

Дроспиренонсодержащий контрацептив: лечебные и профилактические аспекты применения

А.В.Ледина, В.Н.Прилепская

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

Применение комбинированных гормональных контрацептивов – патогенетически обоснованный метод лечения патологических состояний, ассоциированных с менструальным циклом.

Проведено исследование, целью которого стало изучение эффективности и приемлемости гормонального микродозированного комбинированного орального контрацептива, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Джес®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Германия), при лечении женщин, которые страдают от проявлений предменструального синдрома средней и тяжелой степени и дисменореи. В результате лечения выявлено статистически значимое уменьшение интенсивности симптомов предменструального синдрома при отсутствии серьезных неблагоприятных побочных эффектов.

Исследование показало высокую эффективность и приемлемость микродозированного дроспиренонсодержащего комбинированного орального контрацептива в режиме 24/4 при лечении женщин с предменструальным синдромом средней и тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, дроспиренон, фолиевая кислота, беременность.

Drospirenone-containing contraception: curative and preventive aspects of use

AVLedina, VN.Prilepskaya

Summary

The use of combined hormonal contraceptives is a pathogenetically sound method of treating pathological conditions associated with the menstrual cycle. The study, the purpose of which was to study the effectiveness and acceptability of hormonal microdosed combined oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone (Yaz®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Germany), in the treatment of women who suffer from premenstrual syndrome manifestations and of moderate to severe dysmenorrhea. As a result of treatment revealed a statistically significant reduction of the symptoms of premenstrual syndrome, in the absence of serious adverse effects.

The study showed high efficacy and acceptability of a microdosed drospirenone-containing combined oral contraceptive in 24/4 mode for the treatment of women with premenstrual syndrome secondary to severe.

Key words: hormonal contraception, drospirenone, folic acid, pregnancy.

Сведения об авторах

Ледина Антонина Витальевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: antoninaledina@mail.ru

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

Более чем 50-летний опыт применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) доказал не только их высокую эффективность в отношении предотвращения нежеланной беременности, но и выявил значительное число положительных влияний на организм женщины. Пролонгированный режим (24/4) приема КОК позволил повысить их контрацептивную эффективность, расширить лечебные возможности, а также снизить число нежелательных эффектов. На протяжении длительной истории развития контрацепции происходило постоянное ее совершенствование и поиск «идеального» контрацептивного средства.

Установлено, что таким высоким требованиям в настоящее время отвечает микродозированный, лишенный андрогенного эффекта КОК, содержащий помимо микродозы этинилэстрадиола – ЭЭ (20 мкг) прогестаген – дроспиренон, который обладает специфическими фармакологическими свойствами [1, 2].

Доказаны такие лечебно-профилактические свойства КОК, как снижение частоты воспалительных процессов; состояний, ассоциированных с менструальным циклом; ряда онкологических заболеваний и др. [3, 4].

Собственные данные

Нами проведено исследование, целью которого было изучение эффективности и приемлемости гормонального микродозированного КОК, содержащего 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона (Джес®) при лечении женщин, страдающих средней степенью тяжести и тяжелой формой предменструального синдрома (ПМС) и дисменореей.

Материалы, методы, дизайн

В исследование включены 122 пациентки репродуктивного возраста (от 16 до 38 лет, средний возраст – 28,3 года), обратившиеся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова». Продолжительность исследования составила 6 мес, на протяжении которых женщины заполняли дневники для оценки тяжести ПМС и проявлений дисменореи; самостоятельно оценивали присутствие и интенсивность предменструальных симптомов (перепады настроения, напряжение/раздражительность, приступы плаксивости, депрессия/уныние, беспокойство/тревожность, агрессивность/вспыльчивость, отеки, боли в молочных железах, вздутие и боли внизу живота, головная боль, усталость, изменение аппетита и пищевых пристрастий, бессонница и др.) по балльной системе от 0 до 10. При этом указанные симптомы у пациенток отмечались в течение 1–2 нед до менструации и не были вызваны внешними факторами, что в соответствии с международными стандартами диагностики ПМС и DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – IV) позволило диагностировать ПМС средней степени или тяжелую его форму [5, 6].

