

УДК 615.256.51/52

Д.Е. ШИЛИН

ФПК медицинских работников ФГБОУ ВПО РУДН

## ПРЕИМУЩЕСТВА КОНТРАЦЕПЦИИ С ХЛОРМАДИНОНОМ



В статье представлены возможности современной гормональной контрацепции, обладающей дополнительными лечебно-профилактическими эффектами. Показана высокая терапевтическая эффективность Белары с существенной доказанной безопасностью и хорошей переносимостью.

**Ключевые слова:** гормональная контрацепция, Белара, безопасность.

«Говоря о гормональной контрацепции в XXI в., мы, как правило, подразумеваем не только те эффекты, из-за которых более 50 лет назад появилась первая противозачаточная таблетка. Гормональная контрацепция уже несколько десятилетий назад вышла за пределы своего первичного применения, и сегодня это препараты, обладающие спектром не только контрацептивных, но и дополнительных лечебно-профилактических эффектов», – этими словами начал свое выступление Дмитрий Евгеньевич Шилин, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК медицинских работников ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (рис. 1).

«Идеального» комбинированного орального контрацептива (КОК) пока не существует и вряд ли он появится в ближайшее время. Тем не менее наиболее привлекательными для использования в клинической практике будут препараты, по эстрогенному компоненту соответствующие требованию низкой дозы. И этому критерию удовлетворяют практически все существующие КОК. Поэтому основные различия таблетированных контрацептивов касаются их второго компонента – гестагенного (рис. 2). В свою очередь, требования к нему определяются принципом максимальной безопасности применения, прежде всего с позиций метаболической инертности. А она присуща только тем гестагенам, которые не обладают андрогенной активностью, даже минимальной.

Большинство гестагенов (в том числе III поколения), даже не являясь аналогами тестостерона, все же обладают остаточной андрогенной активностью, что в ряде случаев может обострить метаболический риск. Что касается гестагенов с антиандрогенной активностью, то до недавнего времени ресурсы клиницистов были ограничены двумя прогестагенами – ципротерона ацетатом (ЦПА) и производным спиронолактона – дроспиреноном (диеногест для коррекции гиперандрогении не применяется), каждый из которых обладает высоким терапевтическим потенциалом. Но по мере накопления мирового опыта в отношении ЦПА возникли определенные ограничения для его дальнейшего контрацептивного применения, связанные с нежелательными явлениями (Европейское медицинское агентство, июль 2013 г.).



Сегодня наиболее удачным гестагеном с такими свойствами наряду с дроспиреноном можно признать хлормадинона ацетат (ХМА): оба по силе своей антиандрогенной активности проявляют в клинической практике очень близкое сходство с ЦПА.

Уникальность структуры молекулы ХМА связана прежде всего с химическим подобием молекуле природного прогестерона: прегнанный каркас состоит из 21 атома

углерода (рис. 3). Но молекула ХМА более стабильна на уровне кишечной абсорбции, чем сам натуральный прогестерон, за счет наличия дополнительной ацетатной группы в положении С17. Атом хлора в положении С6 позволяет данному гестагену вступать в связь с андрогенными рецепторами, блокируя эффекты эндогенного тестостерона.

При этом сродство ХМА к прогестероновым рецепторам оказывается даже на 1/3 выше, чем самого прогестерона. Поэтому даже в малых дозах (2 мг в таблетке КОК) ХМА обладает антигонадотропной активностью, причем настолько высокой, что блокирует не только овуляцию, обеспечивая тем самым контрацептивный эффект, но и продукцию андрогенов, оказывая лечебный и косметический эффект.

ХМА блокирует чувствительность андрогенных рецепторов, но при этом лишен эстрогеноподобных и антиэстрогенных эффектов, андрогеноподобных, про- и антиминералокортикоидных свойств. Принципиально важно, что ХМА, в отличие от других прогестагенов, не относящихся к классу антиандрогенов, не взаимодействует с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), не вытесняет из связи с ним тестостерон и не повышает, а напротив, понижает концентрацию его свободной, биологической активной фракции в системном кровотоке. Кроме того, ХМА не препятствует реализации стимулирующего эффекта эстрогена на продукцию печенью ГСПГ. В результате синхронных эффектов ХМА и этинилэстрадиола (ЭЭ) содержание свободного тестостерона в общей циркуляции снижается до нормы, а доля связанного, биологического инертного андрогена увеличивается, что клинически проявляется антиандрогенными эффектами.

Популярность ХМА в последнем десятилетии резко возросла в связи с регистрацией его лекарственной формы в виде монофазного контрацептива для перорального приема – препарата Белара®. Если рассматривать этот препарат с позиции КОК, то он содержит низкую дозу ЭЭ (30 мкг), а малая доза ХМА (2 мг) достаточно высока для реализации как антиовуляторного, так и антиандрогенного эффекта.

