

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### СОВРЕМЕННЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Е. Н. Карева<sup>1, 2</sup>

Уникальной особенностью гормональных контрацептивов являются их дополнительные (внеконтрацептивные) преимущества в плане сохранения здоровья и улучшения качества жизни. В обзоре представлены современные сведения о молекулярных механизмах прямого и дополнительных эффектов комбинированных пероральных контрацептивов, приведена обобщенная классификация синтетических гестагенов. Предложена новая наглядная схема, отражающая андрогенные и кортикоидные свойства синтетических гестагенов. Приведены основные принципы индивидуального подбора комбинированных гормональных контрацептивов.

**Ключевые слова:** контрацепция; комбинированные пероральные контрацептивы; синтетические гестагены; подбор контрацептивов

Разработка первых гормональных контрацептивов началась в 1950-х годах на основании сведений о подавлении овуляции во время беременности и о том, что данный эффект обусловлен прогестероном. Далее были получены синтетические гестагены и в конце 50-х годов начались клинические исследования этих препаратов [19]. Добавление к гестагену эстрогенного компонента позволило скомпенсировать неблагоприятные эффекты монотерапии гестагеном (прорывные кровотечения) и повысить эффективность контрацепции за счет дополнительного торможения выброса гонадотропинов и потенцирования эффекта гестагенов за счет увеличения экспрессии рецепторов прогестерона в клетках-мишенях под действием эстрогенов.

Комбинированные пероральные контрацептивы (КОК) постоянно обновляются, появляются новые и снижаются дозы существующих компонентов [5]. В качестве эстрогенного компонента чаще всего используется этинилэстрадиол, тогда как гестагенная составляющая значительно варьирует, определяя различия внеконтрацептивных свойств препаратов. Активность гестагенов принято сравнивать с натуральным гормоном прогестероном.

#### Прогестерон — механизмы действия

Существует несколько типов рецепторов прогестерона — ядерные (ПР-А и ПР-В) и мембранные (mPR и PGRC1) [3]. ПР-А и ПР-В относятся к суперсемейству лиганд-активируемых транскрипционных факторов и опосредуют основные эффекты прогестерона в тканях репродуктивного тракта. Плазмамембранные рецепторы обеспечивают быстрые эффекты стероида в клетке

и имеют доказанное физиологическое значение в тканях, не относящихся к репродуктивному тракту (иммунная, нервная, костная системы) [3, 4]. Лиганд-рецепторный комплекс (ядерные рецепторы) в виде димера связывается с прогестерон-чувствительным элементом ДНК (обычно в промоторе зависимого от прогестерона гена) и изменяет транскрипцию этого гена. Ответ клетки на прогестерон зависит от типа и количества самих рецепторов и ко-регуляторов транскрипции, которые будут призваны для организации транскрипционного комплекса (так называемый клеточный или тканевый контекст). Это прямой тип модуляции генной экспрессии, наряду с которым прогестерон-рецепторный комплекс может активировать различные сигнальные пути ростовых факторов (косвенное влияние) [15].

Прогестины влияют на созревание и выход яйцеклетки, имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, поддержание и сохранение беременности, развитие лобулярно-альвеолярного аппарата молочной железы, на секрецию гонадотропинов и полового поведения [1, 2]. Органы-мишени и метаболические системы, чувствительные к воздействию гестагенов: печень, кости, головной мозг, иммунная система, сердечно-сосудистая система, обмен веществ, системы гемостаза и фибринолиза, обмен воды и электролитов. Прогестерон мало влияет на белковый обмен и более выражено — на липидный и углеводный обмен. Он стимулирует активность липазы липопротеинов и способствует отложению жира. Влияние гестагенов на обмен липидов зависит от наличия у них андрогенных свойств. Прогестерон увеличивает базальный и глюкозо-индуцированный уровень инсулина, не вызывает развития толерантности к углеводам, способствует накоплению гликогена в печени и несколько активизирует кетогенез. Гестагены с андрогенной активностью могут снижать

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.



Рис. 1. Классификация гестагенов по химическому строению [2, 27 с модификациями].

