; 12,5]	0 [-13; 12]
Физический компонент здоровья / Physical component	51 [48; 56]	54 [48; 58]	55 [52; 59]	56 [52; 59]	0,8 [-2; 6]	1,7 [-1,7; 4]
Психический компонент здоровья / Mental component	34 [31; 38]	38 [34; 41]^	43,7 [34; 51]	48,6 [43; 52]^#	3 [-0,7; 7]	1,5 [-3; 10]

Примечания (использован непараметрический U-критерий Манна — Уитни).

1. Отличия от исходного значения статистически значимы: (*) — $p = 0,03$; (**) — $p = 0,04$; (#) — $p = 0,05$; (##) — $p = 0,02$.

2. Отличия от II группы статистически значимы: (^) — $p = 0,02$; (^^) — $p = 0,04$.

Notes (Nonparametric Mann–Whitney test was used).

1. Differences vs initial values are statistically significant: (*) — $p = 0.03$; (**) — $p = 0.04$; (#) — $p = 0.05$; (##) — $p = 0.02$.

2. Differences vs group II are statistically significant: (^) — $p = 0.02$; (^^) — $p = 0.04$.

в состав КОК. S. Caruso и соавт. изучали влияние E2/NOMAC на сексуальное здоровье женщин со сниженным сексуальным желанием на фоне приема КОК, содержащих ЭЭ и антиандрогенные прогестины. В этом исследовании через 6 мес применения E2/NOMAC индекс женской сексуальной функции (по опроснику FSFI) возрос с $22 \pm 1,5$ до $30,6 \pm 1,3$ балла ($p < 0,001$), а оценка по Шкале женского сексуального дистресса (Female Sexual Distress Scale, FSDS) снизилась с $16,6 \pm 1,3$ до $8,3 \pm 1,4$ балла ($p < 0,001$) [10].

В нашем исследовании, в отличие от описанного выше, одним из критериев включения являлось отсутствие приема КОК в течение как минимум последних 6 мес, однако были получены аналогичные S. Caruso и соавт. результаты — применение E2/NOMAC приводило к статистически значимому повышению индекса сексуальной функции, кроме того, существенно улучшало либидо.

В проведенном нами исследовании на фоне приема ЭЭ/ДРСП показатели индекса сексуальной функции и, соответственно, сумма баллов по шкале FSFI-6 значимо не менялись. Данные литературы в отношении КОК, содержащих ДРСП, противоречивы. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании S. Oranratanaphan и S. Taneerapichskul выявили значительное усиление полового влечения, возбуждения и общей удовлетворенности в группе КОК ЭЭ/ДРСП [11]. Улучшение всех параметров сексуальной функции у женщин, принимавших ЭЭ/ДРСП, показано и в работе S. Caruso и соавт [12].

Противоположные результаты получены в работе L. Čiarpinskienė и соавт. — у женщин, принимавших ЭЭ/ДРСП в течение 3 мес, происходило ухудшение сексуальной функции по шкале FSFI [13]. В качестве одной из гипотез, объясняющих сексуальные нарушения, связанные с применением КОК, рассматривается уменьшение уровней биодоступных андрогенов [2]. Однако в нашем исследовании отрицательное влияние КОК с ДРСП на сексуальную функцию отсутствовало.

Женский сексуальный ответ сложен и, видимо, не имеет прямой зависимости от биологической активности циркулирующих андрогенов. Исследования, в которых сексуальное желание, аутоэротизм и сексуальные фантазии зависели от уровней андрогенов, проведены с участием женщин в постменопаузе, сообщавших о сексуальной дисфункции [14]. Корреляции между приемом различных КОК, содержащих андрогенные или антиандрогенные прогестины, и либидо не обнаружены [15].

В опубликованном недавно метаанализе, основанном на оценке FSFI и включавшем 12 исследований с участием 9427 женщин, M. Huang и соавт. не смогли определить влияние КОК на половое функционирование [16].

Интерес представляют сведения о частоте и выраженности депрессии. Удивительно то, что исходно достаточно много женщин находились в состоянии депрессии при оценке по шкале Бека, не придавая этому значения. Прием в течение 6 мес E2/NOMAC сопровождался значимым снижением частоты и выраженности депрессии. Это согласуется с исследованием E. Robertson и соавт., в котором на фоне приема E2/NOMAC выявлено статистически значимое уменьшение общих баллов по Шкале депрессии, тревоги и стресса 21 (Depression, Anxiety and Stress Scale 21), применяемой для измерения негативных эмоциональных состояний [4].

