

Дроспиренон в эволюции гормональной контрацепции

Е.А.Межевитинова, Р.А.Сасунова, Е.А.Иванова, А.В.Ледина
ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме

Обзор. Рассмотрена краткая история развития гормональной контрацепции, клиническая эффективность комбинированных оральных контрацептивов и близость дроспиренона к естественному прогестерону.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон.

Drospirenone and evolution of hormonal contraception

E.A.Mezhevitinova, R.A.Sasunova, E.A.Ivanova, A.V.Ledina
Federal State Institution V.I.Kulakov State Research Centre for obstetrics, gynecology and perinatology of the Ministry of Health and Social development of the Russian Federation

Summary

The review covers such issues as history of hormonal contraception, clinical efficacy of combination oral contraceptive pills and drospirenone as an analogue of natural progestogen.

Key words: hormonal contraception, combined oral contraceptives, drospirenone.

Сведения об авторах

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

Сасунова Римма Анатольевна – аспирант ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

Иванова Елена Владимировна – аспирант ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

Ледина Антонина Виталиевна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

Общепризнано, что наиболее эффективным методом предохранения от непланируемой беременности является гормональная контрацепция. В России, как и в большинстве развитых и развивающихся стран мира наибольшее распространение благодаря высокой контрацептивной эффективности, обратимости и доступности получили низкодозированные эстроген-гестагенные комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Из истории

«Отцом» противозачаточной таблетки считается американский биолог Грегори Гудвин Пинкус. На основании открытия 30-х годов XX в., которое заключалось в том, что инъекции женского полового гормона – прогестерона – подавляют овуляцию у животных, он решил использовать этот гормон в контрацептивных таблетках для женщин. Он же предложил идею об использовании комбинации двух синтетических женских половых гормонов, эстрогена и прогестагена, в одной таблетке.

Первый гормональный оральные контрацептив, одобренный Американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, появился в США в 1960 г. Препарат Эновид содержал 15 мг норэтинодрела и 0,15 мг местранола. Другим препаратом был Инфекундин, содержащий высокие дозы гормонов [1]. Пинкус и сотрудники доказали наличие у норэтинодрела и местранола свойства в 100% случаев предупреждать беременность. С этого момента началась эпоха развития комбинированной гормональной контрацепции.

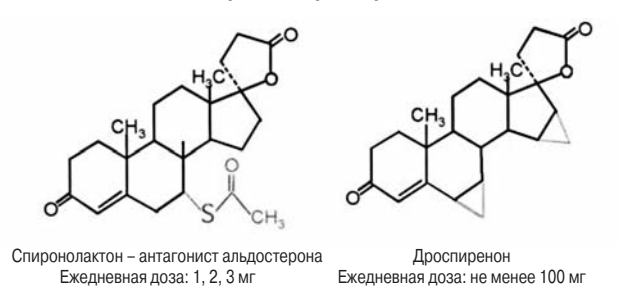
Побочные эффекты и переносимость

Указанные препараты обладали множеством побочных эффектов, которые объяснялись действием высоких доз эстрогенов и гестагенов. В частности, наблюдались тромбозы и тромбоэмболии, обусловленные повышением концентрации и активности II, VII, X и XII факторов свертывания крови, снижением уровня антитромбина III, а также повышением артериального давления. Среди других серьезных побочных эффектов наблюдались задержка жидкости,

Рис. 1. Синтетические гестагены в составе современных КОК.

Производные тестостерона (19 норстероиды)	Производные прогестерона	Производные спиролактона
Содержащие этильную группу: • Линестрелол • Левоноргестрел • Гестоден • Дезогестрел • Норгестимат	Ципротерон Дигидрогестерон Хлормадион	Дроспиренон
Не содержащие этильную группу: • Диеногест		

Рис. 2. Химическое строение дроспиренона.



отеки, тошнота, возникновение чувства напряжения молочных желез и хлостазма. В наше время эти препараты не применяются в медицинской практике. Основную задачу – максимально, в 5 раз (30–35 мкг/день) снизить концентрацию эстрогенов – впоследствии ученым удалось выполнить. При этом содержание гестагенов оставалось прежним. Но, несмотря на все усилия, риск побочных эффектов оставался высоким, особенно у курящих женщин старше 35 лет, которым применять эти препараты было противо-

КОНТРАЦЕПЦИЯ

показано. Все это требовало усовершенствования комбинированных гормональных контрацептивов.

Значимость гестагенного компонента

Основная концепция, которой следует эволюция контрацепции, заключается в минимизации побочных эффектов и появлении дополнительных терапевтических эффектов. Различия в переносимости пероральных контрацептивов определяются в основном прогестагенным компонентом (рис. 1).

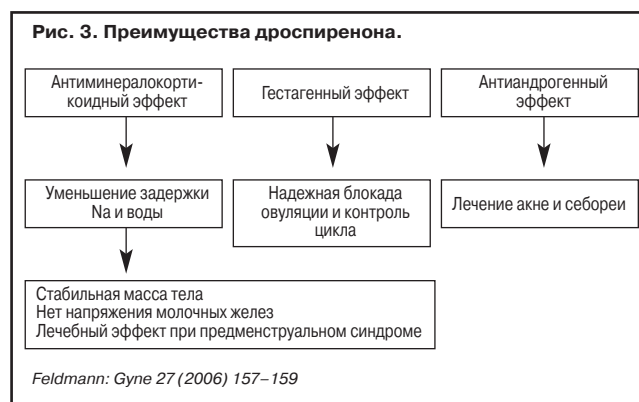
Синтетические прогестагены существенно различаются фармакологическими эффектами и вследствие этого – влиянием на метаболические процессы и переносимости. Единственным общим свойством прогестагенов, которое объединяет их в одну фармакологическую группу, является их способность взаимодействовать с гестагенными рецепторами и оказывать гестагенный эффект. Прогестагены характеризуются также четырьмя видами активности: андрогенной, антиандрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной, что зависит от их способности ингибировать или активировать соответствующие рецепторы.

Очевидно, что наиболее близким к идеалу компонентом КОК является гестаген, который по своим характеристикам будет максимально соответствовать свойствам природного прогестерона. Естественный прогестерон оказывает минимальное влияние на обмен веществ, поскольку является высокоселективным гестагеном, т.е. преимущественно связывается со специфическими рецепторами и оказывает гестагенный эффект (секреторные изменения эндометрия). Эндогенный прогестерон обладает также слабым антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием. Антиминералокортикоидный эффект прогестерона очень важен, поскольку препятствует задержке жидкости в лютеиновую фазу нормального менструального цикла. Антиандрогенные свойства прогестерона слабы, проявляются только в фармакологических тестах и физиологического значения не имеют. Благоприятными эффектами синтетических прогестагенов при использовании в пероральных контрацептивах являются антиминералокортикоидный и антиандрогенный эффекты, а нежелательным – андрогенный и глюкокортикоидный. Андрогенный эффект характерен для производных тестостерона (левоноргестрел, гестоден, дезогестрел) и клинически может проявиться андрогензависимыми побочными эффектами – акне и себореей. Кроме того, андрогенный эффект может неблагоприятно влиять на метаболизм, снижая толерантность к углеводам и увеличивая содержание фракций липопротеинов низкой и очень низкой плотности.

Переносимость

Пероральные контрацептивы, содержащие прогестагены с андрогенным эффектом, могут вызывать прибавку массы тела, что является нежелательным и приводит к отказу от дальнейшего приема КОК. Очевидно, что для улучшения переносимости КОК целесообразно использовать прогестагены без андрогенного действия, но это лишь частично решает проблему [2].

Увеличение массы тела может также быть следствием задержки жидкости в организме, которая связана с активи-



рующим действием этинилэстрадиола на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. С эстрогензависимой задержкой жидкости также частично связаны такие побочные эффекты КОК, как отеки, нагрубание молочных желез и головная боль. Большинство традиционных синтетических прогестагенов также может вызывать задержку жидкости, что усугубляет проблему. Адекватный контроль эстро-

КОНТРАЦЕПЦИЯ

гензависимых побочных реакций возможен при наличии у прогестагена антиминералокортикоидного эффекта, который препятствует действию избытка альдостерона на рецепторы почек и тем самым предотвращает задержку натрия и воды в организме. Как уже было сказано, таким эффектом обладает эндогенный прогестерон, а среди синтетических прогестагенов – дроспиренон, который является первым представителем нового класса прогестагенов – производных спиролактона (рис. 2) [3, 4].

Особенности дроспиренона

Дроспиренон (химическое название: 6b, 7b, 15b, 16b-диметилен-3-окси-17a-прегн-4-эне-21, 17-карболактон) является новым прогестагеном, производным 17a-спиролактона, обладающим фармакодинамическими свойствами натурального прогестерона (см. рис. 2).

Дроспиренон по фармакологическим свойствам максимально приближен к эндогенному прогестерону и оказывает гестагенное, антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие (рис. 3).

Проведено исследование связывания дроспиренона с прогестероновыми, минералокортикоидными (альдостероновыми), эстрогеновыми, андрогеновыми и глюкокортикоидными рецепторами, полученными из органов мышей и морских свинок. Подобно прогестерону, дроспиренон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона и альдостерона и низким сродством к рецепторам андрогенов. Дроспиренон не связывается ни с глюкокортикоидными, ни с эстрогеновыми рецепторами. Было показано, что прогестерон и дроспиренон являются антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Принципиально важной клинической характеристикой дроспиренона является его способность нивелировать некоторые побочные эффекты этинилэстрадиола при отсутствии негативных андрогензависимых побочных реакций, что значительно повышает приемлемость оральной контрацепции [5].

Подавление овуляции достигается при использовании дроспиренона в суточной дозе 3 мг. Необходимость такой дозы объясняется отсутствием этинильного радикала в молекуле дроспиренона и как следствие – более мягким воздействием на рецепторы прогестерона по сравнению с прогестагенами, содержащими этинильный радикал, которые дозируются в микрограммах в сутки. Отсутствие этинильного радикала в молекуле дроспиренона повышает его безопасность, так как исключает ингибирование цитохрома P-450 в печени, характерного для этинилированных прогестагенов.

Дроспиренон обладает высокой биодоступностью, не требует активации в печени и не кумулирует в организме при многократном введении [6].

На основе дроспиренона был создан комбинированный монофазный контрацептив, каждая таблетка которого содержит 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола. Многочисленными исследованиями было показано, что препарат обладает высокой контрацептивной эффективностью (индекс Перля 0,7).

До настоящего времени в России были зарегистрированы только два дроспиренонсодержащих КОК. В 2011 г. в клинической практике появился новый препарат под названием Мидиана, содержащий 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола и обладающий всеми вышеперечисленными преимуществами.

Клиническая эффективность

Неконтрацептивные преимущества дроспиренонсодержащего КОК, обусловленные антиминералокортикоидным действием дроспиренона (уменьшение симптомов задержки жидкости, улучшение состояния кожи и общего самочувствия), продемонстрированы в большом количестве клинических испытаний.

Так, известно крупное многоцентровое исследование с участием 11 тыс. женщин, проведенное в 2004 г. [7]. Исследование проводилось в 15 странах Европы: Австрии, Бельгии, Чехии, Дании, Финляндии, Франции, Германии, Ислан-

дии, Венгрии, Голландии, Норвегии, Испании, Словакии, Швеции, Великобритании. Было достоверно показано улучшение общего самочувствия женщин, что проявлялось уменьшением симптомов задержки жидкости и изменений настроения, связанных с циклом, а также улучшением состояния кожи.

В другом исследовании было показано значимое уменьшение задержки жидкости и булимии в период, предшествующий менструации, а также улучшение настроения у женщин к 6-му циклу приема дроспиренонсодержащего КОК [8].

В ряде исследований многими авторами [9–12] была показана хорошая переносимость и положительное влияние препарата на психологическое состояние пациенток, уменьшение симптомов депрессии, а также терапевтическое действие при предменструальном синдроме и даже при предменструальном дисфорическом расстройстве [13, 14].

Это может быть объяснено непосредственно антиминералокортикоидным действием дроспиренона, который обладает также антиандрогенными свойствами, обусловленными блокадой андрогенных рецепторов в органах-мишенях. Кроме того, при совместном применении дроспиренона с этинилэстрадиолом в составе КОК снижается уровень общего и свободного тестостерона крови, что связано с уменьшением синтеза андрогенов в яичниках и увеличением в крови уровня глобулина, связывающего половые стероиды. Клиническая эффективность дроспиренонсодержащего КОК при гиперандрогенных состояниях аналогична Диане-35 (КОК, включающий гестагенный компонент – ципротерона ацетат), что было показано в многочисленных сравнительных исследованиях у женщин с акне и себореей, а также с подтвержденным диагнозом синдрома поликистозных яичников [15, 16].

Антиандрогенный эффект дроспиренона благоприятно влияет также на показатели углеводного и липидного обмена, препарат не нарушает толерантность к углеводам и не увеличивает уровень инсулина натощак [17].

Отсутствие неблагоприятных метаболических эффектов, вероятно, является одной из причин стабильности массы тела при использовании данного метода контрацепции. В клинических исследованиях было изучено влияние дроспиренонсодержащего КОК на массу тела в сравнении с оральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел или дезогестрел. Традиционные оральные контрацептивы способствуют увеличению массы тела, а на фоне приема КОК, в состав которого входит дроспиренон, масса тела уменьшается в среднем на 0,78 кг. При этом 25 и 19% женщин похудели более чем на 2 кг в течение 13 и 26 циклов соответственно [18, 19].

Таким образом, на сегодняшний день дроспиренон является оптимальным прогестагеном для использования в пероральной контрацепции, поскольку максимально приближен по свойствам к естественному прогестерону, характеризуется высокой безопасностью, уменьшает проявления эстрогензависимых побочных эффектов, а благодаря антиандрогенному и антиминералокортикоидному действию оказывает терапевтический эффект при гиперандрогении и предменструальном синдроме.

Литература

1. Прилепская В.Н., Межевитнинова Е.А. Гормональная контрацепция, 2011.
2. Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Гормональная контрацепция: от эволюции прогестагенов к новым возможностям. *Гинекология*, 2007; 6: 20–3.
3. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Пономарева Т.А. Дроспиренон – прогестаген с антиминералокортикоидными свойствами. *Акушерство и гинекология*, 2004; 6: 51–2.
4. Пасман Н.М. Дроспиренон – гестаген XXI века с антиминералокортикоидной активностью. *Гинекология*, 2004; 2: 92–6.
5. Motivala A, Pitt B. Drosiprenone for Oral Contraception and Hormone Replacement Therapy. Are its Cardiovascular Risks and Benefits the Same as Other Progestogens? *Drugs* 2007; 7 (5): 47–65.
6. Oelkers W. Drosiprenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217 (1–2): 255–61.

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

7. Kulier R, Helmerhorst FM, Maitra N et al. Effectiveness and acceptability of progestogens in combined oral contraceptives – a systematic review. *Reprod Health* 2004; 1 (1): 1.
8. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000 61 (2): 105–11.
9. Apter D, Borsos A, Baumgärtner W et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8 (1): 37–51.
10. Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Investig*. 2009; 29 (2): 73–8.
11. 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 µg and drospirenone 3mg with a 21-day regimen of ethinylestradiol 20 µg and desogestrel 150 µg. *Treat Endocrinol* 2006; 5 (2): 115–21.
12. Аганезова Н.В., Линде В.А. Клинический опыт применения комбинированного монофазного орального контрацептива с дроспиреноном при синдроме предменструального напряжения. *Проблемы репродукции*, 2008; 1: 66–72.
13. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008; 53 (Suppl 9): 729–41.
14. Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром. *Гинекология*, 2010; 6 (12), 34–8.
15. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ et al. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69 (Suppl. 4): 2–15.
16. Соболева Е.Л. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон или ципротерона ацетат, в терапии угревой сыти. *Журн. акушерства и женских болезней*, 2009; 2: 53–6.
17. Gaspard U, Endrikat J, Desager JP et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception* 2004; 69 (4): 271–8.
18. 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 drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (2): 124–34.
19. 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.

Эффективность терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

О.Г.Пекарев

Новосибирский государственный медицинский университет

Резюме

Предпосылки: распространенность воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у россиянок достигает 60%.

Цель: сравнить возможности ступенчатой терапии Зофлосом (офлоксацином) с обычным лечением ВЗОМТ.

Методы: в исследование включили 30 случаев ВЗОМТ, рандомизированных на 2 группы: в 1-й группе 15 пациенток получали Зофлоск парентерально 200 мг 2 раза в сутки до нормализации температуры, затем внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 сут; во 2-й группе 15 пациенток получали комплексную стандартную терапию ВЗОМТ.

Результаты: количество лейкоцитов, СОЭ и температура тела в 1-й группе нормализовались быстрее, чем во 2-й.

Заключение: Зофлоск можно рекомендовать при ВЗОМТ в форме ступенчатой терапии, что повышает качество жизни и экономит стоимость лечения.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, ступенчатая терапия, Зофлоск, офлоксацин.

Efficacy of Zoflox in management of pelvic inflammatory diseases

O.G.Pekarev

Novosibirsk State Medical University

Summary

Background: about 60% of Russian women sustain inflammatory diseases of pelvic organs.

Aims: to evaluate feasibility of sequential therapy as compared to routine regimens.

Methods: thirty nonpregnant patients with inflammatory disease of pelvic organs were enrolled into this study and randomized into two treatment arms as follows: group 1 (n=15) were administered Zoflox (ofloxacin) 200 mg b.i.d. parenterally until the body temperature was normalized, further 400 mg b.i.d. orally for 7–10 days; and group 2 (n=15) received routine complex therapy.

Results: white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and body temperature normalized in group 1 faster, than in group 2.

Conclusions: sequential therapy with Zoflox proved to be more effective and cheaper than traditional regimens. Sequential therapy with Zoflox is economically feasible while improving patient's quality of life.

Key words: inflammatory diseases of pelvic organs, sequential therapy, Zoflox, ofloxacin.

Сведения об авторе

Пекарев Олег Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, главный акушер-гинеколог Минздрава РФ в Сибирском федеральном округе.

E-mail: ogpekarev@online.nsk.su

Частота инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий у россиянок достигает 60%, т.е. ежегодное у порядка 34,5 млн женщин проявляются вагиниты различной этиологии. Подавляющее большинство из них – женщины репродуктивного возраста. Таким образом, инфекционно-воспалительные

заболевания половых органов занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости. При этом воспалительные заболевания влагалища и вульвы являются самой частой причиной обращения к акушеру-гинекологу. На их долю приходится до 65% всех случаев гинекологической заболеваемости. Современные