

## НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Чл.-корр. РАМН Н.А. ШИМАНОВСКИЙ

*Российский государственный медицинский университет, Москва*

**Проведен сравнительный анализ действия современных гормональных пероральных контрацептивов, показаны преимущества новейших препаратов.**

Внедрение в практику более 40 лет тому назад гормональных контрацептивных средств стало эпохальным событием. Благодаря им существенно изменились различные аспекты социальной жизни, включая здоровье женщины, уровень рождаемости, планирование семьи и др. Однако, несмотря на успешное и все более расширяющееся использование гормональных препаратов для целей предохранения от нежелательной беременности (в некоторых развитых странах число женщин, принимающих низкодозированные гормональные контрацептивы, превышает 50%), продолжают исследования неконтрацептивных механизмов их действия. Это необходимо как для более правильного использования существующих гормональных контрацептивов с учетом индивидуальных особенностей женщины, так и для получения дополнительных преимуществ, связанных с тем, что рецепторы половых стероидных гормонов находятся не только в клетках репродуктивной системы, но и в других тканях (например, в костях, коже, эндотелии сосудов, головном мозге). Благодаря этому гормональные препараты влияют на функциональную активность многих систем организма. Однако характер вызываемых ими изменений зависит от типа препарата, и потому важно знать все особенности фармакологических эффектов составных компонентов гормональных контрацептивов.

Если в качестве эстрогенного компонента практически во всех комбинированных контрацептивах используют этинилэстрадиол и отличия касаются только его дозировки, то гестагенов, используемых для целей контрацепции, более десяти, и поиск новых гестагенов не прекращается (последний в этом ряду — диеногест). Поэтому так важна своевременная информация о всех свойствах гестагенов в сравнительном аспекте, чтобы назначение того или иного контрацептивного препарата в наибольшей степени удовлетворяло запросы женщины и способствовало улучшению ее здоровья.

### ТИПЫ СОВРЕМЕННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Первые противозачаточные таблетки, появившиеся в 1960 г. на рынке США, представляли большую нагрузку для организма (эновит содержал 80–100 мкг эстрогена) ввиду высокой дозировки гормонов. Препарат ановлар, зарегистрированный в Германии в 1961 г., содержал уже 50 мкг эстрогена. Дальнейшие разработки были направлены на выявление оптимальной дозы эстрогенов. Исследовались также новые высокоэффективные гестагены с минималь-

ными побочными эффектами [1]. Такие гестагены, как гестоден (входит в состав фемодена и логеста), позволили повысить переносимость оральных контрацептивов при сохранении высокой контрацептивной надежности.

Современный самый низкодозированный монофазный комбинированный гормональный контрацептив логест содержит всего 20 мкг эстрогена и 75 мкг гестодена.

### КОМБИНИРОВАННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Пероральные контрацептивы, содержащие эстроген и гестаген (прогестаген, прогестин), представляют собой наиболее эффективные и удобные препараты. Основной механизм контрацептивного действия комбинированных оральных контрацептивов заключается в ингибировании овуляции (в реализации этого действия эффекты эстрогенного и гестагенного компонентов суммируются). Гестагенный компонент контрацептивов, кроме того, обладает периферическими контрацептивными эффектами, выражающимися в увеличении вязкости цервикальной слизи, что затрудняет попадание сперматозоидов внутрь матки, и в уменьшении способности эндометрия к имплантации. Следует отметить, что контрацептивный эффект может быть достигнут как эстрогенным, так и гестагенным компонентом в отдельности, но только в комбинации гестагена с эстрогеном удается добиться хорошего контроля менструального цикла. При этом гестаген предохраняет от избыточной пролиферации эндометрия, обусловленной эстрогенами.

При классификации гормональных контрацептивных препаратов, исходя из структуры гестагена, в 80-е годы было предложено разделять комбинированные оральные контрацептивы на препараты 1-го (норэтинодрел, норгестостерон, этинодиол, линестренол), 2-го (левоноргестрел) и 3-го (дезогестрел, гестоден, норгестимат) поколения. Однако эта классификация не включает некоторые другие стероиды с гестагенной активностью, применяющиеся с контрацептивной целью, в частности новый оригинальный гестаген — диеногест, который по своим свойствам в наибольшей степени соответствует физиологии репродуктивной системы женщины. В связи с этим лучше разделять гестагены по химической структуре, которая определяет характер их фармакодинамики и фармакокинетики.

Большинство современных гестагенов, входящих в состав комбинированных оральных контрацептивов, относится к 19-норстероидам. Наряду с норэтинодроном они и сейчас широко используются в

медицинской практике. Наиболее важным из этих гестагенов является левоноргестрел, послуживший основой для создания ряда других веществ, таких как дезогестрел, гестоден и норгестимат. Эти гестагены получены в результате видоизменения химической структуры левоноргестрела и по существу являются его производными. Препараты, в состав которых входит менее 50 мкг эстрогена, относятся к «низкодозированным» (жанин, диане-35, фемоден, микрогинон, минизистон и др.); препараты, содержащие 20 мкг эстрогена, иногда называют «микродозированными» (логест, мерсилон).

Трехфазные препараты (триквилар, тризистон) также относятся к низкодозированным. Отличительной их чертой является варьирование доз эстрогенов и прогестинов. Поскольку в ходе менструального цикла происходят колебания содержания эстрадиола и прогестерона крови, были сделаны попытки разработать такие режимы приема оральных контрацептивов, которые в наибольшей степени приближались бы к физиологическим изменениям гормонального фона. В результате появились двухфазные и трехфазные препараты, из которых достаточно широко распространены лишь трехфазные (триквилар, синоним три-регол), тризистон. Недавно в России появился еще один трехфазный препарат — три-мерси. Однако отсутствие сравнительных рандомизированных клинических исследований этих препаратов не дает возможностей определить преимущества какого-либо из них. Тем не менее следует отметить, что суммарная цикловая доза гормонов у триквилара (три-регола) или тризистона ниже, чем у три-мерси.

### НОВЕЙШИЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Интенсивные исследования и разработки, казалось бы, сделали невозможным дальнейшее улучшение гормональных контрацептивов. Они безопасны и, как правило, хорошо переносятся. Однако с учетом дополнительных эффектов гестагенов был создан совершенно новый уникальный гестаген диеногест, сочетающий преимущества природного прогестерона и метаболическую устойчивость синтетических 19-норгестагенов [2]. Диеногест не накапливается в организме при ежедневном приеме и никак не влияет на все основные виды обменов — белковый, липидный и углеводный. Таким образом, исключается повышение массы, возможность которого больше всего тревожит женщин при использовании гормональных контрацептивов. Кроме того, диеногест обладает антиандрогенными свойствами и поэтому нейтрализует повышенные реакции на вырабатываемые в организме женщины мужские гормоны, предупреждая повышение жирности кожи, появление акне и другие неблагоприятные эффекты.

Диеногест, который является 19-норгестагеном, не имеет этинильной группы в положении 17-α. Это обуславливает целый ряд его исключительных свойств в сравнении с другими гестагенами, что видно из табл. 1, 2 [3–5].

Особое преимущество диеногеста в ряду гонанов заключается в его антиандрогенной активности, по-

скольку другим 19-норгестагенам присуща противоположная — андрогенная активность. В отличие от них диеногест не ингибирует активность цитохрома P-450 в микросомах печени крыс и не связывается со специфическими транспортными белками крови — глобулинами, переносящими половые стероиды и глюкокортикоиды. Следовательно, диеногест, часто называемый «гибридным» гестагеном, объединяет в себе наиболее благоприятные свойства прегнанов (наличие антиандрогенной активности) и 19-норстероидов (высокая гестагенная активность), отличаясь оптимальными фармакокинетическими параметрами (время полувыведения 9 ч) и прекрасной переносимостью. Интересно отметить, что в изучении фармакологической активности диеногеста на приматах принимали участие отечественные ученые в Институте экспериментальной патологии и терапии Академии медицинских наук и полученные ими экспериментальные результаты затем были подтверждены при

Таблица 1

Фармакологические свойства некоторых 19-норгестагенов

Гестаген	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Доза, ингибирующая овуляцию, мг/сут
Дезогестрел	80	21	0,06
Гестоден	100	18	0,03
Норгестимат	60–80	58	0,02
Диеногест	95	9	1,00

Таблица 2

Свойства диеногеста

Фармакодинамические и фармакокинетические свойства	Сходство с 19-норгестагенами
Высокая биодоступность после приема внутрь	+
Короткий период полувыведения из плазмы	+
Контроль цикла	+
Выраженное гестагенное действие на эндометрий	+
	Сходство с производными прогестерона
Слабое антигонадотропное действие и ингибирование овуляции	+
Отсутствие андрогенной активности	+
Антиандрогенный эффект	+
Ничтожно малое сродство к транспортным белкам (ГСПС, КСГ)	+
Метаболическая нейтральность	+

проведении зарубежных многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Используя благоприятные свойства диеногеста, фирма «Йенафарм» (компания группы Шеринг АГ) разработала пероральный контрацептив жанин® (2 мг диеногеста + 30 мкг этинилэстрадиола), который по своим свойствам приближается к представлениям о препарате для широкого применения. Предлагаемый новый препарат благодаря своей высокой контрацептивной надежности, очень хорошей переносимости, метаболической нейтральности, контролю менструального цикла и положительному действию на кожу и волосы может применяться в течение всего детородного периода.

### РИСК И ПОЛЬЗА ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

С момента первого появления гормональных контрацептивов проведено огромное количество исследований, посвященных изучению реального и теоретического риска их использования. Гормональные контрацептивы являются сильнодействующими медикаментами и должны применяться только по назначению врача. Перед назначением гормональной контрацепции врач должен определить наличие возможных факторов риска, так как опасения по поводу возможных осложнений при приеме этих средств никогда полностью не исчезали.

Хотя в большинстве случаев гормональные контрацептивы хорошо переносятся, иногда возникают и нежелательные побочные эффекты — легкая тошнота, чувство напряжения в молочных железах, небольшая головная боль, изменение массы тела, некоторое снижение либидо, незначительно повышается риск тромбоза. У женщин, имеющих такие факторы риска, как неблагоприятная наследственность по тромбозу, ожирение, гипертензия, использование гормональных контрацептивов связано с повышением риска тромбозов и ряда других заболеваний. Для здоровых женщин, у которых вышеуказанные факторы риска отсутствуют, вероятность развития подобных заболеваний практически равна нулю.

Курение повышает риск развития сердечно-сосудистых нарушений при приеме гормональных контрацептивов. Этот риск повышается с увеличением возраста и количества выкуриваемых в день сигарет (15 и более).

Наиболее широко в дискуссионном плане обсуждался возможный риск развития рака молочной железы при приеме гормональных контрацептивов. Однако, несмотря на большое число исследований, такая связь не была установлена. Более того, есть сведения, что препараты, содержащие диеногест, даже обладают антиканцерогенной активностью [6].

Исследователи пришли к соглашению, что благоприятные побочные эффекты современных гормональных контрацептивов значительно превышают их нежелательные эффекты. К числу основных преимуществ гормональной контрацепции относятся: надежность, защита от абортов, защита от внематочной беременности, уменьшение смертности, связанной с беременностью.

Дополнительными лечебными преимуществами являются: уменьшение (на 25%) интенсивности предменструального синдрома; уменьшение (на 50%) воспалительных заболеваний органов малого таза; уменьшение (на 25%) анемии, вызванной недостатком железа; снижение частоты возникновения доброкачественных опухолей молочной железы (на 50%); снижение частоты возникновения доброкачественных опухолей яичника (на 80%), рака эндометрия и яичников (на 50%); улучшение состояния кожи (в частности, при андрогенизации); уменьшение (на 25%) потери костной массы с возрастом (профилактика остеопороза) и частоты переломов бедра.

Приведенные факты показывают, что гормональные контрацептивы оказывают благотворное влияние на организм женщины. Стабилизируется менструальный цикл, снижаются симптомы дисменореи (болезненные менструации, сопровождающиеся схваткообразными болями в животе), уменьшается риск развития рака эндометрия и яичников, исчезает альгодисменорея, снижается частота развития сальпингитов, внематочной беременности, кист яичников, эндометриоза, во многих случаях уменьшается интенсивность предменструальных и менопаузальных симптомов и выраженность железодефицитной анемии. Использование гормональных контрацептивов служит профилактикой образования кист в яичниках и молочных железах. Применение комбинированных гормональных контрацептивов предотвращает развитие остеопороза при наступлении менопаузы у женщин [7]. Установлено, что минеральная плотность костной ткани к возрасту менопаузы у женщин, принимавших ранее эти препараты, выше, чем у не принимавших.

Этинилэстрадиол, входящий в состав комбинированных контрацептивов, обладает более выраженными эстрогенными свойствами, чем натуральный эстрадиол, используемый для заместительной гормональной терапии. Поэтому комбинированные пероральные контрацептивы уменьшают и климактерические симптомы, считается, что их целесообразно использовать до 50 лет.

К другим важным лечебным эффектам гормональных контрацептивов относятся снижение частоты воспалительных и ревматических заболеваний, уменьшение риска внематочной (эктопической) беременности, а также положительное влияние контрацептивов, содержащих гестагены (ципротерона ацетат, диеногест) с антиандрогенными свойствами на кожу и волосы (диане-35, жанин). Последний эффект особенно важен, поскольку симптомы андрогенизации (акне, себорея, гирсутизм) отмечаются у 30–40% молодых и юных женщин.

Антиандрогенная активность ципротерона ацетата (самая сильная из всех гестагенов, используемых для контрацепции), обусловленная прямой блокадой андрогенных рецепторов и ингибированием превращения тестостерона в более активный андроген 5- $\alpha$ -дигидротестостерон, в дополнение к другим механизмам, свойственным и другим комбинированным контрацептивам (повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, ингибирование синтеза андрогенов в яичниках вследствие угнетения

секреции гонадотропинов гипофизом), позволила создать комбинированный контрацептивный препарат диане-35, эффективность которого для лечения андрогензависимых заболеваний (акне, себореи, алопеции и гирсутизма) доказана в многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. У нас в стране, как и во многих странах мира, этот препарат завоевал большую популярность и его применение растет с каждым годом.

Гормональная контрацепция является наилучшим методом предохранения от нежелательной беременности для большинства женщин, особенно для женщин молодого возраста. Она безопасна, обеспечивает хороший контроль менструального цикла и снижает риск воспалительных заболеваний органов малого таза.

Женщины, которым противопоказано использование эстрогенов для целей контрацепции, могут использовать чисто гестагенные препараты, среди которых наиболее широко применяют средства, содержащие левоноргестрел. Из таких препаратов особого внимания заслуживает внутриматочная гормоноосвобождающая система мирена, которая представляет собой Т-образное пластиковое устройство с полидиметилсилоксановым резервуаром, из которого выделяется левоноргестрел со скоростью 20 мкг/24 ч в течение 5 лет. Поскольку в этом случае левоноргестрел выделяется непосредственно в полость матки, оказываемый гормональный эффект по большей части является локальным и включает предотвращение пролиферации клеток эндометрия. Система имеет преимущества по сравнению с медными внутриматочными контрацептивами, которые заключаются в отсутствии дисменореи и уменьшении объемов кровопотери, что способствует повышению уровня гемоглобина и запасов железа в организме. Существуют также доказательства того, что при использовании мирены уменьшается частота воспалительных процессов в органах малого таза (особенно у женщин самых молодых возрастных групп, у которых риск развития воспалительных заболеваний выше всего) и фиброидных образований. Установлена высокая эффективность мирены при лечении гиперплазии эндометрия.

Рассмотрев все основные современные методы гормональной контрацепции, можно видеть, что перечень их достаточно велик и в каждом случае можно сделать адекватный выбор. Наиболее надежными и удобными контрацептивными средствами в настоящее время остаются пероральные гормональные препараты.

По нашему мнению, дальнейшие исследования неконтрацептивных лечебных эффектов этих препаратов (особенно их противоопухолевых эффектов) и ряда вопросов, связанных с известным риском

в отношении свертывающей системы крови, позволят более обоснованно проводить индивидуальный выбор противозачаточного средства. Важно также помнить, что применение гормональных контрацептивов сопровождается рядом положительных неконтрацептивных эффектов, выражающихся в снижении риска развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных опухолей молочных желез, воспалительных заболеваний тазовых органов, возникновения внематочной беременности, железодефицитной анемии, дуоденальных язв и ревматоидного артрита, а также вероятности развития предменструальных симптомов, дисменореи, эндометриоза и др. Поэтому отечественным врачам-гинекологам и организаторам здравоохранения следует увеличить свои усилия, направленные на исправление существующей ситуации, когда в России только 7% женщин пользуются гормональными контрацептивами, а в западных странах — 70%.

Недавно зарегистрированный в России и Украине новый монофазный низкодозированный контрацептив жанин, который содержит в своем составе уникальный гестаген нового класса диеногест, наиболее близкий по своим свойствам к натуральному прогестерону, несомненно, будет способствовать расширению применения гормональных препаратов, сохранению здоровья женщин и гармонизации семейных отношений.

#### Литература

1. *Graham J., Clarke C.* Physiological Action of Progesterone in Target Tissue // *Endocr. Rev.*— 1997; 18, № 4: 502–515.
2. *Kuhl H.* Progestins and vascular function // *Drugs of Today.*— 1996; 32 (Suppl. H): 25–31.
3. *Oettel M. et al.* 19-norprogesterone without a 17 $\alpha$ -ethinyl group // *Ibid.*— 1995; 31: 517–36.
4. *Oettel M. et al.* The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview // *Ibid.*— 1999; 35 (Suppl. C): 3–12.
5. *Bocker R., Kleingeist B.* Der Einfluss von Dienogest auf das humane Cytochrome P-450-Enzymsystem in vitro // *Dienogest Praklinik und Klinik eines Gestagens* / Eds. A.T. Teichmann, W. de Gruyter — Berlin 2: Auflage, 1995: 141–147.
6. Dienogest, a novel synthetic steroid, overcomes hormone-dependent cancer in a different manner than other progestins / Y. Katsuki, Y. Shibutani, D. Aoki, S. Nozawa // *Cancer.*— 1997; 79: 169–176.
7. *Haywood L. et al.* Possible synergistic effects of progestogen combination therapy on bone in the ovariectomised rat.— *Bonn, 1997; 20 (Suppl 4): 86.*

Поступила 21.11.2002

## NEW ACHIEVEMENTS IN HORMONAL CONTRACEPTION

N.L. Shimanovsky

### Summary

The effects of modern hormonal oral contraceptives is compared, the advantages of the most recent drugs are shown.