До назначения лечения женщины были обследованы с применением современных методов исследований для исключения соматической, психической и гинекологической патологии. Обследование включало сбор анамнеза, клинический и биохимический анализы крови, оценку показателей свертывания крови, ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез, гинекологическое обследование, цитологическое исследование мазков с шейки матки (Pap smear test). При наличии соответствующих пока-

Частота тяжелых проявлений ПМС в динамике (n=122)						
Основные проявления ПМС		До лечения	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
	Внутреннее напряжение/раздражительность/боязливость	абс.	92	75	79	46
%		75,4	61,5	64,8 0,0685	37,7*	36,9*
Раздражение/ярость/агрессивность/спору в семье, с друзьями, коллегами	абс.	83	69	68	51	51
	%	68,0	56,6 0,0638	55,7	41,8*	41,8
Депрессивное настроение/печаль/чувство безысходности	абс.	72	71	67	55	54
	%	59,0	58,2	54,9	45,1*	44,3*
Боли/напряжение и чувство тяжести в молочных железах	абс.	76	89	78	61	62
	%	62,3	73,0	63,9	50,0 0,0523	50,8 0,0699
Колебания настроения/печаль/плаксивость/повышенная чувствительность к критике, обидчивость	абс.	63	48	45	54	55
	%	51,6	39,5 0,0531	36,9*	44,3	45,1
Изменение аппетита/желание сладкого/соленого	абс.	62	57	59	52	52
	%	50,8	46,7	48,4	42,6	42,6
Головные боли/боли в спине/боли внизу живота	абс.	67	56	49	32	31
	%	54,9	45,9	40,2*	26,2*	25,4*
Вздутие живота/отеки лица, рук, ног/прибавка массы тела	абс.	40	36	27	18	16
	%	32,8	29,5	22,1 0,0616	14,8*	13,1*
Повышенная утомляемость/слабость/отсутствие энергии	абс.	32	27	25	20	20
	%	26,2	22,1	20,5	16,4 0,0600	16,4
Пониженный интерес к обычным делам (работе, хобби, школе)/мужу/друзьям/семье	абс.	23	19	15	9	9
	%	18,9	15,6	12,3	7,4*	7,4*
Субъективное ощущение затрудненности концентрации внимания/невозможность сосредоточиться	абс.	21	12	7	8	7
	%	17,2	9,8 0,0914	5,7*	6,6*	5,7*
Общее количество симптомов		637	559	519	408	402
Количество симптомов на 1 женщину		5,2	4,6	4,3	3,3	3,3

* $p < 0,05$.

заний пациентки направлялись на анализ крови для определения уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и пролактина, на консультацию маммолога, психоневролога или нефролога. Клинически значимых отклонений в ходе обследования выявлено не было.

Статистическая обработка результатов производилась в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики с использованием современных программ Statistica 6 и SPSS, Microsoft Excel 7 для Windows 98, Biostat. Данные описательной статистики представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений, качественные – в виде абсолютных и относительных частот. Обработка полученных результатов проводилась с оценкой среднего значения показателей (M), средней величины квадратичного отклонения (E), показателя средней ошибки (m), критерия Стьюдента (t) для средних величин, вероятности ошибки (p). Различия между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p < 0,05$ (95% уровень достоверности). После проведенного обследования и предварительной оценки дневников лечение было назначено 122 женщинам с подтвержденным диагнозом ПМС. Наиболее частыми проявлениями синдрома до лечения были следующие симптомы: внутреннее напряжение и раздражительность – у 92 (75,4%), агрессивность и повышенная конфликтность – у 83 (68,0%), депрессивное настроение – у 78 (63,9%), масталгия и мастодиния – у 76 (62,3%), боли разной локализации – у 67 (54,9%), изменение аппетита – у 62 (50,8%) женщин; см. таблицу, рис. 1.