чувствительность тканей к инсулину (увеличивают резистентность к инсулину). Гестагены конкурируют с кортикостероидами, обычно снижая их функцию. Прогестерон может конкурировать с альдостероном за рецепторы минералокортикоидов в почечных канальцах, что приводит к снижению реабсорбции  $\text{Na}^+$  (отеки). Это приводит к увеличению секреции альдостерона корой надпочечников (например, во время беременности). Кроме того, гестагены, действуя как антагонисты глюкокортикоидов, могут подавлять их резорбтивное действие на кость, предотвращая потерю костной ткани. Прогестерон (как и все гестагены за исключением дидрогестерона) дозозависимым образом увеличивает температуру тела, возможно за счет влияния на центры терморегуляции в гипоталамусе. Стимулирует функцию дыхательного центра, что приводит к снижению артериального и альвеолярного  $\text{pCO}_2$  во время беременности и в лютеиновой фазе менструального цикла. Надо отметить, что синтетические аналоги прогестерона таким действием не обладают. Прогестерон оказывает тормозное влияние на мозг через ГАМК-рецепторы, депрессивное и снотворное воздействие на мозг через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы.

**Классификации.** Пероральные контрацептивы постоянно обновляются. Препараты последнего поколения содержат от 0,1 до 3 мг прогестинов и от 15 до 50 мкг эстрогенов. Все прогестины, получившие применение в клинике, принято делить на “старые” и “новые”, в свою очередь среди “старых” гестагенов различают три поколения препаратов: I — норэтинодрел, норэтинодрона ацетат, этинодиола диацетат; II — норгестрел, левоноргестрел; III — гестоден, дезогестрел, норгестимат, норэлгестромин. К “новым” гестагенам относят — дроспиренон, диеногест, тримегестон, несторон и номегестрола ацетат.

Препараты I поколения явились результатом поиска гестагенов с более высокой биодоступностью, чем прогестерон, они отличаются андрогенными свойствами. Снижение андрогенной и повышение гестагенной активности характерно для препаратов II поколения. Уменьшение частоты нежелательных явлений (влияние на углеводный и липидный обмен, систему гемостаза) при высокой гестагенной активности отличает препараты III поколения.

Новые гестагены получили название “гибридные”, так как они сочетают преимущества препаратов производных прогестерона и производных 19-нор стероидов. Препараты этой группы отбирали по специфичности связывания с рецепторами прогестерона (за исключением дроспиренона), что позволило снизить как дозу гестагена, так и вероятность развития побочных эффектов. Поэтому представители “новых” гестагенов отличаются высоким гестагенным потенциалом, переносимостью, биодоступностью.

Другой вариант классификации синтетических гестагенов — в зависимости от химического строения (рис. 1).

Типичные фармакодинамические свойства производных прогестерона — высокая переносимость, антиандрогенное действие, низкая антигонадогтропная активность, преимущественно периферический механизм действия, низкий уровень биодоступности. Дидрогестерон, хлормадион, мегестрол, медроксипрогестерон и ципротерон при приеме внутрь в моно режиме (без эстрогена) не обладают контрацептивным действием. В этой группе оказались препараты очень важные для клинической практики. Так, ципротерон ацетат с его высокой антиандрогенной активностью, входит в состав препарата Диане-35 (Эрика-35), который показан для лечения андрогензависимых заболе-

ваний — акне, себореи, алопеции и гирсутизма. Препараты следующего поколения — 19-норпрогестины, содержащие 17 $\alpha$ -этинильную группу, отличаются высокая гестагенная активность, короткий период полужизни, высокая биодоступность при приеме внутрь, отсутствие токсических свойств, хороший контроль менструального цикла в комбинации с эстрогенами.

Производные тестостерона отличаются высокой биодоступностью и рядом дополнительных свойств, которые могут быть желательными или побочными. Эстраны — норэтинодрел, этинодиола диацетат, линестренол — являются пролекарствами, они в организме метаболизируют до норэтистерона, который может связываться с рецепторами прогестерона. Гонаны — дезогестрел, гестоден и норгестимат — обладают минимальной андрогенной активностью, не поддерживают беременность у подопытных животных, являются более эффективными ингибиторами гонадотропина по сравнению с прогестеронами.

Новые “гибридные” гестагены — дроспиренон, диеногест, тримегестон, нестерон и номегестрола ацетат. Общей структурной особенностью гибридных гестагенов является отсутствие 17 $\alpha$ -этинильной группы.

