

DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.32-35

Персонализированный подбор гормонального контрацептива для пациенток, требующих контроля массы тела (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова[✉], Е.А.Юрасова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

[✉]typ50@rambler.ru

Гормональные контрацептивы не только предупреждают наступление беременности, но и оказывают ряд других благоприятных неконтрацептивных эффектов как в отношении репродуктивной системы, так и всего организма в целом. В этой связи немаловажную роль выполняют прогестагены в составе контрацептива. Дроспиренон, входящий в состав гормональных контрацептивов, обладает антиминералокортикоидной активностью, препятствует задержке натрия и жидкости в организме, что поддерживает стабильность массы тела, уровень артериального давления, а также препятствует нагрубанию молочных желез. Дроспиренон оказывает на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему эффект, подобный спиронолактону. Персонализированный подбор дроспиренонсодержащего контрацептива является залогом стабильности массы тела пациенток, что обсуждается в статье на примере препарата Мидиана.

Ключевые слова: гормональные контрацептивы, дроспиренон, стабильность массы тела, неконтрацептивный эффект.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А. Персонализированный подбор гормонального контрацептива для пациенток, требующих контроля массы тела (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (3): 32–35. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.32-35

Review

Personalized approach of a hormonal contraceptive for patients requiring control of body weight (review)

T.Yu.Pestrikova[✉], E.A.Yurasova

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Hormonal contraceptives are protected from undesirable pregnancy, but also have a row of other useful, uncontraceptive effects, both in regard to the reproductive system and all organism on the whole. An in this connection not insignificant role is executed by progestagens that is included in the complement of contraceptive. Drospirenone is enters in complement of a hormonal contraceptives, possesses to antiminerolocorticoid activity, prevents to the delay of natrium and liquid in an organism, that supports stability of body weight, level of arterial pressure, prevents to sickly increase of mammary glands. Drospirenone renders an effect on the RAAS-system, similar spironolactone. Personalized approach of a hormonal contraceptive which contains of drospirenone is the mortgage of control of normal body weight, what is discussed in the article on the example of the drug Midiana.

Key words: hormonal contraceptives, drospirenone, control of body weight, uncontraceptive effect.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A. Personalized approach of a hormonal contraceptive for patients requiring control of body weight (review). Gynecology. 2018; 20 (3): 32–35. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.32-35

В материалах ежегодной конференции Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) отмечено, что «цель контрацепции должна состоять не только в снижении случаев нежелательной беременности, но также в предоставлении женщине возможности принимать наиболее подходящие для нее решения. Наилучший метод контрацепции – тот, который выбран самой женщиной, а не медицинскими работниками. В таком случае наиболее вероятно, что пациентка будет применять данный метод контрацепции долго» [1].

Гормональные контрацептивы (ГК) не только предупреждают наступление нежелательной беременности, но и оказывают ряд других благоприятных неконтрацептивных эффектов как в отношении репродуктивной системы, так и всего организма в целом. В этой связи немаловажную роль выполняют прогестагены, входящие в состав контрацептива [2].

Характеристика прогестагенов, входящих в состав ГК

Прогестагены относятся к стероидным гормонам. Механизм их действия связан с воздействием на стероидные рецепторы. Первой структурой, с которой взаимодействуют прогестагены в процессе реализации биологической активности на клеточном уровне, является плазматическая мембрана клеток-мишеней. На ней расположены специфические

рецепторы, которые выполняют очень важные функции. Во-первых, это этап узнавания, идентификации соответствующего гормона; во-вторых, при связывании с гормоном происходит изменение функционального состояния клетки за счет изменения проницаемости мембран для различных ионов и активности ферментов, образования вторичных посредников внутри клетки. Это опосредует негеномные эффекты прогестагенов, которые развиваются быстро, в течение нескольких минут или часов. Проникая внутрь клетки, прогестагены связываются с цитозольными рецепторами, представляющими собой ядерные белки. В результате изменяется транскрипция специфических генов, что обуславливает физиологические и морфологические трансформации в органах-мишенях. Это геномные, медленные эффекты прогестагенов. Они развиваются в течение нескольких часов и даже суток [2, 3].