Для лечения ПМС пациенткам был назначен микродозированный комбинированный эстроген – гестагенный препарат, содержащий 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона (Джес®, Bayer Health Care Pharmaceuticals, Германия), который они принимали по схеме 24/4 в течение 6 менструальных циклов.

На фоне проводимой терапии отмечалось клинически значимое уменьшение интенсивности проявлений ПМС: через 1 мес уменьшились внутреннее напряжение, раздражи-

тельность, боязливость, которые до лечения беспокоили 92 (75,4%) пациенток, через месяц лечения – 75 (61,5%) женщин. К концу периода наблюдения эти проявления беспокоили 45 (36,9%) женщин ($p < 0,05$). Через месяц лечения было выявлено уменьшение агрессивности и конфликтности – у 69 (56,6%) женщин против 83 (68,0%) до лечения ($p = 0,0638$), к концу 3 мес и окончанию курса лечения агрессивность, конфликтность сохранились у 51 (41,8%) пациентки ($p < 0,05$).

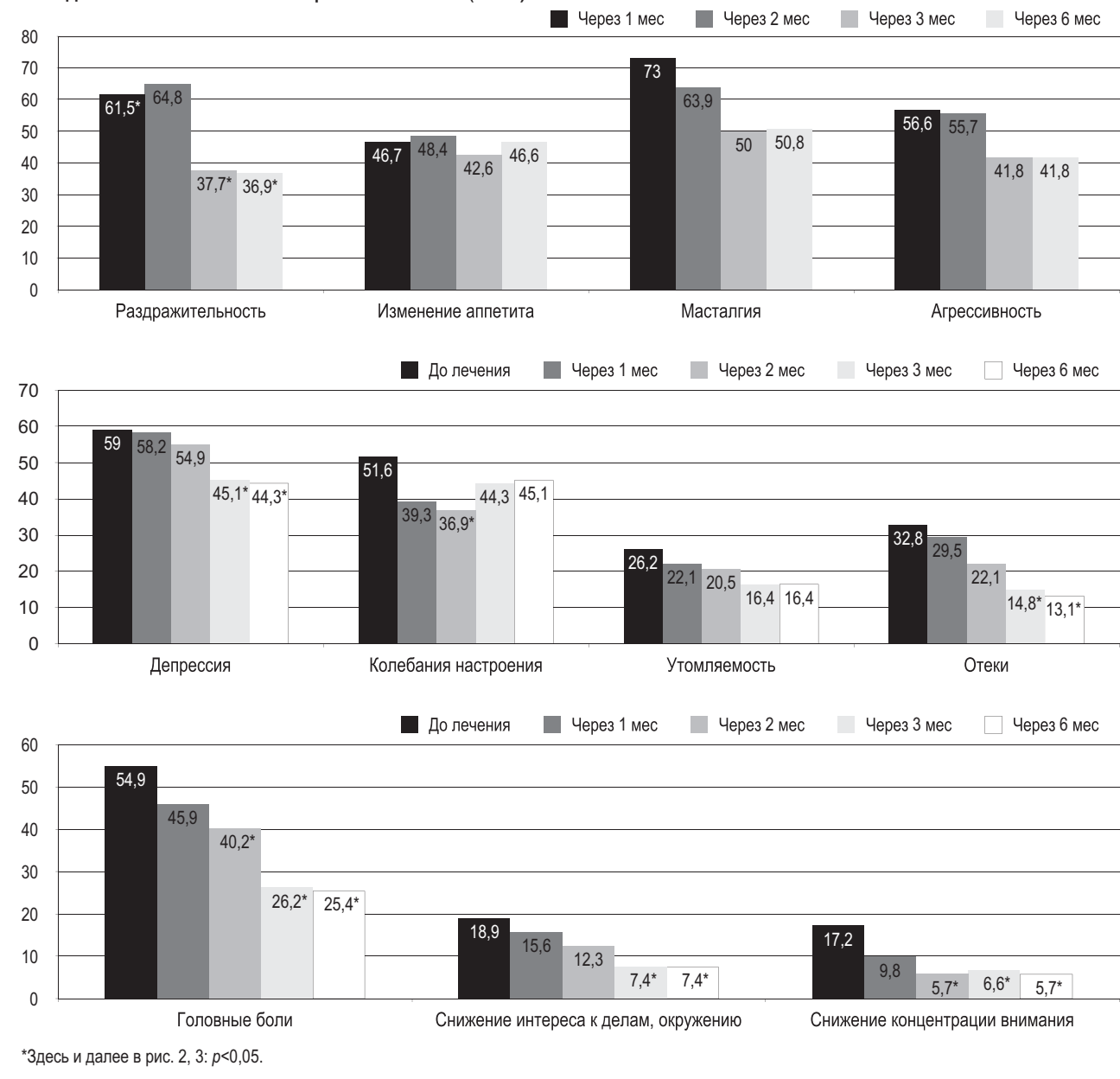
Депрессивное настроение, чувство печали и безысходности до лечения отмечались у 72 (59,0%) обследованных. К окончанию периода наблюдения 54 (44,3%) женщины имели жалобы на эти симптомы ($p < 0,05$).

