

DOI: [https:// 10.34883/Pl.2022.25.1.001](https://10.34883/Pl.2022.25.1.001)
УДК: 615.256.5.036.053.81



Иванишкина-Кудина О.Л.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Терапевтические перспективы применения препаратов Новинет и Регулон у женщин раннего репродуктивного возраста*

Подана: 19.01.2022

Принята: 26.01.2022

Контакты: oxana.kudina@icloud.com

Резюме

В обзоре представлены сведения о применении дезогестрела у женщин раннего репродуктивного возраста с различными вариантами нарушений менструального цикла. Согласно данным, дезогестрел можно рекомендовать как в режиме монотерапии, так и при комплексной терапии нарушений менструального цикла у женщин молодого возраста с различной соматической патологией. Данный подход позволяет снизить экономические затраты и максимально сузить зоны риска при гормональной терапии у пациенток с экстрагенитальной патологией.

Ключевые слова: дезогестрел, контрацепция, ранний репродуктивный возраст, нарушения менструального цикла

Ivanishkina-Kudina O.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Therapeutic Prospects of Novinette and Regulon in Women of Early Reproductive Age*

Submitted: 19.01.2022

Accepted: 26.01.2022

Contacts: oxana.kudina@icloud.com

Abstract

In this review, the information on the use of desogestrel in women of early reproductive age with various types of menstrual irregularities is provided. According to the data, desogestrel can be recommended both in monotherapy and in complex therapy of

* На правах рекламы.

menstrual disorders in young women with various somatic pathologies. This approach allows to reduce economic costs and to narrow risk zones during hormone therapy in patients with extragenital pathology.

Keywords: desogestrel, contraception, early reproductive age, menstrual disorders

Современная жизнь, особенности сексуального и репродуктивного поведения женщин, укоренение в нашу жизнь таких понятий, как планирование семьи, безопасное материнство, огромная работа общества и здравоохранения по профилактике абортуют диктуют необходимость более ответственного подхода молодежи и семейных пар к беременности, включая рациональный подход к физиологическому, медицинскому и экономическому выбору средств контрацепции. Спектр предлагаемых методов контрацепции огромен, но выбор в каждом индивидуальном случае должен строиться на грамотном сочетании не только показаний контрацептивного эффекта, но и лечебных особенностей препаратов для тех женщин, которые в них нуждаются.

В течение нескольких десятилетий для планирования семьи эффективно используют комбинированные пероральные контрацептивы. Сегодня очень взвешенно стараются подходить к учету клинико-фармакологических особенностей медикаментов и, что самое важное, клинико-фармакологических ограничений при назначении гормоносодержащих препаратов. Это и ограничения по возрасту начала приема, наличие сопутствующей соматической патологии у женщин, особенно с генетической предрасположенностью к тромботическим и кардиоваскулярным рискам, метаболические нарушения, одновременный прием других медикаментозных препаратов, длительность приема, наличие осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, особенности сексуального поведения, профилактика ИППП, наличие терапевтических возможностей у препарата и перспективы репродуктивного плана.

И, говоря о выборе в пользу комбинированных оральных препаратов, очень важно понимать ведущую роль при выборе гестагенного компонента.

К сожалению, ряд прогестагенов I и II поколения обладают невысоким селективным действием на рецепторы прогестерона, кроме того, они вызывают ряд побочных эффектов – повышение артериального давления, увеличение резистентности к инсулину, дислипидемия и т. п., что значительно ограничивает их применение, особенно длительное и применение в условиях ограниченного лабораторного и медицинского контроля, что стало особенно актуальным отличием в последнее время ковид-пандемии, когда возникла необходимость назначения многих препаратов, в том числе и контрацептивов, в условиях безопасного условно контролируемого режима.

Прогестерон – доминирующий компонент:

- подавляет выброс лютеинизирующего гормона и овуляцию;
- утолщает слизистую шейки матки;
- особенность комбинированного орального контрацептива (КОК) – особенность прогестерона;
- относительный риск инфаркта миокарда или инсульта: 0,9–1,7 – при приеме таблеток эстрогена 20 мкг, 1,3–2,3 – при приеме таблеток эстрогена 30 мкг;

- повышенный риск инфаркта миокарда в первую очередь у курильщиков и лиц с существующими заболеваниями артериальных сосудов;
- минимально повышенный риск инсульта у здоровых некурящих пользователей ОК;
- риск повышен в определенных группах населения (классическая мигрень).

Гестаген III поколения дезогестрел – активное вещество, которое входит в состав современных монофазных комбинированных пероральных контрацептивов, выпускаемых венгерской фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер» А.О., – препаратов Новинет и Регулон. Характеризуется одной из самых высоких биодоступностей среди синтетических прогестеронов, составляющей 80% при пероральном применении, и практически лишен указанных недостатков.

Печеночный метаболизм дезогестрела происходит с образованием высокоактивного производного – 3-кетодезогестрела. Последний, попадая в системный кровоток, взаимодействует с белками крови; 1/3 общего 3-кетодезогестрела прочно связывается с глобулинами, 2/3 – менее прочно с альбуминами, 2–3% препарата циркулирует в свободной форме. Фармакологической активностью обладает свободный 3-кетодезогестрел, который связывается с рецепторами прогестерона, тестостерона, эстрогена, минералокортикоидов. 3-кетодезогестрел имеет различную степень сродства к указанным рецепторам, поэтому удельный стимулирующий эффект препарата по отношению к каждому из перечисленных рецепторов значительно отличается. Наибольшее сродство дезогестрел проявляет к рецепторам прогестерона, что обуславливает его выраженное гестагенное действие. В меньшей степени дезогестрел проявляет антиэстрогенный эффект и практически не оказывает андрогенного и эстрогенного действия.

Дезогестрел не препятствует биологическим эффектам эстрогенов даже в дозе 20 мкг, так как обладает следующими эффектами:

- максимальное связывание с прогестероновыми рецепторами и минимальное – с андрогеновыми;
- высокий аффинитет к прогестероновым рецепторам позволяет оставлять свободными рецепторы к эстрогену.

По данным экспериментальных исследований, уровень связывания некоторых представителей прогестагенов I и II поколения с рецепторами прогестерона соответственно на 80% и 40% ниже, чем 3-кетодезогестрела. При этом уровень связывания 3-кетодезогестрела с рецепторами андрогенов ниже, чем у ряда других прогестагенов. Отношение процента связывания с рецепторами прогестагенов к проценту связывания с рецепторами андрогенов называется индексом селективности. На сегодняшний день 3-кетодезогестрел имеет самый высокий индекс селективности среди известных прогестагенов (Horpen H., Hammann P., 1987; Pollow K., 1989; Philips A., 1990).

Дезогестрел за несколько десятилетий широкого применения уверенно показал свою терапевтическую «палитру» и эффективность в составе комбинированных контрацептивных препаратов. К таким препаратам относятся Новинет (20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела) и Регулон (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела). Эффективность этих лекарственных средств обусловлена их способностью угнетать функцию яичников, в частности подавлять развитие фолликулов.

Содержащий 20 мкг этинилэстрадиола + дезогестрел препарат Новинет – самый низкодозированный оральный контрацептив с максимально позитивным влиянием на симптомы андрогенизации, особенно у молодых женщин.

Дезогестрел обеспечивает препарату Новинет антиандрогенный эффект при акне, себорее и умеренном гирсутизме. Также указанная комбинация имеет преимущество в применении у молодых женщин и женщин с нарушением углеводного и жирового обмена.

Новинет способствует увеличению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и уменьшению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что объясняется высоким индексом селективности дезогестрела; КОК, содержащий 150 мкг дезогестрела, оказывает минимальный эффект как на толерантность тканей к УВ, так и на резистентность к инсулину.

Иммуногистохимические исследования действия Новинета, содержащего гестаген III поколения дезогестрел, выявили способность конкурентного ингибирования рецепторов прогестерона, посредством которого Новинет оказывает стабилизирующее действие на миоматозные узлы, что делает его препаратом первого выбора для молодых женщин, которые имеют миоматозные изменения матки, но при этом не определились со своими репродуктивными перспективами в ближайшее время, нуждаются в высокоэффективной контрацепции и не готовы или не имеют облигатных показаний к хирургическому лечению, но в то же время остаются в группе высокого риска по пролиферативным процессам, маточному кровотечению и развитию анемии.

Известно, что многие пероральные контрацептивы могут способствовать увеличению массы тела. Вместе с тем практически все исследователи отмечают, что при использовании дезогестрелсодержащих комбинированных пероральных контрацептивов изменения массы тела минимальны.

