

# Дисменорея: эффективность и приемлемость лечения препаратом, содержащим 2 мг хлормадинона ацетата и 0,03 мг этинилэстрадиола

В.Н.Прилепская<sup>✉</sup>, А.Н.Мгерян, Е.А.Межевитинова

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

По данным разных исследователей, первичной дисменореей страдают от 20 до 91% женщин. Комбинированные оральные контрацептивы являются препаратами первого выбора у молодых женщин с первичной дисменореей. Они обладают высокой эффективностью, лечебными и протективными свойствами. С целью оценки приемлемости препарата, содержащего этинилэстрадиол и хлормадинона ацетат, у женщин с симптомами дисменореи в ФГБУ «НЦАиП им. акад. В.И.Кулакова» под наблюдением находились 75 женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст составил 26,4±4,1 года. Средняя продолжительность менструального цикла – 27,4±1,3 дня. Длительность дисменореи в среднем составила 6,3 года. Всем пациенткам был назначен препарат Белара в классическом режиме (21+7). Исчезновение симптомов уже на третьем цикле использования препарата отметили 54 (72%) пациентки, и еще 15–20% – через 12 мес. Субъективная оценка, полученная при помощи визуальной аналоговой шкалы, показала, что после 3, 6 и 12 мес использования препарата Белара 72, 80 и 92% пациенток соответственно были удовлетворены или очень удовлетворены эффектом терапии. Анализ индивидуальных показателей артериального давления до и в процессе контрацепции свидетельствовал об отсутствии влияния данного препарата на эти параметры. Анализ динамики биохимических параметров, липидного спектра крови и некоторых параметров гемостаза не выявил клинически и статистически значимых изменений, выходящих за пределы нормативных значений. Проанализированы также побочные эффекты, возникшие на фоне использования препарата Белара, которые наблюдались в основном в первые 2 мес применения комбинированных оральных контрацептивов. Шесть пациенток отмечали скудные межменструальные кровянистые выделения, 3 женщины – ощущение тошноты, напряжение и тяжесть в молочных железах – 5 (6,7%), одна женщина в течение 1 курса лечения жаловалась на незначительное головокружение. Аллергических реакций выявлено не было. Все побочные эффекты исчезли самостоятельно и не потребовали дополнительной терапии. Контрацептивная эффективность препарата Белара составила 100%. Таким образом, данные литературы и наш опыт показали, что комбинированный оральная контрацептив, содержащий 2 мг хлормадинона ацетата и 0,03 мг этинилэстрадиола (Белара), является высокоэффективным, безопасным и патогенетически обоснованным препаратом в терапии дисменореи. При длительном применении он не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, параметры гемостаза и метаболические показатели обмена веществ.

**Ключевые слова:** дисменорея, комбинированные оральные контрацептивы, этинилэстрадиол, хлормадинона ацетат.

<sup>✉</sup>VPrilepskaya@mail.ru

**Для цитирования:** Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея: эффективность и приемлемость лечения препаратом, содержащим 2 мг хлормадинона ацетата и 0,03 мг этинилэстрадиола. Гинекология. 2017; 19 (3): 84–89. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.3.84-89

## Dysmenorrhea: effectiveness and acceptability of treatment with a drug containing 2 mg of chloromadinone acetate and 0.03 mg of ethinyl estradiol

V.N.Prilepskaia<sup>✉</sup>, A.N.Mgerian, E.A.Mezhevitinova

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

According to various researchers, primary dysmenorrhea affects between 20% and 91% of women. Combined oral contraceptives (COCs) are the first choice drugs in young women with primary dysmenorrhea. They have high efficiency, therapeutic and protective effects. In order to assess the acceptability of a drug containing ethinylestradiol and chloromadinone acetate in women with symptoms of dysmenorrhea, 75 women aged 18 to 40 years were monitored at V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. The average age was 26.4±4.1 years. The average duration of the menstrual cycle is 27.4±1.3 years. The duration of dysmenorrhea averaged 6.3 years. All patients were prescribed the drug Belara in the classical mode (21+7). 54 (72%) patients noted the disappearance of symptoms already on the 3rd cycle of drug use and another 15–20% of patients in 12 months. Subjective evaluation, obtained with the help of visual analogue scale, showed that after 3, 6 and 12 months of using the drug Belara, 72, 80 and 92% of patients were respectively satisfied or very satisfied with the effect of therapy. Analysis of individual BP parameters before and during contraception testified to the lack of influence of this drug on these parameters. Analysis of the dynamics of biochemical parameters, lipid spectrum of blood and some parameters of hemostasis did not reveal clinically and statistically significant changes that go beyond the limits of normative values. Analyzed are also the side effects that arose on the background of using the drug Belara, which were observed mainly in the first 2 months use of COCs. Six patients noted meager intermenstrual bleeding, 3 women reported nausea, tension and heaviness in the mammary glands – 5 (6.7%), one woman complained of insignificant dizziness during 1 course of treatment. Allergic reactions were not identified. All the side effects disappeared on their own and did not require additional therapy. Contraceptive effectiveness of the drug Belara was 100%. Thus, literature data and our experience have shown that a combined oral contraceptive containing 2 mg of chloromadinone acetate and 0.03 mg of ethinyl estradiol (Belara) is a highly effective, safe and pathogenetically valid drug in the therapy of dysmenorrhea. With long-term use it does not have a negative effect on the cardiovascular system, parameters of hemostasis and metabolic rates. All women were from 18 to 39 years old with dysmenorrhea of varying severity.