Динамика метаболических проявлений ПМС была не столь выраженной: через 1 мес повышение аппетита выявлено у 57 (46,7%) против 62 (50,8%) женщин; через 3 мес 52 (42,5%) женщины по-прежнему отмечали повышение аппетита на фоне приема КОК, и этот показатель оставался стабильным на протяжении последующих 3 циклов, в течение которых пациентки получали комбинированный контрацептивный препарат ($p > 0,05$).

Оценка эффективности КОК при лечении ПМС показала, что более выраженный эффект при лечении гормональными препаратами наблюдался в отношении психологических симптомов и в меньшей степени – обменно-эндокринных и физических проявлений ПМС.

Интенсивность симптомов ПМС оценивалась в баллах на основании данных визуальной аналоговой шкалы, о чем производилась отметка в ежедневниках. Средние суммарные показатели ПМС-дневников после 1, 2, 3 и 6-го циклов в сравнении с исходными данными, представленными в таблицах/графиках, указывают на то, что в процессе лечения выраженность жалоб статистически значимо уменьшилась. Так, средний суммарный показатель перед началом лечения варьировал от 63,2 до 84,3 балла и в среднем составил $73,6 \pm 7,3$ балла. Через месяц лечения этот показатель составил $64,5 \pm 6,4$ балла, через 2 мес лечения снизился до

Рис. 1. Динамика симптомов ПМС на фоне лечения КОК (n=122).



52,3±6,5 балла, к окончанию курса лечения отмечено его снижение более чем в 2 раза, до 31,9±4,2 балла (рис. 2).

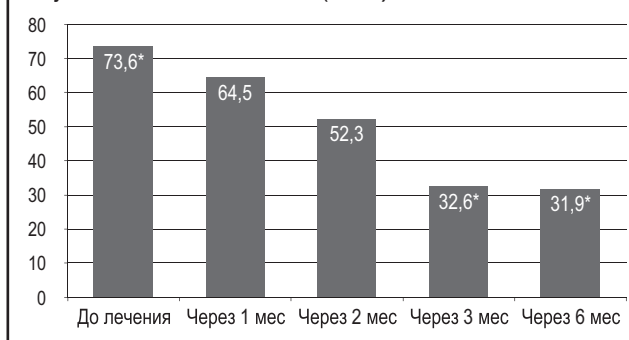
На фоне терапии микродозированным комбинированным гормональным контрацептивным препаратом отмечался положительный лечебный эффект в отношении дисменореи. Если до лечения 62 (48,8%) женщин беспокоили интенсивные боли внизу живота и в поясничной области, то к окончанию периода наблюдения более половины из них – 32 (51,6%) отметили уменьшение болевых ощущений во время последующей менструации.

