

УДК: 615.1:615.281:614.275

АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ

Матяшова Н.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Відкриття у 1929 році статевих гормонів естрогену і прогестерону було новим етапом у розвитку контрацепції. Вчені довели, що прогестерон перешкоджає розриву фолікула і виходу з нього яйцеклітини, а, значить, і настанню вагітності. На сьогоднішній день синтезовано більше 500 різновидів гормональних контрацептивів [2]. З 1960 р. за даними ВООЗ ними користуються більше 200 млн. жінок, а в Європі і США цей метод є одним з найпоширеніших [1].

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) отримали свою назву завдяки включенню в кожену таблетку, прийняту перорально, прогестагенного і естрогенного компоненту. Прогестагенний компонент привносить в препарат основний ефект, що полягає в блокаді виділення гонадотропних гормонів. Додавання естрогенів дозволяє прискорити відновлення ендометрію, зменшити величину та тривалість крововтрати, підсилити блокаду овуляції, усунути дефіцит ендогенного естрадіолу, послабити андрогенні властивості прогестагенів. Багатогранність клінічної дії КОК дозволяє вважати їх препаратами першого вибору для захисту від небажаної вагітності у сексуально активних підлітків [2]. Планування сім'ї та регулювання народжуваності шляхом використання сучасних контрацептивних засобів є важливим фактором, який сприяє збереженню здоров'я жінки.

Показники економічної оцінки ефективності контрацепції і фармакотерапії гінекологічних захворювань в даний час виступають в якості критеріїв, які дозволяють вибрати найбільш прийнятний спосіб контрацепції та лікування з урахуванням його ефективності та економічної доступності. При оцінці тих чи інших засобів контрацепції та лікування лікаря-гінеколога традиційно цікавлять, перш за все, ефективність, безпека, частота призначення, відсутність побічних дій і вартість. Ефективність та безпечність КОК постійно перебувають у фокусі уваги дослідників, а вартість практично не досліджується і не обговорюється. Це відбувається тому, що під вартістю контрацепції і лікування часто розуміється лише вартість ЛЗ в аптеці. Насправді, аналіз вартості та порівняння економічної доцільності контрацепції і лікування гінекологічних захворювань вимагають не тільки глибокого і повного дослідження витрат, але і результативності контрацепції і лікування.

Мета дослідження. Провести аналіз амбулаторного споживання комбінованих оральних контрацептивів протягом 2012-2016 років.

Методи дослідження. Фармакоепідеміологічний метод споживання лікарських препаратів – АТС/DDD–методологія з розрахунком показника $DDD_s/1000$ жителів/день в Україні.

Основні результати.

У ході дослідження розраховували вживання комбінованих оральних контрацептивів в Україні за період з 2012 по 2016 роки. Отримані дані наведені у таблиці 1.

Таблиця 1.

Споживання КОКів за розрахунком методології АТС/DDD протягом 2012-2016 років

№	МНН	DDD/1000 жителів /рік				
		2012	2013	2014	2015	2016
1	Левоноргестрел і етинілестрадіол G03A A07	0,206	0,195	0,158	0,137	0,118
2	Дезогестрел і етинілестрадіол G03A A09	0,521	0,535	0,449	0,450	0,578
3	Гестоден і етинілестрадіол G03A A10	0,582	0,571	0,482	0,342	0,375
4	Норгестимат і етинілестрадіол G03A A11	0,00298	0,00007	0,00001	0,00001	0,00000
5	Дроспиренон і етинілестрадіол G03A A12	1,061	1,183	1,185	0,956	1,099
6	Диеногест і етинілестрадіол G03A A16	0,349	0,332	0,315	0,220	0,260
7	Другі комбінації G03A A20	0,000	0,000	0,009	0,013	0,032
8	Левоноргестрел і етинілестрадіол G03A B03	0,152	0,121	0,084	0,060	0,043
9	Дезогестрел і етинілестрадіол G03A B05	0,000037	0,000028	0,000	0,000	0,000
10	Диеногест і естрадіол G03A B08	0,098	0,110	0,120	0,122	0,151
11	Дидрогестерон і естроген G03F A14	0,114	0,130	0,119	0,087	0,102
12	Диеногест і естроген G03F A15	0,012	0,036	0,048	0,038	0,031
13	Дроспиренон і естроген G03F A17	0,046	0,046	0,045	0,035	0,041
14	Медроксипрогестерон і естроген G03F B06	0,000075	0,000000	0,000017	0,000	0,000
15	Дидрогестерон і естроген G03F B08	0,214	0,240	0,219	0,163	0,185
16	Левоноргестрел і естроген G03F B09	0,071	0,060	0,059	0,037	0,037
17	Ципротерон і естроген G03H B01	0,303	0,260	0,230	0,132	0,127
	ВСЬОГО	3,731	3,820	3,522	2,830	3,180

Як видно з наведених даних з роками споживання контрацептивів поступово зменшується. Це можливо зв'язано з низькою платоспроможністю населення та високою вартістю даної групи препаратів.

За період з 2012 по 2016 роки найбільш споживчою групою МНН була група Дроспиренон та етинілестрадіол. Представниками даної групи є – Ярина

(Bayer), Ярина плюс (Bayer), Джаз (Bayer), Джаз плюс (Bayer), Мидиана (Gedeon Richter), Дарилія (Gedeon Richter).

Дроспіренон-прогестаген - похідне 17 α -спіронолактона, спектр ефектів якого - прогестагенний, антимінералокортикоїдний і антиандроенний, властивий натуральному прогестерону. Антимінералокортикоїдна активність дроспіренону у 8 разів вища, ніж у спіронолактона (диуретика з антимінералокортикоїдною активністю). Результатами цієї властивості препарату є зменшення маси тіла і зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску. Цей ефект викликає дроспіренова втрата натрію в організмі не призводить до клінічно значущого підвищення концентрації калію, що дозволяє застосовувати його навіть у жінок з порушенням функції нирок [1].

Як прогестерон дроспіренон виявляє високу спорідненість до прогестеронові і мінералокортикоїдною рецепторів і має низьку спорідненість до андрогенових рецепторів. Однак (на відміну від прогестерону) дроспіренон не зв'язується з глюкокортикоїдними і естрогеновими рецепторами [2]. По відношенню до андрогенових рецепторів обидва стероїди є повними антагоністами [1]. Прогестерон є слабким антагоністом глюкокортикоїдних рецепторів, в той час як дроспіренон, неактивний і не є антагоністом глюкокортикоїду [2].

До появи дроспіренону в якості гестагенного компонента КОК зазвичай використовували похідні 19-тестостерону або 17-гідроксіпрогестерона. Дроспіренон є аналогом спіронолактона, а також має антимінералокортикоїдні властивості, подібні до ендогенного прогестерону. Ідеальний синтетичний гестаген за своїми фармакологічними властивостями повинен бути якомога ближче до природного прогестерону, тому сучасні дослідження зосереджені на розробці більш вибірково діючих гестагенів з корисними (прогестероноподібними) властивостями, які рідше викликають або не викликають небажані андроенні і мінералокортикоїдні ефекти [4].

Дроспіренон більшою мірою, ніж будь-який інший синтетичний гестаген, схожий з ендогенним прогестероном і так само, як і прогестерон, здатний нейтралізувати спричинену естрогеном стимуляцію вироблення альдостерону [3]. Завдяки цій властивості дроспіренон може запобігти неприємні симптоми, які є наслідком затримки натрію і води, які часто служать основними причинами відмови жінок від прийому КОК: напруженість молочних залоз, збільшення маси тіла. Поряд з цим завдяки антиандроенній активності дроспіренон може ефективно зменшити тягар вугрової висипки, себореї і гірсутизму [5].

Клінічна фармакодинаміка дроспіренону була вивчена *in vitro* і *in vivo* в експерименті, а також у здорових жінок репродуктивного віку. Доведено, що дроспіренон за здатністю зв'язуватися з рецепторами до різних гормонів дуже нагадує прогестерон, але має менш виражену антиандроенну активність при відсутності глюкокортикоїдної активності. Експериментальні дослідження показали, що *in vivo* гестагенна активність дроспіренону була схожа з активністю норетистерону ацетату по антимінералокортикоїдній активності (виміряній по відношенню екскреції Na⁺/K⁺) дроспіренон перевищує спіронолактон у 8 разів,

а антиандрогенна активність у дроспіренону виражена в 5-10 разів вище, ніж у прогестерону, але нижче, ніж у ципротерону ацетату [1].

Антимінералокортикоїдні властивості дроспіренону, виявлені в доклінічних дослідженнях, пізніше були підтверджені в клінічних дослідженнях на здорових жінках: в групі здорових жінок, які отримували дроспіренон, в порівнянні з тими, що отримували плацебо, відзначено збільшення кумулятивної екскреції натрію на 84 ммоль одночасно з підвищенням рівня альдостерону в плазмі і екскреції альдостерону з сечею. Прямі антимінералокортикоїдні властивості дроспіренону все ж переважали над мінералокортикоїдною дією альдостерону, в результаті чого спостерігалася загальна втрата натрію і води. І навпаки, між групою дроспіренону і групою плацебо не було розходжень по екскреції з сечею калію і за рівнем калію в сироватці крові [3].

Дослідження показали, що дроспіренон достовірно підвищує активність реніну в плазмі крові, причому цей ефект не залежить від дози препарату. Разом з тим у жінок, які протягом одного менструального циклу (21 день) брали 0,5-3 мг дроспіренону в добу, відзначений дозозалежний ефект зростання концентрації альдостерону в плазмі крові [3].

Ці дані свідчать про те, що дроспіренон в складі КОК здатний ефективно протидіяти естрогензалежній затримці натрію і рідини. Дроспіренон є також антагоністом андрогенних рецепторів. КОК, пригнічуючи секрецію андрогенів яєчниками, роблять позитивний вплив на зменшення вугрової висипки і себореї. Крім того, ЕЕ викликає підвищення концентрації глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, який зменшує вільну фракцію андрогенів в плазмі крові. Виразність андрогенного ефекту прогестагену, що входить до складу комбінованих препаратів, істотно впливає на ефекти ЕЕ, такі як підвищення ГЗСС (глобулін, що зв'язує статеві гормони) і антиатерогенні зміни спектра ліпопротеїдів. Дроспіренон не знижує рівень ГЗСС і має антиатерогенний вплив на ліпідний обмін [5].

Застосування комбінованих естроген-гестагенних препаратів, що містять дроспіренон, для контрацепції і замісної гормональної терапії дозволяє отримати додаткові переваги, пов'язані з фармакологічними і клінічними особливостями цього прогестагену. Сучасні гормональні контрацептиви дають реальну можливість регулювати терміни настання вагітності і таким чином знижувати ризик материнської смертності, пов'язаної з абортами. Безсумнівно, що актуальність гормональної контрацепції буде зростати і надалі [5].

Таким чином, невелика частота побічних ефектів на тлі прийому препаратів свідчить про його добру переносимість, наявність високої контрацептивної ефективності, що обумовлено прогестогеном (дроспіренон), за структурою максимально наближеним до ендогенного прогестерону роблять цей контрацептив сучасним ЛЗ. Як було відзначено, КОК ХХІ століття мають додаткові переваги, зокрема, позитивний вплив на стан шкіри і симптоми ПМС, які надають негативну дію на психоемоціональну сферу, знижуючи якість життя [4].

Таким чином, можна зробити висновок, що КОК, які містять новий прогестаген - дроспіренон, що максимально наближений до ендогенного

прогестерону, володіють антимінералокортикоїдною і антиандрогенною дією. Саме дроспіренон сприяє підтримці стабільної маси тіла, має добру переносимість з мінімальними побічними ефектами.

Висновок. З даних аналізу був зроблений висновок про те, що оральні контрацептиви споживаються з урахуванням наявності низької кількості побічних реакцій та найкращим впливом на організм жінки. Тому частіше за весь період розрахунку найбільший показник споживання мала група МНН дроспіренону та етинілестрадіолу. Але з роками показник знижується, це свідчить про те, що препарати даної групи мають високу вартість.

Список літератури

1. Серов В.Н. Белара – новый низкодозированный оральный контрацептив с антиандрогенным компонентом. // Гинекология. – 2003. - №5. – С. 217-221.
2. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии.– М.: Гэотар–медиа, 2009.
3. Halbreich U., Backstrom T. et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for research studies// Genecological. Endocrinol. – 2007.–Vol. 23 (3).– P. 123–130.
4. Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenoneoral contraceptives in the treatment of acne // Int. J. Womens Health. – 2010. – Vol. 9;1. – P. 213–221.
5. Verchaeghe J. Hormonal contraception in women with metabolic syndrome // Contraception Reproductive Health Care.– 2010. – Vol. 5 (5). – P. 305–314.