Применение контрацептивных средств I и II поколения часто ассоциируется с артериальной гипертензией. Результаты исследований, посвященных изучению влияния дезогестрелсодержащих контрацептивов на артериальное давление, свидетельствуют об отсутствии существенного их воздействия на показатели периферической гемодинамики.

Как известно, в медицинском сообществе существуют определенные фобии относительно применения, особенно длительного, комбинированных оральных препаратов контрацептивного ряда. В первую очередь они затрагивают сферу метаболических и кардиоваскулярных рисков: например, снижение усвояемости глюкозы клетками обуславливает усиление секреции инсулина и соответственно повышение уровня последнего в крови. Данное дисметаболическое нарушение является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. К сожалению, некоторые пероральные контрацептивы оказывают неблагоприятное влияние на секрецию инсулина, в основном за счет прогестагенового компонента (Shoupe, 1993). Прогестагены снижают толерантность тканей к углеводам и увеличивают резистентность к инсулину. При этом воздействие данных лекарственных средств на углеводный обмен является дозозависимым.

Однако, согласно результатам исследований, в которых сравнивали влияние на углеводный обмен различных комбинаций действующих веществ в составе

пероральных контрацептивов, комбинированные препараты, содержащие дезогестрел в дозе 150 мг, оказывают минимальный эффект как на толерантность тканей к углеводам, так и на их резистентность к инсулину. Так, опыт использования микродозированного дезогестрелсодержащего препарата Новинет у женщин с неосложненным течением сахарного диабета I типа свидетельствует о том, что препарат не усугубляет расстройство углеводного, липидного и других видов обмена веществ, не провоцирует развитие диабетической ангиопатии. Повышение дозы инсулина на 8 ЕД требовалось только в 1% случаев. Кроме того, у женщин с сахарным диабетом I типа Новинет оказывал терапевтический эффект, включая уменьшение выраженности предменструального синдрома, дисменореи и мастопатии.

Вполне обоснованна возможность применения Новинета женщинами с компенсированным сахарным диабетом в возрасте до 35 лет, у которых длительность заболевания составляет от 1 года до 7 лет, при отсутствии явных признаков поражения сердечно-сосудистой системы.

Препарат Регулон содержит этинилэстрадиол (0,03 мг) и дезогестрел (0,15 мг).

Отличительные особенности Регулона – низкодозного контрацептива с дезогестрелом:

- имеет преимущество в применении сразу после медицинского или медикаментозного аборта, кюретажа полости матки; при неразвивающейся маточной беременности; после оперативного лечения по поводу внематочной беременности;
- обеспечивает оптимальный контроль цикла;
- оказывает максимальное антигонадотропное и антипролиферативное действие.

Помимо этого, монофазные КОК, содержащие дезогестрел, являются одними из самых сильных препаратов, подавляющих функцию яичников, и являются препаратом выбора для постабортной реабилитации.

Применение комбинации этинилэстрадиола и дезогестрела обеспечивает повышение уровня связывающего тестостерон белка и уменьшение свободной фракции данного гормона в крови, что позволяет использовать Регулон у женщин с андрогензависимыми изменениями кожи. Тестостерон является андрогенным гормоном, увеличение количества которого в крови приводит к появлению признаков андрогенизации (акне, жирной себореи, гипертрихоза и др.). Наибольшую опасность гиперандрогения представляет как фактор повышенного риска развития различных заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания.

Отличительной особенностью дезогестрела является и абсолютное отсутствие метаболических воздействий на психосексуальную и когнитивную сферу молодых женщин и подростков. Дезогестрел совершенно не обладает даже минимальным депрессивным действием, которое отмечается при приеме, особенно длительном, некоторых других гестагенов, не снижает либидо и не оказывает подавляющего супрессивного действия на микробиоценоз половых путей и влагалища.

Для молодых женщин с дисменореей, обильными менструациями, склонностью к анемии и рисками развития эндометриоза (наличие генетических предикторов, механизма возможности ретроградного заброса менструальной крови вследствие

аномалий и пороков развития репродуктивных органов и др.) Новинет и Регулон являются препаратами первого выбора.

Многие авторы указывают на значительное уменьшение выраженности признаков гиперандрогенизации в результате применения комбинированных пероральных контрацептивов, в состав которых входят этинилэстрадиол и дезогестрел. У 46–65% пациенток с различным типом высыпаний на коже отмечено значительное клиническое улучшение, а у 18–48% достигнута полная ремиссия. Регулон и Новинет оказывают практически эквивалентный терапевтический эффект в отношении гирсутизма и акне.

Отличительной и значимой особенностью и характеристикой препаратов Регулон и Новинет для практического врача является окно терапевтической вариации применения, возможность плавного перехода при необходимости с одного препарата на другой (более либо менее дозированный) для усиления терапевтического эффекта и индивидуализации лечения. Помимо этого, дезогестрелсодержащие КОК открывают новые возможности для длительной терапии андрогензависимых состояний у молодых женщин с коморбидной патологией и нуждающихся в контрацепции.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что препараты Новинет и Регулон являются высокоэффективными и безопасными комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими действующие активные вещества в низких дозах, не оказывающими существенного влияния на различные звенья обмена веществ, в связи с чем данные препараты могут быть рекомендованы для предохранения от нежелательной беременности как практически здоровым женщинам, так и женщинам с расстройствами метаболизма (сахарный диабет I типа) и некоторыми гормональными нарушениями (синдром гиперандрогении). Возможно использование данных препаратов для длительной и непрерывной контрацепции, в том числе и в ограниченном режиме дистанционного условно контролируемого приема, как это происходило в 2020–2021 гг. в период ковид-пандемии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bogdanova E.A. Gynecology of Children and Adolescents. M., 2000; 332 p. (in Russian)
2. Vihlyayeva E.M. Hyperprolactinemia and the Reproductive System Disorder. Handbook of Endocrine Gynecology. M., 1997; 343–360. (in Russian)
3. Gaivoronskaya S.I., Samoilova M.V., Mal'cev G.V., Blagoveshchenskii E.V., Vygovskaya L.A. The Use of Cardonate in the Complex Therapy of Reproductive Disorders in Girls. 2011. (in Russian)
4. Gurkin Yu.A. Gynecology of Adolescents: A Guide for Physicians. SPb, 2000. (in Russian)
5. Uvarova E.V. Problems of Adolescents and Youth in the Aspect of Demographic and Social Security in Russia. *Reproductive Health of Children and Adolescents*. 2010; 6:16–32. (in Russian)
6. Uvarova E.V. Gynecology of Children and Adolescents. M.: Litera. 2008; 8–44. (in Russian)
7. Federal Law No. 323 *On the Fundamentals of Health Protection in the Russian Federation* of November 21, 2011 as amended on July 3, 2016. (in Russian)
8. *Antenatal Care. Routine Care for the Healthy Pregnant Women*. NICE. Clinical Guideline. March 2008. 2d ed.
9. Barnhart K.T., Schreiber C.A. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil. Steril.* 2009; 91:659–663.
10. Brown J. *Nutrition through the life cycle*. 3rd ed. Thomson Wadsworth. 2008; 109–1102.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Surveill Summ*. 2009; 58(SS-6):1–58.
12. Clark L.R. Will the pill make me sterile? Addressing reproductive health concerns and strategies to improve adherence to hormonal contraceptive regimens in adolescent girls. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2001; 14:153–162.
13. De-Regil L.M., Pena-Rosas J.P., Fernandez-Gaxiola A.C. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010; 10.
14. Allais G., Gabellari I.C., Airola G., Borgogno P., Schiapparelli P., Benedetto C. Headache induced by the use of combined oral contraceptives. *Neurol Sci.* 2009; 30(1):15–17.

15. Aegidius K., Zwart J.A., Hagen K., Schei B., Stovner L.J. Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study. *Neurology*. 2006; 66(3):349–353.
16. The European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75:344–354.
17. Dinger J., Minh T.D., Buttman N. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet. Gynecol.* 2011;117:33–40.
18. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. *Combination contraceptives: effects on weight. (Cochrane Review)*. The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 2006. Issue 1.
19. Loder E.W., Buse D.C., Golub J.R. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):636–649.
20. Gavin L., MacKay A.P., Brown K. *Sexual and reproductive health of persons aged 10–24 years*. United States, 2002–2007.
21. Guilbert E., Boroditsky R., Black A., Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian Consensus Guideline on Continuous and Extended Hormonal Contraception, 2007. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007;29(2):1–32.
22. Teepker M., Peters M., Kundermann B., Vedder H., Schepelmann K., Lautenbacher S. The effects of oral contraceptives on detection and pain thresholds as well as headache intensity during menstrual cycle in migraine. *Headache*. 2011;51(1):92–104.
23. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395.
24. Klipping C., Duljkers I., Trummer D. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2008;78:16–25.