**Key words:** dysmenorrhea, combined oral contraceptives, ethinyl estradiol, chloromadinone acetate.

<sup>✉</sup>VPrilepskaya@mail.ru

**For citation:** Prilepskaia V.N., Mgerian A.N., Mezhevitinova E.A. Dysmenorrhea. Dysmenorrhea: effectiveness and acceptability of treatment with a drug containing 2 mg of chloromadinone acetate and 0.03 mg of ethinyl estradiol. Gynecology. 2017; 19 (3): 84–89. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.3.84-89

Гормональная контрацепция (ГК) является наиболее изученным, распространенным и эффективным методом планирования беременности. С каждым годом все большее число женщин применяют различные виды ГК, что связано не только с высокой эффективностью ГК, но и выраженными лечебными эффектами при различных гинекологических заболеваниях.

Следует отметить, что в настоящее время около 80 млн женщин мира используют ГК [1, 2].

После синтеза первой гормональной таблетки (в 1960 г.) все исследования в области контрацепции были направлены на снижение дозы эстрогенного компонента (с 50 до 30 и 20 мг), усовершенствование гестагенного компонента, изменение режима приема препаратов. Большое разнооб-

Положительные неконтрацептивные эффекты гормональных контрацептивов [5]
Снижение риска развития рака эндометрия, яичников, функциональных кист яичников и колоректального рака
Увеличение плотности костной массы и профилактика остеопороза у женщин в перименопаузе
Поддержание регулярности менструального цикла
Предотвращение развития менструальных мигреней
Лечебный эффект при гиперандрогенных состояниях (акне, гирсутизм и т.д.)
Профилактика развития меноррагии, миомы матки и эндометриоза
Лечение предменструального синдрома и дисменореи

разие современных методов контрацепции позволяет снизить материнскую смертность и сохранить репродуктивное здоровье, в первую очередь за счет снижения числа аборт и расширения дифференцированного применения современных контрацептивных средств [3].

Нередко различные методы ГК назначаются врачом исключительно с лечебной целью. Это связано с тем, что помимо высокой эффективности ГК обладают профилактическими (при миоме матки, эндометриозе, функциональных кистах яичников, гиперпластических процессах эндометрия, раке эндометрия и яичников, воспалительных заболеваниях органов малого таза и т.д.) и лечебными (при нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, овуляторных болях, гиперандрогении, дисменорее и др.) эффектами.

Рак остается одной из главных причин смертности в мире. Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) привело к снижению риска развития злокачественных опухолей в целом на 12%, сокращениюкумулятивного риска гинекологических раков – на 29% [4]. В метаанализе, опубликованном в 2008 г., было показано, что использование КОК оказывает протективный эффект на развитие рака яичников. В зависимости от длительности применения оральных контрацептивов (ОК) относительный риск (ОР) снижается на 20% (95% доверительный интервал – ДИ 18–23%,  $p < 0,0001$ ) каждые 5 лет применения. Протективный эффект сохраняется в течение 15 лет после прекращения приема ОК. В критериях приемлемости и безопасности использования методов контрацепции пациентки с повышенным риском развития рака яичников относятся к категории 1. Отмечен также профилактический эффект КОК при риске развития рака эндометрия. Поскольку данное заболевание считается следствием митогенного эффекта несбалансированной эстрогеновой стимуляции, то теоретически протективным эффектом обладают все прогестагены, входящие в состав ОК.

В таблице перечислены положительные неконтрацептивные эффекты гормональных контрацептивов, которые достаточно хорошо изучены и имеют высокий уровень доказательной базы (1А) [5].

Дисменорея – одно из самых распространенных заболеваний в гинекологии [6], проявляющееся спастическими болями внизу живота во время менструации (болезненные менструации). Выделяют первичную и вторичную дисменорею.

Первичная дисменорея характеризуется болезненными менструациями, не связанными с органическими заболеваниями половых органов [7]. Наиболее часто первичная дисменорея встречается у подростков [8], как правило, через год после менархе. Боли могут быть схваткообразного или ноющего характера, возникать за 12–24 ч до менструации или в 1-й день цикла. Продолжительность их колеблется от 2 ч до окончания менструального кровотечения [9].

Необходимо отметить, что дисменорея характеризуется не только болезненными менструациями, но и вегетативно-сосудистыми (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боли в сердце, похолодание, чувство онемения рук и ног, отеки век, лица и др.), эмоционально-психическими (раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др.), обменно-эндокринными (рвота, ощущение ватных

ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия и т.д.) нарушениями. По данным различных исследователей, первичной дисменореей страдают от 20 до 91% женщин [10, 11].