Существует 5 типов стероидных рецепторов: для глюкокортикоидов, минералокортикоидов, эстрогенов, гестагенов и андрогенов. Прогестерон и прогестагены специфически связываются с гестагенными рецепторами, но могут в той или иной мере связываться и с другими типами стероидных рецепторов, что определяет особенности их действия. Так, прогестерон и дроспиренон помимо гестагенных рецепторов связываются с минералокортикоидными рецепторами, что обуславливает их антиминералокортикоидное действие, медроксипрогестерона ацетат – с глюкокортикоидными рецепторами, поэтому он обладает небольшой анти-

глюкокортикоидной активностью, ряд гестагенов (ципротерона ацетат, хлормадион, диеногест, дроспиренон, номегестрол) связываются с андрогенными рецепторами, что обеспечивает их антиандрогенную активность [2–5].

Следует подчеркнуть, что контрацептивное действие гормональных препаратов обусловлено в основном действием прогестагенов. Эстрогены лишь потенцируют тормозящий эффект прогестагенов на овуляцию на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и яичников. Кроме этого, прогестагены замедляют перистальтику маточных труб, в связи с чем затрудняется прохождение яйцеклетки в полость матки; оказывают антиимплантационный эффект, обусловленный ранней секреторной трансформацией эндометрия, и, наконец, повышают вязкость цервикальной слизи, что затрудняет продвижение сперматозоидов в полость матки. Каждый из перечисленных механизмов в отдельности способен обеспечить контрацептивный эффект, сочетание же их в гормональных препаратах обеспечивает высокую надежность метода [2–4, 6, 7].

В настоящее время синтезировано немало количество разнообразных прогестагенов, что открывает большие возможности для индивидуального выбора гормонального препарата.

Дроспиренон – прогестаген IV поколения

Дроспиренон относится к прогестагенам IV поколения и является производным спиронолактона. С фармакологической, клинической и физиологической точек зрения существует тесная связь дроспиренона с прогестероном [2–4].

На основе дроспиренона были созданы комбинированные монофазные контрацептивы, каждая таблетка которых содержит 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ). Одним из таких контрацептивов является препарат Мидиана. Дроспиренон, входящий в его состав, обладает умеренно выраженным антиандрогенным эффектом, хотя он менее выражен, чем у ципротерона ацетата. В основном этот эффект проявляется благоприятным косметическим действием контрацептива на кожу. Подобно прогестерону, дроспиренон имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона и минералокортикоидов и низкое сродство к рецепторам андрогенов. Но в отличие от прогестерона дроспиренон не связывается ни с глюкокортикоидными, ни с эстрогеновыми рецепторами [8, 9].

Дроспиренон является аналогом спиронолактона и в дозе 3 мг обладает антиминоалокортикоидной и антиандрогенной активностью, аналогичной 20–25 мг спиронолактона. Являясь производным спиролактона (который давно известен как блокатор периферических рецепторов к андрогенам), дроспиренон эффективен в лечении дерматологических проявлений гиперандрогении, особенно угревой сыпи. Известно, что эстрогенсодержащие оральные контрацептивы обладают антиандрогенным действием, которое основано на увеличении концентрации в крови глобулинов, связывающих половые стероиды, в результате чего снижается свободная (биологически активная) фракция андрогенов. Однако большинство прогестагенов предыдущего поколения нивелировало эти эффекты. Дроспиренон не влияет на вызванное эстрогенами повышение в крови содержания глобулинов, связывающих половые стероиды, а, напротив, снижает уровень тестостерона в плазме крови, увеличивает уровень синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, снижает активность ферментов, которые катализируют превращение тестостерона в дигидротестостерон, в комплексе с ЭЭ блокирует гонадотропную функцию гипофиза. Эти антиандрогенные эффекты дроспиренона предоставляют женщинам дополнительные неконтрацептивные преимущества. Препарат Мидиана (30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона) обладает достаточно выраженными антиандрогенными свойствами, которые уменьшают проявления угревой сыпи и других кожных заболеваний [10, 11].

