

Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном

Т. В. Овсянникова, д.м.н., проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины
И. А. Куликов, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Contraceptive and therapeutic effects of combined oral contraceptive with drospirenone

T. V. Ovsyannikova, I. A. Kulikov

People's Friendship University of Russia, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

В статье представлены данные о клинических и контрацептивных возможностях эстроген-гестагенного препарата, содержащего дроспиренон (Мидиана). По фармакологическим свойствам дроспиренон близок к эндогенному прогестерону и обладает гестагенным, антиандрогенным и антиминералокортикоидными действиями. Обладая высоким сродством к рецепторам прогестерона, дроспиренон подавляет овуляцию, надежно защищает от нежелательной беременности и обеспечивает дополнительный контрацептивный эффект. Комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном, учитывая их антиандрогенные и антиминералокортикоидные свойства, успешно применяют в лечении предменструального синдрома, поликистозных яичников, гиперандрогении и в профилактике гиперпластических процессов эндометрия, не вызывая значимого изменения веса.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон, антиминералокортикоидная активность, прогестагенный эффект, контрацепция, предменструальный синдром, ожирение, синдром поликистозных яичников, гиперплазия эндометрия, лечение.

Summary

The article presents data on the clinical and contraceptive capabilities of an estrogen-progestogen drug containing drospirenone (Midiana). By its pharmacological properties, drospirenone is close to endogenous progesterone and has gestagenic, antiandrogenic and antimineralecorticoid action. With a high affinity for progesterone receptors, drospirenone suppresses ovulation, reliably protects against unwanted pregnancy and provides an additional contraceptive effect. Combined oral contraceptives with drospirenone, taking into account their antiandrogenic and antimineralecorticoid properties, are successfully used in the treatment of premenstrual syndrome, polycystic ovaries, hyperandrogenism and in the prevention of endometrial hyperplastic processes without causing significant weight change.

Key words: combined oral contraceptives, drospirenone, antimineralecorticoid activity, progestogen effect, contraception, premenstrual syndrome, obesity, polycystic ovary syndrome, endometrial hyperplasia, treatment.

Эра внедрения в клиническую практику гормональных методов контрацепции явилась решающим поворотом в проблеме регуляции репродуктивной функции женщины. В основу разработки гормональных контрацептивов была заложена идея создания препаратов, способных надежно подавлять овуляцию, не оказывая негативного влияния на организм женщины и ее будущий репродуктивный потенциал [1, 2].

За более чем 50-летний период развития гормональной контрацепции эволюционные изменения характеризуются:

- снижением дозы эстрогенового компонента с 150 до 15 мкг;
- созданием гестагенов II и III поколения и производного спиронолактона, обладающих высоким сродством к рецепторам прогестерона и рядом лечебных эффектов;

- снижением частоты побочных реакций и осложнений гормональной контрацепции;
- расширением лечебных аспектов комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [3, 4, 5, 6].

Таким образом, прогресс в разработке новых гормональных контрацептивных препаратов и применение этих современных средств не только с целью контрацепции, но и в лечебных целях, является перспективным направлением в гинекологии.

Расширению контрацептивных и лечебных возможностей КОК при некоторых нейроэндокринных заболеваниях способствовало появление гестагенного компонента, производного спиронолактона *дроспиренона*. По фармакологическим свойствам дроспиренон близок к эндогенному

прогестерону и обладает гестагенным, антиандрогенным и антиминералокортикоидными действиями [6, 7, 8].

Антиминералокортикоидная активность дроспиренона заключается в противодействии задержке натрия и воды, вызываемой альдостероном, что предотвращает такие нежелательные эстрогенозависимые побочные эффекты, как отеки, увеличение массы тела, нагрубание молочных желез (мастодиния).

Почему так важен антиальдостероновый эффект дроспиренона? В первую очередь потому, что гиперпродукция альдостерона, особенно тканевого, приводит к поражению сердца, сосудов, мочеполовой системы. Клинически это проявляется в виде повышения артериального давления, аритмии и высокого риска внезапной смерти.