Число женщин (рассчитанное на основании данных опросников симптомов предменструального напряжения, отражающих субъективные их ощущения), у которых наступило клиническое улучшение на фоне терапии, составило 87 (71,3%); рис. 3.

Оценка приемлемости и безопасности препарата проводилась на основании данных о побочных эффектах и нежелательных явлениях, которые пациентки ежедневно фиксировали в своих дневниках. Из 122 включенных в исследование женщин серьезные нежелательные явления или побочные реакции не зарегистрировала ни одна из них.

На сегодняшний день накоплена обширная доказательная база о лечебно-профилактических свойствах КОК [1].

Рис. 2. Интенсивность симптомов ПМС, рассчитанная в баллах визуальной аналоговой шкалы (n=122).



Значимость фолиевой кислоты

Последним достижением в развитии гормональной контрацепции стало создание контрацептива, в состав которого включена фолиевая кислота. Известно, что применение фолиевой кислоты способствует снижению риска развития таких заболеваний, как рак [7, 8], болезнь Альцгеймера [9], заболевания сосудов [10], гипертонии [11].

Рис. 3. Доля женщин, рассчитанная на основе шкалы самооценки опросника симптомов предменструального напряжения, у которых наступило улучшение после лечения (n=122).



Фолиевая кислота – один из важнейших кофакторов, участвующих в процессах метаболизма углерода, синтеза ДНК и др. Недостаточное ее употребление с продуктами питания помимо указанных заболеваний может быть связано с возникновением нервно-психических расстройств (аутизм и дистимия) [12, 13].

В связи с этим рекомендуется использование фолатных добавок для профилактики ряда заболеваний и пороков развития плода. Так, в США, согласно существующим рекомендациям, женщины, планирующие беременность, должны принимать добавки фолиевой кислоты в дозе 400–800 мкг, при этом их прием следует начинать за 1 мес и более до зачатия и продолжать ежедневно применять на протяжении первых 2–3 мес беременности [14]. В Европейских странах рекомендуется использование препаратов фолиевой кислоты в ежедневной дозе 400 мкг на протяжении нескольких месяцев до зачатия и в течение первых 3 мес беременности [15]. Для женщин, родивших детей с дефектами нервной трубки в анамнезе, рекомендуется повышение дозы фолиевой кислоты до 4,0 мг/сут [14].

Вопрос о приеме фолиевой кислоты женщинами, использующими КОК, у которых беременность наступила сразу или вскоре после прекращения приема контрацептивов, до последнего времени оставался нерешенным. По данным европейских исследований, у 31–60% женщин беременность наступила в первые 1–4 мес после прекращения приема контрацептивных таблеток, т.е. у них мог наблюдаться недостаточный уровень фолиевой кислоты [16, 17] с вытекающими возможными неблагоприятными исходами для матери и плода.

В последние годы разработаны два КОК с добавлением фолатов: Джес® Плюс, в состав которого входят 20 мкг ЭЭ, 3 мг дроспиренона, 451 мкг Метафолина® (левомефолат кальция, Merck & Cie, Швейцария; в режиме 24/4), и Ярина® Плюс, в состав которого входят 30 мкг ЭЭ, 3 мг дроспиренона, 451 мкг Метафолина® (режим приема 21/7). Целью создания этих препаратов являлась профилактика пороков развития плода, которая обеспечивается повышением уровня фолатов в организме женщин благодаря приему обогащенных ими контрацептивов [18, 19].