Неконтрацептивные эффекты препарата Мидиана

Благодаря антиминоалокортикоидной активности дроспиренон препятствует задержке натрия и жидкости в

организме, что поддерживает стабильность массы тела, уровня артериального давления, а также препятствует нагрубанию молочных желез. Дроспиренон, оказывающий на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему эффект, подобный спиронолактону, открывает новые терапевтические возможности применения препарата Мидиана. В первую очередь это относится к терапии предменструального синдрома (ПМС). Не менее чем у 95% женщин репродуктивного возраста в той или иной степени за несколько дней до менструации наблюдаются такие симптомы, как раздражительность (93,8%), нагрубание и болезненность молочных желез (87,5%), метеоризм (75%), головная боль (56,3%), изменение настроения с наклонностью к депрессии (56,3%), отечность (50%) [12–14]. Применение препарата Мидиана является адекватной терапевтической тактикой при ПМС.

В ряде исследований отмечается, что у женщин в возрасте 35 лет и старше повышается частота метаболического синдрома и экстрагенитальных заболеваний, что требует выбора наиболее безопасного ГК, такого, к каким относится Мидиана. Более того, в гетерогенной клинической картине ПМС всегда имеются симптомы, связанные с задержкой жидкости (отеки, мастодиния), что ограничивало использование ГК предыдущего поколения. Антиминералокортикоидное действие дроспиренона открывает новые возможности в лечении ПМС, наблюдаемого у большинства овулирующих женщин репродуктивного возраста. По результатам исследования уже через 3 цикла зафиксирована положительная динамика в регрессе симптомов ПМС, а через 6 циклов все женщины отметили значительное улучшение и были согласны на продолжение приема препарата Мидиана [15–17].

Данный эффект дроспиренона клинически благоприятен с позиций метаболизма и может рассматриваться как позитивный при наличии риска избыточных альдостероновых влияний. Полученные рядом исследователей данные позволяют считать, что Мидиана может использоваться у пациенток с индексом массы тела менее 30 кг/м² как минимум в течение полугода, при этом не ожидается прибавки массы тела, а также выраженного нарушения содержания липидов сыворотки крови. Дополнительный контроль необходим только в отношении пациенток с андройдным типом ожирения и гипертриглицеридемией. Увеличение индекса НОМА заставляет с осторожностью подходить к назначению комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с клиническими проявлениями инсулинорезистентности [18–21].

Повышение массы тела нередко трактуется как побочный эффект ГК. Опасения по этому поводу часто не дают женщинам начать использование современных ГК или приводят к преждевременному прекращению их приема. Знание основ метаболического влияния половых стероидов, ясное понимание механизмов регуляции массы тела и влияния на эти процессы оральных контрацептивов позволяют компетентно подойти к выбору препарата. Персонализированный подбор ГК дает возможность обеспечить каждой пациентке эффективную контрацепцию при сохранении стройной фигуры в отсутствие неблагоприятного влияния на метаболические процессы в организме [22–24].

Масса тела – это важнейший физический параметр оценки состояния здоровья. Она складывается из массы всех компонентов, его составляющих. Понятие «body composition» (состав тела) – это соотношение масс следующих основных компонентов: мышечная масса, масса воды, масса жировой ткани (так как масса внутренних органов человеческого тела является достаточно стабильной). Оценка массы тела и ее отклонений от нормы как в сторону недостатка, так и в сторону избытка проводится на основании индекса массы тела [22, 23].