При вторичной дисменорее болезненные менструации обусловлены наличием гинекологических заболеваний: чаще всего это эндометриоз, воспалительные заболевания половых органов, миома матки, опухоли яичников, тазовые ганглионевриты, внутриматочная контрацепция, пороки развития половых органов, опущение внутренних половых органов, варикозное расширение вен малого таза, спаечный процесс в малом тазу, туберкулез гениталий и др. [12, 13]. Боль может быть разной интенсивности, ноющего характера, способна начинаться до и заканчиваться после начала менструального кровотечения.

## Патофизиология дисменореи

Еще в 1970-х годах XX в. была установлена роль простагландина (ПГ)F в патогенезе развития дисменореи, приводящей к сокращению матки и, соответственно, болевому синдрому [14, 15]. Позже H.Jabbour и соавт. в 2006 г. показали, что повышенный синтез не только ПГF, но и циклооксигеназы (ЦОГ) повышает сократительную способность матки [16].

Синтез ПГ в матке находится под контролем половых гормонов. В 1980 г. было показано, что эстрогены стимулируют образование ПГF<sub>2</sub>, а гестагены – блокируют [17].

Снижение уровня прогестерона перед менструацией приводит к освобождению из клеточных мембран фосфолипидов – преимущественно омега-6-жирных кислот, которые под влиянием фосфолипазы-2 преобразуются в арахидоновую кислоту. Она в дальнейшем преобразуется в ПГF<sub>2</sub>α (через ПГH<sub>2</sub> и ПГE<sub>2</sub>), стимулирующей сократительную способность матки (см. рисунок) и вызывает боль и дискомфорт, с которыми сталкиваются женщины с дисменореей [18].

Существуют исследования, показывающие, что у части пациенток с дисменореей выявляются высокие концентрации арахидоновой кислоты, ПГF<sub>2</sub>α, ПГE<sub>2</sub>, лейкотриены V<sub>4</sub> и C<sub>4</sub> [19] по сравнению со здоровыми женщинами. ПГF<sub>2</sub>α был признан патогенетически наиболее важным фактором в развитии дисменореи [16].

Так, по данным ряда авторов [20], последние 80 лет отмечается неуклонный рост первичной дисменореи, что, скорее всего, связано не только с диетой с высоким содержанием омега-6-жирных кислот [21], но и большим количеством менструальных циклов, меньшим количеством беременностей и ранним менархе.

## Современные методы лечения дисменореи

В настоящее время основными препаратами для устранения болевого синдрома при дисменорее являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и КОК.

Известно, что большинство НПВП неспецифически подавляют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ферменты, например, ибупрофен. ЦОГ-2 локализуется в эндометрии на протяжении всего менструального цикла и является важнейшим катализатором образования ПГ, соответственно, болевого синдрома, и считается гормонзависимым ферментом. Что касается ЦОГ-1, то он поддерживает нормальный гомеостаз организма.

В этой связи длительное применение НПВП для лечения болевого синдрома при дисменорее, о чем свидетельствуют сводные данные плацебо-контролируемых исследований, может привести к нарушениям функции сердечно-сосудистой системы, печени и почек [22, 23]. ГК, блокирующая рост эндометрия и, следовательно, синтез ПГ, является одним из наиболее важных методов терапии дисменореи [18]. Приоритетной в использовании КОК при дисменорее остается возможность их длительного применения.

Хлормадинона ацетат (ХМА) представляет собой производное прогестерона (17α-ацетокси-6-хлор-4,6-прегнадиен-3,20-дион), впервые синтезированное в 1961 г. После перорального применения он практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, его биодоступ-

ность составляет почти 100%. Локализуется в жировой ткани, а также эндометрии, миометрии, ткани шейки матки и маточных трубах. Период полувыведения составляет 34–39 ч [24, 25].

Метаболизм ХМА происходит путем гидроксирования и деацетилирования через удаление группы кето- в положении С3. Основные метаболиты – 2 $\alpha$ -, 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -гидрокси-производные обеспечивают антиандрогенный эффект ХМА. Большая часть метаболитов экскретируется через почки в виде глюкуронидов.

### ХМА в составе КОК

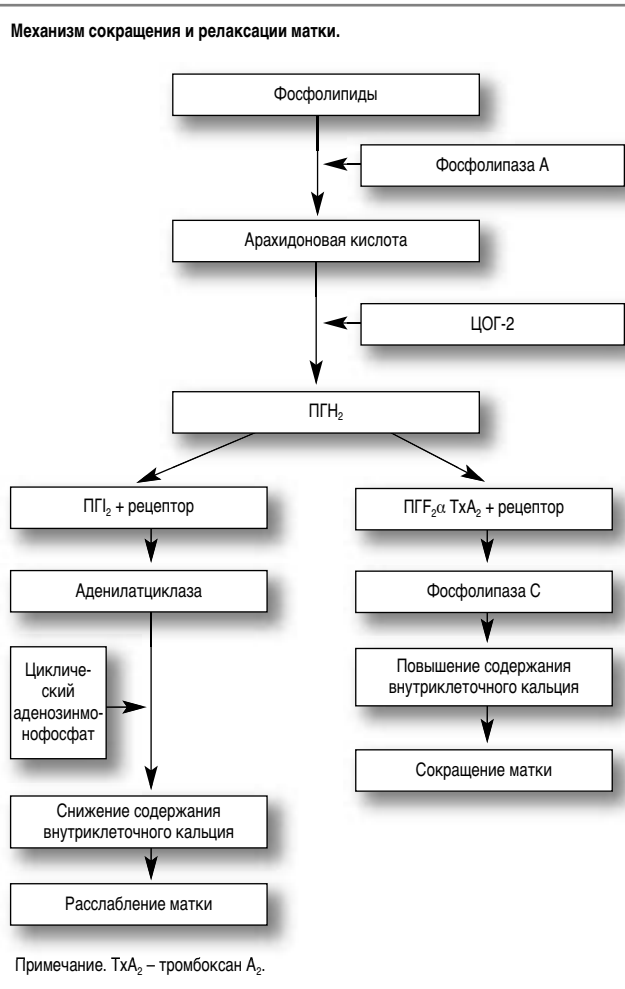
ХМА входит в состав контрацептивного препарата Белара (2 мг ХМА и 0,03 мг ЭЭ) и успешно применяется в России с 1999 г. ХМА обладает выраженным гестагенным, антиандрогенным, антигонадотропным и в отличие от прогестерона – глюкокортикоидным эффектом. Антиандрогенный эффект ХМА реализуется путем связывания его с рецепторами андрогенов, конкурентно блокируя действие эндогенного тестостерона и дигидротестостерона, ингибируя активность фермента 5 $\alpha$ -редуктазы. Антигонадотропный эффект ХМА проявляется за счет отрицательной обратной связи по отношению к секреции гонадотропина и был применим более 20 лет для контрацепции у женщин с высоким риском артериальной гипертензии [26].

A.Hanjalic-Beck и соавт. в 2012 г. провели исследование с включением 15 женщин репродуктивного возраста (от 18–42 лет) с диагностированной первичной дисменореей, не получавших гормональную терапию за последние 3 мес. У всех пациенток был взят аспират из полости матки. Авторы пришли к выводу, что ХМА оказывает выраженное супрессивное влияние на ЦОГ-2-экспрессию матричной РНК и уровень ПГФ $_2\alpha$  в ткани эндометрия человека не только как синтетический прогестаген, но и благодаря своему глюкокортикоидному эффекту. Также было показано, что прогестины более эффективно подавляют уровень арахидоновой кислоты по сравнению с глюкокортикоидами [19]. H.Lee и соавт. в 2007 г. показали, что преимуществом ХМА в терапии дисменореи является его влияние на ядерный фактор  $\kappa\text{B}$ , играющий ключевую роль в синтезе ЦОГ-2 в эндометрии [27].

Таким образом, ХМА снижает синтез ПГ и ЦОГ-2 не только в связи с контрацептивным влиянием на эндометрий (тонкий эндометрий на фоне КОК), что демонстрирует его преимущество перед другими прогестинами.

H.Maia и соавт. в 2008 и 2010 г. показали снижение синтеза ЦОГ-2 в эндометрии у женщин, принимающих КОК, которые содержат гестоден и дроспиренон [28, 29]. Однако несколько ранее H.Critchley и соавт. в 1999 г. и N.Sugino и соавт. в 2004 г. в своих исследованиях выявили, что данные гестагены индуцируют ЦОГ-2 и увеличивает концентрацию ПГФ $_2\alpha$  [30, 31]. Следовательно, КОК, содержащий ХМА (Белара), на сегодняшний день можно считать весьма эффективным препаратом в терапии дисменореи. Однако в связи с необходимостью длительного приема КОК важно учитывать и возможные побочные эффекты, в частности, у женщин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Общеизвестно, что на фоне применения любых гормональных контрацептивов повышается риск тромбофилических осложнений, как венозных, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), так и артериальных, включая острый инфаркт миокарда и инсульт [32]. В настоящее время доказано, что артериальные тромбозы при применении современных низкодозированных гормональных контрацептивов встречаются крайне редко. Риск их возникновения ассоциирован только с увеличением дозы ЭЭ >40 мкг/сут. У молодых здоровых женщин не выявлено повышения частоты острого инфаркта миокарда и ишемического или геморрагического инсульта при длительном применении низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов по сравнению с теми, кто не применяет методы ГК. Значимое влияние на риск развития артериальных тромботических осложнений оказывают такие факторы, как курение, возраст старше 40 лет, гипертензия, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет. Все они, будучи независимыми факторами риска сердечно-сосуди-



стых заболеваний, могут увеличивать риск развития инсульта и инфаркта у женщин, использующих контрацептивы с ЭЭ. Так, курение помимо негативного влияния на дыхательную систему и организм в целом обуславливает высокий риск развития артериальных тромботических осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество случаев развития инфаркта миокарда у некурящих женщин моложе 35 лет, как принимающих, так и не принимающих гормональные контрацептивные препараты, составляет 4 на 10 тыс. в год. У молодых курящих женщин, не использующих методы ГК, показатель артериальных тромбозов в 2 раза выше и увеличивается с возрастом еще в 20 раз. При приеме комбинированных контрацептивов у женщин молодого возраста курение повышает частоту артериальных тромботических осложнений в 10 раз (около 40 случаев на 10 тыс. женщин в год), а у пациенток после 35 лет – в сотни раз (485 случаев на 10 тыс. женщин в год) [33, 34]. В отличие от артериальных тромботических осложнений частота венозных тромбозов на фоне приема гормональных контрацептивов увеличивается. В этой связи большинство исследований, посвященных изучению влияния синтетических аналогов половых гормонов на систему свертывания крови, ограничивается областью венозных тромбоэмболических осложнений – ТЭЛА и ТГВ.

Было проведено несколько крупных исследований, оценивающих возможный риск венозных тромбоэмболий при применении разных видов гормональных контрацептивов [33–35]. В целом вероятность осложнений на фоне ГК повышается (преимущественно в виде ТГВ), но она значительно меньше, чем при беременности и в послеродовом периоде. Так, среди женщин репродуктивного возраста, некурящих и не принимающих гормональные контрацептивы, ОР развития венозных тромбозов составляет, по разным данным, от 2,1 до 4,7 случая на 10 тыс. женщин в год. Во время беременности этот риск возрастает в среднем в 6 раз – до 9,5–30 случаев на 10 тыс. женщин в год. В первые 6–8 нед послеродо-

вого периода частота венозных тромбозов увеличивается еще более значимо – в 14 раз и оценивается разными авторами от 19,4 до 50 случаев на 10 тыс. женщин в год [35].

В критериях приемлемости и безопасности использования методов контрацепции пациентки в возрасте старше 35 лет и выкуривающие менее 15 сигарет в день относятся к категории 2, а более 15 сигарет в день – к категории 4. Пациентки с ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА в анамнезе или в настоящее время (ТГВ/ТЭЛА) и выявленными тромбогенными мутациями относятся к категории 4 приемлемости, с ТГВ/ТЭЛА у близких родственников и тромбофлебитами поверхностных вен в анамнезе – к категории 2, варикозное расширение вен не является противопоказанием к использованию комбинированных гормональных контрацептивов и относится к категории 1.

В начале 1980-х годов С. Pelissier и J. Cabu провели многочисленные проспективные исследования, посвященные оценке влияния ХМА (в составе КОК и менопаузальной гормональной терапии) на метаболизм липидов, углеводов, гемостаза и показатели артериального давления (АД). В исследование были включены 92 женщины 20–52 лет с высоким риском гипертонической болезни (трансплантация почки в анамнезе, гемодиализ, заболевания сердца, гиперлипидемия, тромбозы в анамнезе) [36]. Исследователями был выбран именно ХМА в связи с тем, что данный гестаген не оказывает влияния на параметры АД, не оказывает существенного влияния на толерантность к углеводам или секрецию инсулина, отсутствует клинически значимое влияние на гемостаз и липидный спектр крови [26].

Препарат ХМА был назначен в суточной дозе 10 мг с 8–26-го дня цикла на протяжении 1559 мес (суммарно). Результаты исследования показали высокую эффективность препарата (ни у одной женщины беременность не наступила), снижение уровня (в крови) фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и отсутствие секреции прогестерона. Ни у одной пациентки не было зарегистрировано повышение исходных параметров АД. У 91 женщины было зарегистрировано снижение уровня холестерина и триглицеридов, у одной было установлено повышение уровня триглицеридов. Нормальные параметры АД были зарегистрированы у 91 пациентки, у одной (с почечной недостаточностью) – повышение. У 11 из 12 пациенток с гипертонической болезнью были зарегистрированы нормальные показатели АД.

Позже, в 1987 г., С. Pelissier и соавт. [37] провели еще одно проспективное исследование у 20 пациенток с отягощенным соматическим анамнезом (стенокардия, тромбозы, гипертония, сахарный диабет, гиперлипидемия и тромбоземболии), у которых изучалась

клиническая и метаболическая переносимость ХМА.

Всем пациенткам был назначен ХМА 5 мг утром и вечером на 18 или 21-й день цикла. Авторы оценивали динамику таких показателей, как: уровень глюкозы в крови, инсулина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), апопротеины и параметры гемостаза (антитромбин III и протеин C). Также изучались влияние на массу тела, параметры АД, антигипертензивная активность ХМА. Результаты исследования показали отсутствие существенных изменений всех изучаемых параметров. Было выявлено снижение уровня эстрадиола, прогестерона и лютеинизирующего гормона [37].

В другом исследовании, проведенном в 1990-х годах С. Pelissier и соавт. [36], изучена приемлемость ХМА у

женщин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, которым были противопоказаны КОК и гестагены, производные 19-нортестостерона. Это было открытое проспективное исследование, в котором 11 пациенток принимали утром и вечером 5 мг ХМА в течение 18–20 дней для контрацепции. В данном исследовании также не были выявлены изменения в параметрах массы тела, АД, уровня глюкозы в крови, инсулина, триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП. Через 1 год после применения отмечалось незначительное повышение антитромбина III, однако значения его нормализовались после 2,5 года применения ХМА.

В 1999 г. та же группа исследователей изучала применение ХМА в сочетании с эстрадиолом для менопаузальной гормональной терапии [38]. Проводилось проспективное рандомизированное

исследование на протяжении 18 мес, включая 6-месячное двойное слепое исследование с ХМА/ЭЭ и микродозированным препаратом – прогестерон/ЭЭ, у больных с высоким риском к гипертонической болезни. Результаты исследования показали, что ХМА/ЭЭ, так же как микродозированный прогестерон/ЭЭ, обладает высокой эффективностью и не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую систему и метаболическую активность организма [38]. В 1999 г. U.Winkler и соавт. также продемонстрировали отсутствие риска развития тромбоэмболических осложнений на фоне приема КОК, содержащего 0,03 мг ЭЭ и 2 мг ХМА, а также 0,03 мг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела [39].

В исследовании J.Conard и соавт. было показано, что применение ХМА как прогестинового орального контрацептива не оказывает негативного влияния на женщин с высоким риском венозных тромбоэмболий [40]. Последние, по данным F.Martinez и соавт., возникают, как правило, в течение одного года приема КОК при наличии предрасполагающих факторов [41].

Два независимых постмаркетинговых исследования, оценивающих эффективность и переносимость КОК, содержащего ХМА/ЭЭ, были проведены G.Schramm и соавт. и D.Steffens и соавт. [42, 43]. Оба исследования показали высокую эффективность контрацептива, индекс Перля составил 0,076 [42] и 0,04 [43]. У 504 (61,7%) из 817 пациенток в одном исследовании и 357 (89,3%) из 400 – в другом до приема ХМА/ЭЭ отмечались межменструальные кровянистые выделения и болезненные менструации (дисменорея). На фоне приема препарата у 84,7% женщин жалобы исчезли, у остальных отмечалась положительная динамика [43]. Авторы не выявили каких-либо существенных побочных явлений на протяжении всего периода наблюдения. Авторами также был отмечен безусловно антиандрогенный эффект ХМА через 3 мес применения ХМА.

В рандомизированном слепом многоцентровом исследовании была показана большая эффективность терапии акне контрацептивом, содержащим ХМА/ЭЭ, по сравнению с левоноргестрел/ЭЭ (применяется в лечении акне в Австрии) [44].

В 2002 г. в Германии на основании проведенного открытого неконтролируемого исследования у 1655 женщин были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность исследуемого препарата ХМА/ЭЭ [45]. На протяжении всего периода наблюдения (22,337 цикла) у 12 женщин была установлена беременность, что было связано с неправильным приемом препарата. У 3 пациенток с варикозной болезнью нижних конечностей и дефицитом протеина С были зарегистрированы 3 случая тромбоэмболии. У одной из них был перелом ноги, в связи с чем женщина информировала о длительной иммобилизации, что, вероятно, и спровоцировало тромбоэмболию. У 53,4% пациенток из 64,1% было установлено полное исчезновение акне и себореи. Ни у одной из женщин не было зарегистрировано кровотечения. Что касается липидного спектра крови, то авторы пришли к выводу, что Белара снижает уровень ЛПНП и достоверно повышает ЛПВП, уменьшает соотношение ЛПНП/ЛПВП, тем самым снижая риск развития атеросклероза [42].

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» имеется опыт применения КОК, содержащего 2 мг ХМА и 0,03 мг ЭЭ (Белара), у женщин с первичной дисменореей различной степени выраженности. Тщательно проанализированы клинические данные, эффективность и приемлемость препарата [46]. Под наблюдением находились 75 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст составил 26,4±4,1 лет. Средняя продолжительность менструального цикла 27,4±1,3 дня. Длительность дисменореи в среднем составила 6,3 года. Всем пациенткам был назначен препарат Белара в классическом режиме (21+7). Исчезновение симптомов уже на третьем цикле использования препарата отметили 54 (72%) пациентки и еще 15–20% – через 12 мес. Субъективная оценка, полученная при помощи визуальной аналоговой шкалы, показала, что после 3, 6 и 12 мес использования препарата Белара 72, 80 и 92% пациенток соответственно были удовлетворены или очень удовлетворены эффектом терапии,

что сопровождалось повышением качества жизни женщин. В процессе наблюдения нами не было выявлено достоверных статистически значимых изменений массы тела. Анализ индивидуальных показателей АД до и в процессе контрацепции свидетельствовал об отсутствии влияния данного препарата на эти параметры. Анализ динамики биохимических параметров, липидного спектра крови и некоторых параметров гемостаза не выявил клинически и статистически значимых изменений, выходящих за пределы нормативных значений.

Нами проанализированы также побочные эффекты, возникшие на фоне использования препарата Белара, которые наблюдались в основном в первые 2 мес применения КОК. Шесть пациенток отмечали скудные межменструальные кровянистые выделения, 3 женщины – ощущение тошноты, напряжение и тяжесть в молочных железах – 5 (6,7%), одна женщина в течение 1 курса лечения жаловалась на незначительное головокружение. Аллергических реакций выявлено не было. Все побочные эффекты исчезли самостоятельно и не потребовали дополнительной терапии. Контрацептивная эффективность препарата Белара составила 100%.

Только у 5–6,7% женщин рекомендованная терапия дисменореи оказалась недостаточно эффективной, что явилось показанием для дополнительного обследования и подбора более радикальных методов лечения.

Анализ полученных данных по поводу влияния препарата Белара на массу тела показал изменение средней массы тела с 61,7±9,1 кг исходно до 62,0±8,0 кг после шести циклов использования ЭЭ/ХМА. Также зафиксировано отсутствие влияния препарата Белара на углеводный обмен и чувствительность к инсулину. Отмечено незначительное повышение уровней холестерина ЛПВП и триглицеридов, однако соотношение холестерина ЛПВП/ЛПНП ( $p=0,02$ ), аполипопротеина А1 (Аpo-A1) и Аpo-A1/апопротеина В значительно возросло ( $p=0,048$ ).

Таким образом, данные литературы и наш опыт показали, что КОК, содержащий 2 мг ХМА и 0,03 мг ЭЭ (Белара), является высокоэффективным, приемлемым и патогенетически обоснованным препаратом для терапии дисменореи. При длительном применении не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, параметры гемостаза и метаболические показатели обмена веществ, что является весьма важным в отношении его безопасности.

#### Литература/References

1. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. *The Contraceptive Switch Study. Contraception* 2007; 76: 84–90.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации «Основные показатели акушерско-гинекологической службы в 2015 г.» / *Ministerstvo zdravookbranieniia Rossiiskoi Federatsii "Osnovnyie pokazateli akusbersko-ginekologicheskoi sluzhby v 2015 g." [in Russian]*
3. Прилепская ВН, Хлебкова ЮС. Пролонгированная контрацепция. Современные возможности, эффективность, перспективы. *Гинекология*. 2016; 18 (1): 88–91. // *Prilepskaya V.N., Khebkova Yu.S. Prolonged contraception. Modern possibilities, efficiency and prospects (literature review). Gynecology*. 2016; 18 (1): 88–91. [in Russian]
4. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
5. Бюллетень АCOG №110. Неконтрацептивное использование гормональной контрацепции. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (1): 206. / *Biulleten' ACOG №110. Nekontratsseptivnoe ispol'zovanie gormonal'noi kontratsseptsii. Obstet Gynecol* 2010; 115 (1): 206. [in Russian]
6. Chao-qin Gou, Gao J, Chen-xi Wu et al. Moxibustion for primary Dysmenorrhea Interventional Times: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2016.
7. Irvani M. The effect Zataria Multiflora on primary Dysmenorrhea. *J Herb Drugs* 2009; 11 (2): 55–60.
8. O'Connell K, Westboff C. Self-treatment patterns among adolescent girls with dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19 (4): 285–9.
9. Hillen TI, Grbaovac SL, Johnston PJ et al. Primary dysmenorrhea in young Western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment. *J Adolesc Health* 1999; 25: 40–5.
10. Ju H, Jones M, Misbra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev* 2014; 36 (1): 104–13.