Сама возможность проявления у препаратов дополнительных к гестагенному свойствам — андрогенного, глюко- и минералокортикоидного кроется в особенностях молекулярного механизма действия синтетических стероидов. Подобно натуральному прогестерону, синтетические гестагены вызывают целый спектр эффектов в тканях организма женщины, однако за счет химической модификации молекулы стероида эти эффекты имеют разную степень выраженности и направленности. Плейотропное действие стероидов объясняется особенностями функционирования их ядерных рецепторов. К подсемейству С4 суперсемейства NR-рецепторов принадлежат, кроме гестагеновых, рецепторы для тестостерона, глюко- и минералокортикоидов. Высокая степень идентичности аминокислот-

ной последовательности лиганд-связывающих доменов этих рецепторов обеспечивает успешное перекрестное связывание стероидных молекул с указанными рецепторами. Преимущественное связывание со своим рецептором зависит от высокого аффинитета и достаточного количества последнего.

Химическая модификация стероидной молекулы привела к получению ряда соединений — производных прогестерона и тестостерона — обладающих наряду с первично искомой высокой гестагенной активностью, способностью изменять транскрипцию генов, зависимых от тестостерона, глюко- и минералокортикоидов. Направление указанной активности (агонистический или антагонистический эффекты) зависит от спектра ко-факторов транскрипции в клетке-мишени [2]. Что касается антиэстрогенного действия синтетических гестагенов, то практически всегда (за исключением тиболона) этот эффект осуществляется косвенным путем, через торможение экспрессии рецепторов эстрогенов и увеличение количества ферментов метаболизма эстрадиола.

Таким образом, скрининг новых лигандов стероидных рецепторов привел к получению препаратов, способных модулировать активность целого ряда рецепторов, что иногда затрудняет определение принадлежности соединений к определенной фармакотерапевтической группе. Самым известным примером такого соединения является мифепристон, который гинекологи обоснованно считают антигестагеном, эндокринологи — антиглюкокортикоидом, а андрологи — антиандрогеном.

Оценить гестагенную активность препаратов можно по нескольким параметрам: остановка деления и стимуляция созревания клеток эндометрия (тест Клауберга — МакФейла), сохранение беременности у кастрированных экспериментальных животных, блокада овуляции и секреции гонадотропинов, торможение экспрессии рецепторов эстрадиола и др. В зависимости от терапевтической цели потенциального препарата применяется определенный тест. Интересно, что один и тот же лиганд может проявлять неодинаковую выраженность гестагенной активности в разных тестах. Так, если мы расположим синтетические гестагены по степени убывания их способности подавлять овуляцию, то полученный ряд не совпадет с последовательностью препаратов ранжированных по способности трансформировать эндометрий (табл. 1).

Именно из таких данных рассчитывают коэффициенты, отражающие во сколько раз один лиганд превосходит другой по гестагенной активности. Очевидно, что эти значения широко варьируют и необходимо указывать тип исследования. Из всех типов рецепторов, активность которых прямо контролируется синтетическими гестагенами клиническое значение имеют андрогеновые и кортикоидные. Благоприятными для пероральной контрацепции являются антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты гестаге-

Таблица 1. Дозы гестагенов, необходимые для трансформации эндометрия и ингибирование овуляции [7]

Гестаген	Доза, ингибирующая овуляцию, мг/сут	Доза, вызывающая трансформацию эндометрия, мг/цикл
Гестоден	0,04	2 – 3
Левоноргестрел	0,05	4
Дезогестрел	0,06	2
Норгестимат	0,2	8
Норэтистерон	0,4	120
Норэтинодрел	0,5	50
Ципротерона ацетат	1	20
Диеногест	1	6
Хлормадинона ацетат	1,7	20
Медроксипрогестерона ацетат	20	50
Прогестерон	> 10	60
Дидрогестерон	> 30	150

нов, нежелательными — андрогенное действие. Андрогенный эффект нежелателен, так как клинически может проявляться появлением акне, себореи, изменением липидного спектра плазмы крови, изменением толерантности к углеводам и увеличением массы тела вследствие анаболического действия. В тоже время, антиандрогенное действие ведёт к уменьшению андрогензависимых симптомов. Поэтому, вместо известного дерева гестагенов [7] считаем более информативной двумерную диаграмму, на которой отражена способность препаратов стимулировать или блокировать как андрогеновые, так и кортикоидные рецепторы (рис. 2).

Данные рис. 2 имеют частичную расшифровку в табл. 4, в которой приведены эффекты стероидов, приписываемые разным типам рецепторов.

Место “идеального” гестагена в центре диаграммы. Самым популярным гестагеном в составе КОК остается левоноргестрел (табл. 2), один из самых активных и безопасных лигандов рецепторов прогестерона.