Следовательно, поддержание водно-солевого гомеостаза жизненно важно для осморегуляции, обеспечения оптимальных объемов интра- и экстрацеллюлярной жидкости, а также их соотношения и величины кровяного давления. Эти процессы регулируются группой гормонов. Одним из важнейших считается альдостерон. В дистальных отделах нефрона альдостерон стимулирует реабсорбцию

Na⁺ и экскрецию K⁺. Конечным результатом действия альдостерона является обмен трех ионов Na⁺ на два иона K⁺ и один ион H⁺. Секреция альдостерона контролируется тремя механизмами:

- 1) концентрацией ионов K⁺;
- 2) повышением выброса адренокортикотропного гормона;
- 3) активностью ренин-ангиотензиновой системы.

Повышение выработки альдостерона индуцирует задержку жидкости, гипертензию и гипокалиемию. Недостаточность альдостерона сопровождается обезвоживанием организма, артериальной гипотензией, гипонатриемией и гиперкалиемией – наиболее грозным осложнением недостаточности альдостерона, способным приводить к серьезным нарушениям сердечной деятельности. Высокие дозы эстрогенов могут стимулировать в печени синтез таких белков, как факторы коагуляции, глобулин, связывающий половые стероиды, и ангиотензиноген. Повышение выработки последнего приводит к запуску ренин-ангиотензиновой «каскада» и повышению уровня альдостерона, задержке натрия и воды путем увеличения реабсорбции натрия в почках [24, 25].

Современные ГК имеют высокую степень предупреждения нежелательной беременности. В то же время существуют группы пациенток, которые требуют дополнительных преимуществ при выборе ГК [26–28]. Среди таких потенциальных пользователей – женщины с предрасположенностью к увеличению массы тела и немало подростков. Поэтому данной категории пациенток необходимы ГК, у которых помимо прямого противозачаточного действия имеются профилактические и терапевтические свойства. К таким препаратам относится дроспиренонсодержащий контрацептив Мидиана, обладающий оптимальным метаболическим профилем, что дает возможность обеспечить стабильную массу тела при его приеме [29].

Таким образом, для персонализированного подбора ГК одной из важных задач является оценка его неконтрацептивного эффекта, к которому относится стабильность массы тела.

Литература/References

1. <https://www.medscape.com/viewarticle/896473>
2. *Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б.Карра, Р.Блекуэлла, Р.Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. / Rukovodstvo po reproduktivnoj medicinie. Pod red. B.Karra, R.Blekuella, R.Aziza. Per. s angl. M.: Praktika, 2015. [in Russian]*
3. *Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. 4-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2017. / Rukovodstvo po kontratsceptcii. Pod red. V.N.Prilepskoj. 4-e izd., dop. M.: MEDpress-inform, 2017. [in Russian]*
4. *Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Ginekologiya: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savel'evoj, G.T.Suhij, V.N.Serova i dr. 2-e izd., pererab i dop. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]*
5. Caprio M, Antelmi A, Cebriete G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011; 152 (1): 113–25.
6. Dinger J, Minb TD, Buttman N et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (1): 33–40.
7. Africander D, Verboog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids* 2011; 76 (7): 636–52.
8. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N et al. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82 (2): 139–46.
9. Tan JK, Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int J Women Health* 2010; 9 (1): 213–21.
10. Oner G, Muderris II. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinyl estradiol and drospirenone 24/4 combined oral contraceptive vs ethinyl estradiol and drospirenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *Contraception* 2011; 84 (5): 508–11.

