

# Гормональная контрацепция молодых женщин

Профессор А.Л. Тихомиров

МГМСУ

**Б**езусловно, создание оральных контрацептивов (ОК) – второе по важности событие (после предоставления избирательного права) для женщин XX века [1]. Обеспечивая высокий уровень контрацепции, эти препараты существенным образом снижают число абортов. ОК начали применяться в СССР в начале 1970–х гг. В 1970 г. в Москве в ходе симпозиума по гормональной контрацепции рекомендовались esliston (megestranol), ovulen, anovalar. В 1974–1981 гг. были опубликованы материалы, касающиеся спектра побочных эффектов, механизмов воздействия гормональной контрацепции, рекомендации относительно регулярного профилактического обследования. Следует заметить, что в стране не проводилось крупномасштабных кампаний по внедрению гормональной контрацепции, в то же время не принимались и какие-либо запрещающие меры. Фармакологическая индустрия в Советском Союзе не производила ОК. В СССР они поставлялись из других стран, в основном из Венгрии (бисекурин производства «Гедеон Рихтер») и из ГДР (нон-овлон производства «Йенафарм»).

Первоначально ОК вызывали резкое вздутие живота, нагрубание молочных желез, тошноту, рвоту и некоторое повышение частоты опасного или угрожающего жизни тромбоза. Постепенно у женщин складывалось мнение, что гормоны – это вредно, при этом врачи не переубеждали пациенток, а подчас и усугубляли их опасения.

В 1973 г. в развитых странах началось использование низкодозированных ОК, содержащих до 30 мкг этинилэстрадиола (ЕЕ). С тех пор комбинированные оральные контрацептивы (КОК) остаются самым распространенным методом предохранения от нежелательной беременности в мире – например, в США их используют 11,6 млн женщин, что составляет примерно 1/3 всех пользователей контрацепции [10].

Эра гормональной контрацепции насчитывает более 50 лет. В этой сфере, как ни в какой другой, наблюдается значительный прогресс, что требует постоянно-

го внимания к новым разработкам. Первоначальные наблюдения, показавшие, что применение эстрогенного компонента КОК уменьшает межменструальное кровотечение, легли в основу состава всех последующих поколений противозачаточных таблеток, а именно применения комбинации ЕЕ и прогестина [3]. При этом основной причиной нежелания принимать КОК или прекращения их дальнейшего использования является прибавка массы тела. Кроме этого, поводом к прекращению приема КОК становятся боли в молочных железах (масталгия), изменение настроения, головные боли. Все эти побочные эффекты в основном обусловлены ЕЕ и усугубляются прогестагенным компонентом, поэтому десятилетиями в составе КОК снижалась доза ЕЕ (вплоть до 20 мкг/сут.), продолжался поиск прогестагена, который по свойствам был бы максимально приближен к эндогенному прогестерону.

Гормональная контрацепция в настоящее время – это не только один из путей сохранения репродуктивного здоровья женщины, но и средство профилактики и лечения ряда гинекологических заболеваний. Помимо высокой контрацептивной эффективности, хорошей переносимости, улучшения общего самочувствия, простоты приема женщины ожидают от современных ОК отсутствие прибавки массы тела (69,9%); возможность профилактики дисменореи, мастодинии, предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) (57,1%), положительное влияние на кожу, себорею и вульгарные угри (49,7%), хороший контроль цикла (55,0%) [8]. Этим требованиям соответствует прогестин IV поколения, отличающийся отсутствием глюкокортикоидных и андрогенных эффектов.

Гестагены, являющиеся производными различных соединений, включают в себя большой диапазон стероидов с прогестероноподобным действием [14]. В большинстве КОК гестаген, применяемый в соответствующей дозировке, предотвращает наступление беременности путем подавления овуляции. Кроме этого,

Таблица 1. Фармакологический профиль дроспиренона и других прогестагенов

	Прогестагенная/ Антиэстрогенная активность	Глюкокортикоидная активность	Андрогенная активность	Антиандрогенная активность	Антиминералокорт. активность
Прогестерон	+	–	–	(+)	+
Дроспиренон	+	–	–	+	+
Левоноргестрел	+	–	(+)	–	–
Гестоден	+	–	(+)	–	(+)
Норгестимат*	+	–	(+)	–	–
Дезогрестрел**	+	–	(+)	–	–
Диеногест	+	–	–	+	–
Ципротерона ацетат	+	(+)	–	+	–

\* Главный метаболит левоноргестрел; \*\* активный метаболит 3-кетодезогестрел

локальные изменения вязкости шейной слизи препятствуют проникновению сперматозоидов через цервикальный канал.

За последнее десятилетие были синтезированы новые гестагены для использования в составе ОК и гормональной терапии [12]. Главной целью было создание гестагена, который сочетал бы в себе преимущества прогестерона с более эффективным прогестагеном и антиэстрогенным воздействием на эндометрий вместе с выраженным антигонадотропным влиянием и без какого-либо взаимодействия с андрогенными, эстрогенными или глюкокортикоидными рецепторами для предотвращения нежелательных побочных эффектов [13]. В итоге за всю историю развития гормональной контрацепции наиболее важный прогресс в эволюции ОК был достигнут благодаря введению новых, более современных прогестинов (табл. 1).

Дросперинон (ДРСР) – новый прогестаген, входящий в состав монофазного КОК *Димиа* («Геден Рихтер»). Это антиминералокортикоидный гестаген, производное спиролактона [4,5,7]. Благодаря своей антиминералокортикоидной активности он способен контролировать уровень повышения ангиотензиногена, обусловленный действием ЕЕ, когда обе эти молекулы объединены в противозачаточном препарате. Предотвращая трансактивацию минералокортикоидных рецепторов (МР), сочетание ДРСР и ЕЕ способствует выведению воды и натрия и небольшому уменьшению массы тела по сравнению с эффектом ОК предыдущих поколений, содержащих комбинацию ЕЕ и левоноргестрела или его производных [10].

ДРСР также проявляет антиандрогенную активность, хотя и меньшую, чем ципротерона ацетат (ЦПА), однако достаточную, чтобы быть полезной женщинам с акне [1]. ДРСР в комбинации с ЕЕ вызывает активный рост глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ). Поэтому, кроме использования с целью контрацепции, сочетание ДРСР и ЕЕ оказалось полезным в лечении умеренно выраженной угревой сыпи, возникающей в результате жирной кожи и расширения пор и оказывающей значительное негативное влияние на качество жизни подростков. Антиандрогенный эффект ДРСР обусловлен тем, что он переносится альбуминами и не вытесняет тестостерон из связи с ГСПГ, снижает синтез андрогенов яичниками, блокирует андрогеновые рецепторы кожи и волосных фолликулов, не препятствует повышению синтеза ГСПГ, вызванного эстрогенами.

ДРСР – единственный прогестагенный компонент КОК, утвержденный для лечения эмоциональных и физических симптомов ПМДР. Его эффективность доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях (параллельная и перекрестная модели) [8,11]. Также в проведенных ранее исследованиях было отмечено его положительное влияние на кровяное давление и индекс массы тела [16,17]. У женщин, принимавших КОК, в состав которых входил ДРСР, не было выявлено отрицательного влияния на фертильность [15,16].

При этом Димиа является микродозированным КОК, содержащим в каждой активной таблетке лишь 20 мкг ЕЕ. Идеальная фармакокинетика 2 компонентов

препарата обеспечивает быстрое достижение максимальной концентрации в сыворотке крови после введения: ЕЕ – за 1,5 ч, ДРСР – за 1,7 ч [6].

При приеме первых высокодозированных средств стероиды не выводились полностью из организма в течение 7-дневного перерыва, и поэтому выработка фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) была подавлена и во время перерыва в приеме КОК. В этом причина успеха «старого» режима. Прогрессивное снижение доз ЕЕ и прогестинов в КОК способствовало появлению опасений, связанных с возможным увеличением частоты нарушений цикла и уменьшением эффективности в случае типичного применения таких низких доз в режиме 21/7, да еще и с возможными «ошибками пользователя». Димиа применяется с 1-го дня менструального цикла в режиме 24+4 (24 – активные + 4 – плацебо).

Обоснованиями сокращения безгормонального интервала являются следующие положения:

- неблагоприятные симптомы значительно ярче выражены в течение 7 безгормональных дней, чем в течение 21 дня терапии активными таблетками при стандартном режиме 21+7;
- низкие дозы ЕЕ и прогестина в современных КОК меньше подавляют овариальную активность, чем высокодозированные КОК в течение стандартного 7-дневного безгормонального интервала – нет риска развития синдрома гиперторможения функции гипофиза;
- повышение уровня ФСГ в течение безгормонального интервала приводит к росту фолликулов и выработке эстрадиола – прорывным кровотечениям;
- основной синтез андрогенов происходит в 7-дневный перерыв – снижение эффективности лечения дерматопатий.

Необходимо отметить, что, несмотря на пропущенный в начале цикла прием таблеток, более выраженное подавление овариальной активности наблюдалось при приеме комбинации 20 мкг ЕЕ с ДРСР в режиме 24+4 по сравнению с использованием низкодозированных (30 мкг ЕЕ) КОК в режиме 21/7. Подавление овариальной функции при применении режима 24+4 после плановых ошибок приема препарата было таким же, как в группе режима 21/7 при регулярном безошибочном приеме [2]. Откорректированный индекс Перля составляет 0,44. Димиа обеспечивает хороший контроль менструального цикла, такой же, как другие 20 и 30 мкг ОК.

Известно, что себорея и вульгарные угри оказывают значительное негативное влияние на качество жизни молодых женщин. Антиандрогенная активность ДРСР обеспечивается тем, что отсутствует противодействие повышению под возможным влиянием ЕЕ уровня ГСПС, снижается секреция андрогенов в яичниках, происходит антагонистическое влияние на андрогенные рецепторы в коже. Благодаря антиандрогенному и антиминералокортикоидному эффекту ДРСР уменьшаются также изменения голоса, связанные с гормональными колебаниями в течение менструального цикла. Кроме этого, благодаря снижению уровня тестостерона на фоне ДРСР + ЕЕ отмечается стабильность характеристик вибрации голосовых связок. Не прибавляется и даже снижается масса тела [11].