Механизм действия КОК включает действие гестагенов на различных уровнях системы гипоталамус — гипофиз — яичники — матка:

1. Гипоталамус — подавление секреции трофными клетками гипоталамуса гонадотропин релизинг-гормона (ГрГ);

2. Гипофиз — торможение предовуляторного выброса гонадотропинов из-за: а) снижения уровня ГрГ в крови и б) уменьшения плотности рецепторов ГрГ;

3. Яичники — торможение овуляции;

4. Эндометрий — преждевременная секреторная трансформация, уменьшение числа и диаметра желез в эндометрии, толщины эндометрия, атрофические изменения (чаще 19-нор стероиды), антиимплантационный эффект;

6. Фаллопиевы трубы — снижение перистальтики маточных труб и активности ресничного эпителия, затруднение прохождения яйцеклетки в полость матки;

7. Шейка матки — изменение состава цервикальной слизи.

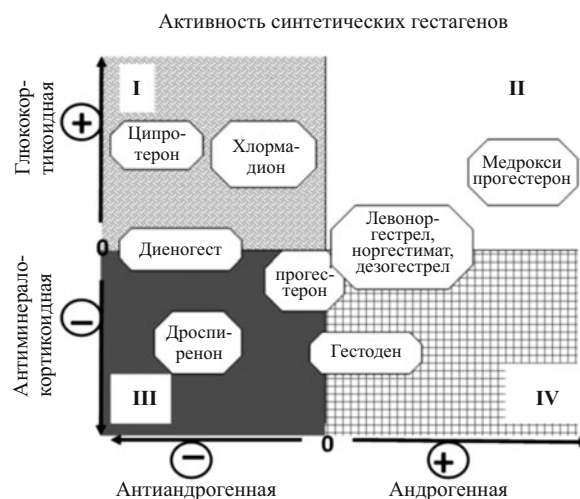


Рис. 2. Дополнительная гормональная активность гестагенов.

Локализация гестагена в зоне свидетельствует о наличии следующих активностей: I — глюкокортикоидная + антиандрогенная; II — глюкокортикоидная + андрогенная; III — антиминералокортикоидная + антиандрогенная; IV — андрогенная + антиминералокортикоидная.

Каждый из перечисленных механизмов способен обеспечить контрацептивный эффект, поэтому в комплексе они гарантируют высокую надежность метода. В результате КОК при правильном применении обладают практически абсолютной контрацептивной эффективностью, которая сравнима со стерилизацией, выгодно отличаясь от нее обратимостью, т.е. способностью к восстановлению. В среднем у 75 % женщин овуляция возобновляется в первом цикле после отмены КОК, у 97 % — в третьем цикле. Эстрогенный компонент в составе КОК потенцирует антигонадотропное действие гестагенов и обеспечивает контроль цикла.

Внеконтрацептивные эффекты КОК можно разделить на лечебные, профилактические и психо-социальные [4]. Лечебные эффекты КОК: регуляция менструального цикла [17]; устранение или уменьшение симптомов дисменореи [23, 26]; уменьшение менструальной кровопотери; устранение овуляторных болей,

Таблица 2. Комбинированные пероральные контрацептивы

Эстроген	Гестаген	КОК
1 ЭЭ	Гестоден	<b>Фемоден</b> , милване*, <b>мирель*</b> , <b>логест</b> , <b>линдинет 20/30</b>
2 ЭЭ	Дезогестрел	<b>Марвелон</b> , регулон, <b>три-мерси</b> , <b>мерсилон</b> , <b>новинет</b>
3 ЭЭ	Диеногест	<b>Жанин</b> , женеттен
4 ЭЭ	Дроспиренон	<b>Ярина</b> , <b>джес</b> , мициана
5 ЭЭ	Норгестимат	<b>Силест</b>
6 ЭЭ	Левоноргестрел	<b>Микрогинон</b> , <b>минизистон 20</b> , <b>оралкон</b> , <b>ригевидон</b> , <b>тригестрел</b> , <b>тризистон</b> , <b>триквилар</b> , <b>три-регод</b> , <b>фосизин</b>
7 ЭЭ	Хлормадион	<b>Белара</b>
8 ЭЭ	Ципротерон	<b>Диане-35</b> , <b>беллуне 35</b> , <b>эрика-35</b> , <b>хлое</b>
9 Эстрадиола валерат	Диеногест	<b>Клайра</b>
10 Эстрадиола гемигидрат	Номегэстрола ацетат	<b>Зоэли</b>

Примечание: ЭЭ — этинилэстрадиол, \* — нет в реестре РФ 2013 г., низкодозированные (ЭЭ — 30–35 мкг), микродозированные (ЭЭ — 20–15 мкг), оригинальные, многофазные.