К настоящему времени препарат Белара® зарегистрирован и активно используется почти в 40 странах мира, о чем свидетельствуют многочисленные публикации (база данных Pubmed) и накопленный опыт практического применения. Так, на основании крупного метаанализа Schramm и Schrah, опубликованного в конце 2011 г. и объединившего результаты 6 неинтервенционных клинических исследований в совокупной группе из 62 218 женщин, использовавших Белару для контрацепции в 346 тыс. циклов (!), убедительно продемонстрирована высочайшая противозачаточная надежность данного КОК: индекс Перля при абсолютно правильном применении – 0,08, а при типичном – 0,34.

Сопоставляя эти показатели с общегрупповыми показателями, установленными для КОК в целом (0,3 и 8, согласно Национальным медицинским критериям приемлемости методов контрацепции, 2012 г.), можно констатировать, что Белара® обладает максимальной контрацептивной защитой. Итак, Белара® – прекрасный КОК с высокой надежностью предотвращения нежеланной беременности.



Но основное его преимущество проявляется еще и в отсутствии тех недостатков, которые присущи почти как классовый признак практически всем современным эстроген-гестагенным контрацептивам. В первую очередь это касается эстрогензависимых побочных эффектов, ведь как бы ни была мала в современных КОК доза ЭЭ, при использовании в традиционном режиме 21+7, по ин-



формации, поступающей из разных стран, как минимум, каждая 10-я женщина может переживать нежелательные изменения со стороны здоровья, связанные с побочными эффектами (вплоть до нередких случаев отказа от продолжения приема таблеток). И на этом фоне особо привлекателен опыт европейской практики применения Белары, накопленный на протяжении более 10 лет (рис. 4): как в первых циклах приема (наиболее уязвимых для любого КОК 21+7), так и к концу 1-го года «типичные» неблагоприятные явления на фоне Белары регистрируются как минимум вдвое реже.

Особую клиническую настороженность у врачей на протяжении десятилетий и особенно в последние годы вызывает обсуждение дополнительного риска тромбофилических осложнений, развивающихся на фоне приема КОК. В этой связи уместно сопоставить результаты последних наиболее крупных метаанализов, посвященных сравнительной оценке частоты случаев венозных тромбозов в когортах женщин, получавших КОК с различными гестагенами II–IV поколений (левоноргестрел, гестоден, ЦПА, дроспиренон, дезогестрел).

Действительно, риск у пользователей КОК повышен относительно спонтанного, оцениваемого по частоте событий у небеременных женщин, не использующих КОК. Тем не менее абсолютное число случаев сравнительно невелико и вдвое уступает величине гестационного тромбофилического риска. По личным расчетам можно предполагать, что российский гинеколог, работая на территории проживания 2200 взрослых женщин (приказ Минздрава России №572н 2013 г.), втрое чаще может столкнуться в своей работе на амбулаторно-поликлиническом участке

с наблюдениями спонтанных тромбозов (1 случай примерно в 5 лет) и еще чаще на акушерском приеме, чем со случаями тромбозов после назначения КОК (1 случай примерно в 14 лет); рис. 5.

И на фоне этой статистики, отражающей «последнее слово доказательной медицины» по вопросу все-таки неизбежного, хотя в абсолютных цифрах и малочисленного прироста венозных тромбоэмболических осложнений у пользователей КОК, особенно оптимистично выглядят сведения из регистра учета подобных событий среди 65 тыс. женщин, принимавших Белару. В течение последнего десятилетия на фоне ХМА-содержащего КОК установлена самая низкая частота венозных тромбозов в ряду других гестагенов. И этот минимальный риск практически не отличается от частоты случайных событий в контрольной группе спонтанного риска. Безусловно, это существенное и пока уникальное преимущество Белары.

Помимо контрацептивного безусловно важны и лечебно-профилактические эффекты препарата, ассоциированные с его антиандрогенными свойствами и позволяющие рекомендовать его применение не только для коррекции гиперандрогенных нарушений, но и здоровым женщинам с эстетическими проблемами кожи и/или ее придатков – для так называемой бьюти-контрацепции. Например, у женщин с проблемной кожей, заинтересованных в контрацепции, была подтверждена высокая эффективность Белары в коррекции угревой болезни и жирной себореи: уже через 4 мес приема данного КОК более 80% из почти 12 тыс. женщин сообщили о полном исчезновении косметических проблем (45%) либо о значимом улучшении (37%); рис. 6.

Как в медицинской практике, так и в научной оценке эффективности применения ХМА-содержащего КОК Белара® накоплен достаточный опыт. В публикациях последних лет представлены научные и клинические аргументы в пользу высокой терапевтической эффективности Белары при андрогенных угрях, жирной себорее, гирсутизме, андрогенной алопеции. По своему качеству обобщенный массив этих данных отвечает самым современным требованиям медицины, основанной на доказательствах.

Таким образом, препарат Белара® существенно расширяет возможности современной гормональной контрацепции, обладает дополнительными лечебно-профилактическими эффектами, доказанной безопасностью и хорошей переносимостью, а также является средством выбора при большинстве гиперандрогенных состояний.

[www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)