

Лечебные эффекты и профиль безопасности диеногест-содержащих комбинированных оральных контрацептивов (обзор литературы)

В.В.Коренная[✉], Ю.А.Колода

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В представленном обзоре рассматриваются значимые проблемы, связанные с нарушением репродуктивного здоровья женщин; особенности патогенеза, клинического течения и лечения эндометриоза – заболевания, оказывающего негативное влияние на здоровье, качество жизни и социальную адаптацию женщин; особенности применения комбинированных гормональных контрацептивов, в том числе содержащих диеногест.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, эндометриоз, лечение, комбинированные оральные контрацептивы с диеногестом.

[✉]drkorennaia@mail.ru

Для цитирования: Коренная В.В., Колода Ю.А. Лечебные эффекты и профиль безопасности диеногест-содержащих комбинированных оральных контрацептивов (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (3): 30–33.

Therapeutic effects and safety profile of dienogest-containing combined oral contraceptives (a literature review)

V.V.Korennaia[✉], Yu.A.Koloda

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

This review discusses the significant problems associated with the violation of women's reproductive health, as well as the features of pathogenesis, clinical course and treatment of endometriosis – the disease has a negative impact on the health, quality of life and social inclusion of women; especially the use of combined hormonal contraceptives, including those containing dienogest.

Key words: reproductive health, endometriosis, treatment, dienogest-containing combined oral contraceptives.

[✉]drkorennaia@mail.ru

For citation: Korennaia V.V., Koloda Yu.A. Therapeutic effects and safety profile of dienogest-containing combined oral contraceptives (a literature review). Gynecology. 2016; 18 (3): 30–33.

Состояние репродуктивного здоровья женщин – один из наиболее социально значимых показателей, характеризующих здоровье общества в целом, поэтому раннее выявление нарушений репродуктивного здоровья женщин и своевременная их коррекция имеют принципиальное значение. Опубликованные научные материалы свидетельствуют о высоком уровне распространенности нарушений, связанных с репродуктивной функцией среди современных пациенток [1–3], и значительном влиянии на него разных внешних факторов [4–7].

Важными «проблемами внутри проблем» становятся грамотное планирование семьи, профилактика прерывания нежелательной беременности и проведение полноценной реабилитации после медицинских аборт. На основании собственных и опубликованных данных можно говорить о том, что наиболее распространенным методом предохранения в России остается прерванный половой акт. Широкое применение ненадежных методов контрацепции приводит к сохранению на высоком уровне количества выполняемых ежегодно аборт. Они, в свою очередь, составляют до 95% ежегодных репродуктивных потерь [8].

Аборты – одна из важнейших причин в структуре материнской заболеваемости и смертности. Так, в 2007 г. аборт как причина материнской смертности фигурировал в 18,8% случаев [8]. По данным В.Е.Радзинского, прерывание первой беременности в раннем репродуктивном возрасте в 40% случаев может приводить к развитию хронического эндометрита, преимущественно аутоиммунного характера. А это, в свою очередь, снижает шансы реализовать генеративную функцию в дальнейшем [9].

Использование гормональной терапии после аборта способствует восстановлению менструального цикла (МЦ) и снижению риска возникновения выраженного воспалительного ответа в матке. Более высокая вязкость цервикальной слизи на фоне терапии препятствует попаданию бактерий в полость матки; истонченный эндометрий и малое количество крови во время менструации препятствуют их размножению [10].

Значимой проблемой последних лет стала отложенная реализация репродуктивной функции. Все чаще при планировании беременности женщины ставят на первое место социально-личностный рост, а рождение детей откладывают на более поздние сроки. В то же время с возрастом увеличивается распространенность разных гинекологических заболеваний. Так, ухудшение репродуктивных прогнозов в более позднем репродуктивном возрасте может быть связано с возникновением доброкачественных пролиферативных заболеваний, в том числе миомы матки, аденомиоза и эндометриоза, уступающих по своей частоте только инфекционным заболеваниям.

Эндометриоз

Заболеванием, оказывающим заметное негативное воздействие на репродуктивное здоровье, качество жизни и социальную адаптацию пациенток, является эндометриоз. Это заболевание нередко сочетается с миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия, становится частой причиной проведения оперативного лечения [11].