Фолиевая кислота оказывает положительный эффект на организм матери и плода в целом, кроме того, она может быть использована в комплексном лечении таких заболеваний, как сахарный диабет, эпилепсия, для профилактики такого грозного осложнения беременности, как преэклампсия, а также уменьшения тератогенного потенциала этих патологических состояний на плод [20–23].

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что микродозированный дроспиренонсодержащий гормональный препарат можно рассматривать как эффективный в отношении лечения ПМС и дисменореи пероральный контрацептив. Возможности применения комбинированных дроспиренонсодержащих контрацептивных препаратов, оказывающих лечебное действие в

отношении ассоциированных с менструальным циклом заболеваний (ПМС, дисменорея), могут быть расширены благодаря фолатному компоненту и применяться для профилактики дефектов нервной трубки, сосудистых и онкологических заболеваний при подготовке и во время беременности.

Литература

1. Прилепская В.Н. и др. Лечебные возможности современной гормональной контрацепции. Акцент на дроспиренонсодержащее соединение с новым режимом дозирования. *Гинекология*. 2012; 14 (1): 42–5.
2. Machado RB et al. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits. *Womens Health (Lond Engl)* 2011; 7 (1): 19–30.
3. Motivala A, Pitt B. Drospirenone for oral contraception and hormone replacement therapy: are its cardiovascular risks and benefits the same as other progestogens? *Drugs* 2007; 67 (5): 647–55.
4. Rapkin AJ, Sorger SN, Winer SA. Drospirenone/ethinyl estradiol. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 (2): 133–45.
5. Pinkerton JV. The menstrual cycle–mood disorder tandem: Screening, diagnosis, and treatment. *OBG Management* 2011; 23 (12): 24–9.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
7. Kim J, Kim DH, Lee BH et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 (19): 1057–64.
8. Zhang S et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281 (17): 1632–7.
9. D’Anci KE, Rosenberg IH. Folate and brain function in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7 (6): 659–64.
10. Moat SJ et al. High- but not low-dose folic acid improves endothelial function in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (12): 850–9.
11. Cagnacci A, Cannolella M, Volpe A. High-dose short-term folate administration modifies ambulatory blood pressure in postmenopausal women. A placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 (10): 1266–8.
12. Bottiglieri T, Reynolds EH. Folate and neurological disease – basic mechanisms. In: L.B. Bailey, editor. *Folate in Health and Disease*. CRC press; New York, NY, USA, 2010; p. 355–72.
13. Morris MS, Jacques P. Folate and neurological function – epidemiological perspective. In: L.B. Bailey, editor. *Folate in Health and Disease*. CRC press; New York, NY, USA, 2010; p. 325–46.
14. Arth A et al. Supplement use and other characteristics among pregnant women with a previous pregnancy affected by a neural tube defect – United States, 1997–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64 (1): 6–9.
15. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 164 (2): 127–32.
16. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (1): 51–6.
17. Holzgreve W et al. Adding folate to the contraceptive pill: a new concept for the prevention of neural tube defects. *J Matern Fetal Neonat Med* 2012; 25 (9): 1529–36.
18. Прилепская В.Н., Иванова Е.В., Бостанджян Л.Л. Контрацепция с фолатами – новые возможности профилактики пороков развития плода. *Гинекология*. 2013; 15 (1): 22–4.
19. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–5.
20. Choi JH et al. Contemporary issues surrounding folic Acid fortification initiatives. *Prev Nutr Food Sci* 2014; 19 (4): 247–60.
21. Talaulikar VS, Arulkumaran S. Folic acid in obstetric practice: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66 (4): 240–7.
22. Wang Y et al. Folic acid supplementation and dietary folate intake, and risk of preeclampsia. *Eur J Clin Nutr advance online publication*, January 28, 2015; doi:10.1038/ejcn.2014.295.
23. Hao N et al. Periconceptional folic acid supplementation among pregnant women with epilepsy in a developing country. A retrospective survey in China. *Epilepsy Behav* 2015; 22 (44C): 27–34.

*