В наше исследование контрацептивной надежности, выраженности побочных эффектов, дополнительных свойств препарата Димиа было включено 50 молодых женщин. Возраст женщин – от 16 до 30 лет (средний возраст –  $23 \pm 1,3$  года). Препарат принимался в течение 6 циклов (всего 324 цикла) с 1-го дня менструального цикла. В ходе исследования ни одна женщина не отказалась от приема препарата. Ациклические кровянистые выделения отмечались в 3,2% циклов, сукровичные кровяные выделения на протяжении первых 3 циклов – в 4,5%. Незначительная прибавка массы тела наблюдалась у 4 женщин. Болезненность молочных желез (масталгия) зарегистрирована у 5 женщин (10%), при этом все они впервые начали прием КОК Димиа. Эти эффекты прекратились на 3-м цикле. ПМДР перед началом использования препарата отмечались у небольшого числа женщин (2,5%). Регресс этих симптомов наблюдался уже через 3–4 цикла. 95% молодых женщин, принимающих Димиа, отмечали улучшение состояния кожи, снижение выраженности или полное исчезновение угревой сыпи.

Таким образом, на фоне приема нового КОК Димиа с современным режимом использования, созданного на основе ДРСП – уникального прогестина IV поколения и микродозы ЭЕ, суммарная частота побочных эффектов ничтожна. При этом Димиа обладает высокой контрацептивной эффективностью, хорошо переносится, имеет ряд преимуществ, таких как уменьшение выраженности симптомов ПМДР, угревой сыпи, акне, себореи при практическом отсутствии влияния на массу тела у молодых женщин.

### Литература

1. Прилепская В.Н. *Руководство по контрацепции*. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 400 с.
2. Kipping C., Duijkers I., Trummer D., Marr J. *Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen*.
3. Dhont M. *History of oral contraception // The European Journal of contraception and reproduction health care*. 2010. Vol. 15(2). P. 12–18.
4. Elger W., Beier S., Pollow K., Garfield R., Shi S.Q., Hillisch A. *Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone // Steroids*. 2003. Vol. 68. P. 891–905.
5. Fuhrmann U., Krattenmacher R., Slater E.P., Fritzsche K.H. *The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential // Contraception*. 1996. Vol. 54. P. 243–251.
6. Keam S.J., Wagstaff A.J. *ADIS Drug Evaluation // Treat Endocrinol*. 2003. Vol. 2. P. 49.
7. Krattenmacher R. *Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen // Contraception*. 2002. Vol. 62. P. 29–38.
8. Leutgeb R. *German Survey*. 2006.
9. Mishell Jr.D.R. *An oral contraceptive with 3 approved indications // J Reprod Med*. 2008. Vol. 53. P. 717–719.
10. Mosher W.D. et al. *Use of contraception and use of family planning services in the United States: 1982–2002 // Adv Data*. 2004. Vol. 350. P. 1–36.
11. Oelkers W.H. *Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy // Climacteric*. 2005. Vol. 8. P. 19–27.
12. Rapkin A.J., Winer S.A. *Drospirenone: a novel progestin // Expert Opin Pharmacother*. 2007. Vol. 8. P. 989–999.
13. Sitruk-Ware R. *Pharmacological profile of progestins // Maturitas*. 2008. Vol. 61. P. 151–157.
14. Sitruk-Ware R., Nath A. *The use of newer progestins for contraception // Contraception*. 2010. Vol. 82. P. 410–417.
15. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. *Classification and pharmacology of progestins // Maturitas*. 2008. Vol. 61. P. 171–180.
16. Suthipongse W., Taneepanichkul S. *An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonogestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women // Contraception*. 2004. Vol. 69. P. 23–26.
17. Yildizhan R., Yildizhan B., Adali E., Yoruk P., Birol F., Suer N. *Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 30 microg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure // Arch Gynecol Obstet*. 2009. Vol. 280. P. 255–261.



24 + 4  
**ДИМИА®**

20 мкг этинилэстрадиола  
3 мг дроспиренона

**Сгладить  
гормональные  
колебания**



### Микродозированный оральные контрацептив с дроспиреноном и преимуществами режима 24+4

- Режим 24+4 обеспечивает более стабильный гормональный фон
- Дополнительный срок лечебного воздействия дроспиренона усиливает косметические эффекты
- Наличие 4 таблеток плацебо облегчает соблюдение режима приема, повышая надежность контрацепции



ГЕДЕОН РИХТЕР

**ДИМИА®  
в России**

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

о регистрации нового орального контрацептива

Фармацевтическая компания ОАО «Гедеон Рихтер» рада сообщить о выходе нового контрацептивного препарата – Димиа®.

Димиа® – гормональный контрацептив с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием с преимуществами режима приема 24+4.

Преимущества препарата Димиа® определяются сочетанием низкой дозы эстрогена (20 мкг этинилэстрадиола), фармакологическими свойствами дроспиренона и сокращением безгормонального интервала до 4 дней. Данные характеристики способствуют снижению гормональных колебаний и усиливают косметические эффекты дроспиренона.