E2/NOMAC содержит синтетический эстроген (17β-эстрадиол), структурно идентичный эндогенному, который может преодолевать гематоэнцефалический барьер, взаимодействовать с рецепторами серотонина и регулировать цереб-

ральный кровоток в миндалине и дорсолатеральной префронтальной коре, а также во многих других областях мозга, включая важные центры ствола мозга, контролирующие настроение, все они вовлечены в патогенез развития депрессии [17]. В группе ЭЭ/ДРСП наблюдалась лишь тенденция к уменьшению баллов по шкале Бека.

Необходимо отметить, в ряде исследований ЭЭ/ДРСП хорошо себя зарекомендовал в уменьшении симптомов предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), что было подтверждено в Кокрановской обзорной статье L.M. Lopez и соавт. [18]. Известно, что ключевой особенностью ПМДР является раздражительность, которую связывают с воздействием андрогенов. Применение КОК с антиандрогенной активностью, в частности с ДРСП, способствует улучшению настроения. NOMAC структурно подобен прогестерону и обладает сильной антигонадотропной и умеренной антиандрогенной активностью и не влияет на эстрогенную, глюкокортикоидную или минералокортикоидную активность.

H. Witjes и соавт. провели объединенный анализ двух рандомизированных открытых многоцентровых исследований, в котором сравнили действие E2/NOMAC и ЭЭ/ДРСП на предменструальные и менструальные симптомы у здоровых женщин, используя форму С опросника по поводу менструального дистресса (Mood Disorder Questionnaire Form C, MDQ-C). У женщин, принимавших E2/NOMAC, наблюдалось улучшение многих показателей домена MDQ-C по сравнению с таковыми в группе ЭЭ/ДРСП [19]. Других исследований, посвященных сравнению воздействия E2/NOMAC и ЭЭ/ДРСП на настроение, мы не встретили.

Следует отметить, что в настоящее время влияние КОК на настроение также неоднозначно. Опубликованы работы, демонстрирующие как отрицательное, так и положительное влияние на настроение или отсутствие эффекта [4]. Два крупных эпидемиологических исследования в Дании и Швеции показали более высокий риск применения антидепрессантов и психотропных препаратов у подростков, принимающих КОК. В то же время недавно опубликовано наблюдательное проспективное когортное исследование с использованием записей национальных регистров Швеции о 915 954 женщинах в возрасте 12–30 лет с высоким доходом, в котором прием КОК не сопровождался увеличением потребления антидепрессантов [20].

Основное вещество, ответственное за изменения настроения, связанные с менструальным циклом, — это γ-аминомасляная кислота, которая чувствительна к колебаниям содержания прогестерона и его метаболитов. Более стабильные уровни половых гормонов при приеме КОК ассоциируются с меньшей вариабельностью настроения [21], способностью улучшать настроение у пациенток с депрессией [2]. Кроме того, установлено, что колебания уровней гормонов в крови, связанные с менструальным циклом, сопровождаются локальным и системным повышением количества воспалительных молекул, что обуславливает появление системных эффектов, в том числе депрессии [22].

E2/NOMAC обеспечивает стойкое подавление овуляции, по крайней мере такое же, как ЭЭ/ДРСП [23]. Вместе с тем необходимо определить группы женщин, у которых чаще возникают негативные расстройства настроения. Возможно, подростки и женщины с аффективными расстройствами настроения могут подвергаться более высокому риску депрессии при приеме КОК.

В проведенном нами исследовании в группе женщин, принимавших ЭЭ/ДРСП, отмечалось значимое улучшение

физического и эмоционального функционирования, интегрального показателя психического компонента здоровья, что согласуется с данными S. Caruso и соавт. [12]. Однако в их исследовании выявлено также значимое повышение интегрального показателя физического компонента качества жизни. В многоцентровом проспективном исследовании I. Lete и соавт. переход с КОК, содержащих ЭЭ, на КОК с Е2 способствовал повышению качества жизни, связанного со здоровьем [24]. Мы выявили значимое положительное влияние Е2/НОМАС на психический компонент качества жизни.

Ограничения исследования. Авторы сообщают об имеющихся ограничениях, которые могли повлиять на результаты исследования, а именно недостаточная мощность (небольшое количество пациенток в изучаемых группах). Кроме того, не учитывались другие оказывающие влияние факторы (индивидуальность сексуального поведения, взаимоотношения с партнером, наличие детей, трудности на работе, наличие хронического стресса и т. п.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burrows L.J., Basha M., Goldstein A.T. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J. Sex Med.* 2012; 9(9): 2213–23. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02848.x
- Lewis R.W., Fugl-Meyer K.S., Bosch R. et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J. Sex Med.* 2004; 1(1): 35–9. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2004.10106.x
- Scheele D., Plota J., Stoffel-Wagner B. et al. Hormonal contraceptives suppress oxytocin-induced brain reward responses to the partner's face. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2016; 11(5): 767–74. DOI: 10.1093/scan/nsv157
- Robertson E., Thew C., Thomas N. et al. Pilot data on the feasibility and clinical outcomes of a norgestrel acetate oral contraceptive pill in women with premenstrual dysphoric disorder. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12: 704488. DOI: 10.3389/fendo.2021.704488
- De Castro Coelho F., Barros C. The potential of hormonal contraception to influence female sexuality. *Int. J. Reprod. Med.* 2019; 2019: 9701384. DOI: 10.1155/2019/9701384
- Pastor Z., Holla K., Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013; 18(1): 27–43. DOI: 10.3109/13625187.2012.728643
- Прилепская В.Н. Эволюция контрацепции в России. Медицинский оппонент. 2018; 4: 16–21. [Prilepskaya V.N. The evolution of contraception in Russia. *Medical Opponent*. 2018; 4: 16–21. (in Russian)]
- Isidori A.M., Pozza C., Esposito K. et al. Development and validation of a 6-item version of the female sexual function index (FSFI) as a diagnostic tool for female sexual dysfunction. *J. Sex Med.* 2010; 7(3): 1139–46. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01635.x
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961; 4: 561–71. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Caruso S., Cianci S., Cariola M. et al. Improvement of low sexual desire due to antiandrogenic combined oral contraceptives after switching to an oral contraceptive containing 17 β -estradiol. *J. Women's Health.* 2017; 26(7): 728–34. DOI: 10.1089/jwh.2016.5801
- Oranratanaphan S., Taneepanichskul S. A double blind randomized control trial, comparing effect of drospirenone and gestodene to sexual desire and libido. *J. Med. Assoc. Thai.* 2006; 89(suppl.4): S17–22.
- Caruso S., Iraci Sareri M., Agnello C. et al. Conventional vs. extended-cycle oral contraceptives on the quality of sexual life: comparison between two regimens containing 3 mg drospirenone and 20 μ g ethinyl estradiol. *J. Sex Med.* 2011; 8(5): 1478–85. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02208.x
- Čiaplinskienė L., Žilaitienė B., Verkauskienė R. et al. The effect of a drospirenone-containing combined oral contraceptive on female sexual function: a prospective randomised study. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2016; 21(5): 395–400. DOI: 10.1080/13625187.2016.1217324
- Casey P.M., MacLaughlin K.L., Faubion S.S. Impact of contraception on female sexual function. *J. Women's Health.* 2017; 26(3): 207–13. DOI: 10.1089/jwh.2015.5703
- Wallwiener C.W., Wallwiener L.M., Seeger H. et al. Are hormonal components of oral contraceptives associated with impaired female sexual function? A questionnaire-based online survey of medical students in Germany, Austria, and Switzerland. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 292(4): 883–90. DOI: 10.1007/s00404-015-3726-x
- Huang M., Li G., Liu J. et al. Is there an association between contraception and sexual dysfunction in women? A systematic review and meta-analysis based on female sexual function index. *J. Sex Med.* 2020; 17(10): 1942–55. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.06.008
- Rubinow D.R., Girdler S.S. Hormones, heart disease, and health: individualised medicine versus throwing the baby out with the bathwater. *Depress Anxiety.* 2011; 28(6): e1–15. DOI: 10.1002/da.20833
- Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 15(2): CD006586. DOI: 10.1002/14651858
- Witjes H., Creinin M.D., Sundström-Poromaa I. et al. Comparative analysis of the effects of norgestrel acetate/17 β -estradiol and drospirenone/ethinylestradiol on premenstrual and menstrual symptoms and dysmenorrhea. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2015; 20(4): 296–307. DOI: 10.3109/13625187.2015.1016154
- Zettermark S., Khalaf K., Perez-Vicente R. et al. Population heterogeneity in associations between hormonal contraception and antidepressant use in Sweden: a prospective cohort study applying intersectional multilevel analysis of individual heterogeneity and discriminatory accuracy (MAIHDA). *BMJ Open.* 2021; 11(10): e049553. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049553
- Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Яроцкая Е.Л. Современная контрацепция и качество жизни женщины. *Доктор.Ру.* 2017; 3(132): 37–42. [Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Yarotskaya Ye.L. Modern contraception and women's quality of life. *Doctor.Ru.* 2017; 3(132): 37–42. (in Russian)]
- Graziottin A. The shorter, the better: a review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2016; 21(2): 93–105. DOI: 10.3109/13625187.2015.1077380
- Duijkers I.J., Klipping C., Grob P. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 beta-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2010; 15(5): 314–25. DOI: 10.3109/13625187.2010.504313
- Lete I., de la Viuda E., Pérez-Campos E. et al. Effect on quality of life of switching to combined oral contraception based on natural estrogen: an observational, multicentre, prospective phase IV study (ZOCAL Study). *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2016; 21(4): 276–84. DOI: 10.3109/13625187.2016.1174206

Поступила / Received: 18.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.01.2022