11. Thomas B, Magos A. Modern management of dysmenorrhoea. *Trends in Urology, Gynecology and Sexual Health* 2009; 14 (5): 25–9.
12. National Library for Health. Dysmenorrhoea. Available from: <http://www.ckslibrary.nhs.uk/dysmenorrhoea>
13. Rees MCP. Menstrual problems. In: Waller D, McPherson A, editors. *Women's health*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2003; p. 1–45.
14. Czekanowski R, Mosler KH, Schwalm H. Influence of prostaglandin F2-alpha on the contractility of the nonpregnant human uterus in vitro. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1973; 177: 202–9.
15. Zabradnik H-P, Steiner H, Hillemanns HG et al. Prostaglandin F2alpha- and 15-methyl-prostaglandin F2alpha – application for the treatment of severe uterine bleedings (author's transl). *Geburtsilfe Frauenbeilkd* 1977; 37: 493–5.
16. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM et al. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006; 27: 17–46.
17. Abel MH, Baird DT. The effect of 17 beta-estradiol and progesterone on prostaglandin production by human endometrium maintained in organ culture. *Endocrinology* 1980; 106: 1599–606.
18. Zabradnik H-P, Hanjalic-Becka A, Grotbb K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhoea: a review. *Contraception* 2010; 81: 185–96.
19. Hanjalic-Beck A, Schafer WR et al. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. *Fertil Steril* 2012; 98 (4): 1017–22.
20. Zabradnik H-P, Wetzka B, Schuth W. Zyklusabhängige Befindlichkeitsstörungen der Frau. *Gynkologe* 2000; 33: 225–38.
21. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3-essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 365–79.
22. Gowans G. *Monthly Index of Medical Specialities*. Maldon, Essex: Wyndham Heron Ltd, 2008.
23. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001751.
24. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003; 63: 463–92.
25. Terlinden R, Uragg H, Gobler K et al. Pharmacokinetics of chlormadinone acetate following single and multiple oral dosing of chlormadinone acetate (2 mg) and ethinylestradiol (0.03 mg) and elimination and clearance of a single dose of radiolabeled chlormadinone acetate. *Contraception* 2006; 74: 239–44.
26. René Druckmann. Profile of the progesterone derivative chlormadinone acetate – Pharmacodynamic properties and therapeutic application. *Contraception* 2009; 79: 272–81.
27. Lee HY, Acosta TJ, Tanikawa M et al. The role of glucocorticoid in the regulation of prostaglandin biosynthesis in non-pregnant bovine endometrium. *J Endocrinol* 2007; 193: 127–35.
28. Maia H, Casoy J, Pimentel K et al. Effect of oral contraceptives on vascular endothelial growth factor, Cox-2 and aromatase u expression in the endometrium of uteri affected by myomas and associated pathologies. *Contraception* 2008; 78: 479–85.
29. Maia H, Casoy J, Atbayde C. The effect of a continuous regimen of drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 30 microg on Cox-2 and Ki-67 expression in the endometrium. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: 35–40.
30. Critchley HO, Jones RL, Lea RG et al. Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 240–8.
31. Sugino N, Karube-Harada A, Taketani T. Withdrawal of ovarian steroids stimulates prostaglandin F2-alpha production through nuclear factor-kappaB activation via oxygen radicals in human endometrial stromal cells: potential relevance to menstruation. *J Reprod Dev* 2004; 50: 215–25.
32. Lech MM, Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Hlth Care* 2006; 11 (3): 162–8.
33. Pelissier C, Caby J. Contraception des femmes à hauts risques vasculaires et métaboliques: essai d'un dérivé de la 17 OH progestérone. *Gynécologie* 1983; 34: 131–8.
34. Vlieg H et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progesterone type results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
35. Lidegaard Ø et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *SOGC Clinical Practice Guideline 2010: Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism: An Update. International Active Surveillance of Women Taking*. *BMJ* 2009; 339: b2890.
36. Pelissier C, Basdevant A, Conard J et al. Administration prolongée d'acétate de chlormadinone: effets métaboliques, tensionnels et hormonaux. *Gynécologie* 1991; 42: 79–86.
37. Pelissier C, Basdevant A, Conard J et al. Progestogen contraception using chlormadinone acetate in women presenting high vascular risk. (A gynecoenocrine, metabolic and vascular study). *Contracept Fertil Sex (Paris)* 1987; 15: 45–54.
38. Pelissier C. Tolérance clinique, métabolique et vasculaire de l'association 17β-estradiol et acétate de chlormadinone chez la femme ménopausée normale ou à risque artériel. *Etude prospective contrôlée, randomisée, à long terme (18 mois)*. *Rev Prat Gynecol Obstet* 1999; 29: 35–40.
39. Winkler UH, Daume E, Sudik R et al. A comparative study of the hemostatic effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 µg (g) ethinylestradiol and either 2 mg chlormadinone acetate or 150 µg (g) desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 145–54.
40. Conard J, Plu-Bureau G, Babi N et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70: 437–41.
41. Martínez F, Avcilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12: 97–106.
42. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg (Belara®).
43. Results of a post-marketing surveillance study. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 221–31.
44. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. *Contraception* 2003; 67: 305–12.
45. Worret I, Arp W, Zabradnik H et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001; 203: 38–44.
46. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р. Возможности использования КОК, содержащего хлормадинона ацетат, у женщин с дисменореей и симптомами гиперандрогении. *Medica mentle. Научно-образовательный проект для врачей. Гинекология*. 2016; 18 (2): 22–8. / Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R. Vozmozhnosti ispol'zovaniia KOK, sodержasbcbego kblormadinona atsetat, u zbensbcbin s dismenoreei i simptomami giperandrogenii. *Medica mentle. Nauchno-obrazovatel'nyi projekt dlia vrachei. Gynecology*. 2016; 18 (2): 22–8. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Прилепская Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

**Мгерян Анна Нерсесовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова»

**Межевитинова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова»