

# Лечебные аспекты применения оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, у женщин с нарушением репродуктивной функции

А.Л.Унания, Ю.М.Коссович  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

## Резюме

Свойства дроспиренона максимально приближены к естественному прогестерону и сочетаются с широким спектром клинических эффектов и хорошей переносимостью. Дроспиренон - предпочтительный прогестагенный компонент как в составе КОК у девушек с симптомами ПМС и гиперандрогенными состояниями, так и в составе комплексной терапии у женщин с сердечно-сосудистой патологией, артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** дроспиренон, предменструальный синдром, гиперандрогения, комбинированные оральные контрацептивы, артериальная гипертензия.

## Treatment aspects of oral drospirenone-containing contraceptives in women with reproductive system disorders.

## Summary

The properties of drospirenone are maximally close to natural progesterone and are accompanied with the wide range of clinical effects and good tolerability. Drospirenone is the preferable progestogenic component of combined oral contraceptives for girls with syndromes of PMS and hyperandrogenic conditions, as well as complex therapy in women with cardiovascular disorders, arterial hypertension and metabolic syndrome.

**Key words:** drospirenone, premenstrual syndrome, hyperandrogenism, combined oral contraceptives, arterial hypertension.

## Сведения об авторах

Унания Ара Леонидович – д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Коссович Юлия Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: 9603526@mail.ru

Лечебные аспекты применения оральных контрацептивов позволили радикально изменить подходы к сохранению репродуктивного здоровья и качества жизни женщины. Одними из наиболее эффективных оральных контрацептивов, имеющих выраженное терапевтическое значение, являются дроспиренонсодержащие гормональные средства.

Дроспиренон представляет собой современный прогестаген IV поколения, лечебные эффекты которого на сегодняшний день изучены достаточно подробно, что послужило основанием для широкого его применения у женщин разных возрастных групп. Неоспоримыми преимуществами дроспиренона перед другими прогестагенами являются, с одной стороны, минимальное количество вызванных при его приеме побочных явлений, а с другой – наличие дополнительных лечебных эффектов. Последний факт явился основой для расширения показаний к применению оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, при акне, гирсутизме и предменструальном синдроме (ПМС).

Хорошо известно, что побочные явления при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) связаны с входящими в их состав как эстрогеновым, так и гестагеновым компонентами. Первые обуславливают повышенный риск тромбозомболических осложнений вследствие увеличения вязкости крови, задержку жидкости в организме и повышение артериального давления ввиду активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также снижают активность печеночных ферментов [52, 62]. Перечисленные нежелательные эффекты эстрогеновой составляющей КОК сводятся практически к минимуму при снижении ее концентрации до 20 мкг, что позволяет осуществлять четкий контроль над менструальным циклом. По данным J.Bitzer и соавт. (2009 г.), предпочтение в выборе между 20 или 30 мкг этинилэстрадиолсо-

держащими КОК зависит от наличия факторов риска тромботических осложнений, таких как установленные тромботические мутации, наличие венозных тромбозов у кровных родственников, перенесенные в анамнезе инфаркты и/или инсульты, выраженное ожирение с индексом массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup> и курение [68]. В качестве гестагенового компонента большинства КОК используются прогестины – производные 19-нортестостерона, обладающие нежелательной андрогенной активностью. Полностью ее удалось ликвидировать только у гестагенов III поколения, добившись у тех из них, что являются производными 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона (ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат), даже антиандрогенного эффекта.

Новой вехой в устранении побочных явлений гестагенового компонента КОК послужило применение в его качестве производных антагонистов альдостерона, из которых в России официально зарегистрирован пока только один гестаген – дроспиренон, являющийся производным 17 $\alpha$ -спиронолактона.

Принципиально новым для гестагенов IV поколения стало наличие у них антиминералокортикоидной активности, позволяющей полностью нивелировать побочные явления эстрогенов, связанные с активацией РААС и выражающиеся в развитии симптомов ПМС – задержке солей натрия и жидкости во внеклеточном пространстве с формированием отеков нижних конечностей, метеоризма, масталгии, артериальной гипертензии (АГ) и головной боли [2, 3, 17, 20, 21, 27, 29, 43, 48, 62]. Важной особенностью диуретического эффекта дроспиренона, лежащего в основе нивелирования симптомов ПМС, является отсутствие его влияния на баланс в организме натриевых и калиевых солей [28, 29, 53]. Стойкое исчезновение симптомов ПМС наблюдается уже через полгода регулярного приема дроспиренонсодержащих КОК у 53–74% женщин [34]. При этом не происходит увеличения массы тела, а у 66% пациенток от-

мечено даже ее снижение на 2–3 кг, что имеет важное значение у женщин с избыточной массой тела [8, 27, 33, 40, 44, 47, 64]. Уменьшению массы тела, помимо диуретического эффекта дроспиренона, способствует его корригирующее влияние на пищевое поведение в предменструальный период [39], а также его антиадипогенное воздействие [47]. В основе последнего лежат блокирование дифференцировки незрелых адипоцитов в зрелые и угнетение синтеза главного медиатора адипогенеза за счет взаимодействия дроспиренона с минералокортикоидными рецепторами жировых клеток [15]. По данным Н.М.Подзолковой и соавт. (2012 г.), дополнительный контроль за липидным спектром крови необходим лишь при приеме дроспиренонсодержащих КОК пациентками с андройдным типом ожирения, что обусловлено более выраженным анаболическим действием препаратов ввиду специфических свойств висцеральной жировой ткани у подобного контингента женщин [3].

Являясь антагонистом тестостерона, дроспиренон обладает выраженной антиандрогенной активностью, что позволяет применять его при лечении таких андрогензависимых дермопатий, как акне [18, 39, 60, 67, 69], себорея, гирсутизм, алопеция, аденогенитальный синдром и поликистоз яичников [17, 23, 26, 32, 34, 56, 64]. В основе снижения уровня андрогенов в крови под влиянием дроспиренона лежит ряд механизмов:

- угнетение синтеза яичниковых андрогенов (по механизму прямой связи);
- блокирование периферических рецепторов к андрогенам;
- снижение образования дигидротестостерона – активного метаболита тестостерона в результате подавления активности 5 $\alpha$ -редуктазы;
- отсутствие влияния на вызванное эстрогенами повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, и неспособность вытеснять тестостерон из его соединения с глобулином, связывающим половые стероиды, вследствие чего наблюдается уменьшение концентрации свободного (активного) тестостерона.

Особого внимания заслуживает прогестагенный эффект дроспиренона, связанный с его непосредственным влиянием на рецепторы собственно прогестерона [14, 17]. В основе этого лежит максимальное биологическое сходство дроспиренона с естественным прогестероном, что достигается путем удаления этинильного радикала из его производного – спиронолактона. Благодаря такому строению новый гестаген способен подавлять овуляцию, то есть проявляет собственно контрацептивный эффект уже при применении очень малой его дозировки, равной 3 мг [8, 17, 20, 27, 38]. При этом индекс Перля составляет всего 0,41–0,84, что в 2–2,5 раза ниже такового для левоноргестрелсодержащих КОК [27]. Сочетание высокого контрацептивного эффекта с минимально выраженным антигонадотропным действием дроспиренонсодержащих КОК делает последние препаратами выбора у молодых нерожавших девушек [1]. Кроме того, такого низкого количества дроспиренона достаточно для поддержания стабильности менструального цикла у женщин репродуктивного возраста [27] и оказания антипролиферативного эффекта на эндометрий в постменопаузальном периоде. При этом ощутимо меньшая стероидная нагрузка на женский организм по сравнению с радикалсодержащими производными спиронолактона не оказывает дополнительного воздействия на метаболизм печеночных ферментов системы цитохромов P<sub>450</sub>, не усиливает синтез желчи и не изменяет кинетику желчевыводящих путей [55].

По данным последних исследований, дроспиренонсодержащие КОК снижают уровень гипергликемии и нормализуют синтез инсулина натощак, что делает их применение предпочтительным у женщин не только с нарушением толерантности к глюкозе, но и с уже диагностированным сахарным диабетом [12, 22, 62, 63].

К важным аспектам применения дроспиренона относятся и отсутствие его влияния на липидный профиль крови [2, 12, 41, 49, 66] и систему гемостаза [7, 30, 45, 46, 52,

53]. При этом имеются сообщения об улучшении липидного профиля крови под влиянием дроспиренона в комбинации с этинилэстрадиолом за счет повышения концентрации липопротеидов высокой плотности [46].

Положительным моментом использования дроспиренонсодержащих КОК можно считать стабилизацию суточных колебаний артериального давления, особенно у лиц, склонных к его повышению [4]. Так, по данным W.White и соавт. (2006 г.), у пациенток с АГ 1–2-й степени при регулярном приеме дроспиренона наблюдается стабильное снижение систолического давления на 10–15 мм рт. ст. [28], что сопоставимо по эффективности с приемом стандартных гипотензивных средств [13, 58]. В основе антигипертензивного действия дроспиренона лежит его способность, как уже упоминалось, подавлять активность РААС. Кроме того, ввиду активации под влиянием дроспиренона функции эндотелия, сопровождающейся увеличением синтеза оксида азота, повышается эластичность сосудистой стенки, что препятствует развитию необратимого сосудистого и миокардиального фиброза, оказывая таким образом ангио- и кардиопротективные действия [6, 13]. С другой стороны, при длительно существующей АГ, сопровождающейся развитием эндотелиальной дисфункции с разрушением эластина и изменением соотношения гладкомышечных волокон и коллагена в сторону преобладания последних в структуре сосудистой стенки, гипотензивное, кардио- и ангиопротективное действия дроспиренонсодержащих КОК могут быть не столь выраженными [28]. Таким образом, имеет значение профилактический прием дроспиренона с целью защиты стенки сосудов и сердечной мышцы от процессов фиброобразования, особенно у пациенток с АГ [2].

Отдельно целесообразно остановиться на режимах дозирования дроспиренонсодержащих КОК. По данным большинства зарубежных авторов, отмечено достоверное уменьшение продолжительности и интенсивности кровотечения отмены при приеме дроспиренонсодержащих КОК с 20 мкг этинилэстрадиола в режиме 24+4 по сравнению с режимом 21+7 [9, 16, 36, 50]. При этом не выявлено достоверных различий в частоте возникновения, продолжительности и интенсивности межменструальных кровянистых выделений в первые месяцы использования дроспиренонсодержащих КОК при сравнении их приема в режиме 21+7 и 24+4 [9, 10, 20, 27, 50, 53, 54]. Описанные особенности кровотечений отмены и прорывных кровотечений на фоне приема КОК с 20 мкг этинилэстрадиола в режиме 24+4 могут служить основанием для их выбора у пациенток с гиперполименореей с целью снижения величины кровопотери и лучшего сохранения гемостазиологических параметров. При приеме микродозированных дроспиренонсодержащих КОК в пролонгированном режиме 24+4 не только не наблюдается снижения контрацептивного эффекта [37, 53], но и даже отмечена более стойкая супрессия колебания уровня эндогенного эстрадиола, фолликулолестимулирующего и лютеинизирующего гормонов, достоверно меньший средний диаметр наибольшего фолликула и меньшая толщина эндометрия [65]. Известно, что наличие остаточной активности яичников с возможностью развития овуляции связано в первую очередь с нарушением режима дозирования КОК в первые 7 дней приема препаратов, что наблюдается наиболее часто ввиду отсутствия новой упаковки средства при ежемесячном его приеме [51, 61]. Поэтому сокращение интервала приема плацебо с 7 дней при стандартном режиме 21+7 до 4 дней при пролонгированном режиме 24+4 помогает снизить риск «побега овуляции» и наступления нежелательной беременности даже при нарушении режима дозирования КОК [65]. Кроме того, выявлена сходная клиническая эффективность применения дроспиренонсодержащих КОК с 30 мкг этинилэстрадиола в режиме 21+7 в сравнении с таковыми с 20 мкг этинилэстрадиола в режиме 24+4 у пациенток с выраженными симптомами ПМС [42, 48, 53, 57, 59], проявлениями утренней болезни [5, 11, 53, 54, 67] и гирсутизма [69]. Более того, V. de Leo и соавт. (2011 г.) в результате проведенного ими исследования отдают предпочтение приему КОК, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг

дроспиренона, в режиме 24+4 у женщин с мигренозной формой ПМС, отмечая достоверное сокращение продолжительности и интенсивности головной боли у женщин уже через 3 мес приема препарата в пролонгированном режиме [25]. В ряде статей отмечена тенденция к сокращению общего количества побочных явлений при приеме дроспиренонсодержащих КОК в режиме 24+4, особенно обусловленных отменой препарата (головная боль, масталгия) [65]. Таким образом, пролонгированный режим 24+4 приема дроспиренонсодержащих КОК с 20 мкг этинилэстрадиола не только не уступает по своей клинической эффективности и хорошей переносимости стандартному режиму 21+7 применения аналогичных КОК с 30 мкг этинилэстрадиола, но и обладает преимуществами в более быстром и стойком достижении контрацептивного, антиминералокортикоидного и антиандрогенного эффектов, а поэтому является на сегодняшний день предпочтительным у женщин с проявлениями ПМС и андрогензависимыми дерматопатиями.

Следует также отметить некоторые аспекты применения дроспиренона в составе средств для заместительной гормональной терапии у женщин перименопаузального возраста. Так, благодаря дезактивации РААС дроспиренонсодержащие препараты способствуют устранению вазомоторных проявлений климактерического синдрома [19, 22, 24], особенно у женщин с АГ, сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда в анамнезе, препятствуют развитию ожирения, нарушений углеводного и липидного обмена в рамках метаболического синдрома [15], а также предупреждают остеопоротические переломы трубчатых костей за счет повышения минеральной плотности костной ткани [35] у пациенток в перименопаузе. Целесообразность применения дроспиренона в постменопаузе обусловлена его антипролиферативным (проапоптотическим) влиянием на эндометрий, проявляющимся в атрофии слизистой оболочки матки у большинства женщин уже через полгода приема дроспиренонсодержащих препаратов в непрерывном режиме [31].

В настоящее время среди существующих препаратов, содержащих дроспиренон, ведущее место занимают оральные контрацептивы Димиа (дроспиренон 3 мг, этинилэстрадиол 20 мкг) и Мидиана (дроспиренон 3 мг, этинилэстрадиол 30 мкг), производимые компанией «Геден Рихтер», являющейся гарантом качества производимых лекарственных средств на протяжении многих десятилетий.

Таким образом, на сегодняшний день наибольшая приближенность свойств дроспиренона к естественному прогестерону в сочетании с широким спектром клинических эффектов и хорошей переносимостью позволяют считать его предпочтительным прогестагеном в составе как КОК у девушек с симптомами ПМС и гиперандрогенными состояниями, так и в составе комплексной терапии у женщин с сердечно-сосудистой патологией, АГ и метаболическим синдромом.

#### Литература

1. Геворкян МА, Манухин ИБ, Кузнецова ЕМ. Опыт применения дроспиренон-содержащего гормонального контрацептива. *Рус. мед. журн.* 2011; 19 (2): 1–2.
2. Кузнецова ИВ, Побединский НМ. Новый оральный контрацептив: один из многих или препарат с уникальными свойствами? *Трудный пациент.* 2004; 2: 11–4.
3. Подзолкова НМ, Глазкова ОЛ, Сумятина ЛВ. Метаболические эффекты низкодозированных дроспиренонсодержащих гормональных контрацептивов. *Рус. мед. журн.* 2012; 17.
4. Порывкина ОН, Адашева ТВ, Зайонченко ВС. и др. Эффективность и безопасность применения препарата ЗИТ с дроспиренонем у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (1): 75–80.
5. Lucky AW, Koltun W, Thiboutot D et al. A combined oral contraceptive containing 3-mg drosiprenone/20-microg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating lesion counts and participant self-assessment. *Cutis* 2008; 82 (2): 143–50.
6. Meendering JR, Torgimson BN, Miller NP et al. A combined oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 3.0 mg drosiprenone does

- not impair endothelium-dependent vasodilation. *Contraception* 2010; 82 (4): 366–72.
7. Giribela CR, Melo NR, Silva RC et al. A combined oral contraceptive containing drosiprenone changes neither endothelial function nor hemodynamic parameters in healthy young women: a prospective clinical trial. *Contraception* 2012; 86 (1): 35–41.
8. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drosiprenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (2): 124–34.
9. Gruber DM, Huber JC, Melis GB et al. A comparison of the cycle control, safety, and efficacy profile of a 21-day regimen of ethinylestradiol 20 mg and drosiprenone 3 mg with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20 mg and desogestrel 150 mg. *Treat Endocrinol* 2006; 5: 115–21.
10. Mabrouk M, Solfrini S, Frascà C et al. A new oral contraceptive regimen for endometriosis management: preliminary experience with 24/4-day drosiprenone/ethinylestradiol 3 mg/20 mcg. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (6): 451–4.
11. Maloney JM, Dietze P, Watson D et al. A randomized controlled trial of a low-dose combined oral contraceptive containing 3 mg drosiprenone plus 20 microg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: lesion counts, investigator ratings and subject self-assessment. *J Drugs Dermatol* 2009; 8 (9): 837–44.
12. Gaspard U, Endrikat L, Desager JP et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drosiprenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception* 2004; 69 (4): 271–8.
13. Preston RA, Alonso A, Darlene P et al. Additive effect of Drosiprenone/17β-Estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797–804.
14. Africander D, Verboog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids* 2011; 76 (7): 636–52.
15. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drosiprenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* 2011; 152 (1): 113–25.
16. Bachmann G, Komer P. Bleeding patterns associated with oral contraceptive use: a review of the literature. *Contraception* 2007; 76 (3): 182–9.
17. Endrikat JS, Milchev NP, Kapamadzija A et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drosiprenone-containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada. *Contraception* 2009; 79 (6): 428–32.
18. Bruni Bresciani V. Extracontraceptive benefits of EE/DRSP (Yaz) in 24+4 day regimen. *Minerva Ginecol* 2010; 62 (3): 261–6.
19. Carranza-Lira S. Safety, efficacy and patient acceptability of drosiprenone and estradiol in the treatment of menopausal vasomotor symptoms: a review. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 59–62.
20. Chaiyasit N, Taneepanichskul S. A study of cycle control, side effects and client's satisfaction of a low dose combined contraceptive containing ethinylestradiol/drosiprenone – N24/4 regimen. *J Med Assoc Thai* 2010; 93 (5): 517–22.
21. Halpeich U, Backstrom T et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for research studies. *Genecological Endocrinology* 2007; 23 (3): 123–30.
22. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B et al. Clinical and metabolic effects of drosiprenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric* 2011; 14 (1): 18–24.
23. Ozdemir S, Görkemli H, Gezginc K et al. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinylestradiol plus drosiprenone in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103 (1): 44–9.
24. Chaikittisilpa S, Angsuwathana S, Chaovitsaree S et al. Clinical responses to the combination of estradiol and drosiprenone in symptomatic postmenopausal Thai women. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 (9): 1019–25.
25. V. de Leo, Sclararo V, Musacchio MC et al. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril* 2011; 96 (4): 917–20.
26. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V et al. Comparison of effects of 3 mg drosiprenone plus 20 g ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010; 94 (5): 1793–8.
27. Anttila L, Bachmann G, Hernádi L et al. Contraceptive efficacy of a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 g/drosiprenone



3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155 (2): 180–2.

28. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Effect of a New Hormone therapy, DRSP and 17 b-E2 in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 1–8.

29. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (6): 1797–804.

30. Dinger J, Minb TD, Buttman N et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (1): 33–40.

31. Lima SM, Reis BF, Yamada SS et al. Effects of drospirenone/estradiol on steroid receptors and Bcl-2 in the postmenopausal endometrium. *Climacteric* 2011; 14 (5): 551–7.

32. Kelly S, Davies E, Fearn S et al. Effects of oral contraceptives containing ethinylestradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with well-being in healthy women: a randomized, single-blind, parallelgroup, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (5): 325–36.

33. Yildizban R, Yildizban B, Adali E et al. 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; 280 (2): 255–61.

34. Lello S, Primavera G, Colonna L et al. Effects of two estroprogestins containing ethinylestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24 (12): 718–23.

35. Gargano V, Massaro M, Morra I et al. Effects of two low-dose combined oral contraceptives containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2008; 78 (1): 10–5.

36. Cibula D, Karck U, Weidenhammer HG et al. Efficacy and safety of a low-dose 21-day combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mg and drospirenone 3 mg. *Clin Drugs Investig* 2006; 26 (3): 143–50.

37. Hernádi L, Marr J, Trummer D et al. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. *Contraception* 2009; 80 (1): 18–24.

38. Fan GS, Bian ML, Cheng LN et al. Efficacy and safety of drospirenone-ethinylestradiol on contraception in healthy Chinese women: a multicenter randomized controlled trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2009; 44 (1): 38–44.

39. Guang-Sheng F, Mei-Lu B, Li-Nan C et al. Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin) in healthy Chinese women: a randomized, open-label, controlled, multicenter trial. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (6): 387–96.

40. Huber J, Foidart JM, Wuttke W et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (1): 25–34.

41. Villaseca P, Hormaza P, Cardenas I et al. Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: lipid and carbohydrate changes. *Eur J Contraception Reprod Health Care* 2004; 9: 155–65.

42. Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A. Ethinylestradiol 20 g/drospirenone 3 mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113 (2): 103–7.

43. Kiran H, Tok A, Yüksel M et al. Estradiol plus drospirenone therapy increases mammographic breast density in perimenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159 (2): 384–7.

44. Foidart JM. Added benefits of drospirenone for compliance. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18 (1): 33.

45. Heinemann LA, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Saf* 2004; 27 (13): 1001–18.

46. Klipping C, Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 microg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. *Contraception* 2005; 71 (6): 409–16.

47. Archer DF, Thornycroft IH, Foegh M et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005 (12): 716–27.

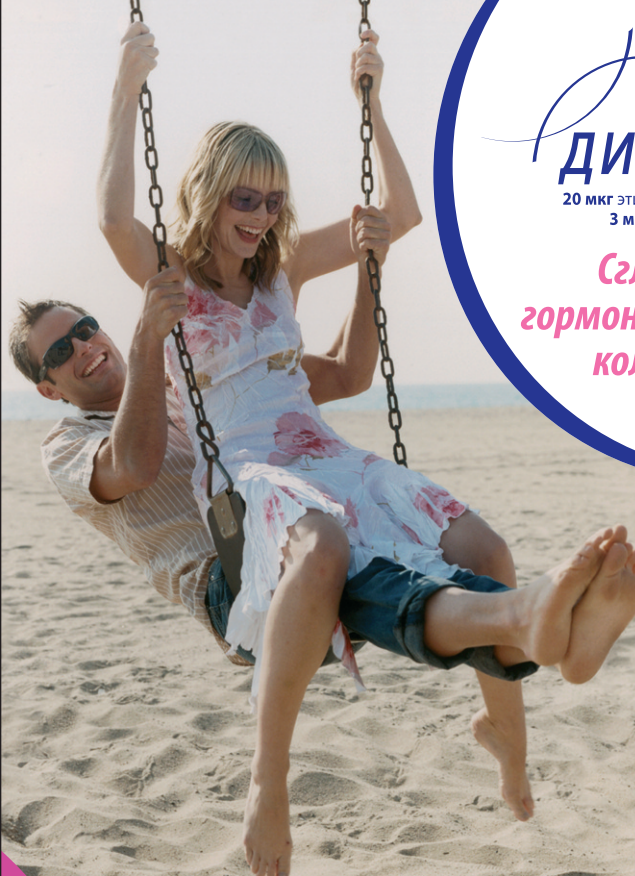
48. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 15 (2): CD006586.

49. Villa P, Suriano R, Ricciardi L et al. Low-dose estrogen and drospirenone

24 + 4  
**ДИМИА®**

20 мкг этинилэстрадиола  
3 мг дроспиренона

**Сладить  
гормональные  
колебания**



## Микродозированный оральные контрацептивы 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

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):  
г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 987-15-55. Факс: (495) 987-15-56  
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

- combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2011; 95 (1): 158–63.
50. Marr J, Gerlinger C, Kunz M. A historical cycle control comparison of two drospirenone-containing combined oral contraceptives: ethinylestradiol 30 g/drospirenone 3 mg administered in a 21/7 regimen versus ethinylestradiol 20 g/drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162 (1): 91–5.
51. Potter L, Oakley D, E. de Leon-Wong, Canamar R. Measuring compliance among oral contraceptive users. *Fam Plann Perspect* 1996 (28): 154–8.
52. Meier CR. Health risks of oral contraceptive. *Ther Umsch* 2011; 68 (6): 345–52.
53. Misbell DR. YAZ and the novel progestin drospirenone. *J Reprod Med* 2008; 53 (Suppl. 9): 721–8.
54. Oner G. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinyl estradiol and drospirenone 24/4 combined oral contraceptive vs. ethinyl estradiol and drospirenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *Contraception* 2011; 84 (5): 508–11.
55. Etminan M, Delaney JA, Bressler B et al. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study. *CMAJ* 2011; 183 (8): 899–904.
56. Battaglia C, Mancini F, Fabbri R. et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone-ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. *Fertil Steril* 2010; 94 (4): 1417–25.
57. Marr J, Niknian M, Shulman LP, Lynen R. Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception* 2011; 84 (1): 81–6.
58. Preston RA, Norris PM, Alonso AB et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14 (3). Pt. 1: 408–14.
59. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008; 53 (Suppl. 9): 729–41.
60. Rapkin AJ, Sorger SN, Winer SA. Drospirenone ethinylestradiol. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 (2): 133–45.
61. Rosenberg MJ. Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plann Perspect* 1998; 30: 89–92, 104.
62. Rosendaal F. Female hormones and thrombosis. *J Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 201–10.
63. Seeger H. Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. *Climacteric* 2009; 12 (1): 80–7.
64. Sitruk-Ware R. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12 (2): 63–75.
65. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008; 78 (1): 16–25.
66. Taneepanichskul S. Influence of a new oral contraceptive with drospirenone on lipid metabolism. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (6): 347–50.
67. Koltun W, Maloney JM, Marr J, Kunz M. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 g plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155 (2): 171–5.
68. Bitzer J, Frey B, M. von Schönau et al. Twenty or thirty microgram ethinylestradiol in an oral contraceptive: does it make a difference in the mind and the daily practise of gynaecologists and general practitioners? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14 (4): 258–67.
69. Joish VN, Boklage S, Lynen R et al. Use of drospirenone/ethinylestradiol (DRSP/EE) among women with acne reduces acne treatment-related resources. *J Med Econ* 2011; 14 (6): 681–9.
70. Verchaeghe J. Hormonal contraception in women with metabolic syndrome. *Contraception Reprod Health Care* 2010; 5 (5): 305–14.

————— \* —————