

Комбинированная по составу и востребованности гормональная контрацепция

МГМСУ

Профессор А.Л. Тихомиров

Несмотря на высочайшую противозачаточную активность оральных контрацептивов [1], подтвержденную более чем 50-летним опытом их использования, основными причинами как нежелания принимать КОК, так прекращения их дальнейшего использования являются прибавка массы тела, возможные боли в молочных железах (масталгия), изменение настроения, головные боли. Все эти побочные эффекты в основном обусловлены этинилэстрадиолом (ЕЕ) и могут усугубляться 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 [2].

Что, помимо высокой контрацептивной эффективности, хорошей переносимости, улучшения общего самочувствия, простоты применения ожидают женщины репродуктивного возраста в XXI в. от современных КОК? Отсутствие повышения веса – 69,9%; профилактика 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% [3].

Этим запросам соответствовала эволюция прогестинов в составе КОК от препаратов первого, второго и третьего поколения до уникального прогестина четвертого поколения – дроспиренона, отвечающего основным требованиям: эффективное прогестагенное и антиэстрогенное воздействие на эндометрий вместе с выраженным антигонадотропным и антиандрогенным влиянием и без какого-либо взаимодействия с эстрогенными и глюкокортикоидными рецепторами для предотвращения нежелательных побочных эффектов [4].

Дроспиренон – новый прогестаген, входящий в состав микродозированного монофазного КОК **Димиа** (фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер»). Дроспиренон – это антиминералокортикоидный гестаген, производное спиронолактона [5–7]. Благодаря своей антиминералокортикоидной активности этот гестаген способен контролировать уровень повышения ангиотензиногена, который может быть обусловлен действием ЕЕ. Это особенно ценно при использовании КОК у женщин с лабильным АД и тенденции к артериальной гипертензии. Предотвращая трансактивацию минералокортикоидных рецепторов (MR), сочетание дроспиренона и ЕЕ приводит к выведению воды и натрия и небольшому уменьшению массы тела по сравнению с классическими оральными контрацептивами предыдущих поколений, содержащих комбинацию ЕЕ и левоноргестрела или его производных [8]. Таким образом, отмечается положительное влияние препаратов, содержащих

дроспиренон, на кровяное давление, липидный спектр и индекс массы тела [9, 10].

Известно, что себорея и вульгарные угри оказывают значительное негативное влияние на качество жизни молодых женщин. Дроспиренон проявляет антиандрогенную активность, хотя и меньшую, чем ципротерона ацетат, однако достаточную, чтобы быть полезной женщинам с акне [1]. Антиандрогенная активность дроспиренона обеспечивается тем, что: нет противодействия повышению под возможным влиянием ЕЕ уровня ГСПС (дроспиренон переносится альбуминами), снижается секреция андрогенов в яичниках, происходит антагонистическое влияние на андрогенные рецепторы кожи, сальных желез и волосяных фолликулов, препятствующее появлению воспалительных и невоспалительных элементов на коже (рис. 1) и алопеции. Благодаря антиандрогенному и антиминералокортикоидному эффекту дроспиренона уменьшаются также возможные изменения голоса, связанные с гормональными колебаниями в течение менструального цикла. Кроме этого, благодаря снижению уровня тестостерона на фоне дроспиренона в сочетании с ЕЕ отмечается стабильность характеристик вибрации голосовых связок. Доказан быстрый эффект дроспиренон-содержащих КОК в купировании дисменореи [1].

Дроспиренон – это единственный прогестагенный компонент КОК, утвержденный для лечения эмоциональных и физических симптомов ПМДР. И это важно. Действительно, представьте себе молодую женщину (25–95% менструирующих в популяции) с раздражительностью, депрессией, слабостью, плаксивостью или агрессивностью, повышенной чувствительностью к звукам и запахам, онемением рук, метеоризмом, нагрубанием молочных желез, возможными зудом кожи и потливостью, головной болью и тошнотой, чувствами сдав-



ливания за грудиной и страха смерти, цисталгией или циститом. Тут уже даже не до любовных взаимоотношений и контрацепции (рис. 2). Таким молодым женщинам лучше всего быть хронически беременными и лактирующими. Поскольку это невозможно в современном урбанизированном обществе – необходима надежная альтернатива. Эффективность дроспиренон-содержащих КОК в купировании ПМС и ПМДР доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях (параллельная и перекрестная модели) [11, 12].

Димиа является микродозированным КОК, содержащим в каждой активной таблетке наряду с 3 мг дроспиренона лишь 20 мкг ЕЕ. Идеальная фармакокинетика двух компонентов препарата обеспечивает быстрое достижение максимальной концентрации в сыворотке крови после введения: ЕЕ – 1,5 ч, дроспиренон – 1,7 ч. Важно также, что у женщин, принимавших КОК, в состав которых входил дроспиренон, впоследствии не было выявлено отрицательного влияния на фертильность [1].

При приеме первых высокодозированных КОК 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 низко- и, особенно, микродозированных КОК способствовало появлению опасений, связанных с возможным увеличением частоты нарушений цикла и снижением противозачаточной эффективности в случае типичного применения микродоз в режиме 21/7, да еще и с возможными «ошибками пользователя». Димиа применяет-



Рис. 2. ПМС и ПМДР. 35% женщин принимают медикаменты для облегчения своего состояния или обращаются за помощью к врачам [13]

ся с 1-го дня менструального цикла в режиме 24+4 (24 – активные + 4 – плацебо). Дополнительными 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; микродозы ЕЕ и прогестина в современных КОК меньше подавляют овариальную активность, чем более высокодозированные КОК в течение стандартного 7-дневного безгормонального интервала – нет риска 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 возможные пропущенные в начале цикла таблетки, более выраженное подавление овариальной активности наблюдалось при приеме комбинации 20 мкг ЕЕ с дроспиреноном 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. Откорректированный индекс Перля составляет 0,44. Димиа обеспечивает хороший контроль менструального цикла, такой же, как другие 20 мкг и 30 мкг оральные контрацептивы [1].

В наше исследование были включены 50 молодых женщин, использующих в качестве контрацептивного средства ЕЕ/дроспиренон. Возраст женщин был от 16 до 30 лет (средний возраст $23 \pm 1,3$). Препарат принимался в течение 6 циклов (всего 324 цикла) с 1-го дня менструального цикла. В проведенном исследовании мы оценили контрацептивную надежность, выраженность побочных эффектов, дополнительные свойства препарата Димиа. В ходе исследования ни одна женщина не отказалась от приема препарата. Ациклические кровянистые выделения отмечались в 3,2% циклов; в 4,5 % наблюдались периодические сукровичные кровянистые выделения на протяжении первых 3-х циклов. Незначительная прибавка массы тела отмечалась у 4 (2%) женщин, соответствующее снижение массы тела – также у 4 (2%) женщин. Болезненность молочных желез (масталгия) зарегистрирована у 5 (10%) женщин, при этом все они впервые начали прием КОК. Эти эффекты прекратились на 3-м цикле.

ПМС в разных комбинациях перед началом использования препарата наблюдался у 35 (70%) женщин, ПМДР – у 5 (2,5%) пациенток. Выраженный 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 дроспиренона – уникального прогестина четвертого поколения в сочетании с 20 мкг ЕЕ, суммарная частота побочных эффектов ничтожна. При этом Димиа

обладает высокой контрацептивной эффективностью, хорошо переносится, имеет ряд преимуществ, таких как уменьшение выраженности симптомов ПМС и ПМДР, угревой сыпи, акне, себореи при практическом отсутствии влияния на массу тела у молодых женщин.

Гормональная контрацепция в настоящее время обеспечивает не только высокую противозачаточную надежность, но и оказывает лечебный и профилактический эффект, делает возможным индивидуальный выбор, гарантирует конфиденциальность.

Литература

1. Прилепская В.Н. *Руководство по контрацепции*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 55–60.
2. Dhont M. *History of oral contraception* // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2010. Vol. 15(2). P. 12–18.
3. Mishell Jr D.R. *An oral contraceptive with 3 approved indications* // *J. Reprod. Med*. 2008. Vol. 53. P. 717–719.
4. Sitruk-Ware R., Nath A. *The use of newer progestins for contraception* // *Contraception*. 2010. Vol. 82. P. 410–417.
5. Elger W., Beier S., Pollow K. et al. *Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone* // *Steroids*. 2003. Vol. 68. P. 891–905.
6. Fuhrmann U., Krattenmacher R., Slater E.P., Fritzeimer K.H. *The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential* // *Contraception*. 1996. Vol. 54. P. 243–251.
7. Keam S.J., Wagstaff A.J. *ADIS Drug Evaluation* // *Treat. Endocrinol*. 2003. Vol. 2. P. 49.
8. Rapkin A.J., Winer S.A. *Drospirenone: a novel progestin* // *Expert. Opin. Pharmacother*. 2007. Vol. 8. P. 989–999.
9. Sitruk-Ware R. *Pharmacological profile of progestins* // *Maturitas*. 2008. Vol. 61. P. 151–157.
10. Yildizhan R., Yildizhan 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. Vol. 280. P. 255–261.
11. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. *Classification and pharmacology of progestins* // *Maturitas*. 2008. Vol. 61. P. 171–180.
12. Suthipongse W., Taneepanichskul 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.
13. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. *Клинические лекции по гинекологической эндокринологии*. М.: МИА, 2006.

24 + 4
ДИМИА[®]

20 мкг этинилэстрадиола
3 мг дроспиренона

*Сгладить
гормональные
колебания*

НОВИНКА
24+4
№3



**ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ
КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН
20 мкг этинилэстрадиола 3 мг дроспиренона
в режиме 24+4**

- Микродоза ЭЭ
- Дополнительное лечебное воздействие дроспиренона (косметический эффект + лечение ПМС)
- Удобство режима приема
- **Новая форма выпуска 24+4 №3**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Унаниян А.Л. Лечебные аспекты применения оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон. 2013

Реклама