11. Геворкян МА, Манухин ИБ, Юрковец МГ. Гормональная контрацепция: консультирование в выборе методов и режимов предохранения от нежелательной беременности. *Вопр. гинекол, акуш. и перинатол.* 2011; 10 (1, 4, 5): 7–10. / Gevorkyan MA, Manubin IB, Yurkovec M.G. *Gormonal'naya kontratshepciya: konsul'tirovaniye v vybore metodov i rezhimov predobraneniya ot nezbelatel'noj beremennosti.* *Vopr. ginekolog, akush. i perinatol.* 2011; 10 (1, 4, 5): 7–10. [in Russian]
12. Геворкян МА, Манухин ИБ, Кузнецова ЕМ. Опыт применения дроспиренон-содержащего гормонального контрацептива. *Рус. мед. журн.* 2011; 19 (2): 1–2. / Gevorkyan MA, Manubin IB, Kuznecova EM. *Opyt primeneniya drospirenon-soderzhaschego gormonal'nogo kontratsheptiva.* *Rus. med. zhurn.* 2011; 19 (2): 1–2. [in Russian]
13. Motivala A, Pitt B. *Drospirenone fore Oral Contraception and Hormone Replacement Therapy.* *Drugs* 2007; 7 (5): 47–655.
14. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Юрасов ИВ. Медикаментозная терапия в практике акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011. / Pestrikova TYu, Yurasova EA, Yurasov IV. *Medikamentoznaya terapiya v praktike akusbera-ginekologa.* М.: Litterra, 2011. [in Russian]
15. Endrikat JS, Milchev NP, Karamadziya A et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone-containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada. *Contraception* 2009; 79 (6): 428–32.
16. Halbreich U, Backstrom T et al. *Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for research studies.* *Genecol Endocrinol* 2007; 23 (3): 123–30.
17. Paul G, Bell C et al. *The real deal: A feasibility study of peer-led sex education for early school leavers.* *Contracept Reprod Health Care* 2010; 5 (5): 343–57.
18. Подзолкова НМ, Глазкова ОЛ, Сумятина ЛВ. Метаболические эффекты низкодозированных дроспиренонсодержащих гормональных контрацептивов. *Рус. мед. журн.* 2012; 10: 1–6. / Podzol-kova NM, Glazkova OL, Sumyatina LV. *Metabolicheskie efekty nizko-dozirovannyh drospirenon-soderzhaschib gormonal'nyh kontratsheptivov.* *Rus. med. zhurn.* 2012; 10: 1–6.
19. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. *Combination contraceptives: effects on weight.* *Corbrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD 003987.
20. Regine Sitruc, Anita Nath. *Metabolic effects of contraceptive steroids.* *J Med* 2011; 12 (2): 63–75.
21. Verchaeghe J. *Hormonal contraception in women with metabolic syndrome.* *Contracept Reprod Health Care* 2010; 5 (5): 305–14.
22. Доброхотова Ю.Э. Влияют ли современные гормональные контрацептивы на массу тела? *АГ-инфо.* 2008; 3: 3–7. / Dobrohotova Yu.E. *Vliyayut li sovremennye gormonal'nye kontratsheptivy na massu tela?* *AG-info.* 2008; 3: 3–7. [in Russian]
23. Bachmann G, Korner P. *Bleeding patterns associated with oral contraceptive use: a review of the literature.* *Contraception* 2007; 76 (3): 182–9. *AG-info* 2008; 3: 3–7.
24. Abmed AH, Gordon RD, Taylor PJ et al. *Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration.* *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (6): 1797–804.
25. Connell JMC, Davies E. *The new biology of aldosterone.* *J Endocrinol* 2005; 186: 1–20.
26. Карабаева АЖ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона. *Нефрология.* 2008; 12 (2): 36–8. / Karabaeva AZh, Esayan AM, Kayukov IG. *Kardiovaskulyarnye efekty al'dosterona.* *Nefrologiya.* 2008; 12 (2): 36–8. [in Russian]
27. Напangama DK, Bulmer JN. *Pathophysiology of heavy menstrual bleeding.* *Womens Health (Lond Engl)* 2016; 12: 3–13.
28. Jonderko K, Skalba P, Kasicka-Jonderko A et al. *Impact of combined oral contraceptives containing ethinylestradiol on the liver microsomal metabolism.* *Eur J Contracept Reprod Health Care: Official J Eur Soc Contracept* 2013; 18 (4): 284–92.
29. Кузнецова ИВ, Набиева ПА. Особенности контрацептивного выбора у подростков с избыточной массой тела. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2014; 2: 60–7. / Kuznecova IV, Nabieva PA. *Osobennosti kontratsheptivnogo vybora u podrostkov s izbytochnoj massoj tela.* *Reproduktivnoye zdorov'e detej i podrostkov.* 2014; 2: 60–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru
 Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru