

Международный опыт применения современных комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме: Ярина – эффективность и безопасность длительного применения (Обзор литературы)

Н.А. Данкович¹, Е.Н. Голчук²

¹Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка

²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

По данным ВОЗ пероральные контрацептивы принимают более 150 млн. женщин во всем мире. Постоянно ведется дискуссия о длительности применения гормональной контрацепции, возможностях непрерывного приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и наиболее эффективных, благоприятных и безопасных схемах применения эстроген-гестагенных контрацептивных препаратов. В статье приведен обзор литературы, посвященной клиническим исследованиям непрерывной контрацепции с использованием препарата Ярина.

Ключевые слова: Ярина, непрерывная гормональная контрацепция.

Число женщин, применяющих гормональные методы контрацепции, во всем мире ежегодно растет. Это связано с тем, что использование данного метода планирования семьи и регулирования рождаемости является эффективным, надежным, обратимым и удобным. По данным ВОЗ гормональные контрацептивные препараты принимают более 150 млн. женщин во всем мире [5]. Создание гормональных контрацептивных средств во второй половине прошлого века стало эпохальным событием в социальном развитии человечества, позволив наиболее приемлемым образом регулировать рождаемость. У женщины появилась свобода выбора оптимального времени для рождения ребенка, возможность гармонизировать семейные отношения, сохраняя репродуктивное здоровье [17]. В процессе развития гормональной контрацепции постоянно снижалась доза этинилэстрадиола (ЭЭ), и сегодня по содержанию ЭЭ все препараты КОК можно разделить на высокодозированные, содержащие 50 мкг ЭЭ; низкодозированные, содержащие 30–35 мкг ЭЭ и микродозированные, содержащие 15–20 мкг ЭЭ. Высокодозированные препараты современные клиницисты рекомендуют принимать кратковременно, на протяжении 3–6 месяцев, с лечебной целью, а выбор между низко- и микродозированными ГК зависит от индивидуальных особенностей женщины и гестагенного компонента препарата [4, 8, 21]. Именно с совершенствованием гестагенного компонента и были связаны все наиболее значимые лечебно-профилактические успехи комбинированной пероральной гормональной контрацепции в последние десятилетия [18]. Параллельно с синтезом новых стероидов с гестагенной активностью началось изучение их парциальных фармакологических свойств. Благодаря этим исследованиям было установлено, что гестагенам, кроме их основного гестагенного действия, могут быть

присущи дополнительные гормональные эффекты: андрогенные, антиандрогенные, эстрогенные, антиэстрогенные, глюкокортикоидные, антиглюкокортикоидные, минералокортикоидные или антиминералокортикоидные [34]. Было показано, что именно гестагенный компонент определяет индивидуальные метаболические и клинические эффекты комбинированных оральных контрацептивов, играя решающую роль в различиях свойств отдельных препаратов. Поэтому сформировалась концепция, согласно которой желательно синтезировать такую молекулу стероида, которая бы по спектру своей фармакологической активности максимально приближалась к свойствам эндогенного прогестерона, но к тому же обладала приемлемой биодоступностью и устойчивостью к биодegradации при пероральном введении [11, 26]. При этом представлялось особенно важным учесть тот факт, что прогестерон, являясь агонистом гестагенных рецепторов, одновременно проявляется как антагонист минералокортикоидных рецепторов, вызывая дестабилизирующий эффект в 12 петле их связывающего домена. Велась активная работа над созданием синтетического гестагена с антиминералокортикоидной активностью, и усилия ученых увенчались успехом – среди производных спиролактона помимо спиронолактона было найдено соединение, названное дроспиреноном (ДРСП).

ДРСП впервые был синтезирован в процессе реализации программы поиска антагонистов альдостерона [18, 19, 31, 32]. Дроспиренон, помимо антиминералокортикоидного эффекта, продемонстрировал максимальное сходство в эндокринных эффектах с натуральным прогестероном, а также парциальные антиандрогенные эффекты [25, 29, 33, 35].

Исследование различных комбинаций дроспиренон/этинилэстрадиол показало, что надежное подавление овulatoryной функции яичников наблюдается при дозах как 2,0 мг/30 мкг, так и, соответственно, 3,0 мг/30 мкг. Последнее сочетание дроспиренона и этинилэстрадиола представлено в гормональном контрацептивном препарате Ярина. Установлено, что препарат Ярина эффективно подавляет овуляцию и обеспечивает дополнительную контрацептивную защиту благодаря снижению восприимчивости эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки [7, 13]. Благодаря выраженному антиминералокортикоидному эффекту дроспиренон противодействует задержке натрия и воды, не позволяя развиваться таким эстрогензависимым побочным эффектам, как увеличение массы тела и нагрубание молочных желез, которые часто наблюдаются при приеме дру-

гих КОК. Необходимо подчеркнуть, что вызываемая дроспиреноном потеря натрия не сопровождается клинически значимым повышением концентрации калия. Ярина обеспечивает надежный контроль менструального цикла, редко вызывая межменструальные кровотечения [9, 32].

Постоянно ведется дискуссия о длительности применения гормональной контрацепции, возможностях непрерывного приема и наиболее эффективных, благоприятных и безопасных схемах приема эстроген-гестагенных препаратов. Изучая мировую литературу, мы уделяли особое внимание клиническому опыту длительного приема 3,0 мг дроспиренона с 30 мкг эстрадиола (Ярина) с лечебной целью, сравнительная клиническая эффективность циклического и непрерывного воздействия препарата на тот или иной патологический симптомокомплекс.

Из представленных результатов двух рандомизированных сравнительных исследований видно, что контрацептивная эффективность препарата Ярина идентична как при циклическом, так и при непрерывном (126 дней) приеме препарата. При этом препарат Ярина в пролонгированном (непрерывном) режиме обеспечил надежный контроль менструального цикла – контролируемую аменорею [24].

При изучении клинических проявлений антиминералокортикоидного действия дроспиренона у здоровых женщин проводили регулярные измерения артериального давления и массы тела. У женщин, непрерывно принимавших препарат Ярина в течение 63 дней, наблюдалось более быстрое и выраженное снижение массы тела вследствие уменьшения задержки жидкости по сравнению с женщинами, принимавшими препарат циклически [33]. Наряду с этим, у женщин, которые принимали комбинированные оральные контрацептивы, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола в сочетании с дезогестрелом, была отмечена тенденция к увеличению массы тела, обусловленная эстрогениндуцированной задержкой жидкости [8].

У женщин, которые принимали комбинации 20–30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона непрерывно 126 дней ($n = 60$), не отмечалось значимых изменений концентраций натрия, креатинина и калия в сыворотке [12, 21].

Еще одно важное клиническое преимущество препарата Ярина относится к его способности снижать выраженность предменструального синдрома (ПМС) – патологического комплекса циклически возникающих психологических и вегето-сосудистых симптомов, включая нагрубание молочных желез, перепады артериального давления, увеличение массы тела и других проявлений, связанных с задержкой в организме воды, которые начинаются после овуляции и прекращаются через несколько дней после начала менструации. Благодаря уникальным антиминералокортикоидным свойствам дроспиренона, препарат Ярина, по сравнению с другими пероральными контрацептивами, которые сегодня применяются в Украине, оказывает наиболее выраженное благоприятное действие на проявления ПМС [23].

В проспективном исследовании сравнивали эффекты циклического приема Ярины (всего 1221 женщина) с эффектами длительного непрерывного приема этого препарата (63–126 дней; 175 женщин) при ПМС. Все женщины заполняли опросник, состоящий из 23 пунктов, в котором симптомы оценивали по 5-балльной шкале: от 0 (отсутствие симптомов) до 4 (тяжелый ПМС) в начале и в конце исследования. В обеих группах было отмечено уменьшение, относительно исходных значений, негативных эмоций ($p < 0,001$) и симптомов, связанных с задержкой воды ($p \leq 0,001$), облегчение симптомов было достоверным как у женщин, которые впервые принимали препарат Ярина, так и у женщин, которые стали принимать его вместо других комбинированных пероральных контрацептивов [18, 25]. Кроме того, у 69%

женщин обеих групп наблюдалось достоверное снижение повышенного аппетита по сравнению с исходным ($p < 0,001$) [18].

После 6 мес применения препарата по обычной и непрерывной схеме наблюдалось снижение, относительно исходного значения, числа женщин с предменструальными симптомами, такими, как нагрубание молочных желез, боли внизу живота и отеки. Вместе с тем, в группе женщин, принимавших препарат Ярина в непрерывном режиме, улучшение самочувствия наблюдалось у большего числа (85%), чем в группе пациенток, которые принимали препарат в циклическом режиме (66%).

Еще в одном клиническом исследовании оценивали влияние препарата Ярина на массу тела, кожные проявления, предменструальные симптомы, общее самочувствие и ощущение благополучия при непрерывном приеме (126 дней) [14]. Женщины, принимавшие препарат Ярина (180 респонденток), сообщили, что, принимая этот препарат, они чувствуют себя гораздо лучше, чем без него. Это касалось общего самочувствия, состояния кожи и волос, отсутствия неудобств, связанных с менструацией, а также изменения массы тела. По мнению самих женщин, препарат Ярина положительно влияет на физическое и психическое благополучие [14].

Учитывая, что, помимо указанных положительных свойств, препарат Ярина благодаря дроспиренону обладает еще и антиандрогенной активностью, уменьшая проявления угревой сыпи и себореи, многие авторы изучали наиболее оптимальный режим приема препарата с целью купирования проявлений гиперандрогении [3, 5, 18, 29].

Исследования показали, что благодаря антиандрогенным свойствам дроспиренона препарат Ярина положительно влияет на угревую сыпь легкой и средней степени тяжести у молодых женщин. Подтверждением антиандрогенного действия служат данные о снижении концентрации свободного (не связанного с транспортными белками крови) тестостерона и повышении уровня глобулинов, связывающих половые стероиды [4, 8, 17].

Непрерывный прием препарата Ярина сопровождался эффективным и быстрым улучшением состояния кожи у женщин с угревой сыпью и себореей. Рандомизированное двойное слепое исследование, в котором участвовали 82 женщины с угревой сыпью легкой или средней степени тяжести, показало, что при непрерывном приеме препарата Ярина уже на 78-й день (87,4%) достоверно снизилось среднее число невоспалительных кожных элементов, по сравнению с тем, когда при циклическом приеме подобный эффект наблюдался лишь после 6 месяцев лечения [6, 22]. Помимо этого, при непрерывном приеме препарата достоверно уменьшилась выработка кожного сала и рост волос на верхней губе и подбородке уже на 63-й день (79%). Субъективная оценка влияния этой терапии на угревую сыпь на лице дерматологами, гинекологами и самими женщинами свидетельствует о более быстром эффекте в группе непрерывного приема [4, 7].

Выраженный положительный клинический эффект оказал непрерывный прием Ярины у женщин с гиперполименореей, благодаря поддержанию обратной медикаментозной аменореи [9]. В клиническом исследовании принимали участие 186 респонденток с обильными менструациями. На фоне 126-дневного непрерывного приема препарата стойкая аменорея наблюдалась у 184 пациенток, трое были из исследования на 2-ом и 3-ем месяце приема препарата в связи с обострением хронических желудочно-кишечных заболеваний. По окончании терапии, после отмены препарата, обильная менструация наблюдалась лишь в 21 (11,2%) случае [9].

Кроме общеклинических эффектов, непрерывное применение Ярины оценивалось и с точки зрения удобства [16]. В исследовании, где принимало участие 132 женщины, которым препарат Ярина был рекомендован с целью контрацепции, пациенткам было предложено самостоятельно выбрать режим приема препарата: 68% предпочли непрерывный режим циклическому, мотивировав свой выбор привыканием к каждодневному приему таблетки, без необходимости прерываться на период менструации, а также отсутствием хлопот, связанных с менструальными выделениями [16, 20]. Данные литературы о проведенных клинических исследованиях применения препарата Ярина в непрерывном и циклическом режимах свидетельствуют о том, что препарат Ярина при непрерывном приеме оказывает более выраженное и раннее эффективное действие, чем при циклическом, что позволяет рекомендовать непрерывный режим приема с лечебно-профилактической целью в более широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arvat E., Maccagno B., Giordano R. et al. Mineralocorticoid receptor blockade by canrenoate increases both spontaneous and stimulated adrenal function in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 86 (7): 3176–3181.
 2. Berger V., Beier S., Elger W. et al. Influence of different progestogens on blood pressure of non-anaesthetized male spontaneously hypertensive rats. *Contraception* 2002; 46 (1): 83–97.
 3. Born J., Steinbach D., Dodt C., Fehm H.L. Blocking of central nervous mineralocorticoid receptors counteracts inhibition of pituitary-adrenal activity in human sleep. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82 (4): 1106–1110.
 4. Boschitsch E., Skarabis H., Wuttke W., Heithecker R. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2005; 5 (Suppl. 3): 34–40.
 5. Brown C., Ling F. and Wan J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenstrual symptoms. *J. Reprod. Med.* 2002; 471: 14–22.
 6. Calhoun D.A., Oparil S. High blood pressure in women. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1999; 423: 198–205.
 7. Calhoun D.A., Oparil S. The sexual dimorphism of high blood pressure. *Cardiol. Rev.* 1998; 66: 356–363.
 8. Castren M., Patchev V.K., Almeida

15. Fagart J., Wurtz J.M., Souque A. et al. Antagonism in the human mineralocorticoid receptor. *EMBO J* 2003; 17 (12): 3317–3325.
 16. Foidart J.M. Cincinal experiences with Yasmin. *Gynaecol. Forum* 2002; 7 (1): 27–30.
 17. Foidart J.M., Wuttke W., Bouw G.M. et al. A compar Heuser I., Deuschle M., Weber B. et al. Increased activity of the hypothalamus–pituitary–adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 (5): 513–518.
 18. Inhoffen H.H., Hohlweg W. Neue per os-wirksame weibliche Keimdrüsenhormon-derivate: 17-aethinyl-oestradiol und pregnen-in-on-3-ol-17. *Naturwissenschaften* 1938; 26: 96.
 19. McEwen B.S., Cameron H., Chao H.M. et al. Resolving a mystery: progress in understanding the function of adrenal steroid receptors in hippocampus. *Prog. Brain Res.* 2001; 100: 149–155.
 20. McPhail M. Assay of progesterone. *J. Physiol.* 1934; 83: 145–156.
 21. Muhn P., Fuhrmann U., Fritzscheier K.H. et al. Drospirenone: a novel progesterone with antiminerlocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 761: 311–335.
 22. Nickisch K., Beier S., Bittler D. et al. Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,16-methylene 17-spirolactones. *J. Med. Chem.* 2001; 34 (8): 2464–2468.
 23. Oelkers W.K. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 2002; 61 (4): 166–171.
 24. Oelkers W. Drospirenone: a new progesterone with antiminerlocorticoid properties in a monophasic oral contraceptive. *Gynaecol. Forum* 2002; 7 (1): 6–12.
 25. Oelkers W. The renin–aldosterone system and drospirenone. *Gynecol. Endocrinol.* 2002; 16 (1): 83–87.
 26. Oelkers W., Foidart J.M., Dombrovicz N. et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antiminerlocorticoid progesterone, drospirenone, on the renin–aldosterone

system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 80 (6): 1816–1821.
 27. Oelkers W., Berger V., Bolik A. et al. Dihydrospirorenone, a new progesterone with antiminerlocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin–aldosterone system in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 73 (4): 837–842.
 28. Oelkers W., Helmerhorst F.M., Wuttke W., Heithecker R. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin–angiotensin–aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol. Endocrinol.* 2000; 14 (3): 204–213.
 29. Parsey K.S. and Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progesterone. *Contraception* 2000; 61 (2): 105–111.
 30. Pollow K., Juchem M., Elger W. et al. Dihydrospirorenone (ZK30595): a novel synthetic progesterone-characterization of binding to different receptor proteins. *Contraception* 2002; 46 (6): 561–574.
 31. Reul J.M., Gesing A., Droste S. et al. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 405 (13): 235–249.
 32. Rosenbaum P., Schmidt W., Helmerhorst F.M. et al. Inhibition of ovulation by a novel progesterone (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2000; 5 (1): 16–24.
 33. Slight S.H., Joseph J., Ganjam V.K., Weber K.T. Extra-adrenal mineralocorticoids and cardiovascular tissue. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004; 31 (6): 1175–1184.
 34. Soberman J., Chafin C.C., Weber K.T. Aldosterone antagonists in congestive heart failure [in process citation]. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2002; 3 (7): 1024–1108.
 35. Stanczyk F.Z. All progestins are not created equal. *Steroids* 2003; 68: 879–890.