Эндометриоз представляет собой дисгормональное, иммунозависимое и генетически обусловленное заболевание, сопровождающееся доброкачественным разрастанием вне полости матки ткани, по своим морфологическим свойствам подобной эндометрию.

Оценить истинную распространенность данной патологии не представляется возможным, так как для окончательного подтверждения диагноза часто необходима гистологическая верификация гетеротопической локализации эндометриальных клеток. На основании имеющихся наблюдений полагают, что среди больных репродуктивного возраста частота обнаружения эндометриоза может достигать 25%, а среди женщин, страдающих бесплодием, – 44% [12, 13].

Учеными рассматриваются разные концепции биологической сущности эндометриоза. Ряд авторов полагают, что это истинное новообразование; другие видят в эндометриозе пограничное между гиперплазией и опухолью заболевание; третьи считают его опухолевидным дисгормональным пролифератом, имеющим потенциал к малигни-

зации. От истинной опухоли эндометриоз отличается отсутствием автономности, проявляющейся зависимостью от гормональных колебаний на протяжении МЦ и в отсутствие выраженной клеточной атипии. Однако эндометриоз обладает потенциалом к инфильтративному росту и деструкции окружающих тканей. Помимо того что эндометриоз может прорастать стенку кишки, мочевого пузыря, мочеточника, брюшину, кожу, он может метастазировать лимфогенным и гематогенным путем. Его очаги обнаруживают в лимфатических узлах или таких отдаленных органах, как легкие и глаза, подкожная клетчатка передней брюшной стенки и т.д. Более чем в 90% случаев встречается генитальная локализация эндометриозных гетеротопий, реже они расположены экстрагенитально (6–8%) [14].

Первые описания заболевания с применением терминов «эндометриоз» и «аденомиоз» принадлежат K.von Rokitansky (1860 г.), V.Bell (1892 г.), T.Cullen (1896 г.). Ученые конца XIX в. были далеки от глубокого понимания иммунологических, молекулярно-генетических и гормональных предпосылок развития этой болезни. По прошествии более 100 лет ученые лишь приблизились к их разгадке, но до сих пор эндометриоз остается заболеванием, не изученным до конца.

Этиопатогенез

Существует три основных теории возникновения эндометриоза. Согласно метапластической теории мезотелий брюшины и плевры, эндотелий лимфатических сосудов и ряд других тканей обладают потенциалом к метапластическому превращению в ткань, подобную эндометрию. Сторонники дизонтогенетической теории связывают развитие эндометриоза с нарушением эмбриогенеза и выявлением аномальных остатков клеточных элементов Мюллера протока в брюшине и других тканях. Транслокационная (имплантационная) теория основывается на предположении о том, что жизнеспособные клетки эндометрия могут перемещаться по маточным трубам в брюшную полость («ретроградная менструация») и представляют собой основу развития эндометриозных очагов. Транслокация эндометрия возможна также при хирургических вмешательствах на матке и гематогенной или лимфогенной диссеминации эндометриальных клеток.

Независимо от механизма развития заболевания процесс прогрессирования эндометриоза невозможен без ряда условий, комбинация которых может варьировать и включает в себя нарушение общего и местного иммунитета, генетическую предрасположенность, неблагоприятные экологические факторы, нарушения в системах протеолиза, ангиогенеза и метаболизма железа, воспалительные реак-

ции, нарушение процессов апоптоза и локального гормонального гомеостаза [15].

Лечение

Наиболее радикальным методом терапии эндометриоза становится хирургический, однако он не может быть единственным вариантом лечения. Эндометриоз склонен к рецидивированию, и задачей гинеколога становится разработка долговременного плана ведения пациентки, сочетающего как циторедуктивные хирургические техники, так и лекарственную супрессивную терапию [16].

Среди медикаментозных методов чаще всего применяются комбинированные гормональные контрацептивы, гестагены и аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона. Выбор вида препарата определяется стадией заболевания, ведущим симптомом (бесплодие, боль, кровотечение) и репро-

дуктивными планами женщины. Согласно большинству международных рекомендаций 1-й линией терапии при наличии эндометриоз-ассоциированных более являются комбинированные гормональные контрацептивы или гестагенные препараты (уровень доказательности: Ia) [17].

Возможности гормональных контрацептивов

Внедренные в практику чуть менее 60 лет назад контрацептивные препараты претерпели глобальные изменения и своего количественного и качественного состава и стали играть роль не только противозачаточных средств, но и препаратов со значительным терапевтическим потенциалом. Лечебные свойства комбинированных оральных контрацептивов (КОК) во многом обусловлены антигонотропными свойствами, приводящими к

торможению стероидогенеза в яичниках, подавлению митотической активности в эндометрии и миометрии, влиянию на процессы межклеточного и внутриклеточного сигналинга за счет способности гестагенов связываться с различными рецепторами. Терапевтический профиль КОК во многом определяется типом гестагена, входящего в его состав. Именно гестаген обеспечивает ряд разнообразных лечебных эффектов. Роль эстрогенов заключается в усилении действия прогестина за счет увеличения экспрессии рецепторов прогестерона, в обеспечении контроля МЦ, замещении эндогенного эстрадиола, поскольку синтез последнего во время приема КОК минимален.

Очевидная зависимость течения эндометриоза от гормональных колебаний во время МЦ, беременности и в постменопаузе делает подавление эстрогенной стимуляции основным принципом медикаментозной терапии данного заболевания. Прогестины в составе КОК снижают клеточную пролиферацию и индуцируют апоптоз в эндометриоидных гетеротопиях. Этинилэстрадиол обеспечивает стабильность эндометрия и вместе с тем потенцирует действие прогестина. В результате приема монофазных низкодозированных КОК формируется лишенный пролиферативной активности или атрофичный эндометрий [18, 19].

Использование КОК купирует такие симптомы эндометриоза, как боль, в развитии которой основную роль играет локальное увеличение концентрации простагландинов F_{2a} и E_2 , тромбоксана A_2 и вазопрессина. Применение КОК снижает эстрогенное влияние на эндометрий и способствует уменьшению высвобождения перечисленных соединений, способствует уменьшению частоты дисфункциональных маточных кровотечений и возникновению железодефицитной анемии (до 50% при приеме в течение года) [20, 21].

Диеногест-содержащие КОК

Особый интерес к применению КОК для лечения эндометриоза возник в 1993 г. и был связан с появлением прогестина нового поколения – диеногеста. Диеногест сочетает в себе свойства представителей семейства 19-нортестостерона и дериватов прогестерона, обладает прогестагенным и антиандрогенным действием. Особенностью диеногеста является его метаболическая нейтральность, что крайне важно при планировании длительного лечения. Клинически значимой оказалась способность препарата оказывать выраженный периферический антипролиферативный эффект. Диеногест обладает дополнительной способностью к нормализации внутриклеточных сигнальных систем и подавлению ангиогенеза, доказанной экспериментально. Реализуя свое воздействие через экспрессию генов, образование специфических белков, цитокинов и факторов роста, диеногест приводит к усилению процессов апоптоза одновременно со снижением пролиферативной активности в эндометриоидных гетеротопиях.

Говоря об эффективности КОК, содержащего этинилэстрадиол и диеногест, по отношению к симптомам эндометриоза, стоит упомянуть об общем профиле безопасности данной комбинации гормонов. Диеногест – единственное производное нортестостерона, у которого в положении С17а находится не этинильная группа, а цианометил [22, 23], что обеспечивает выраженные прогестагенные эффекты по отношению к эндометрию. Несмотря на способность диеногеста связываться с рецепторами андрогенов [23, 24], он демонстрирует антиандрогенные свойства, что и обеспечивает его особый фармакодинамический профиль. Диеногест не присоединяется к глобулинам, связывающим половые гормоны и кортикостероиды, но может в незначительной мере связываться с альбумином [25].

Контрацептивная эффективность комбинации этинилэстрадиол/диеногест была изучена в двух крупных исследованиях, включавших в себя более 19 тыс. женщин (более 130 тыс. циклов). Индекс Перля среди исследуемых пациенток составил 0,14–0,55, а при исключении женщин, допустивших погрешности в приеме таблеток, – 0,09–0,19 [22, 26, 28]. Надежное подавление овуляции происходит не позднее 6-го цикла, а фертильность восстанавливается не позднее 3-го цикла после отмены препарата [26].

Многоцентровые и обсервационные исследования [22, 26, 27] доказали высокую эффективность комбинации этинилэстрадиол/диеногест в вопросах контроля цикла. Кровотечения прорыва в первые 3 мес приема препарат отмечают не более 3–5% женщин, а затем их число снижается до менее 1%. Продолжительность цикла сохраняется в пределах 28 дней, а длительность кровотечения сокращается с 5 до 4 дней через 6 мес терапии. Уменьшаются и объем кровопотери, и проявления дисменореи. Аменорею в 7-дневном безгормональном промежутке отмечают только в 3% циклов, что сопоставимо с прочими КОК [28, 29].

Таким образом, применение КОК, содержащих диеногест, является одним из надежных методов контрацепции, не только обеспечивающих надежное предохранение от нежелательной беременности, но и за счет уникального гестагенного компонента – производного нортестостерона с выраженными прогестероновыми свойствами – позволяющих использовать его в лечении гиперпластических процессов органов малого таза или в рамках реабилитации после абортов или выскабливаний.

Метаболическая нейтральность КОК, содержащего диеногест (Силуэт®), позволяет назначать его длительно, что особенно важно у пациенток с эндометриозом, для которых значение имеют не только доказанная эффективность по отношению к симптомам заболевания, но и возможность длительного приема.

Литература/References

1. Махмудова Т.А. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщины. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. / *Makbmudova T.A. Mediko-sotsialnye aspekty reproduktivnogo zdorov'ia zhen'shchin. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2000. [in Russian]*
2. Юсупова А.Н. Социально-гигиеническое исследование образа жизни, репродуктивного поведения и здоровья подростков. Научно-методическое пособие. М., 2001. / *Iusupova A.N. Sotsial'no-gigienicheskoe issledovanie obraza zhizni, reproduktivnogo povedeniia i zdorov'ia podrostkov. Nauchno-metodicheskoe posobie. M., 2001. [in Russian]*
3. Башкирова Д.Ш. Экономическая эффективность медико-социальной профилактики заболеваний репродуктивной системы девочек подростков в условиях крупного промышленного города. Экономика здравоохранения. 2003; 2 (71): 16–9. / *Bashkirova D.Sh. Ekonomicheskaja effektivnost' mediko-sotsial'noi profilaktiki zabolevanii reproduktivnoi sistemy devochek podrostkov v usloviiakh krupnogo promyshlennogo goroda. Ekonomika zdavookhraneniia. 2003; 2 (71): 16–9. [in Russian]*
4. Банишвили И.А. Комплексное медико-социальное исследование проблемы аборта на территории Омской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006. / *Baniushevich I.A. Kompleksnoe mediko-sotsial'noe issledovanie problemy aborta na territorii Omskoi oblasti. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk, 2006. [in Russian]*
5. Александров Р.И. Научно-организационные основы деятельности перинатального центра в условиях Крайнего Севера. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2005. / *Aleksandrov R.I. Nauchno-organizatsionnye osnovy dejatel'nosti perinatal'nogo tsentra v usloviiakh Krainego Severa. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb, 2005. [in Russian]*
6. Безенарь В.Ф., Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. и др. Анализ комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщины. Журн. акушерства и женских болезней. 2003; ЛII (2): 35–46. / *Bezbenar' V.F., Kira E.F., Tselev Ju.V. i dr. Analiz kompleksnogo vozdeistviia neblagopriatnykh ekologo-professional'nykh faktorov na reproduktivnoe zdorov'e zhen'shchin. Zhurn. akusherstva i zhen'skikh boleznei. 2003; LII (2): 35–46. [in Russian]*
7. Баранов А.Н., Саников А.Л., Rogozin И.А. Социально-гигиенические факторы, формирующие проблему искусственного аборта. Акушерство и гинекология. 1998; 6: 38–40. / *Baranov A.N., Sannikov A.L., Rogozin I.A. Sotsial'no-gigienicheskie faktory, formiruiushchie problemu iskusstvennogo aborta. Akusherstvo i ginekologiya. 1998; 6: 38–40. [in Russian]*
8. Справочные материалы МЗ и СР РФ, 2007. / *Spravochnye materialy MZ i SR RF, 2007. [in Russian]*
9. Ранние сроки беременности. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. В.Е.Падзинского. М.: Statuspresence, 2009. / *Rannie sroki beremennosti. 2-e izd., ispr. i dop. Pod red. V.E.Padzin'skogo. M.: Statuspresence, 2009. / Rannie sroki beremennosti*

- sti. 2-e izd, ispr. i dop. Pod red. V.E.Radzinskogo. M.: Statuspresence, 2009. [in Russian]
10. Радзинский ВЕ., Ордиянц ИМ, Сидерополу НХ. Контрацепция после медикаментозного аборта. Трудный пациент. 2007; 1. / Radzinskii VE., Ordians I.M., Sideropolu N.Kh. Kontratsepsiia posle medikamentoznogo aborta. Trudnyi patsient. 2007; 1. [in Russian]
 11. Donnez J, Pirard C et al. Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18 (2): 329–48.
 12. Давыдов ФИ., Пашиков ВМ. Генитальный эндометриоз: нерешенные вопросы. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003; 2 (4): 53–60. / Davydov FI., Pashkov VM. Genital'nyi endometrioz: neresbennye voprosy. *Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii*. 2003; 2 (4): 53–60. [in Russian]
 13. Прилепская В.П., Острейкова Л.И. Диеногест (фармакологические, клинические и лечебные эффекты). М., 2005. / Prilepskaia V.P., Ostreikova LI. Dienogest (farmakologicheskie, klinicheskie i lechebnye efekty). M., 2005. [in Russian]
 14. Burney RO, Linda C. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Giudice Fertil Steril* 2012; 98 (3): 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
 15. Андреева Е.Н. Контрацепция у больных эндометриозом. Трудный пациент. 2006. / Andreeva E.N. Kontratsepsiia u bol'nykh endometriozom. Trudnyi patsient. 2006. [in Russian]
 16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2008; 90: 260–9.
 17. Johnson NP, Hummelsboj L. Consensus on the current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1552–68.
 18. Прилепская В.Н. и др. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2006. / Prilepskaia V.N. i dr. Rukovodstvo po kontratsepsii. M.: MEDpress-inform, 2006. [in Russian]
 19. Ludicke F, Johannison E et al. Effect of oral combined contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microgr of ethinyl estradiol on the human endometrium. *Fertil Steril* 2001; 76: 102–7.
 20. Anderson FD, Hait H, Hsiu J et al. Endometrial microstructure after long-term use of an extended-cycle oral contraceptive regimen. *Contraception* 2005; 71: 55–9.
 21. Кулаков В.И., Серов В.Н., Жаров Е.В. Гормональная контрацепция и здоровье женщины. М.: OBGYN, 2006. / Kulakov VI., Serov V.N., Zharov EV. Gormonal'naia kontratsepsiia i zdorot'e zhenscbiny. M.: OBGYN, 2006. [in Russian]
 22. Golbs S, Dombardt R, Presl J et al. Clinical findings with the oral contraceptive combination etbinylestradiol/dienogest in Czech Republic. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 2002; 24 (10): 689–96.
 23. Oettel M, Carol W, Elger W et al. A 19-norprogesterone without a 17 α -etbinyl group. II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs Today* 1995; 31: 517–36.
 24. Moore C, Feichtinger W, Klinger G et al. Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette (tm). *Drugs Today* 1999; 35 (C): 53–68.
 25. Oettel M, Breitbart H, Elger W. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3: 1–12.
 26. Moore C, Carol W, Graser T et al. Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 271–8.
 27. Zimmermann T, Dietrich H, Wisser K-H, Hoffmann H. Efficacy and tolerability of the dienogest-containing oral contraceptive Valette (tm). Results of a postmarketing surveillance study. *Drugs Today* 1999; 35 (C): 79–87.
 28. Archer D. Clinical and metabolic features of desogestrel: A new oral contraceptive preparation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1550–5.
 29. Runnebaum B, Grunwald K, Rabe T. The efficacy and tolerability of norgestimate/etbinyl estradiol (250 g of norgestimate/35 g of etbinyl estradiol): Results of an open, multicenter study of 59,701 women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1963–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: drkorennaia@mail.ru

Колода Юлия Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО