

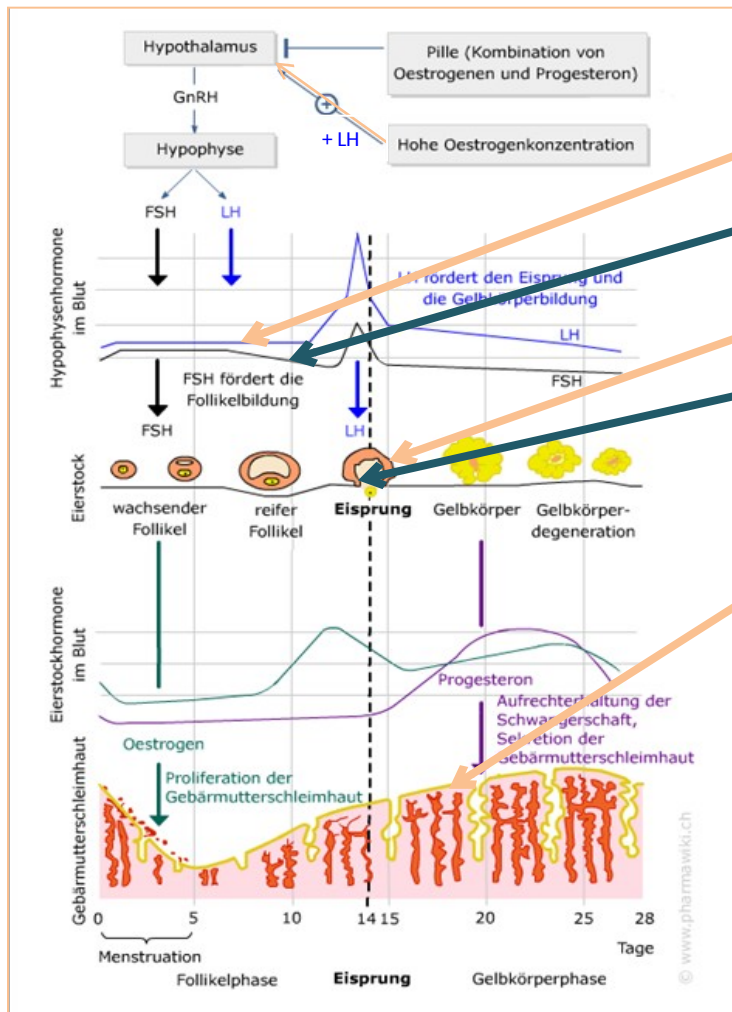
Лечебные эффекты современных КОК

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ

д.м.н. профессор

Боровкова Людмила Васильевна

Контрацептивный эффект КОК



Подавление ЛГ; LH-Peak (P)

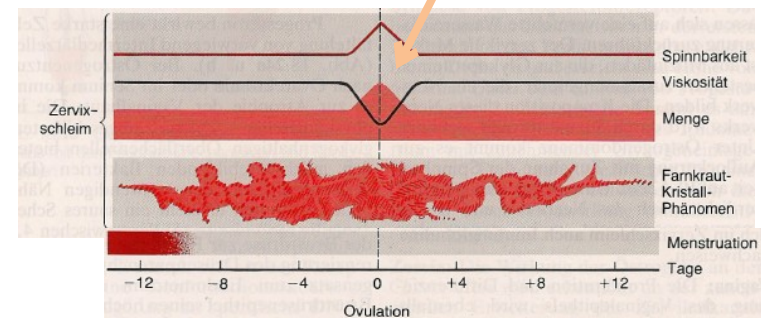
Подавление секреции ФСГ (E)

Подавление овуляции (P)

Подавление роста фолликулов (E)

Изменение эндометрия (E+P)

Влияние на цервикальную слизь (P)



Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов

■ Эффекты, связанные с менструальным циклом

- Уменьшение дисменореи
- Уменьшение менструальной кровопотери
- Улучшение течения ПМС

■ Положительное влияние на либидо

■ Положительное влияние на фертильность

- Защита от воспалительных заболеваний органов малого таза
- Защита от внематочной беременности

■ Эффекты на кожу и костную ткань

- Лечение акне
- Уменьшение потери костной ткани

■ Онкопротективный эффект

- Уменьшение случаев рака яичника, эндометрия и колоректального рака

Лечебные возможности прогестагенов

- Регуляция менструального цикла (гипер-, полименорея, АМК)
- Гиперпластические процессы эндометрия
- **Синдром поликистозных яичников**
- Функциональные кисты яичников
- Предменструальный синдром
- Дисменорея
- Эндометриоз
- **Гиперандрогении**



Эстрогензависимые

Меноррагия
Гиперпигментация, хлоазма, сухость кожи
Гиперкоагуляция, риск тромбозов
Гиперсекреция влагалищного содержимого
Мастодиния
Быстрая прибавка веса
Нервозность
Головная боль, тошнота, рвота
Судороги нижних конечностей
Ускорение пролиферации и риск неоплазии эндометрия, миомы матки, эндометриоидных гетеротопий

Способ коррекции:

- уменьшение дозы эстрогена **35-30** мкг  **20 -15** мкг
- увеличение дозы или изменение типа прогестгена

Прогестеронзависимые побочные эффекты

Аменорея

Акне, себорея, жирная кожа

Экзантема

Сухость или дисбиоз влагалища

Замедление перистальтики кишечника

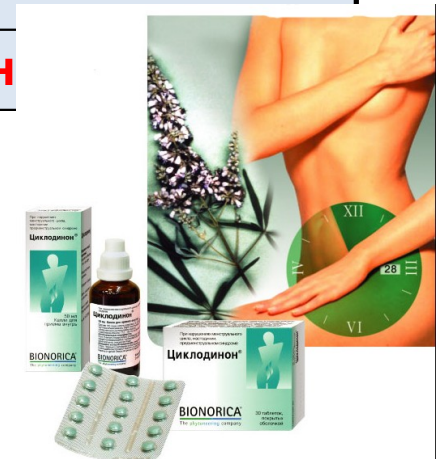
Уменьшение размера молочных желез

Постепенная прибавка в весе

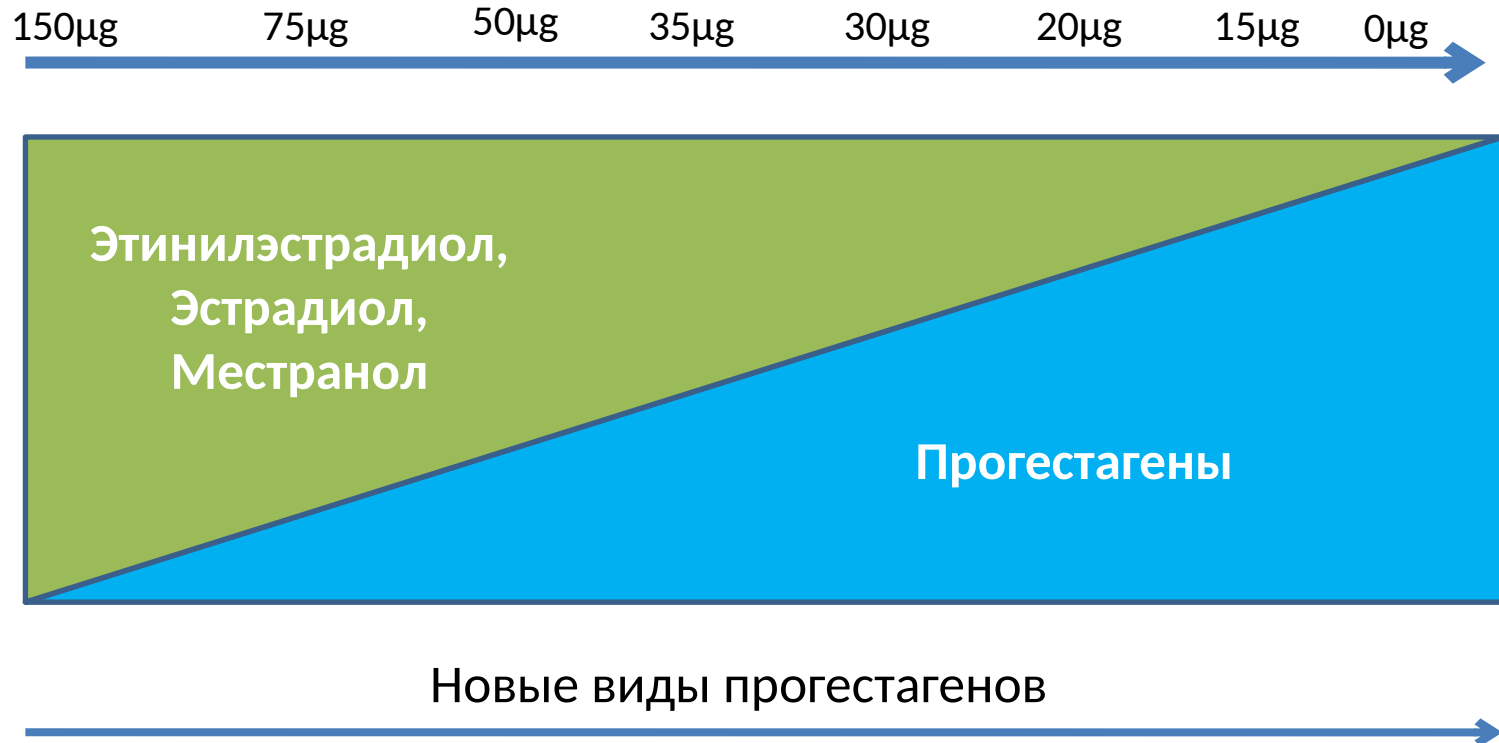
Апатия, депрессия, усталость, сонливость, снижен

Способ коррекции:

- назначение агонистов дофаминовых рецепторов
- уменьшение дозы или изменение типа гестагена
- увеличение дозы эстрогена



Эволюция КОК



Функции этинилэстрадиола в контрацепции

1. Пролиферация эндометрия=> Стабильность эндометрия= стабильность менструального цикла
2. Прекращение образования фолликулов = подавление образования ФСГ

**Эстрогены =
Стабильность цикла**

Функции прогестagens в контрацепции

1. Подавление овуляции через ингибицию ЛГ
2. Трансформация эндометрия
3. Влияние на сгущение слизи шейки матки
≡ прямое воздействие на матку

**Прогестagens =
Подавление овуляции**



Синтетические гестагены в составе современных КОК

Производные
прогестерона

Ципротерона ацетат
Хлормадинона
ацетат
Медروксипрогестеро
на ацетат

Производные
тестостерона

**Содержащие
этильную группу у
С-17:**

Норэтистерон
Норгестрел
Левоноргестрел
Гестоден
Дезогестрел
Норгестимат

**Не содержащие
этильную группу:**
Диеногест

Производные
спиролактона

Дроспиренон

„Поколения“ гестагенов

1. поколение

- норэтистерон
- линестренол

2. поколение

- левоноргестрел

3. поколение

- дезогестрел
- гестоден
- норгестимат

4. поколение

- диеногест
- дроспиренон
- номигестрол ацетат

+++

андрогенная активность

Половые гормоны и коагуляция

Этинилэстрадиол

- Факторы коагуляции ↑ ; фибринолиз ↗ → образование тромбов ↗

Прогестаген

- Ингибирование действия этинилэстрадиола прогестагенами с андрогенным или антиандрогенным действием, например, норэтистерон, левоноргестрел ↔
- Усиление действия этинилэстрадиола прогестагенами с антиандрогенным действием, например, (ципротеронацетат, хлормадинонацетат, диеногест, дроспиренон)

Баланс коагуляции в гормональной контрацепции



Риск развития факторов, влияющих на образование тромбов:
Тромбоз в анамнезе, генетическая тромбофилия, хирургические вмешательства, возраст, курение, избыточный вес, длительная иммобилизация, высокое артериальное давление, нарушения обмена веществ, сахарный диабет, флебит

Что такое тромбоз?

Локализация: обычно в глубоких венах ног
(флеботромбоз) → риск диссеминации тромба в
легочную артерию

→ ТЭЛА!



КОК и риск тромбоза (минимальный риск у микродозированного КОК с левоноргестрелом)

Group	Women years	No of events*	Crude incidence per 10 000 user years*	Adjusted relative risk† (95% CI)
Non-use	4 960 730	1812	3.7	1 (reference)
Progestogen with 50 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	6848	11	16.1	5.66 (3.12 to 10.3)
Levonorgestrel	23 691	31	13.1	3.54 (2.48 to 5.05)
Progestogen with 30-40 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	27 355	10	3.7	1.57 (0.84 to 2.92)
Phasic levonorgestrel	105 970	89	8.4	2.28 (1.85 to 2.83)
Levonorgestrel combined	104 251	78	7.5	2.19 (1.74 to 2.75)
Norgestimate	267 664	165	6.2	2.56 (2.18 to 3.01)
Desogestrel	170 249	201	11.8	4.21 (3.63 to 4.87)
Gestodene	668 355	738	11.0	4.23 (3.87 to 4.63)
Drospirenone	286 859	266	9.3	4.47 (3.91 to 5.11)
Cyproterone	120 934	109	9.0	4.10 (3.37 to 4.99)
Progestogen with 20 µg ethinylestradiol:				
Desogestrel	470 982	322	6.8	3.26 (2.88 to 3.69)
Gestodene	472 118	321	6.8	3.50 (3.09 to 3.97)
Drospirenone	23 055	23	10.0	4.84 (3.19 to 7.33)
Progestogen only:				
Norethisterone	44 168	9	2.0	0.56 (0.29 to 1.07)
Desogestrel	29 187	6	2.1	0.64 (0.29 to 1.42)
Levonorgestrel releasing intrauterine device	155 149	55	3.5	0.83 (0.63 to 1.08)

Lidegaard et al. 2011

Низкая доза эстрогенов в КОК и риск
тромбоэмболии, инсульта, инфаркта миокарда.
Исследование с участием 5 млн женщин, Франция

Alain Weill,¹ Marie Dalichampt,¹ Fanny Raguideau,² Philippe Ricordeau,¹ Pierre-Olivier Blotière,¹
Jérémy Rudant,¹ François Alla,¹ Mahmoud Zureik²

Клиническое исследование

4 945 088 женщин возраста 15-49 лет, проживающих во Франции, получавшие не менее 1 упаковки КОК по льготе, не имеющие в анамнезе онкологии, легочной эмболии, ишемического инсульта или инфаркта миокарда; июль 2010 – сентябрь 2012.

Прогестерон	Доза эстрогена*	Поколение прогестерона
Норгестрел		Второе
Левоноргестрел	30-40 µg	Второе
Левоноргестрел	20 µg	Второе
Дезогестрел	30 µg	Третье
Дезогестрел	20 µg	Третье
Гестоден	30 µg	Третье
Гестоден	20 µg	Третье

*Этинилэстрадиол

Результаты

Легочная тромбоэмболия Ишемический инсульт Инфаркт миокарда											
Variables	Кол-во женщин	Кол-во случаев	Общи коэф. заб.*	Относительный риск (95%)	Кол-во случаев	Общи коэф. заб.*	Относительный риск (95%)	Кол-во случаев	Общи коэф. заб.*	Относительный риск (95%)	
Oestrogen† dose:											
20 µg	1423797	454	31.9	0.75 (0.67 to 0.85)	193	13.6	0.82 (0.70 to 0.96)	44	3.1	0.56 (0.39 to 0.79)	
30-40 µg	3880507	1,300	33.5	1	800	20.6	1	333	8.6	1	
Progestogen type:											
Levonorgestrel	3751356	1,048	27.9	1	761	20.3	1	314	8.4	1	
Desogestrel	1256531	589	46.9	2.16 (1.93 to 2.41)	179	14.2	0.96 (0.82 to 1.12)	55	4.4	1.01, (0.73 to 1.39)	
Gestodene	296416	117	39.5	1.63 (1.34 to 1.97)	53	17.9	0.96 (0.74 to 1.23)	8	2.7	0.49 (0.22 to 0.94)	
Oral contraceptive type:											
Norethisterone 35	92645	19	20.5	0.56 (0.35 to 0.83)	25	27.0	0.85 (0.58 to 1.19)	14	15.1	0.97 (0.54 to 1.60)	
Levonorgestrel 20	565763	98	17.3	0.73 (0.60 to 0.89)	56	9.9	0.68 (0.53 to 0.86)	8	1.4	0.28 (0.13 to 0.53)	
Levonorgestrel 30/40	3185593	950	29.8	1	705	22.1	1	306	9.6	1	
Norgestrel 50	46966	27	57.5	1.66 (1.14 to 2.34)	28	59.6	2.13 (1.50 to 2.94)	16	34.1	2.50 (1.45 to 3.99)	
Desogestrel 20	672825	285	42.4	1.60 (1.41 to 1.82)	109	16.2	0.88 (0.73 to 1.06)	32	4.8	0.71 (0.48 to 1.02)	
Desogestrel 30	583706	304	52.1	2.18 (1.93 to 2.47)	70	12.0	0.80 (0.64 to 0.99)	23	3.9	0.75 (0.48 to 1.12)	
Gestodene 20	185208	71	38.3	1.34 (1.06 to 1.67)	28	15.1	0.72 (0.50 to 0.99)	4	2.2	0.28 (0.09 to 0.66)	
Gestodene 30	111207	46	41.4	1.43 (1.07 to 1.87)	25	22.5	1.04 (0.71 to 1.46)	4	3.6	0.45 (0.14 to 1.05)	

Микродозированный КОК с левоноргестрелом обладает высоким профилем безопасности

Weill et al. 2016

Данные по тромбозам

Доза эстрогена*	Левоноргестрел		Дезогестрел		Гестоден	
	Кол-во случаев	Относительный риск (95%)	Кол-во случаев	Относительный риск (95%)	Кол-во случаев	Относительный риск (95%)
20 µg	98	1	285	2.30 (1.86 to 2.86)	71	1.96 (1.47 to 2.61)
30-40 µg	950	1	304	2.19 (1.93 to 2.48)	46	1.41 (1.05 to 1.84)

Микродозированный КОК с левоноргестрелом обладает наименьшим риском по тромбозу в сравнении с дезогестрелом и гестоденом

Меллева®

(левоноргестрел 0,1 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг)

Показание к применению*

1. Пероральная контрацепция

Форма выпуска*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,1 мг + 0,02 мг.

По 21 таблетке в блистере.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в упаковке.

Меллева – это:

- Повышение либидо
- Низкий тромбоэмболический риск
- Опыт применения молекулы проверенный временем

Меллева® (микродозированный КОК с левоноргестрелом) безопаснее, чем КОК с гестоденом и дезогестрелом

Сравнительное исследование КОК
~5 млн женщин
Возраст 15-49 лет
2 года наблюдения
Франция



Прогнозируемый риск тромбоэмболии

	Левоноргестрел	Дезогестрел	Гестоден
Показание	контрацепция	контрацепция	контрацепция
Риск тромбоза	5-7	9-12	9-12

* Риск на 10 000 женщин за год

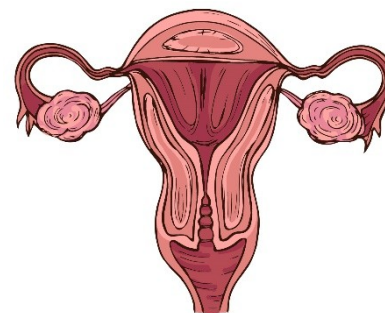
Профилактика рака эндометрия при приеме КОК

- Уменьшение риска рака эндометрия
 - 51% (при применении КОК > 4 лет)
 - 64% (при применении КОК > 8 лет)
 - 70% (при применении КОК > 12 лет)
- Длительное сохранение эффекта в течение более чем 15 лет после применения!



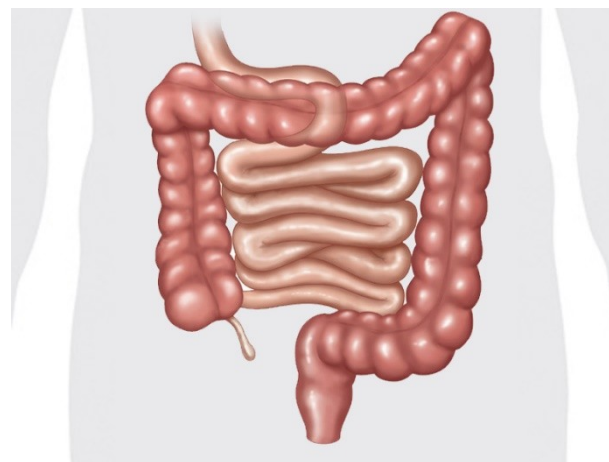
Рак яичников

- Уменьшение риска
 - 60% (при применении КОК > 15 лет)
- Сохранение эффекта в течение последующих 30 лет, при применении КОК в течение 10 лет!



Колоректальный рак

- Уменьшение риска на 20%



СПКЯ. Лечение. Клинические рекомендации.

2015

- Монотерапия комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) эффективна и является **первой линией терапии** нарушений менструального цикла, гирсутизма и акне (С).
- Для лечения гирсутизма рекомендуется использовать низкодозированные КГК, содержащие либо нейтральный гестаген, либо **гестаген с антиандрогенным действием**.

Свойства различных прогестагенов

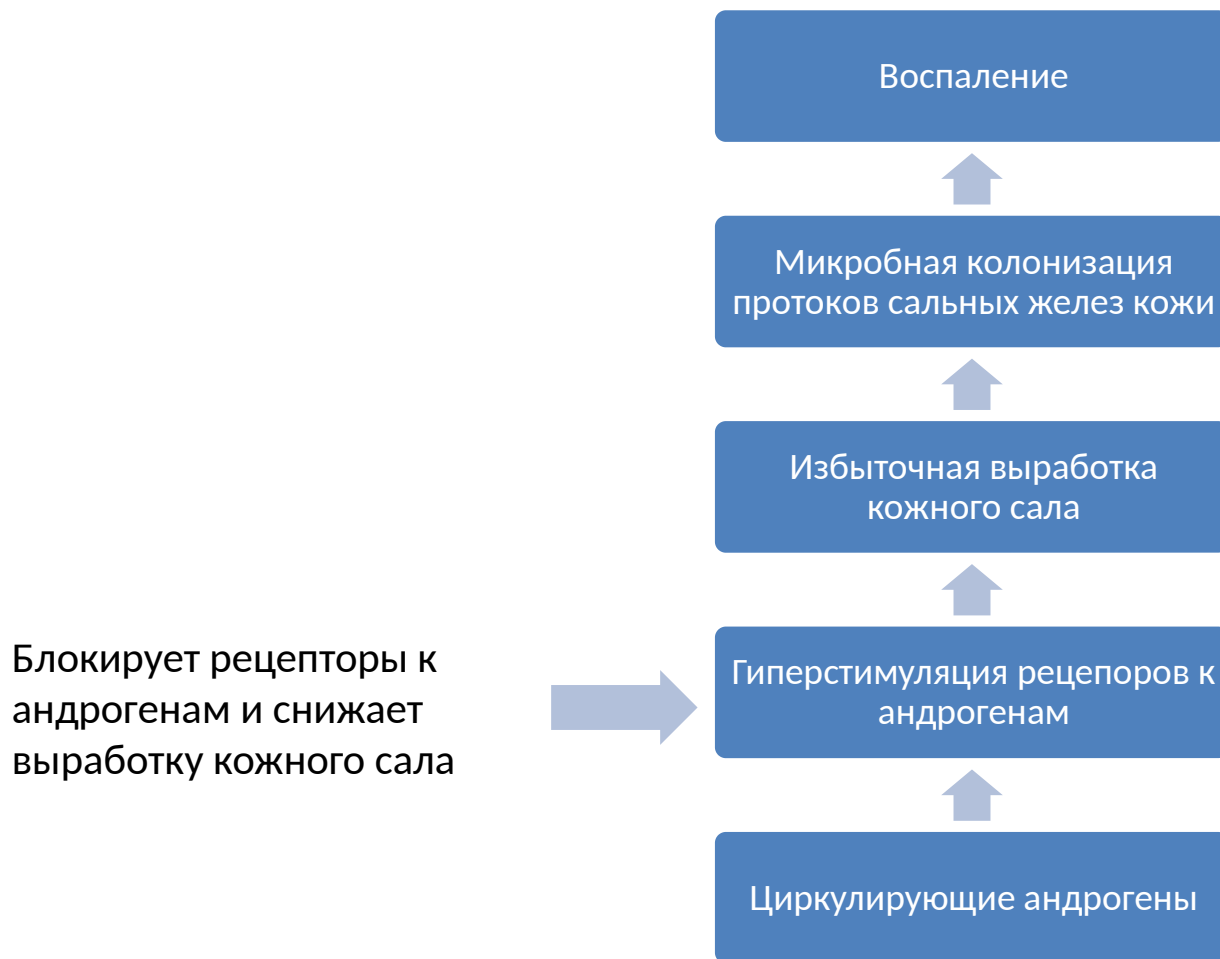
Активность

Гестаген	Гестагенная	Андрогенная	Антиандрогенная	Антиминералокортикоидная
Дроспиренон	+	-	+	++
Левоноргестрел	+	+	-	-
Хлормадион	+	-	+	-
Гестоден	+	(+)	-	(+)
Норгестимат	+	(+)	-	-
Дезогестел	+	(+)	-	-
Диеногест	+	-	++	-
Ципротерон	+	-	+++	-

+ активность есть; (+) незначительная активность в терапевтических дозировках; – активности нет

Дроспиренон сочетает антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты

Механизм антиандрогенного эффекта дроспиренона



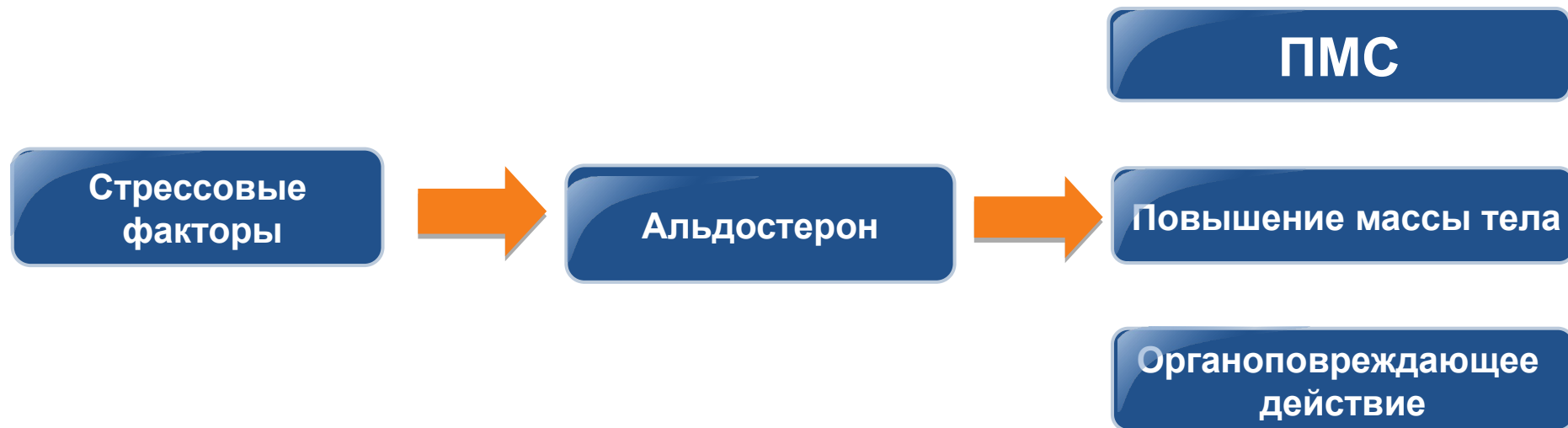
Синдром ПМС

- Раздражительность и агрессивность
- Депрессия
- Тревожность
- Вялость
- Нагрубание и болезненность молочных желез
- Отеки
- Головная боль
- Нарушение сна
- Повышение аппетита
- Метеоризм



Большая часть соматических симптомов возникает в результате
нарушения водно-солевого баланса и задержки жидкости

Альдостерон – гормон стресса



Дроспиренон: клинически благоприятные эффекты

Антиальдостероновый

Уменьшение задержки
натрия и воды
(прогестерон-подобный эффект)

Уменьшение:

напряженность молочных желез
отеки
увеличение веса
ПМС



Антиандрогенный

Блокада андрогенных
рецепторов

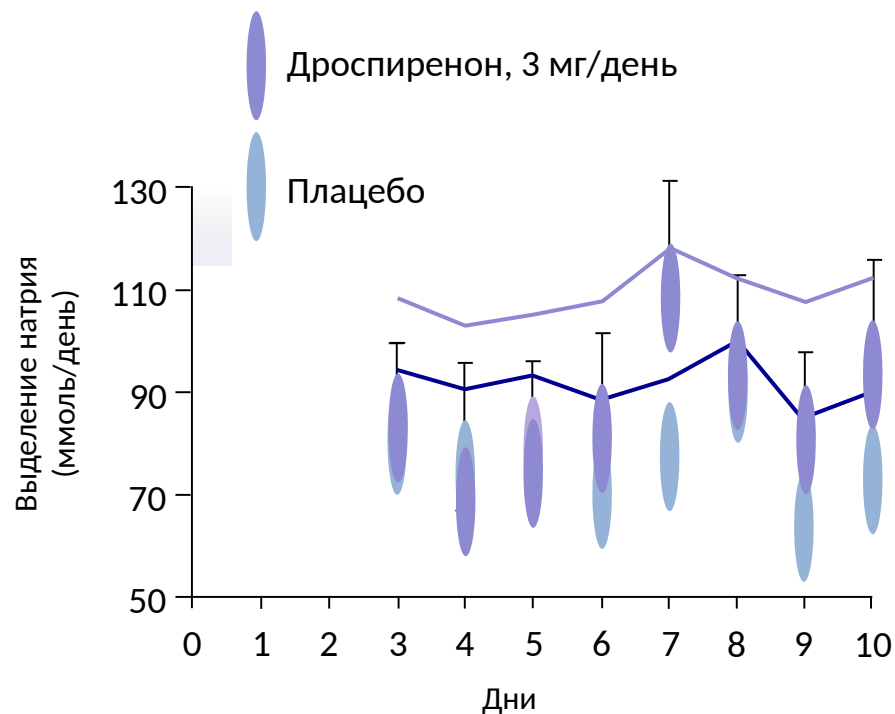
Уменьшение:

акне
себорея
гирсутизм



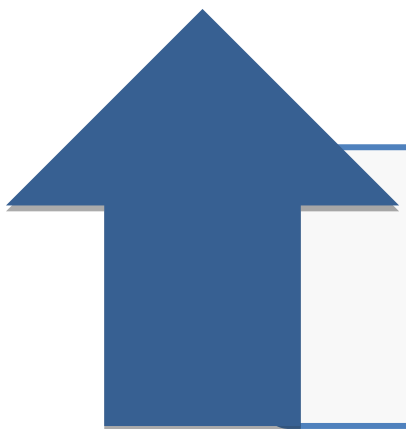
Антиминералокортикоидный эффект дроспиренона

- Для изучения эффекта дроспиренона на РААС и натриевый баланс было проведено два плацебо-контролируемых исследования
- Дроспиренон (или плацебо) выдавался 12-ти здоровым женщинам на 8-13 дни цикла
- Выделение натрия увеличивалось в группе, принимающей дроспиренон
- На выделение калия дроспиренон не влиял



Кумулятивная разница между группами
84 ммоль

Дроспиренон оказывает корректирующее влияние на пищевое поведение при ПМС, благодаря антиандрогенному и антихолецистокининовому эффекту

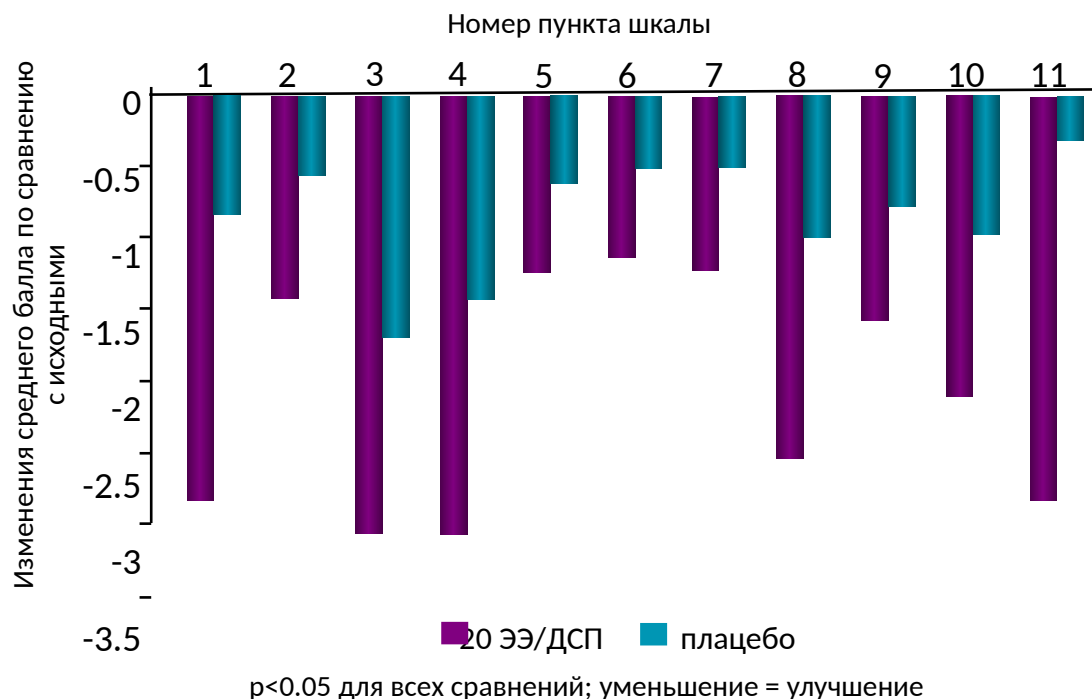


- КОК с гестагенами с остаточной **андрогенной** активностью могут повышать аппетит, подавляя секрецию холецистокинина

- КОК с гестагенами с **антиандрогенной** активностью нормализуют аппетит за счет повышения секреции холецистокинина



Эффективность КОК с дроспиреноном + ЭЭ 0,02 мг при ПМС по сравнению с плацебо



Пункты дневника регистрации симптомов ПМС (ДРСП):

- а) Депрессия;
б) Чувство безысходности;
с) Чувство малозначимости/вины
- Беспокойство/напряженность
- а) Перепады настроения;
б) Ранимость (обидчивость, впечатлительность)
- а) Недовольство/раздражительность;
б) Конфликты
- Снижение интереса (заинтересованности)
- Трудности в концентрации
- Усталость/истощенность
- а) Усиление аппетита;
б) Пищевые нарушения
- а) Увеличение длительности сна;
б) Нарушения сна
- Подавленность/ потеря контроля
- а) Нагрубание молочных желез;
б) Отечность молочных желез;
с) Ощущение вздутия
- а) Головная боль;
б) Мышечная боль

Видора® микро 24 + 4

- 3 дополнительных дня ЭЭ + ДРСП с антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью
- 30-часовой период полувыведения ДРСП позволяет сохранить его эффекты в свободный от приема таблеток интервал

Укороченный безгормональный интервал

┐┐

Пролонгированное благоприятное действие дроспиренона

┐┐

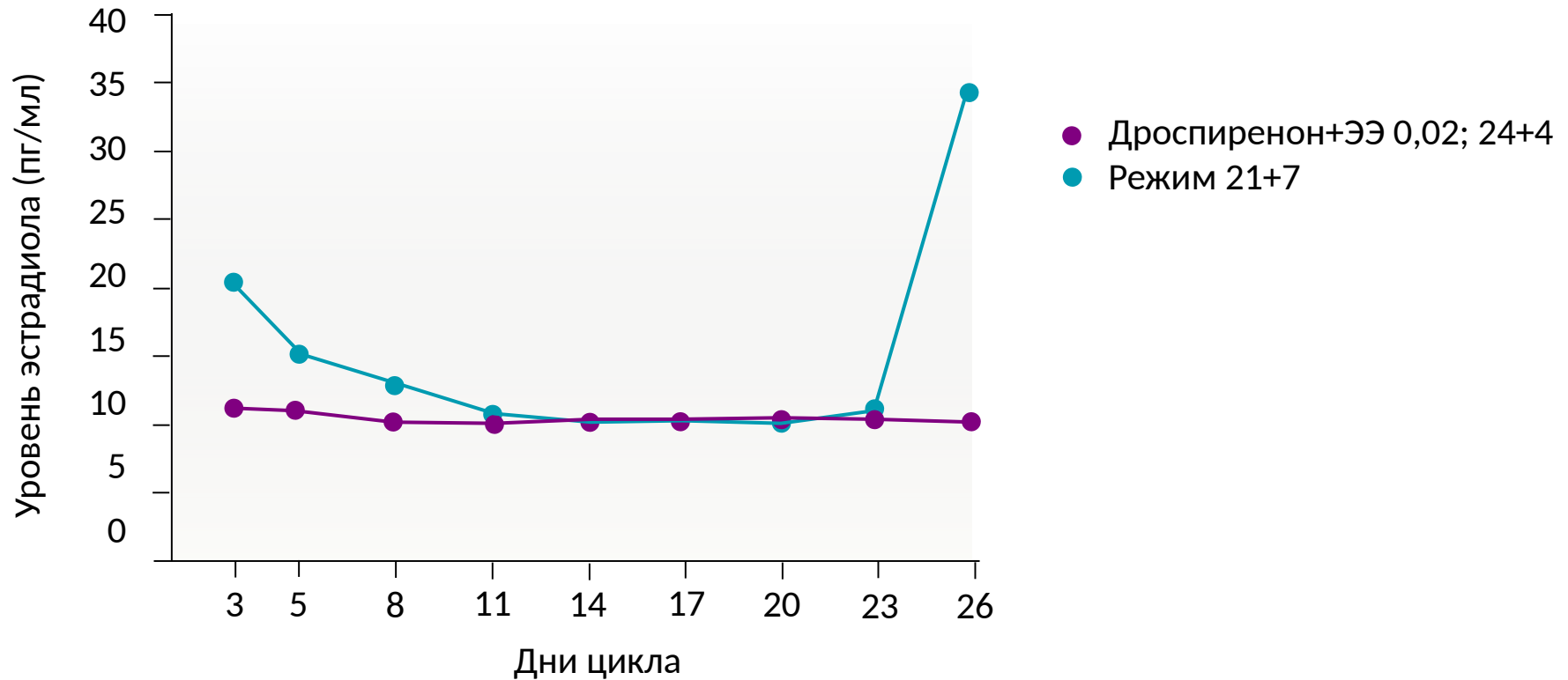
Стабильный гормональный фон

┐┐

Стабильный вес, отсутствие задержки жидкости

Более выраженное лечебное действие при ПМС

Сокращенный безгормональный интервал уменьшает колебания уровня эстрадиола, что имеет большое значение при тяжелой ПМС



Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception (in press)

Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Decreased ovarian activity with a shorter pill-free interval with an ethinylestradiol 20mcg plus drospirenone 3mg oral contraceptive. XVIII World Congress of Gynaecology & Obstetrics (FIGO) Kuala Lumpur, Malaysia, 5–10 November 2006

Эндометриоз

Процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию

Частота встречаемости – 10-12% женщин детородного возраста

Возраст встречаемости – от 10 до 60 лет

Является третьей по частоте причиной гистерэктомий

Клинические маски:

71% – хроническая тазовая боль

84% – хроническая тазовая боль + бесплодие

46-50% – бесплодие

60-80% – дисменорея

26-70% – диспареуния



1. «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации» – Адамян Л.В., Андреева Е.В., Аполихина А.А с соавторами – Москва – 2013 г. – 86 сс.
2. Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Эндометриозы, М., Медицина, 1998
3. А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин, Практическая гинекология М., МИА, 2009

Этиология и патогенез

- ЭТИОЛОГИЯ – неясна
 - КЛАССИФИКАЦИЯ – множество
 - КРИТЕРИИ КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА –
нет единого подхода
 - ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА – несколько



Цели терапии

Облегчение
симптомов с
целью улучшения
качества жизни

Лечение
бесплодия

Снижение частоты
и тяжести
осложнений

Профилактика
повторных
хирургических
вмешательств

Препараты первой линии в терапии дисменореи

КОК

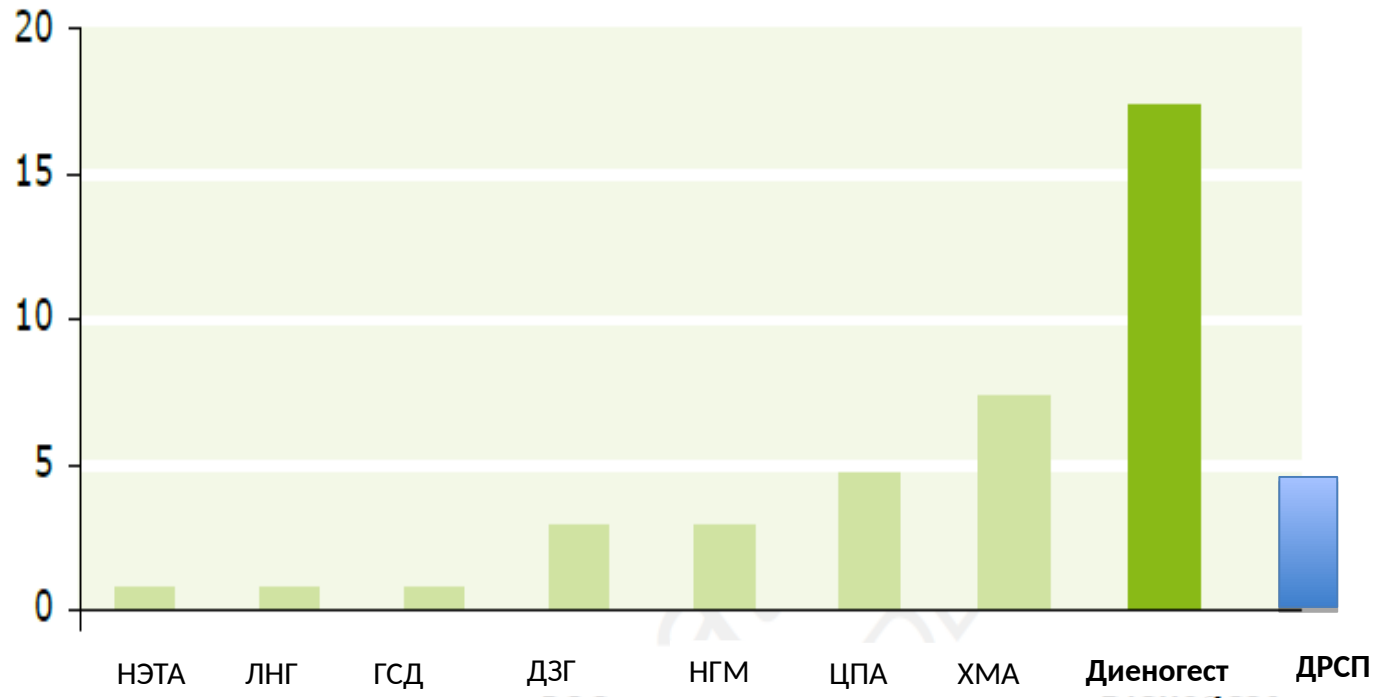
НПВС

НПВС являются эффективным средством терапии дисменореи, однако пациентки должны быть осведомлены о существенном риске развития побочных эффектов.

КОК (ЭЭ < 35 мкг) эффективны в лечении больных с дисменореей (за счет подавления продукции простагландинов) и должны быть препаратом выбора.



Влияние различных прогестагенов на эндометрий. Тест Кауфмана

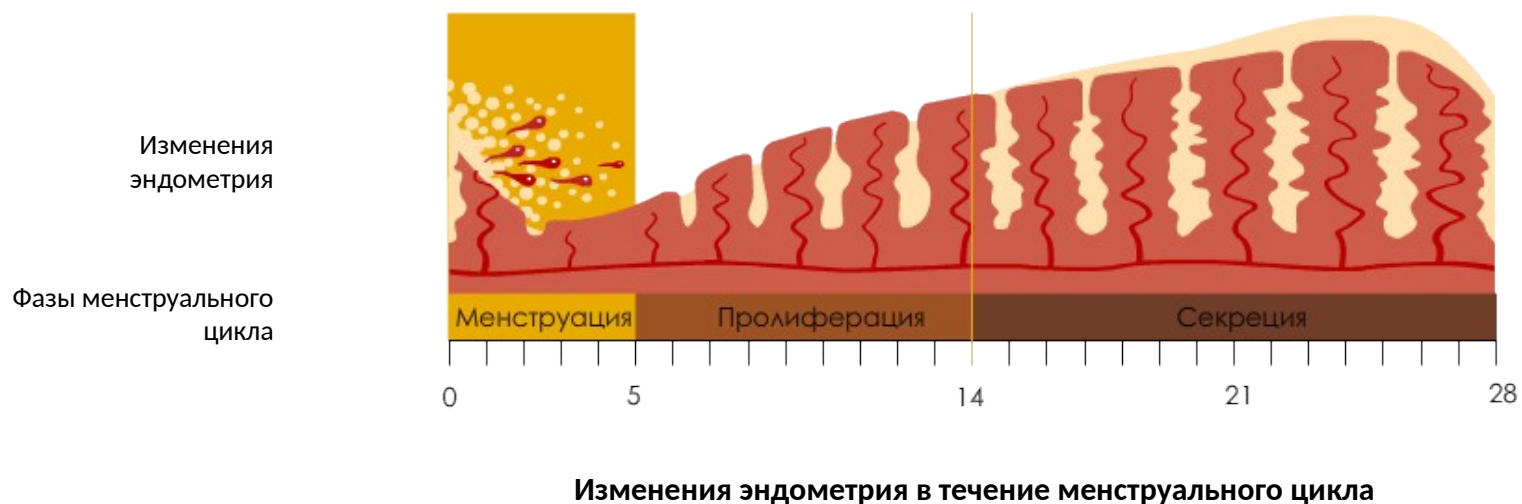


Сокращения: ХМА = хлормадинона ацетат; ЦПА = ципротерона ацетат; ДЗГ = дезогестрел; ГСД = гестоден; ЛНГ = левоноргестрел; НЭТА = норэтистерона ацетат; НГМ = норгестимат; ДРСП = дроспиренон

ГСД = gestoden, ЛНГ = levonorgestrel, НЭТА = norethisterone acetate, НГМ = norgestimat



Диециклен® содержит диеногест – гестаген с выраженным антипролиферативным действием на эндометрий



Диеногест – единственный гестаген для приёма внутрь, изученный для лечения эндометриоза в специальной программе клинических исследований

«В 3-х клинических работах после лечения 267 пациенток, страдавших эндометриозом, было четко показано, что назначение 2 мг диеногеста в течение 6 мес. было эффективно в отношении снижения тазовых болей, а также уменьшения или полного исчезновения эндометриоидных гетеротопий»

Диециклен®

Показания к применению*

1. Пероральная контрацепция
2. Лечение акне легкой и средней степени тяжести у женщин, нуждающихся в контрацепции, при неэффективности местного лечения

Профиль клинической эффективности

1. Контрацептивный эффект и регуляция цикла
2. Лечение акне и себореи
3. Лечение эндометриоза

*Источник: Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Диециклен®, утвержденная МЗ РФ 18.03.2013

Благодарю за внимание!