Таким образом, повышение концентрации альдостерона в любом возрасте, особенно в позднем репродуктивном периоде, может быть опасным. В связи с этим важны протективные свойства препаратов в отношении тех органов-мишеней, на которые влияет повышенный уровень альдостерона, и такими свойствами обладает дроспиренон. На фоне применения препаратов с дроспиреноном потеря натрия не сопровождается клинически значимым повышением калия в сыворотке крови. Эти эффекты КОК с дроспиреноном используются как с целью контрацепции, так и для лечения пациенток с гинекологическими заболеваниями [8, 9, 10].

Дроспиренон, обладая высоким сродством к рецепторам прогестерона, подавляет овуляцию, надежно защищает от нежелательной беременности и обеспечивает дополнительный контрацептивный эффект за счет снижения восприимчивости эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. При высоком сродстве дроспиренона к рецепторам прогестерона и альдостерона отмечено низкое сродство к рецепторам андрогенов, что обеспечивает его антиандрогенный эффект. Дроспиренон не связывается с глюкокортикоидными и эстрогеновыми рецепторами. Антиандрогенные свойства КОК с дроспиреноном успешно используются для регуляции менструального цикла, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперандрогенной дерматопатии. Достоинство дроспиренона заключается в способности предотвращать некоторые побочные эффекты эстрогенов при отсутствии нежелательных андрогенных реакций, что крайне важно при длительном назначении КОК с контрацептивными и лечебными целями [12, 13, 14, 15].

Возможное влияние дроспиренона на дифференцировку адипоцитов изучалось М. Carpio *et al.* (2011). В исследовании убедительно показано, что воздействие дроспиренона приводит к значимому дозозависимому блокированию дифференцировки адипоцитов аккумуляции

триглицеридов, что обеспечивает значимый антиадипогенный эффект. Эти данные имеют большое клиническое значение, так как доказывают способность КОК с дроспиреноном поддерживать стабильную массу тела, что особенно важно для женщин, склонных к ожирению. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что прием КОК с дроспиреноном в течение 6–12 месяцев сопровождается снижением массы тела с последующей ее стабилизацией и отсутствием возвращения к исходным показателям. Согласно представленным данным, у 15,3% пациенток к концу шестого цикла приема препаратов с дроспиреноном отмечается снижение массы тела на 3,5–4,5 кг и только у 2,8% выявляется прибавка массы на 1,8–2,3 кг [9, 10, 16, 17].

Способность к зачатию с возрастом значительно снижается, но не является противопоказанием для применения гормональной контрацепции. Значимость контрацепции в позднем репродуктивном возрасте с каждым годом возрастает, учитывая, что активный детородный возраст сместился на один год вперед: теперь больше всего детей рождается у женщин в возрасте 30 лет и старше. Одновременно увеличивается количество женщин с привычным невынашиванием беременности и пациенток, обращающихся в клиники бесплодия после 35–40 лет. В результате формируется тот контингент женщин, которым нужна продолжительная, надежная и безопасная контрацепция с сохранением их репродуктивного потенциала до момента зачатия [11, 18, 19].

Пероральные гормональные контрацептивы при правильном их использовании признаны самым надежным методом контрацепции. Одним из представителей этой группы препаратов является КОК *Мидиана* (компания «Гедеон Рихтер»), содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Современная гормональная контрацепция с дроспиреноном (*Мидиана*) обеспечивает надежную контрацепцию, стабильный вес, гормональную реабилитацию после

аборта, профилактику гиперпластических процессов эндометрия, лечение ПМС, гиперандрогении и АМК [12, 21, 22].

Предменструальный синдром (ПМС). Значительная часть женщин репродуктивного возраста страдают симптомами ПМС различной степени выраженности, которые возникают за несколько дней до менструации. Накопленный гинекологами опыт свидетельствует о том, что ПМС оказывает негативное влияние на различные аспекты жизни. Однако большинство женщин не обращаются к врачу, поскольку не уверены, что им будет оказана медицинская помощь или считают это обычным предменструальным состоянием [23, 24, 25].

Распространенность предменструального синдрома среди женщин раннего репродуктивного возраста составляет 67,0% случаев, позднего репродуктивного – 56,3%. Более тяжелое течение ПМС характерно для женщин позднего репродуктивного возраста (50,9%) по сравнению с женщинами раннего репродуктивного возраста (26,9%). Основные симптомы – раздражительность, нагрубание и болезненность молочных желез, метеоризм, отечность лица и конечностей, головная боль, изменения настроения, склонность к депрессии. Наиболее тяжелые проявления нейropsychической формы заболевания с преимущественно эмоциональными и поведенческими симптомами выделены в отдельный вариант: предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), которое наблюдается у 3–8% женщин репродуктивного возраста [26, 27].

Для лечения ПМС предложено множество разнообразных методов медикаментозной и немедикаментозной терапии, что обусловлено главным образом отсутствием четкого понимания механизмов развития столь многообразных его проявлений. Отечественные и зарубежные ученые считают, что тактика ведения пациенток с ПМС должна быть дифференцированной с учетом клинических проявлений синдрома [28, 29, 31].

В настоящее время обсуждаются две основные линии терапии ПМС. Пациенткам с психоэмоциональными симптомами средней и тяжелой степени, а также при ПМДР в качестве первой линии терапии возможно назначение серотонинергических антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Это лечение проводится совместно с неврологами, оно хорошо зарекомендовало себя у данного контингента больных [25, 26, 28]. Второй эффективной линией терапии ПМС считают назначение КОК, содержащих дроспиренон, особенно если этим женщинам необходима контрацепция. Для оценки влияния на предменструальные симптомы L. M. Lopez *et al.* (2012) проведен обзор рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих КОК с дроспиреноном, плацебо и КОК с другими гестагенами. Два плацебо-контролируемых исследования включали женщин с ПМДР, и три исследования – женщин с менее выраженными симптомами. Изучалось влияние 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Выводы авторов свидетельствуют о том, что КОК с дроспиреноном эффективны у всех пациенток с синдромом предменструального напряжения, в том числе с ПМДР [30]. Достоверное улучшение течения ПМС и повышение качества жизни у женщин, использующих КОК с дроспиреноном (Мидиана) было неоднократно подтверждено в исследованиях как зарубежных, так и отечественных авторов [12, 30, 31].

КОК Мидиана с антиандрогенным действием обладает лечебным эффектом при наличии симптомов андрогенизации (гирсутизм, акне) за счет увеличения секреции печенью глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и снижения уровня лютеинизирующего гормона [13, 32, 33].

Гиперандрогения – состояние, связанное с избыточной секрецией андрогенов и (или) усиленным их воздействием на организм, которое у женщин чаще всего проявляется вирилизацией. В гинекологической

клинике наиболее частым нейроэндокринным заболеванием в сочетании с гиперандрогенией является синдром поликистозных яичников [34].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Ведущими признаками СПКЯ являются гиперандрогения, нарушение менструального цикла при хронической ановуляции и ультразвуковые признаки поликистоза яичников. После многочисленных исследований по пересмотру критериев диагностики СПКЯ ученые считают, что для постановки диагноза предпочтительно использовать критерии ASRM/ESHRE (2003) с обязательным указанием клинических вариантов [34, 35].

Цели лечения пациенток с СПКЯ: регуляция менструального цикла и (или) восстановление фертильности, устранение проявлений андрогензависимой дерматопатии, поддержание стабильной массы тела, коррекция метаболических нарушений и предупреждение поздних осложнений СПКЯ [33, 34, 35].

Наиболее распространенным и доступным методом при нарушении менструального цикла, гирсутизме и акне является терапия эстроген-гестагенными оральными контрацептивами, которые выбираются согласно критериям приемлемости контрацептивов с оценкой возможных противопоказаний к применению этих препаратов в лечебных целях [4, 12, 21, 36].

Терапия эстроген-гестагенным контрацептивом Мидиана с дроспиреноном показана пациенткам с СПКЯ с гиперандрогенией и без нее, особенно если они не заинтересованы в беременности. Доказано, что при назначении этого препарата женщинам с СПКЯ польза превышает риски и не оказывает негативного влияния на фертильность в будущем.

Наиболее частой причиной, по которой многие женщины отказываются или прекращают прием КОК, является боязнь возможной

прибавки веса. Особенно это касается молодых женщин, которые впервые начинают принимать КОК. В ряде клинических исследований отмечено, что эстроген-гестагенные препараты, содержащие дроспиренон, обладают способностью снижать массу тела, предотвращать набор веса, благоприятно влиять на липидный профиль, показатели гликемии и функции печени. В течение 12 циклов непрерывного приема этих КОК (например, Мидиана) не было выявлено значимого изменения массы тела у обследованных женщин [3, 12, 18].

Хроническая ановуляция у женщин с СПКЯ является фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия, чему в значительной степени способствует наличие у большинства из них нарушения жирового обмена. Стратегия сокращения риска развития гиперплазии эндометрия на фоне ановуляции, снижения частоты функциональных кист яичников, поддержания стабильного веса при ожирении и у женщин с нормальным весом при СПКЯ включает длительное использование Мидианы с доказанными терапевтическим и профилактическим эффектами [3, 4, 12, 36].

В заключение следует отметить, что КОК, в частности Мидиана, являются эффективным, безопасным и надежным методом контрацепции, а расширение их лечебных и профилактических возможностей – важным шагом на пути дальнейшего сохранения репродуктивного здоровья женщины.

Список литературы

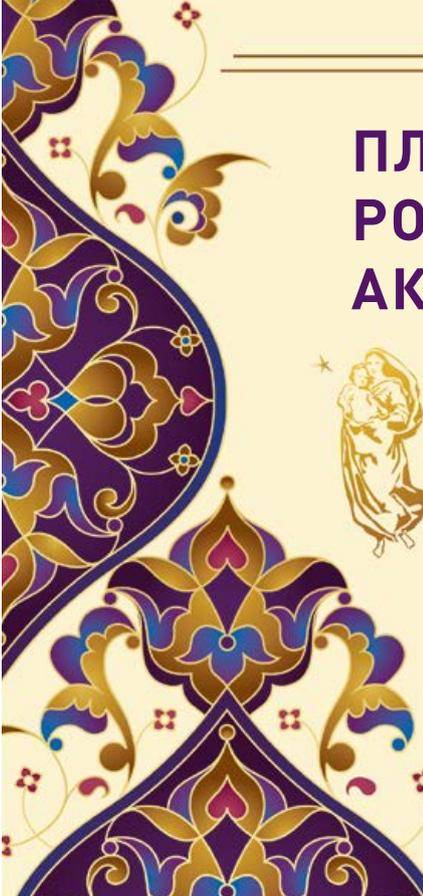
1. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27 (1): 3–12. DOI: 10.1016/j.beem.2012.11.004.
2. IPPF Med Bull 1971; 5 (4): 4. Improved contraception in Hungary.
3. Szlendak-Sauer K, Radowski S, Skórzewska K. The impact of a new low dose oral contraceptive containing drospirenone on lipid profile, carbohydrate metabolism and hepatic function. *Ginekol Pol* 2009; 80 (2): 99–102.
4. Прилепская В. Н. Гормональная контрацепция. Клинические лекции. М. ГЭОТАР-медиа. 2014. С. 253.
5. Якушевская О. В., Ревазова З. В. Эффективная контрацепция в современных условиях. *РМЖ. Мать и дитя* 2013; 23: 22–27.
6. Межевитинова Е. А., Сасунова Р. А., Иванова Е. А., Лебина А. В. Дроспиренон в эволюции гормональной контрацепции. *Гинекология* 2011; 13 (2): 16–19.

7. Rübige A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antiandrogenic and antiandrogenic properties. *Climacteric* 2003; 6 Suppl 3: 49–54.
8. Genazzani AR, Mannella P, Simoncini T. Drospirenone and its antiandrogenic properties. *Climacteric* 2007; 10 Suppl 1: 11–8.
9. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* 2011; 152 (1): 113–25.
10. Сметник А. А. Контрацепция с дроспиреноном: влияние на массу тела и некоторые показатели метаболизма липидов. *Медицинский совет* 2016; 12: 96–97.
11. Кузнецова И. В. Персональный подбор гормональной контрацепции. *Гинекология*. 2017; 19 (4): 36–43. DOI: 10.26442/2079-5696_19.4.36-43.
12. Angelova M, Kovachev E, Miteva K, Atanasova Z. New Low-Dose Oral Contraceptive with 28 Midiana. *Akush Ginekoi (Sofia)* 2016; 55 (6): 16–18.
13. Buzney E, Sheu J, Buzney C, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (5): 859. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.05.009.17.
14. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician* 2016; 1; 94 (3): 236–240.
15. Regidor PA, Schindler AE. Antiandrogenic and antifeminizing health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget* 2017; 3; 8 (47): 83334–83342. DOI: 10.18632/oncotarget.19833. Collection 2017 Oct 10.
16. Кузнецова И. В., Набиева П. А. Преимущества использования комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном в режиме 24+4 у подростков с избыточной массой тела. *Гинекология*. 2014; 16 (1): 49–53.
17. Aydin K, Cinar N, Aksoy DY et al. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. *Contraception*. 2013; 87 (3): 358–62.
18. <https://infoportal.ru/zhenshiny-v-rossii-stali-rozhat-eshhe-pozdnee.html>.
19. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT et al. Volitional Determinants and Age-related Decline in Fecundability: A General Population Prospective Cohort Study in Denmark. *Fertil Steril* 2013; 99 (7): 1958–1964.
20. Bird ST, Hartzema AG, Etminan M, Brophy JM, Delaney JA. Polycystic ovary syndrome and combined oral contraceptive use: a comparison of clinical practice in the United States to treatment guidelines. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (4): 365–9. DOI: 10.3109/09513590.2012.743007.
21. Инструкция препарата Мидиана. Регистрационный номер: АСП-008855/10.
22. Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016; 23 (1): 183–191.
23. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician* 2016; 1; 94 (3): 236–240.
24. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Сасунова Р. А. и др. Результат клинического применения препарата, содержащего дроспиренон у женщин с тяжелой формой ПМС. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 81–85.
25. Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician* 2011; 1; 84 (8): 918–924.
26. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2017; 40 (2): 201–216. DOI: 10.1016/j.psc.2017.01.002.
27. Ледина А. В. Предменструальный синдром: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Дисс. докт. мед. наук. М. 2014. С. 37.
28. Макарова И. И. Клинико-патогенетические аспекты предменструального синдрома. Дисс. канд. мед. наук. М. 2007. С. 26.
29. Imai A, Ichigo S, Matsunami K, Takagi H. Premenstrual syndrome: management and pathophysiology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42(2): 123–127.
30. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 15; (2): CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
31. Прилепская В. Н., Ледина А. В. Предменструальный синдром: эффективность лечения дроспиреноном-содержащим контрацептивным препаратом. *Медицинский совет* 2015; 9: 49–52.
32. Buzney E, Sheu J, Buzney C, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (5): 859. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.05.009.
33. de Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept* 2017; 2; 8: 13–23. DOI: 10.2147/OAJC.S855.
34. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. 2-е переработанное (под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А.). Издательство ГЭОТАР-Медиа. 2018. С. 286.
35. Синдром поликистоза яичников. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2016. С. 42.
36. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO: 5th ed. 2015.

Для цитирования: Овсянникова Т. В., Куликов И. А. Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном. *Медицинский алфавит*. 2020 (16): 6–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-6-9>.

For citation: Ovsyannikova T. V., Kulikov I. A. Contraceptive and therapeutic effects of combined oral contraceptive with drospirenone. *Medical alphabet*. 2020 (16): 6–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-6-9>.





ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ



XIII

РЕГИОНАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

Мать и Дитя

КАЗАНЬ

29–30 ИЮНЯ
2020 ГОДА



ФОРУМ ПРОЙДЕТ
В ОНЛАЙН-ФОРМАТЕ



К участию приглашаются специалисты направлений:
акушерство, гинекология, неонатология, эндокринология,
анестезиология-реаниматология, онкогинекология.

Реклама


МЕДИ Экспо Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо» | MEDEXPO.RU | +7 (495) 721-88-66