

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Под ред. Радзинского В.Е.

# ГЕСТАГЕН IV ПОКОЛЕНИЯ ДРОСПИРЕНОН: НОВОЕ ЯВЛЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ?

StatusPraesens  
Profmedia

УДК 618.2  
ББК 57.16  
Р15

**Авторский коллектив:**

*Радзинский Виктор Евсеевич*, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов

*Полина Мирослава Леонидовна*, канд. мед. наук, каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН

**Р15 Гестаген IV поколения дроспиренон: новое явление в современной гинекологии?** Клиническая лекция. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2011, 20 с.

Неоправданная боязнь гормонотерапии в гинекологии — черта современной российской медицины, и преодолеть этот досадный барьер могут только достоверные, доказательные данные. В настоящей лекции описаны историческая эволюция гормональной контрацепции и средств ЗГТ, физиология действия гормонов на менструальный цикл и сделан акцент на одном из самых изученных на сегодня современном прогестагене IV поколения дроспиреноне. Приведена подробная информация о его клинической эффективности и особых свойствах, позволяющих использовать этот компонент не только с целью контрацепции и заместительной гормонотерапии, но и по лечебным показаниям при различных состояниях.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов, врачей общей практики, слушателей факультетов повышения квалификации медицинских работников, клинических ординаторов, интернов и студентов медицинских вузов.

Под ред. Радзинского В.Е.

# **ГЕСТАГЕН IV ПОКОЛЕНИЯ ДРОСПИРЕНОН: НОВОЕ ЯВЛЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ?**

Полина Мирослава Леонидовна

Москва  
2011

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- ГСПС — глобулин, связывающий половые стероиды
- ЗГТ — заместительная гормональная терапия
- КОК — комбинированная оральная контрацепция
- ЛПВП — липопротеины высокой плотности
- ПМС — предменструальный синдром
- РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

С момента появления первого таблетированного контрацептива прошло уже более 50 лет (1961 год, США, препарат «Эновид»), и всё это время научные исследования были направлены на повышение безопасности и приемлемости средств гормональной контрацепции. С современной точки зрения эти препараты должны удовлетворять многим требованиям: надёжная контрацептивная эффективность, хороший контроль цикла, простота и удобство приёма, высокая безопасность. Однако, считая перечисленные характеристики само собой разумеющимися, современные женщины и врачебное сообщество предъявляют к контрацептивам всё более жёсткие требования — полное отсутствие побочных эффектов (либо их минимальная выраженность) и дополнительные лечебные свойства.

В этом отношении лишь сравнительно недавно, в конце минувшего века, научные разработки позволили воплотить теоретические выкладки в действительность. Речь идёт о гестагенах IV поколения, среди которых в России на сегодня представлен только один — дроспиренон\*. Чтобы по-настоящему оценить значение этой научной разработки, достаточно сообщить, что в разделе «Показания» официальной инструкции к гормональным контрацептивам, имеющим в своём составе дроспиренон, **впервые в истории** содержится не просто формулировка «контрацепция», но и приведены лечебные поводы к назначению — акне, гирсутизм и предменструальный синдром.

## ЭВОЛЮЦИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Что же позволяет считать дроспиренон вершиной научных разработок современности? Чтобы яснее понять все достоинства этого гестагена, нам придётся проследить научное развитие гормональной контрацепции, движущим фактором которой всегда были (и, вероятно, будут) побочные эффекты КОК.

Нежелательные (побочные) действия КОК можно *условно* подразделить на две группы — обусловленные эстрогеновой составляющей препаратов и их гестагенным компонентом.

**Побочные эффекты, связанные с эстрогеновым компонентом**, — повышение свёртывающей способности крови (с незначительным, но всё же ростом риска тромбэмболических осложнений), активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с признаками задержки жидкости (склонность к отёкам и повышению артериального давления [АД]), ухудшение работы печени. Интересно, что все эти побочные эффекты дозозависимы,

\* В России дроспиренон представлен в ряде фармацевтических средств для оральной контрацепции и ЗГТ, и одним из наиболее знаковых для потребительниц стал низкодозированный КОК «Мидиана» — комбинация 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (компания «Гедеон Рихтер»).

поэтому эволюция эстрогенового компонента КОК шла по пути снижения дозы — так появились сначала низко- (30 мкг этинилэстрадиола), а затем и микродозированные (20 мкг) КОК. Предел снижения дозы (20 мкг) связан с тем, что при дальнейшем её уменьшении цикл выходит из-под контроля и появляются незапланированные кровянистые выделения.

**Побочные эффекты, обусловленные гестагенной составляющей КОК,** были заложены ещё на этапе разработки. Так исторически сложилось, что научный поиск аналога естественного прогестерона, который сохранял бы свою биологическую активность при пероральном приёме, привёл исследователей к идее использовать производные 19-нортестостерона. Это вещество андрогенной природы наряду с удовлетворительной биодоступностью обладало хорошей прогестагенной активностью, и в течение почти 40 лет все прогестины,

### Свойства разных прогестинов

Гестаген	Активность					
	Прогестагенная	Эстрогенная	Глюкокортикоидная	Андрогенная	Антиандрогенная	Антиминералокортикоидная
Прогестерон	+	—	—	—	(+)	+
Дроспиренон	+	—	—	—	+	+
Левоноргестрел	+	—	—	(+)	—	—
Гестоден	+	—	—	(+)	—	(+)
Норгестимат <sup>1</sup>	+	—	—	(+)	—	—
Дезогестрел <sup>2</sup>	+	—	—	(+)	—	—
Диеногест	+	—	—	—	+	—
Ципротерона ацетат	+	—	(+)	—	+	—

+ Активность есть.

(+) Незначительная активность в терапевтических дозировках.

— Активности нет.

<sup>1</sup> Основной метаболит — левоноргестрел.

<sup>2</sup> Активный метаболит — 3-кетодезогестрел.

входившие в состав КОК, были производными именно 19-нортестостерона. Однако андрогенное «прошлое» характеризовалось заметным вирилизующим эффектом.

Гестагены I поколения (норэтинодрел, норэтистерон, менестренол) вызывали рост волос в неположенных местах (гирсутизм), способствовали увеличению массы тела, породив множество страхов, бытующих до настоящего времени у пациенток и врачей. Однако уже II поколение прогестинов, отражая общий вектор минимизации побочных действий, проявляло андрогенные эффекты уже намного менее выражено, а к III поколению у части гестагенов удалось достичь даже **анти**-андрогенной активности. Например, лидером по антиандрогенным эффектам до сих пор остаётся гестаген III поколения ципротерона ацетат (применять его длительно не рекомендуется).

Однако до тех пор, пока исследователям не пришла счастливая идея использовать в качестве основы для создания гестагена другой стероидный гормон — альдостерон, дальше антиандрогенной активности КОК продвигаться не удалось.

## ВЗАИМНАЯ КОМПЕНСАЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ В ЕСТЕСТВЕННОМ ЦИКЛЕ И НА ФОНЕ ПРИЁМА КОК

Как известно, естественный менструальный цикл характеризуется двумя векторами:

- 1) постепенное нарастание концентрации эстрогенов и пиковый их выброс в середине цикла перед овуляцией;
- 2) постепенный рост выработки прогестерона во второй половине цикла с плавным снижением к его концу.

Естественные эстрогены, обеспечивая необходимые циклические изменения эндометрия (и не только), готовят слизистую оболочку матки к имплантации оплодотворённой яйцеклетки. Однако при этом они напрямую влияют на РААС, способствуя задержке соли и жидкости. Естественный прогестерон обладает высоким сродством к минералокортикоидным рецепторам, функционирует как антагонист альдостерона и противодействует неблагоприятным эффектам эстрогенов. Он также оказывает секреторно-преобразующее влияние на эндометрий, выступает антагонистом тестостерона (наделён антиандрогенным действием) и метаболически нейтрален, поскольку не влияет на обмен углеводов и липидов.

В случае искусственного цикла, «навязанного» КОК, всё меняется. Комбинированный гормональный контрацептив за счёт экзогенных аналогов эстрогенов и прогестерона по механизму обратной связи подавляет в гипофизе синтез ФСГ и ЛГ, тем самым препятствуя выработке естественных женских половых гормонов. Однако важная оговорка заключается в том, что вводить извне получается лишь **аналоги** половых гормонов, поскольку натуральные эстрогены и прогестерон разрушаются ферментами пищеварительного тракта и при первом прохождении через печень. Незначительные, на первый взгляд, различия в химической структуре аналогов и натуральных женских половых гормонов обеспечивают, с одной стороны, полноценное всасывание при приёме внутрь,

### Поколения гестагенов (условное подразделение)

- I поколение прогестагенов (эстраны) — норэтинодрел, норэтистерон, менестренол.
- II поколение (гонаны) — левоноргестрел, норгестрел.
- III поколение (гонаны) — дезогестрел, гестоден, норгестимат, а также производные 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона — ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат.
- IV поколение — дроспиренон<sup>1</sup>.

а с другой — разницу в физиологическом воздействии. Аналоги не могут полностью повторять действие оригинала, отсюда и все побочные эффекты.

У синтетических прогестинов I–III поколений подавляющее воздействие на РААС выражено в меньшей степени либо не выражено совсем, и поэтому при приёме КОК стимулирующее влияние эстрогенов на РААС оказывается довольно существенным, не компенсированным. По такому механизму возникает задержка жидкости, которая особенно заметна, если у женщины имеется предрасположенность — генетические особенности или заболевания, например артериальная гипертензия. К постменопаузе, в позднем репродуктивном возрасте таких женщин становится особенно много.

В целом относительные риски развития побочных эффектов на фоне приёма КОК варьируют в зависимости от дозы эстрогеновой составляющей и свойств прогестагенного компонента. Именно поэтому перед фармакологами-разработчиками стояла задача создать гормональный контрацептив со сниженной дозой эстрогенов и прогестагеном, обладающим высокой аффинностью к прогестероновым рецепторам и проявляющим максимально близкий к нему спектр фармакологической активности<sup>2,3,4</sup>. Именно таким прогестином и стал **дроспиренон**.

## ДРОСПИРЕНОН: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Дроспиренон был разработан на основе 17 $\alpha$ -спиронолактона. Это вещество хорошо известно российским врачам ещё с советских времён как калийсберегающий диуретик «Верошпирон». Действует этот препарат по принципу антагонизма с альдостероном — то есть подавляет активность той самой РААС.

Молекула дроспиренона отличается от спиронолактона лишь отсутствием SO-группы и этинильного радикала. Такого незначительного «обрезания» вполне хватило для того, чтобы полностью изменить профиль действия вещества, превратив его из диуретика в аналог прогестерона. При этом молекула дроспиренона действительно оказалась инновационной: среди всех прогестагенов именно его максимальное биологическое сходство с эндогенным прогестероном (и в том числе антиминералокортикоидное действие) открывает перспективные лечебные и защитные возможности.

Уникальный механизм действия дроспиренона помимо влияния на рецепторы собственно прогестерона обусловлен его мощным антиминералокортикоидным и антиандрогенным потенциалом. При этом дроспиренон лишён эстрогенной и глюкокортикоидной активности, высокоселективен как гестаген за счёт активации только прогестероновых рецепторов<sup>2,5</sup>.

**Прогестагенный эффект.** Именно этот механизм действия дроспиренона определяет такие его важные свойства, как контрацептивная эффективность, стабильность менструального цикла и антипролиферативное (проапоптотическое) действие на эндометрий в постменопаузе.

Отсутствие этинильного радикала в молекуле дроспиренона определяет некоторые его особые свойства:

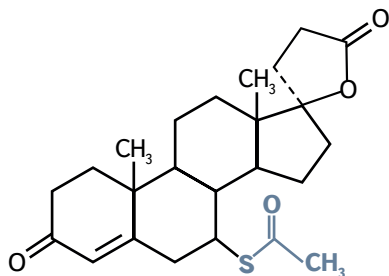
- более эффективное воздействие на прогестероновые рецепторы, вследствие чего доза, необходимая для подавления овуляции, довольно мала — 3 мг;
- меньшую стероидную нагрузку на организм, в отличие от прогестагенов с этинильным радикалом, которым свойственно угнетение печёночных ферментов системы цитохромов (P<sub>450</sub>).

**Антиминералокортикоидный эффект.** Дроспиренон конкурентно связывается с альдостероновыми рецепторами в 8 раз активнее своего предшественника спиронолактона (измерено по отношению экскреции Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>).

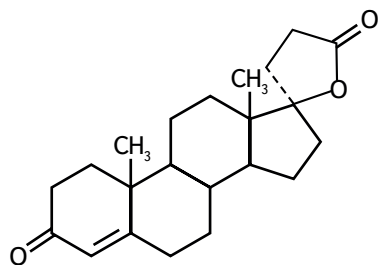
**Антиандрогенный эффект.** В сравнении с эндогенным прогестероном, антиандрогенная активность дроспиренона выражена в 5–10 раз выше (однако ниже, чем у ципротерона ацетата, представителя III поколения прогестагенов, — 30% его антиандрогенной потенции)<sup>6</sup>. Редукция гиперандрогенного влияния с помощью дроспиренона осуществляется следующими механизмами:

- антигонадотропная активность, по механизму прямой связи угнетающая синтез андрогенов в яичниках;
- прямое блокирование андрогенных рецепторов;
- ингибирование активности 5 $\alpha$ -редуктазы, уменьшающее конверсию тестостерона в его активный метаболит дигидротестостерон;
- отсутствие вытеснения тестостерона из соединения с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), синтез которого повышается в печени под влиянием эндогенных эстрогенов и этинилэстрадиола; другие гестагены вытесняют тестостерон из связи с ГСПП<sup>7</sup>, вследствие чего возрастает концентрация свободного, т.е. активного тестостерона;
- снижение содержания общего и свободного тестостерона крови (в том числе за счёт невливания на связь тестостерона с ГСПС).

### Дроспиренон — производное спиронолактона



**Спиронолактон — антагонист альдостерона**



**Дроспиренон**

## ДРОСПИРЕНОН: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

### *Контрацептивная надёжность*

КОК с дроспиреноном обладают высокой контрацептивной эффективностью<sup>5,8,9,10,11</sup>. Вот данные четырёх открытых исследований: у 2386 женщин-волонтеров 17–36 лет в течение 7–13 менструальных циклов (всего 26 055 циклов) при приёме КОК с дроспиреноном возникло всего лишь 16 беременностей. Индекс Перля при **типичном** применении КОК составил 0,8. И только семь нежелательных беременностей были определены как неудачи метода (оставшиеся были признаны ошибкой пользователя), соответственно, при **совершенном** применении индекс Перля достиг 0,41. Это очень низкий показатель — например, при совершенном приёме КОК, содержащего 0,15 мг левоноргестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола, индекс Перля составляет 0,9–1,0 (по данным производителя). Удовлетворённость пациенток результатами приёма препаратов была довольно высока — 95%<sup>8</sup>.

### *Стабильность менструального цикла*

Это один из важнейших факторов, определяющих приемлемость КОК для пациентки. По данным многоцентрового исследования, к концу шестого цикла приёма КОК с дроспиреноном наблюдалось уменьшение (в сравнении с исходными параметрами) объёма межменструальной кровопотери — с 27,9 до 5,4%, частоты дисменореи — с 21,3 до 7,5%, аменореи — с 21,3 до 7,5%<sup>5</sup>.

### *Устранение симптомов гиперандрогении*

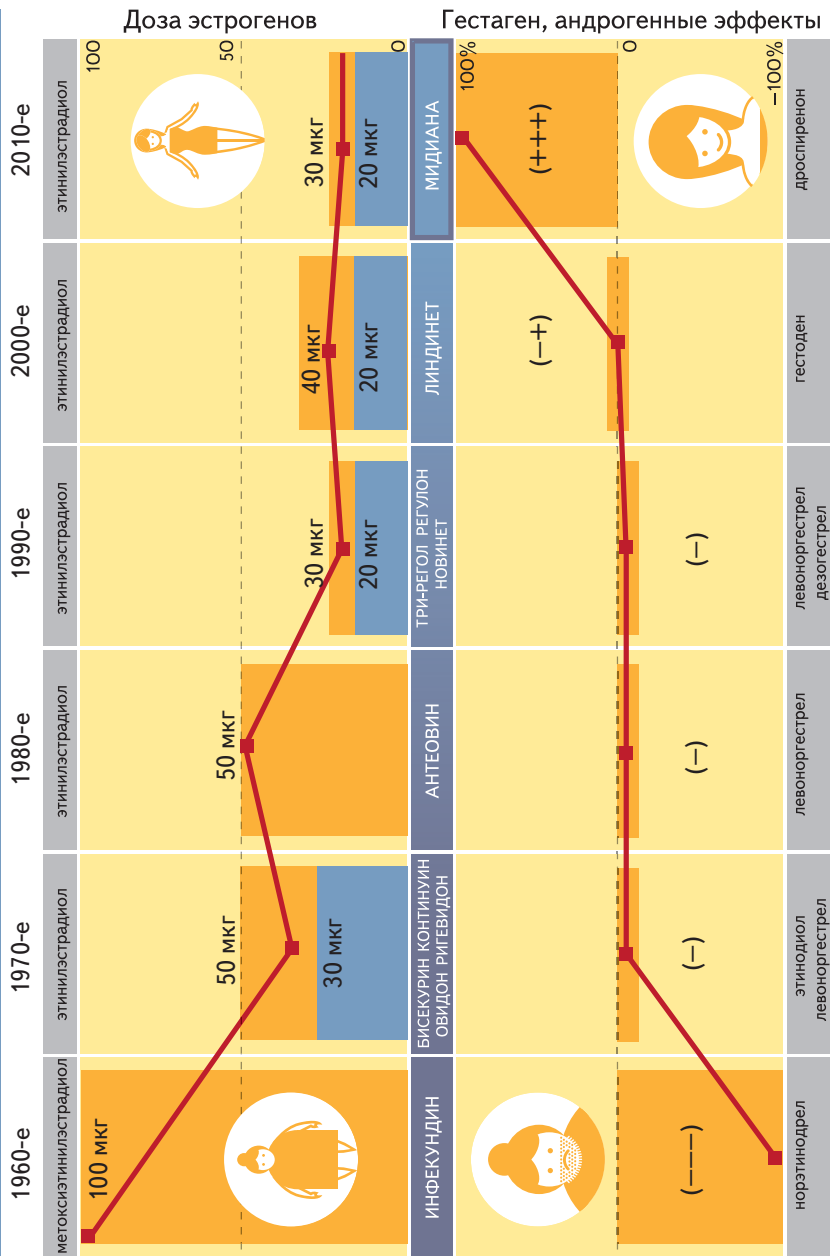
Результаты двойных слепых рандомизированных исследований указывают не только на надёжный контрацептивный эффект дроспиренона, но и на его выраженное антиандрогенное действие<sup>12</sup>. Это свойство дроспиренона весьма востребовано для лечения андрогензависимых дермопатий: угревой сыпи (*acne vulgaris*), себореи, пубертатного и постпубертатного аденогенитального синдрома, синдрома поликистозных яичников, идиопатического гирсутизма, андрогенной алопеции<sup>5,6,13,14,15,16,17</sup>.

Систематический обзор рандомизированных исследований, в том числе семи плацебо-контролируемых, убедительно доказал способность дроспиренон-содержащих КОК уменьшать проявления гиперандрогении, а также их эффективность в лечении синдрома поликистозных яичников и мелкокистозных изменений яичников, обусловленных избытком гормонов «мужского» профиля<sup>18,19</sup>.

### *Улучшение состояния кожи*

Помимо положительного влияния на качество жизни пациентки, купирование симптомов предменструального напряжения и регуляции менструального

## Эволюция КОК: от побочных эффектов к лечебным показаниям



цикла выявлен значительный эффект дроспиренона при лечении акне<sup>13,17,20,21</sup>, в частности в сравнении с дезогестрелом и левоноргестрелом, что особенно актуально для молодых пациенток<sup>22</sup>.

По результатам плацебо-контролируемого исследования с участием более 1000 женщин в возрасте 14–45 лет с проявлениями акне регресс наблюдался к концу 6-го месяца у 56% пациенток, принимавших КОК с дроспиреноном, клиническое излечение — у 22%.

Многочисленные клинические исследования указали на уменьшение выраженности симптомов себореи (на 71%), акне (на 75%) и гипертрихоза (на 43%)<sup>23</sup>. Опрос 10 947 европейских женщин, принимавших КОК с дроспиреноном, показал, что через 6 мес его регулярного приёма 74% пациенток отметили улучшение состояния кожи<sup>24</sup>.

Наряду с сокращением выраженности акне и себореи после 12 мес лечения снизилась циркуляция тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата и андростендиона, а ГСПС — наоборот, увеличилась<sup>12,25</sup>.

### *Устранение признаков задержки жидкости*

Дезактивирующее влияние дроспиренона на РААС обеспечивает адекватный контроль эстрогензависимых побочных реакций<sup>26</sup>.

Известно, что взаимодействие минералокортикоидов с соответствующими рецепторами связано с активацией РААС. Рецепторная сеть к минералокортикоидам довольно обширна, в том числе имеется в почках и головном мозге<sup>7</sup>.

Эстрадиол и его синтетические аналоги не только усиливают минералокортикоидный синтез в коре надпочечников, но и одновременно стимулируют выработку ангиотензиногена, через цепочку активирующих реакций повышающего концентрацию альдостерона. Избыток альдостерона приводит к накоплению ионов натрия во внеклеточной жидкости и развитию предменструального синдрома (ПМС): масталгия/мастодиния, вздутие живота, отёки конечностей, головная боль.

Запуск указанной системы провоцирует эндотелиальную дисфункцию сосудов, рост объёма циркулирующей плазмы, увеличение массы тела и повышение АД<sup>7,27</sup>. В свою очередь, артериальная гипертензия вызывает структурные изменения сосудистой стенки — фрагментацию эластина и изменение соотношения объёма гладкомышечной ткани и менее растяжимых волокон коллагена. Всё это — результат активности прессорных компонентов, в частности альдостерона.

Дроспиренон, подобно эндогенному прогестерону, компенсирует натрий-сберегающее действие альдостерона и стабилизирует состояние РААС<sup>26,28</sup>. Так, в 66–85% наблюдений устранение вызванной эстрогенами задержки жидкости во внеклеточных пространствах предупреждает ряд проявлений ПМС. Вполне понятно, почему, в отличие от препаратов с дроспиреноном, другие КОК, не устраняющие активность РААС, характеризуются побочными эффектами, сходными с симптомами ПМС<sup>17</sup>.

## *Устранение признаков предменструального синдрома*

**Опыт успешного подавления головной боли, болезненных ощущений в молочных железах, колебаний настроения, уменьшения психоэмоциональной симптоматики и тазовой боли на фоне приёма КОК с дроспиреноном** представлен в ряде рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований<sup>5,9,29,30</sup>.

У потребительниц дроспиренон-содержащих КОК к 6-му месяцу приёма регистрируется статистически значимая положительная динамика — значительное уменьшение или исчезновение отёков (52,8%), ощущений нагрубания молочных желёз (73,4% женщин). Соответственно, эти благоприятные эффекты определяют **минимальную длительность курсовой терапии ПМС**<sup>12</sup>. Позитивное влияние дроспиренона на психологическое состояние пациенток во многом объясняется противоотёчным действием препарата. При ПМС, в том числе его тяжёлой форме (предменструальном дисфорическом расстройстве), можно наблюдать терапевтическое действие этого гестагена, нивелирование признаков депрессии<sup>4,31</sup>.

## *Умеренный диуретический эффект*

Дроспиренон — структурный наследник спиронолактона, что объясняет его мочегонный эффект. При этом диуретическое действие препаратов, содержащих комбинацию дроспиренона и этинилэстрадиола, не сопровождается изменениями электролитного баланса<sup>26,27</sup>.

Напротив, приём других синтетических прогестагенов, не блокирующих альдостероновые рецепторы, нередко провоцирует изменение баланса натрия и калия с развитием судорожных сокращений поперечнополосатых мышц (например, икроножных) и с дискоординацией сокращений гладкой мускулатуры, что влечёт за собой нарушение перистальтики пищеварительного тракта (тошнота, метеоризм)<sup>7</sup>. Для КОК с дроспиреноном указанные проявления (судороги в икроножных мышцах, тошнота и вздутие живота) нехарактерны.

Вызываемая дроспиреноном потеря натрия не сопровождается клинически значимым повышением концентрации калия за счёт антагонистических отношений с альдостероном.

## *Стабильность и даже уменьшение массы тела*

Возможность увеличения массы тела при приёме КОК зачастую отталкивает врачей от назначения этих препаратов, а пациенток — от их приёма. КОК более ранних поколений действительно обладали таким свойством. Однако на современном этапе опасения подобного рода можно считать совершенно неоправданными, поскольку задержка жидкости и отложение жировой ткани нехарактерны для приёма КОК, содержащих дроспиренон.

Так, метаанализ исследований влияния КОК на массу тела указал на преимущества дроспиренон-содержащих контрацептивов перед препаратами,

в состав которых входят другие прогестины<sup>11</sup>. Многоцентровые исследования убеждают в отсутствии клинически значимых колебаний средней массы тела у женщин, принимавших КОК с дроспиреноном. Результаты оказались аналогичны приёму плацебо. Предпочтение данному препарату выказали 39% пациенток, ранее ощутивших прибавку веса и другие побочные эффекты при использовании прочих гормональных средств (33%).

Более того, имеются данные о том, что на фоне приёма КОК с дроспиреноном средняя масса тела изменилась, но в противоположную сторону (!).

1. Отмечено снижение массы тела более чем на 2 кг в течение 13 и 26 циклов у 25% и 19% женщин соответственно<sup>32</sup>.
2. Двойные слепые рандомизированные исследования КОК с дроспиреноном подтвердили неожиданный, но приятный эффект: доказано, что диуретическое действие препарата приводит к небольшому уменьшению массы тела в течение первых месяцев приёма, за 6 мес — у 66% женщин в сравнении с потребительницами других КОК, в том числе содержащих дезогестрел, левоноргестрел и норгестимат<sup>11,32</sup>.
3. У пациенток с избыточной массой тела были получены сведения об отсутствии достоверной прибавки массы тела на фоне приёма КОК с дроспиреноном. Соответственно, именно такой препарат лучше всего подойдёт данному контингенту (в отсутствие противопоказаний к назначению КОК), как и пациенткам, желающим избежать подобного побочного эффекта<sup>6,33</sup>.
4. Снижение массы тела (до 1,5 кг) в течение первого года терапии зарегистрировано и на фоне приёма ЗГТ, прогестинный компонент которого представлен дроспиреноном<sup>34,35</sup>.

Немаловажный факт — модификация пищевого поведения при приёме препарата с дроспиреноном за счёт избавления от повышенного аппетита в предменструальную фазу<sup>22</sup>.

### *Антиадипогенный эффект*

Хотя отсутствие повышения массы тела и даже её снижение, безусловно, связано с положительным влиянием на РААС, оказалось, что это не единственный механизм. Ещё одна уникальная особенность дроспиренона — антиадипогенный эффект<sup>34</sup>.

Эффекты дроспиренона изучены на клеточных линиях адипоцитов крыс и первичных культурах человеческих преадипоцитов. Для дроспиренона характерно взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами жировых клеток, конкурентное с альдостероном и глюкокортикоидами. Выяснилось, что этот гестаген способен **ингибировать дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты** и экспрессию ключевого медиатора адипогенеза, не влияя при этом на липолиз<sup>36</sup>.

Данные по оценке весовых колебаний при приёме ЗГТ получены в недавнем проспективном исследовании с участием здоровых женщин в постменопаузе. После 1 года приёма дроспиренон-содержащего препарата для ЗГТ

у женщин в менопаузе существенно снизился показатель окружности талии при неизменном ИМТ<sup>37</sup>. А двухлетний приём способствовал статистически значимому уменьшению массы тела, центральной жировой массы и привёл к соотношению «центральная жировая масса/периферическая жировая масса» к исходным данным<sup>38</sup>.

### *Влияние на параметры гемостаза*

Обычно приём КОК (в том числе содержащих прогестагены III поколения — дезогестрел и гестоден) рассматривают как фактор риска, в 3–6 раз повышающий вероятность тромботических осложнений именно за счёт эстрогенного компонента<sup>30,39</sup>. Так, шведское исследование 2009 года показало, что врачи выбирают дозировку этинилэстрадиола (20 или 30 мкг) в составе КОК исходя из факторов абсолютного риска венозной тромбоэмболии: выраженное ожирение, тромбогенные мутации, курение, перенесённый инсульт и семейный тромботический анамнез<sup>40</sup>.

Результаты сравнительного анализа показали минимальное воздействие дроспиренона на параметры гемостаза<sup>39</sup>.

Данные немецкого исследования типа случай–контроль убеждают в отсутствии возрастания риска венозной тромбоэмболии на фоне приёма как дроспиренонсодержащих КОК, так и низкодозированного левоноргестрела<sup>41</sup>. И хотя недавние исследования, посвящённые оценке безопасности гормональных контрацептивов в целом и дроспиренонсодержащих КОК в частности, указывали на некоторый тромбогенный эффект этого прогестина, входящего в состав фармацевтической продукции нового поколения, однако серьёзные методологические недостатки отчётов, указывающие на бесосновательность подобных заключений, выступают убедительным контраргументом<sup>42</sup>.

Важно, что дроспиренон не влияет на окислительный метаболизм в печени и состояние жёлчного пузыря (впрочем, как и другие синтетические прогестагены — дезогестрел, левоноргестрел, норгестимат)<sup>43</sup>.

### *Влияние на углеводный обмен*

В отличие от низкоселективных прогестагенов, антиандрогенная активность дроспиренона в составе КОК обеспечивает стабильность глюкозного профиля, корригирует толерантность к углеводам и интенсивность выработки инсулина натощак. Это делает предпочтительным не только превентивный приём дроспиренона, но и назначение его при уже имеющихся нарушениях углеводного обмена, в том числе сахарном диабете I типа<sup>30,37,44,45</sup>.

### *Влияние на липидный обмен*

Антиандрогенные эффекты дроспиренона обеспечивают невливание на липидный обмен, при этом дополняя позитивное воздействие этинилэстрадиола в составе КОК<sup>44,46,47</sup>.

В рамках рандомизированных исследований дроспиренона было показано, что на фоне применения препарата не было случаев гиперлипидемии, а содержание триглицеридов и ЛПВП в крови оставалось практически неизменным. Это подтверждает благоприятное воздействие препарата на атерогенные свойства крови и не противоречит данным о том, что высокая андрогенная активность прогестинов снижает концентрацию ЛПВП<sup>7,48</sup>.

### *Коррекция перименопаузальных симптомов*

Эффективность дроспиренона в составе ЗГТ для купирования менопаузальных симптомов доказана рандомизированными многоцентровыми, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми исследованиями — эффект отмечается после 16 нед приёма по сравнению с плацебо<sup>49</sup>.

Использование прогестагенов с остаточной андрогенной активностью провоцирует нарушения липидного обмена, ухудшает толерантность к глюкозе и способствует инсулинорезистентности следующими путями:

- снижение числа инсулиновых рецепторов в жировой и мышечной ткани;
- повышение содержания жирных кислот и выработки факторов роста;
- формирование и усугубление абдоминального ожирения.

Дроспиренон в составе препаратов ЗГТ противодействует активации РААС и конкурирует с альдостероном и глюкокортикоидами на уровне рецепторов в жировой ткани, предупреждая развитие ожирения и прочих метаболических отклонений в постменопаузе<sup>36</sup>.

На фоне приёма дроспиренона отмечается устранение вазомоторной симптоматики<sup>37,50</sup>: в течение 12-недельного приёма препарата частота приливов снизилась у 94,6% женщин. Были отмечены некоторое увеличение маммографической плотности<sup>29,40,51</sup> и незначительная болезненность молочных желёз, но лишь у 12% пациенток<sup>27,49,52</sup>. Убедительны заключения о надёжной защите костной ткани от возрастного остеопороза и снижении риска переломов за счёт роста общей минеральной плотности кости (позвоночника и бедренной кости) на фоне приёма комбинации 1 мг эстрадиола с дроспиреноном в отличие от группы женщин, получавших плацебо<sup>53</sup>. Эти и вышеприведённые данные делают весьма перспективным использование дроспиренона не только в качестве КОК, но и у женщин в пери- и постменопаузе.

### *Влияние на артериальное давление*

Стабильность АД на фоне приёма дроспиренона показана в многоцентровых исследованиях — препарат не вызывает достоверного повышения систолического и диастолического давления по сравнению с исходными данными<sup>56</sup>. Кроме того, при склонности к повышению АД, например в перименопаузе, дроспиренон обеспечивает **антигипертензивное** действие!

При мягкой систолической гипертензии (I–II степени) — уровне артериального давления в пределах 140–170/90–109 мм рт.ст. — регистрируется значи-

мое снижение уровня АД на 5–10 мм рт.ст.<sup>27</sup>. Такое действие вполне сопоставимо с рядом традиционных антигипертензивных средств (например, тиазидных диуретиков<sup>27,54</sup>, эналаприла<sup>37,55</sup>).

Результаты двойного слепого рандомизированного исследования показали высокую приверженность приёму дроспиренона, рекомендованного для комплексной терапии климактерических расстройств у пациенток с артериальной гипертензией. Приверженность пациенток была не ниже, чем в группе женщин, получавших только антигипертензивную терапию<sup>55</sup>.

### *Кардиопротективное воздействие*

Противоотёчный и антигипертензивный эффекты дроспиренона, которые можно использовать для альтернативного лечения лёгкой артериальной гипертензии в постменопаузе, дополняют его ангио- и кардиопротективные свойства, наиболее значимые для женщин, страдающих сахарным диабетом<sup>27,49,55</sup>.

**Получены убедительные данные о том, что использование дроспиренона улучшает исходы у пациенток с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда в анамнезе.** Неоднократные клинические исследования доказали, что этот гестаген препятствует развитию эндотелиальной дисфункции, предупреждает сосудистый и миокардиальный фиброз посредством уменьшения толщины и повышения эластичности сосудистой стенки. Эти эффекты связаны с активацией «депрессорной» системы эндотелия и выбросом сильнейшего вазодилататора — оксида азота<sup>55,57</sup>.

Очевидно, что дроспиренон не противодействует благоприятному влиянию эстрадиола на эндотелий и миокардиальную микроциркуляцию, а наоборот, усиливает их. При этом гестагены, лишённые антиминералокортикоидной активности, наоборот, вызывают нестабильное повышение АД и сопротивляемости стенки сосудов.

Блокада структурно необратимого фиброза в сосудистой стенке и ограничение подобных изменений в сердечной мышце возможны только в случае противодействия эффектам РААС. Таким образом, при исходной артериальной гипертензии особенно полезно антиминералокортикоидное действие дроспиренона — как в составе КОК, так и в средствах для ЗГТ<sup>7</sup>.

### *Влияние на эндометрий в постменопаузе*

Доказано благоприятное влияние дроспиренона на слизистую оболочку матки в постменопаузе — для ЗГТ разработан препарат, содержащий 1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона. Антипролиферативное (проапоптотическое) действие прогестагенного компонента обеспечивает покой эндометрия у пациенток, что подтверждается данными исследования биоптатов (через 6 мес приёма препарата): в большинстве проб отмечена атрофия эндометрия, в остальных же эндометриальная толщина не превосходила исходные показатели. Всё это подтверждает низкий пролиферативный эффект указанного прогестагена<sup>58</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня уже очевидно, что дроспиренон как гестаген IV поколения нашёл чрезвычайно много точек приложения, проявив действительно феноменальные свойства. Кратко суммируем их.

### **У женщин репродуктивного возраста в составе КОК**

- Обладает высокой контрацептивной эффективностью (индекс Перля 0,41–0,8).
- Обеспечивает хороший контроль менструального цикла.
- Эффективен при лечении:
  - акне;
  - гирсутизма;
  - предменструального синдрома (в том числе его тяжёлых форм в виде предменструального дисфорического расстройства с психоэмоциональными нарушениями).
- Не вызывает задержки жидкости (в том числе за счёт дезактивации РААС и умеренного антидиуретического эффекта): отёков, масталгии/мастодинии, метеоризма, головной боли.
- Улучшает свойства кожи независимо от её исходного состояния.
- Не провоцирует судороги поперечнополосатой мускулатуры (например, икроножных мышц).
- Не сопряжён с повышением массы тела (как за счёт слабого диуретического воздействия, так и вследствие прямого подавления размножения преадипоцитов жировой ткани).
- Избавляет от повышенного аппетита в предменструальную фазу цикла.
- Не влияет на риск тромбоэмболических событий.
- Не вызывает тенденции повышения АД, а у женщин в позднем репродуктивном периоде может быть использован для коррекции умеренной артериальной гипертензии.
- Способствует нормализации углеводного и липидного обмена (в том числе в рамках метаболического синдрома и у женщин с ожирением).

### **У женщин в перименопаузе в составе средства для ЗГТ**

- Эффективно восполняет дефицит прогестерона и предотвращает развитие проявлений менопаузы.
- Обладает свойством снижать повышенное АД и может быть использован в роли эффективного антигипертензивного лекарственного средства в режиме монотерапии при мягкой артериальной гипертензии.
- Оказывает некоторое кардиопротективное действие, достоверно улучшая качество жизни женщин с инфарктом миокарда в анамнезе и сердечной недостаточностью.
- Корректирует нарушения углеводного и липидного обмена (в том числе в рамках метаболического синдрома и у женщин с ожирением).

Таким образом, широкий спектр лечебного воздействия дроспиренона возможен за счёт его антиандрогенной и антиминералокортикоидной активности, и это применимо как для контрацепции (в том числе в позднем репродуктивном возрасте), так и для ЗГТ, при этом особенно важны свойства дроспиренона при подборе терапии пациенткам с менопаузальными расстройствами при исходных метаболических нарушениях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В.Н. Гормональная контрацепция // *Consilium Medicum, Гинекологическая эндокринология*, 2003. №9. Т. 5.
2. Africander D., Verhoog N., Hapgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception // *Steroids*, 2011. Vol. 76, №7. P. 636–652.
3. Breech L.L., Braverman P.K. Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder // *Int J Womens Health*, 2010. Vol. 9, №1. P. 85–95.
4. Marr J., Heinemann K., Kunz M. et al. Ethinyl estradiol 20µg/drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder // *Int J Gynaecol Obstet*, 2011. Vol. 113, №2. P. 103–107.
5. Endrikat J.S., Milchev N.P., Kapamadzija A. et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone-containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada // *Contraception*, 2009. Vol. 79, №6. P. 428–432.
6. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids // *Rev Endocr Metab Disord*, 2011. Vol. 12, №2. P. 63–75.
7. Кузнецова И.В., Побединский Н.М. Новый оральный контрацептив: один из многих или препарат с уникальными свойствами? // *Трудный пациент*, 2004. Т. 2. С. 11–14.
8. Anttila L., Bachmann G., Hernádi L. et al. Contraceptive efficacy of a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2011. Vol. 155, №2. P. 180–182.
9. Chaiyasit N. Taneepanichskul S. A study of cycle control, side effects and client's satisfaction of a low dose combined contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone — N24/4 regimen // *J Med Assoc Thai*, 2010. Vol. 93, №5. P. 517–522.
10. Fan G.S., Bian M.L., Cheng L.N. et al. [Efficacy and safety of drospirenone-ethinylestradiol on contraception in healthy Chinese women: a multicenter randomized controlled trial] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2009. Vol. 44, №1. P. 38–44.
11. Foidart J.M., Wuttke W., Bouw G.M. et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel // *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2000. Vol. 5, №2. P. 124–134.
12. Lello S., Pacifico V., Primavera G. et al. Short-term effect of an estrogen-progestin containing ethinylestradiol 20 mcg + drospirenone 3 mg in 24+4 regimen at hormonal and cutaneous level in ovarian hyperandrogenism // *Minerva Ginecol*, 2010. Vol. 62, №6. P. 509–513.
13. Bruni Bresciani V. Extracontraceptive benefits of EE/DRSP (Yaz) in 24+4 day regimen // *Minerva Ginecol.*, 2010. Vol. 62, №3. P. 261–266.
14. Fruzzetti F., Perini D., Lazzarini V. et al. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 µg ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*, 2010. Vol. 94, №5. P. 1793–1798.
15. Kelly S., Davies E., Fearn S. et al. Effects of oral contraceptives containing ethinylestradiol with either drospirenone or

- levonorgestrel on various parameters associated with well-being in healthy women: a randomized, single-blind, parallel-group, multicentre study // *Clin Drug Investig*, 2010. Vol. 30, №5. P. 325–336.
16. Lello S., Primavera G., Colonna L. et al. Effects of two estrogen-progestins containing ethinylestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations // *Gynecol Endocrinol*, 2008. Vol. 24, №12. P. 718–723.
  17. Rapkin A.J., Sorger S.N., Winer S.A. Drospirenone ethinyl estradiol // *Drugs Today (Barc)*, 2008. Vol. 44, №2. P. 133–145.
  18. Battaglia C., Mancini F., Fabbri R. et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone-ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study // *Fertil Steril*, 2010. Vol. 94, №4. P. 1417–1425.
  19. Ozdemir S., Görkemli H., Gezginç K. et al. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome // *Int J Gynaecol Obstet*, 2008. Vol. 103, №1. P. 44–49.
  20. Joish V.N., Boklage S., Lynen R. et al. Use of drospirenone/ethinyl estradiol (DRSP/EE) among women with acne reduces acne treatment-related resources // *J Med Econ*, 2011. P. 5.
  21. Koltun W., Maloney J.M., Marr J. et al. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011. Vol. 155, №2. P. 171–175.
  22. Guang-Sheng F., Mei-Lu B., Li-Nan C. et al. Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin) in healthy Chinese women: a randomized, open-label, controlled, multicentre trial // *Clin Drug Investig*, 2010. Vol. 30, №6. P. 387–396.
  23. Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne // *Int J Womens Health*, 2010. №1. P. 213–221.
  24. Sillem M., Schneider R., Heithecker R. et al. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen // *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2003. №8. P. 162–169.
  25. Tfiayli H., Ulnach J.W., Lee S. et al. Drospirenone ethinyl estradiol versus rosiglitazone treatment in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome: comparison of metabolic, hormonal, and cardiovascular risk factors // *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. Vol. 96, №5. P. 1311–1319.
  26. Ahmed A.H., Gordon R.D., Taylor P.J. et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration // *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. Vol. 96, №6. P. 1797–1804.
  27. White W.B., Pitt B., Preston R.A., Hanes V. Effect of a New Hormone therapy, DRSP and 17 b-E2 in postmenopausal women with hypertension // *Hypertension*, 2006. Vol. 48. P. 1–8.
  28. Boschitsch E., Mayerhofer S., Magometschnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone // *Climacteric*, 2010. Vol. 13, №4. P. 307–313.
  29. Kiran H., Tok A., Yüksel. M. et al. Estradiol plus drospirenone therapy increases mammographic breast density in perimenopausal women // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011. Vol. 159, №2. P. 384–387
  30. Rosendaal F., Helmerhorst F. Vandenbrouke Female hormones and thrombosis // *J. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. Vol. 22. P. 201–210.
  31. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*, 2009. №2. CD006586.
  32. Huber J., Foidart J.M., Wuttke W. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone // *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2000. Vol. 5, №1. P. 25–34.
  33. Yildizhan R., Yildizhan B., Adali E. et al. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 30 microg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure // *Arch Gynecol Obstet*, 2009. Vol. 280, №2. P. 255–261.
  34. Archer D.F., Thorneycroft I.H., Foegh M. et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial // *Menopause*, 2005. №12: 716–727.
  35. Foidart J.M. Added benefits of drospirenone for compliance // *Gynecol Endocrinol*, 2004. Vol. 18, №1. P. 33.
  36. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152, №1. P. 113–125.
  37. Gambacciani M., Rosano G., Cappagli B. et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study // *Climacteric*, 2011. Vol.14, №1. P. 18–24.

38. Tanko L.B., Christiansen C. Effects of 17  $\beta$ -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women // *J Internal Med*, 2005. №258. P. 544–553.
39. Meier C.R. Health risks of oral contraceptive // *Ther Umsch.*, 2011. Vol. 68, №6. P. 345–352.
40. Bitzer J., Frey B., von Schönau M. et al. Twenty or thirty microgram ethinylloestradiol in an oral contraceptive: does it make a difference in the mind and the daily practise of gynaecologists and general practitioners? // *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2009. Vol. 14, №4. P. 258–267.
41. Dinger J., Minh T.D., Buttman N. et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen // *Obstet Gynecol*, 2011. Vol. 117, №1. P. 33–40.
42. Reid R. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guideline. No. 252, December 2010. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update // *J Obstet Gynaecol Can*, 2010. Vol. 32, №12. P. 1192–1204.
43. Etminan M., Delaney J.A., Bressler B. et al. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study // *CMAJ*, 2011. Vol. 183, №8. P. 899–904.
44. Gaspard U., Endrikat J., Desager J.P. et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles // *Contraception*, 2004. Vol. 69, №4. P. 271–278.
45. Seeger H., Wallwiener D., Mueck A.O. Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells // *Climacteric*, 2009. Vol. 12, №1. P. 80–87.
46. Taneepanichskul S., Phupong V. Influence of a new oral contraceptive with drospirenone on lipid metabolism // *Gynecol Endocrinol*, 2007. Vol. 23, №6. P. 347–350.
47. Villa P., Suriano R., Ricciardi L. et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women // *Fertil Steril*, 2011. Vol. 95, №1. P. 158–163.
48. Villaseca P., Hormaza P., Cardenas I. et al. Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: lipid and carbohydrate changes // *Eur J Contraception Reprod Health Care*, 2004. Vol. 9. P. 155–165.
49. Zhou Y.Z., Sun L.Z., Lin J.F. et al. [Evaluation the efficacy and safety of estradiol and drospirenone tablets in the treatment of menopausal symptoms among postmenopausal Chinese healthy women: a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled clinical study] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, 2011. Vol. 46, №5. P. 345–349.
50. Carranza-Lira S. Safety, efficacy and patient acceptability of drospirenone and estradiol in the treatment of menopausal vasomotor symptoms: a review // *Clin Interv Aging*, 2009. №4. P. 59–62.
51. Nielsen M., Pettersen P.C., Alexandersen P. et al. Breast density changes associated with postmenopausal hormone therapy: post hoc radiologist- and computer-based analyses // *Menopause*, 2010. Vol. 17, №4. P. 772–778.
52. Simoncini T., Genazzani A.R. A review of the cardiovascular and breast actions of drospirenone in preclinical studies // *Climacteric*, 2010. Vol. 13, №1. P. 22–33.
53. Gargano V., Massaro M., Morra I. et al. Effects of two low-dose combined oral contraceptives containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study // *Contraception*, 2008. Vol. 78, №1. P. 10–15.
54. Preston R.A., Norris P.M., Alonso A.B. et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide // *Menopause*, 2007. Vol. 14, №3. Pt. 1. P. 408–414.
55. Preston R.A., Alonso A., Darlene P. et al. Additive effect of Drospirenone/17 $\beta$ -Estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril // *Am J Hypertens*, 2005. Vol. 18. P. 797–804.
56. Порывкина О.Н., Адашева Т.В., Задонченко В.С. и соавт. Эффективность и безопасность применения препарата ЗГТ с дроспиреноном у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008. Т. 8. №1.
57. Meendering J.R., Torgirson B.N., Miller N.P. et al. A combined oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 3.0 mg drospirenone does not impair endothelium-dependent vasodilation // *Contraception*, 2010. Vol. 82, №4. P. 366–372.
58. Lima S.M., Reis B.F., Yamada S.S. et al. Effects of drospirenone/estradiol on steroid receptors and Bcl-2 in the postmenopausal endometrium // *Climacteric*, 2011. Vol. 14, №5. P. 551–557.

**ГЕСТАГЕН IV ПОКОЛЕНИЯ ДРОСПИРЕНОН:  
НОВОЕ ЯВЛЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ?**

Клинические лекции для практикующих врачей

**Научно-практическое издание**  
**Радзинский** Виктор Евсеевич  
**Полина** Мирослава Леонидовна

*Медицинский директор:*

канд. мед. наук Маклецова Светлана Александровна

*Арт-директор:* Кристал Виталий

*Руководитель редакции:* Рябинкина Татьяна

*Ответственный редактор:* Симоновская Хильда

*Выпускающий редактор:* Сидорова Марина

*Вёрстка:* Скуточкина Юлия

*Корректор:* Нигматулина Елена

Подписано в печать 07.12.2011.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Формат 60×90 1/16. Объём 1,25 п.л.

Тираж 10 500. Заказ №116187.

ООО «Медиабюро Статус презенс»

105082, г. Москва, ул. Б. Почтовая, д. 26в, стр. 2

Бизнес-центр Post-Plaza, оф. 613

Тел.: +7 (499) 558 0253, e-mail: [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru), [www.praesens.ru](http://www.praesens.ru).

Отпечатано в типографии «Принт Люкс»

107140, Москва, ул. Верхняя Красносельская, д. 3



# МЕДИЦИНА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

II Междисциплинарный форум  
Holiday Inn Moscow Sokolniki

24–25.02.2012

Status Praesens  
Пресс-служба



*... "НЕЛЕПО РАЗДЕЛЯТЬ ЖЕНЩИНУ НА ЭТАЖИ - НИЖНИЙ И ВЕРХНИЙ,  
РАССМАТРИВАЯ ОРГАНЫ МАЛОГО ТАЗА И МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ  
КАК РАЗОБЩЁННЫЕ, НЕЗАВИСИМЫЕ ДРУГ ОТ ДРУГА СТРУКТУРЫ"...*



# Midiana®

3 mg drospirenone + 30 mcg ethinylestradiol

- оказывает косметический эффект
- контролирует массу тела
- лечит предменструальный синдром

Низкодозированный  
комбинированный оральный  
контрацептив с дроспиреноном

Планируй незапланированное



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 363-3950. Факс: (495) 363-3949, e-mail: [centr@g-richter.ru](mailto:centr@g-richter.ru) [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)