уменьшение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза [10, 16]; устранение предменструального синдрома [16] и гиперандрогенных состояний (себорея, акне, гирсутизм, алопеция) [25]. Профилактические эффекты КОК: снижение риска развития рака эндометрия (на 60 %), яичников (на 40 %) и колоректального рака [16, 20, 24, 29]; возникновение доброкачественных новообразований молочной железы [9]; железодефицитной анемии; внематочной беременности [9]; развития миомы матки [11]; устраняют боль и уменьшают размеры поражения при эндометриозе [6]; снижают частоту обострений ревматоидного артрита [12]; мигрени [28]; облегчает симптомы бронхиальной астмы [21, 22]; сохранение минеральной плотности костной ткани у женщин [24]; улучшение или восстановление голоса у певиц [18]. Сроки проявления первых симптомов рассеянного склероза и возраст начала развития симптомов увеличивается пропорционально продолжительности приема КОК [13]. Психосоциальные эффекты КОК: устранение “страха нежелательной беременности”, возможность “отсрочки” очередной менструации [24], повышение качества жизни.

Механизм практически всех внеконтрацептивных эффектов КОК — замена эндогенного стихийного ритма с широкой амплитудой колебаний концентраций эндогенных половых гормонов на “навязанный ритм” с контролируемым низким уровнем гормонов. Достижение большинства указанных профилактических целей возможно с использованием агонистов ГрГ. Однако КОК имеют ряд преимуществ перед этими препаратами: удобный способ применения, меньшая стоимость и количество побочных эффектов, возможность использования в течение длительного времени.

На сегодняшний день, к сожалению, не существует КОК, не обладающего побочным действием, поэтому для оптимизации лечения выбор контрацептивного препарата должен осуществлять врач с учетом индивидуальных особенностей пациентки. В 1996 г. впервые были опубликованы медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции с целью повышения их безопасности. Современный вариант критериев доступен в сети [14]. Приведенные критерии получены в соответствии с принципами доказательной медицины, они дают возможность гибко и четко выбирать эффективный и наиболее безопасный метод защиты от нежелательной беременности для каждой женщины в зависимости от состояния ее здоровья.

## ВЫБОР КОК

Индивидуальный выбор препаратов осуществляется на основании: эффективности, безопасности, необходимости дополнительной активности препаратов (лечебно-профилактического эффекта), приоритетах женщины в отношении контроля цикла (табл. 3). Самую высокую надежность контрацепции обеспечива-

ют гормональная, внутриматочная контрацепция и стерилизация. Из обратимых методов от внематочной беременности наиболее эффективно защищают средства, которые уверенно подавляют овуляцию — КОК, тогда как чисто гестагенные препараты в меньшей степени защищают от внематочной беременности.

Для оценки безопасности необходимо выяснить наличие абсолютных противопоказаний для использования определенного метода, а также состояний, требующих дополнительных исследований перед назначением или в процессе применения контрацептивного средства [4, 5, 14]. При отсутствии каких-либо специфических проблем, современные гормональные контрацептивные методы, не требуют дополнительного обследования пациентки перед началом их использования. Это связано с тем, что современные низкодозированные КОК не вызывают серьезных осложнений и могут применяться здоровыми женщинами вплоть до наступления менопаузы [14].

Довольно часто побочные эффекты при приеме КОК имеют психическую природу, связанную с получением неадекватной информации о сущности и особенностях метода. Поэтому особое значение имеет информирование пациентки в процессе выбора метода контрацепции не только о его преимуществах, но и о побочных эффектах, причем необходимым является объяснение их природы и рекомендуемое при развитии данных эффектов поведение. Ряд авторов показали, что женщины, информированные о возможных побочных эффектах, в 3 раза реже отказывались от применения метода, чем те, кто не был поставлен о них в известность [30].

Очевидно, что во многих случаях появления побочных эффектов альтернативой отмене КОК и замене его другим методом контрацепции является назначение комбинированных препаратов, содержащих другие концентрации и типы гестагенов (табл. 4). Обычно назначение этих препаратов как альтернатива ранее рекомендованным КОК позволяет купировать симптоматику, беспокоящую пациентку.

Несмотря на достаточно строгий эндокринно-нейрональный контроль значения концентрации половых гормонов у женщин находятся в широком диапазоне референсных значений. На уровни гормонов влияет не только гормон-продуцирующая активность желез, но и функция систем элиминации (метаболизма и экскреции). В последние десятилетия особое значение приобретают ксеноэстрогены и токсические продукты окружающей среды, к которым можно отнести и компоненты табачного дыма, которые пагубно сказываются на репродуктивном здоровье женщины. В среднем на 5–10 лет раньше наступает менопауза у курящих женщин по сравнению с общепопуляционными сроками.

Таким образом, гормональный профиль конкретной женщины определяется наследственными факторами и эпигенетическими факторами. Концентрационное доминирование одного или двух типов половых гор-

монов в крови женщины определяет ее гормональный фенотип. Чаще женщина имеет смешанный фенотип с уклоном в дефицит одного из гормонов, что отражается на ее фенотипе (табл. 4). Подбор препарата КОК должен обеспечить компенсацию активности “дефицитного” гормона пациентки. Многим опытным гинекологам-эндокринологам достаточно одного взгляда на женщину для первичного выбора группы КОК. Следующим шагом является выяснение наличия факторов риска [14, 15] и необходимости применения лечебно-профилактического эффекта препаратов (табл. 4).

Наряду с медицинскими, определенное значение имеют критерии, влияющие на личное отношение пациентки к методу контрацепции, такие, как конфиденциальность, цена, отношение полового партнера, удобство использования. Их также необходимо учитывать при индивидуальном подборе метода контрацепции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированные пероральные контрацептивы, являются наиболее востребованными средствами предохранения от беременности. Это связано с их высокой

эффективностью, безопасностью, возможностью использования в различных возрастных группах, широким спектром благоприятных непротивопоказательных эффектов, обратимостью действия и доступностью.

Современные исследования в области технологий гормональной контрацепции направлены на улучшение приемлемости, эффективности и безопасности препаратов. Выбор современных КОК постоянно расширяется не только за счет появления новых гестагенов, схем и доз, но и появления новых лекарственных форм. Так, для повышения удобства применения предложен КОК в виде жевательных таблеток со вкусом мяты (femcon Fe = 35 мкг ЭЭ + 0,4 мг норэтиндрона).

Существующий спектр КОК позволяет индивидуально подобрать любой женщине детородного возраста препарат, который не только выполняет свою основную функцию — контрацептивную — но и обеспечивает при необходимости коррекцию гормонального статуса, что повышает качество жизни пациенток. Успех применения гормональных контрацептивов, зависит от тщательного учета противопоказаний к применению, знания основ клинической фармакологии, прогнозирования и индивидуального подхода в зависимости от возраста, состояния здоровья и желаний

Таблица 3. КОК выбора у отдельных групп женщин [5, 14]

Группы потребителей	Препараты выбора	Примеры	
Самое широкое применение соматически здоровые женщины	Монофазные 30 или 35 мкг ЭЭ	Жанин, женеттен, микрогинон, минизистон, оралкон, ригевидон, фосизн	
	+ Низко-андрогенный гестаген	Фемоден, силест, марвелон, регулон	
Женщины с дефицитом эстрогенов, если при использовании монофазных КОК нет кровотечения отмены, прорывное кровотечение, плохой контроль цикла, сухость влагалища, снижение либидо	30/35 мкг ЭЭ трехфазные препараты	Триквилар, трирегол, тризистон, тримерси, тригестрел	
Клиническая ситуация	Гиперандрогения (акне, себорея, гирсутизм)	Гестаген — анти-андроген	Диане-35, беллуне 35, эрика-35, хлое
	Нарушение менструального цикла (дисфункциональные маточные кровотечения, олигоменорея)	Активный гестаген	Марвелон, регулон, микрогинон, ригевидон, фемоден, жанин
	Рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия — (лечение не менее 6 мес)		
	Эндометриоз (в длительном режиме, возможно восстановление репродуктивной функции)	Монофазные с диеногестом, левоноргестрелом, дезогестрелом, гестоденом	Жанин, женеттен, микрогинон, фемоден минизистон, оралкон, ригевидон, фосизн, марвелон, регулон
	Миома	Низкодозовые + андрогенные гестагены	Логест, линдинет 20
	Особые группы: • юные (после закрытия эпифизов), • после аборта, • поздний репродуктивный возраст, • курение, до 35 лет, • сахарный диабет, • метаболический синдром	20 мкг ЭЭ, + гестоден, дезогестрел	Логест, линдинет 20, мерсилон, новинет
	При уменьшении биодоступности КОК (противоэпилептические)	50 мкг ЭЭ	Нон-овлон*, овидон* (нет в реестре*)

Таблица 4. Признаки гормональной активности, причины развития и способы коррекции минорных побочных эффектов КОК (второго ряда) [2, 8, 24]

Гормон	Δ	Проявление	КОК второго ряда
Эстрогены	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• мигрень, головокружение</li> <li>• раздражительность</li> <li>• тошнота, рвота</li> <li>• нагрубание молочных желез, масталгия, мастодиния</li> <li>• ограничение действия ГК</li> <li>• отеки</li> <li>• повышение АД</li> <li>• прибавка веса быстрая незначительная</li> <li>• боли в икроножных мышцах</li> </ul>	Переход с 30 на 20 мкг ЭЭ, или переход с трёхфазных на монофазные КОК, или гестаген с меньшей андрогенной активностью (дроспиренон)
	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• приливы</li> <li>• головная боль</li> <li>• депрессия</li> <li>• раздражительность</li> <li>• уменьшение размера молочных желёз</li> <li>• снижение либидо</li> <li>• сухость влагалища</li> <li>• межменструальные кровотечения в начале и середине цикла</li> <li>• скудные менструации, аменорея</li> </ul>	Переход на трёхфазный КОК, или переход с 20 на 30 – 35 мкг ЭЭ или снижение дозы гестагенов или переход с мини-пили на КОК + овестин крем
Гестагены	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• депрессия, утомляемость</li> <li>• приливы (высокие дозы)</li> <li>• головная боль</li> <li>• угревая сыпь</li> <li>• снижение либидо</li> <li>• ухудшение состояния варикозных вен</li> <li>• увеличение массы тела</li> <li>• продолжительные / обильные кровянистые выделения</li> </ul>	Переход на микродозовые КОК с низкой дозой гестагенов, или переход на трёхфазный КОК и пиродоксин (В <sub>6</sub> ) по 50 мг в течение 2 мес
	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обильные менструации</li> <li>• межменструальные кровотечения во второй половине цикла</li> <li>• задержка менструации</li> </ul>	Переход на монофазный КОК с левоноргестрелом или дезогестрелом Переход на 20 мкг/сут ЭЭ КОК с высокоактивным гестагеном Переход на КОК с большей дозой прогестерона
Андрогены	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прибавка массы тела умеренная, существенная</li> <li>• акне</li> <li>• себорея</li> <li>• гипертрихоз</li> <li>• повышение либидо</li> <li>• ограничение действия ГК</li> </ul>	КОК с низкой андрогенностью гестагена (3 поколение) или антиандрогеном, или КОК с 30 – 35 мкг ЭЭ
	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• алопеция снижение либидо</li> </ul>	КОК с гестагенами с андрогенным потенциалом
Глюкокортикоиды	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• толерантность к глюкозе</li> <li>• резистентность к инсулину</li> <li>• запасание жира</li> <li>• метаболический синдром</li> <li>• торможение иммунной системы</li> </ul>	Переход на КОК с низким глюкокортикоидным потенциалом (дроспиренон)
Минералокортикоиды	↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отеки</li> <li>• прибавка массы тела</li> <li>• напряжение в молочных железах</li> <li>• повышение давления</li> <li>• головные боли</li> <li>• повышение аппетита</li> </ul>	Переход с трёхфазного на монофазный КОК, или переход на ЭЭ + дроспиренон или переход с 30 на 20 мкг ЭЭ

пациентки. Поэтому пристального внимания заслуживает дальнейшая разработка адекватных критериев выбора КОК для каждой женщины в соответствии с ее индивидуальными особенностями. Для этого необходимы дальнейшие углубленные исследования всех этапов реализации биологической активности стероидов в клетках разных типов в норме и патологии. Но и сегодня, существующие алгоритмы индивидуального подбора комбинированных гормональных таблеток обеспечивают безопасность и хорошую переносимость этого высокоэффективного метода контрацепции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Е. Балан, *Гинекология (экстра выпуск)*, 9 – 10 (2006).
2. Е. Н. Карева, Л. В. Ганковская, Н. Л. Шимановский, *Рос. иммунол. журн.*, **6**(1), 3 – 13 (2012).
3. Е. Н. Карева, О. М. Олейникова, Н. Л. Шимановский, В. И. Скворцова, *Вестн. РАМН*, № 2, 48 – 59 (2012).
4. В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова, Н. М. Назарова и др., *Контрацептивные и лечебные аспекты современных методов контрацепции (клинические лекции)*, МЕДпресс-информ, Москва (2006).
5. И. С. Савельева, *Рос. вестн. акуш.-гин.*, № 2, 64 – 73 (2005).
6. D. Adamson, *Int. J. Fertil. Womens Med.*, **46**(3), 151 – 168 (2001).
7. G. Benagiano, S. Carrara, V. Filippi, *Patient Prefer. Adherence*, № 3, 131 – 143 (2009).
8. A. B. Berenson, S. D. Odom, C. R. Breitkopf, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **199**(4), 351.e1 – 351 (2008).
9. L. A. Brinton, M. P. Vessey, R. Flavel, D. Yeates, *Am. J. Epidemiol.*, **113**(3), 203 – 214 (1981).
10. R. T. Burkman, *Clin. Obstet. Gynecol.*, **44**(1), 62 – 72 (2001).
11. F. Chiaffarino, F. Parazzini, C. La Vecchia, et al., *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **106**(8), 857 – 860 (1999).
12. K. W. Drossaers-Bakker, A. H. Zwinderman, D. van Zeben, et al., *Ann. Rheum. Dis.*, **61**(5), 405 – 408 (2002).
13. S. T. Holmqvist, M. Hammar, A. M. Lindblom, *J. Brynhirdsen, Fertil. Steril.*, **94**(7), 2835 – 2837 (2010).
14. <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/unintendedpregnancy/USMEC.htm>, 2012.
15. <http://www.faqs.org/patents/app/20090062245#ixzz2bTpnFk00>.
16. J. C. Huber, E. K. Bentz, J. Ott, C. B. Tempfer, *Expert Opin. Pharmacother.*, **9**(13), 2317 – 2325 (2008).
17. S. Kelly, E. Davies, S. Fearn, et al., *Clin. Drug Investig.*, **30**(5), 325 – 336 (2010).
18. F. M. La, W. L. Ledger, J. W. Davidson, et al., *J. Voice*, **21**(6), 754 – 761 (2007).
19. P. V. Liao, J. Dollin, *Can. Fam. Physician.*, **58**(12), e757 – e760 (2012).
20. H. J. Maia, J. Casoy, *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, **13**(1), 17 – 24 (2008).
21. P. J. Mandhane, S. E. Hanna, M. D. Inman, et al., *Chest.*, **136**(5), 1301 – 1307 (2009).
22. R. Reid, N. Leyland, W. Wolfman, et al. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **112**(3), 252 – 256 (2011).
23. A. E. Schindler, *Gynecol. Endocrinol.*, **23**(1), 42 – 44 (2007).
24. A. E. Schindler, *Int. J. Endocrinol. Metab.*, **11**(1), 41 – 47 (2013).
25. A. E. Schindler, *Minerva Ginecol.*, **56**(5), 419 – 435 (2004).
26. J. Shakespeare, E. Neve, K. Hodder, *B. M. J.*, **320**(7230), 291 – 294 (2000). (BMJ. 2000 January 29; 320(7230): 291. PMID: PMC272777).
27. R. Sitruk-Ware, *Hum. Reprod. Update*, **12**(2), 169 – 178 (2006).
28. P. Sulak, S. Willis, T. Kuehl, et al., *Headache*, **47**(1), 27 – 37 (2007).
29. V. A. Van Hylckama, F. M. Helmerhorst, J. P. Vandenbroucke, et al., *B. M. J.*, 339, b2921 (2009). <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2921>.
30. I. Wiegatz, C. J. Thaler, *Dtsch. Arztebl. Int.*, **108**(28 – 29), 495 – 506 (2011).

Поступила 20.09.13

## MODERN COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE PILLS

E. N. Kareva

Russian State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia  
Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119992 Russia

Hormonal contraceptives possess unique additional (non-contraceptive) properties that offer potential health benefits and help maintaining good quality of life. This review presents the existing notions about molecular mechanisms of the direct and side effects of combined oral contraceptive pills (COCPs), and gives a generalized classification of synthetic progestins. A new illustrative scheme, showing the androgen and corticoid properties of synthetic progestins, is presented. Main principles of the individual selection of hormonal COCPs are discussed.

**Keywords:** contraception; combined oral contraceptive pill (COCP); synthetic progestins; individual selection of contraceptive pills