

КОНЦЕПЦИЯ СОЗДАНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВНОГО СРЕДСТВА С ОПТИМАЛЬНОЙ ФАРМАКОДИНАМИКОЙ

Чл.-корр. РАМН Н.А. ШИМАНОВСКИЙ

*Российский государственный медицинский университет, Москва,
Российская Федерация*

Приведены сведения о фундаментальных исследованиях стероидных соединений с гестагенной активностью, результатом которых стало создание дроспиренона. Представлены данные клинических исследований, доказывающие надежность контрацептивного эффекта нового препарата «Ярина®», содержащего дроспиренон и одновременно позволяющего получить ряд дополнительных преимуществ: повышение качества жизни, положительное влияние на общее самочувствие, хороший контроль цикла, уменьшение тяжести предменструальных симптомов, проявлений акне и себореи.

Принцип действия гормональных контрацептивов (ГК) основан на способности женских половых гормонов — эстрогена и гестагена — подавлять овуляцию, увеличивать вязкость цервикальной слизи и уменьшать восприимчивость эндометрия к яйцеклетке, изменяя гормональный фон сходным образом с состоянием беременности, т.е. наиболее физиологическим способом. При поиске стероидных соединений с контрацептивным эффектом было обнаружено, что для его обеспечения малопригодны эстрадиол и прогестерон, вырабатываемые в женском организме, так как при пероральном приеме они имеют низкую биодоступность и слишком быстрый период полувыведения. Однако благодаря успехам медицинской химии удалось решить эти проблемы, создав аналоги эндогенных гормонов с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Прежде всего, это относится к открытию в 1938 г. этинилэстрадиола и этистерона — первых пригодных для перорального приема стероидов с эстрогенной и гестагенной активностью соответственно [1]. С тех пор этинилэстрадиол остается практически единственным эстрогеном, входящим в состав всех комбинированных ГК (в редких случаях используют его предшественник местранол). В отличие от эндогенного эстрадиола этинилэстрадиол обладает достаточно хорошей биодоступностью после перорального введения (около 40%) и повышенной устойчивостью к печеночному метаболизму. Если способность эстрадиола индуцировать синтез белков и липопротеинов в печени зависит от пути его введения, то гепатотропные эффекты этинилэстрадиола одинаковы как при его пероральном, так и парентеральном введении [2].

В процессе развития гормональной контрацепции уточнялась доза этинилэстрадиола, и сейчас по содержанию этого компонента все ГК можно разделить на высокодозированные (50 мкг), среднедозированные (35–30 мкг) и низкодозированные (20–15 мкг). Высокодозированные препараты рекомендуют принимать лишь с лечебной целью, а выбор между средне- и низкодозированными ГК зависит от индивидуальных особенностей женщины и гестагенного компонента препарата. Именно с совершенствованием гестагена

и были связаны все наиболее значимые успехи гормональной контрацепции в последние десятилетия [3]. В этой области важным достижением стал синтез гестагена второго поколения — норэтистерона, представляющего собой аналог 19-нортестостерона [4]. Преимущества норэтистерона по сравнению с этистероном заключались в его более высокой гестагенной активности и менее выраженном андрогенном действии. Затем появились другие производные норэтистерона: левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, диенгест, а также производные прогестерона — ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат и др.

Параллельно с синтезом новых стероидов с гестагенной активностью началось изучение их дополнительных фармакологических свойств. Благодаря этим исследованиям было установлено, что гестагенам кроме их основного гестагенного действия могут быть присущи дополнительные гормональные эффекты: андрогенные, антиандрогенные, эстрогенные, антиэстрогенные, глюкокортикоидные, антиглюкокортикоидные, минералокортикоидные или антиминералокортикоидные [2]. Было показано, что гестагенный компонент определяет суммарные метаболические и клинические эффекты комбинированных пероральных контрацептивов, играя решающую роль в различных свойствах отдельных препаратов.

Поэтому сформировалась концепция, согласно которой желательнее синтезировать такую молекулу стероида, которая бы по спектру своей фармакологической активности максимально приближалась к свойствам эндогенного прогестерона, отличаясь от него только приемлемой биодоступностью и устойчивостью к биodeградации при пероральном введении. При этом представлялось особенно важным учесть тот факт, что прогестерон представляет собой агонист гестагенных рецепторов, но одновременно антагонист минералокортикоидных рецепторов, вызывая дестабилизирующий эффект в 12-й петле их связывающего домена. Подавляя активность альдостерона, прогестерон оказывает выраженное регулирующее действие на обмен натрия и величину АД. Особенно заметно это действие прогестерона при беременности, когда уровень ангиотензиногена становится очень высоким

вследствие стимулирующего влияния эстрадиола на его синтез в печени [5]. Можно полагать, что именно благодаря этому эффекту прогестерона у женщин до наступления менопаузы наблюдаются менее высокие значения АД и у них меньший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем у мужчин соответствующего возраста. АД у крыс-самцов со спонтанной гипертензией сильно зависит от уровня NaCl, но у крыс-самок до тех пор, пока у них функционируют яичники, такой зависимости нет [6].

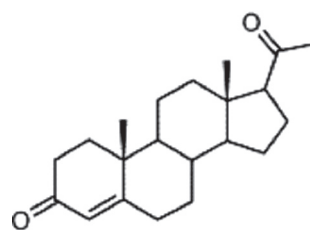
Эти данные, а также то, что повышение АД, вызываемое эстрогенами, можно снизить с помощью тиазидных диуретиков и спиронолактона, привлекло особое внимание к поиску синтетических гестагенов, которые по аналогии с эндогенным прогестероном могли бы влиять на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Составные части РААС 11β -гидроксилаза, альдостеронсинтаза и альдостероновые рецепторы присутствуют во всех участках сосудистого русла [7]. Альдостерон, ингибируя парасимпатическую систему, активируя симпатическую систему, вызывая провоспалительные и пролиферативные реакции, приводит к развитию патологических изменений в сосудах. Эти изменения, как показали исследования на экспериментальных моделях у животных и у больных людей, поддаются эффективному лечению с помощью антагониста альдостерона спиронолактона, а также прогестерона [8].

У людей экспрессия большого числа минералокортикоидных рецепторов выявлена в гиппокампе, височной и лобной долях головного мозга; она возрастает в период полового созревания и выражена сильнее у женщин, чем у мужчин [2]. Согласно имеющимся данным минералокортикоидные рецепторы принимают участие в процессах адаптации на стрессовые воздействия, запоминания, обучения, в формировании настроения [9]. Введение прогестерона сопровождается значительным увеличением экспрессии минералокортикоидных рецепторов в лимбической системе [10]. Половой диморфизм экспрессии минералокортикоидных рецепторов после полового созревания указывает на то, что он обусловлен действием прогестерона. Свободные минералокортикоидные рецепторы головного мозга имеют очень высокое сродство к циркулирующим глюкокортикоидам (кортизолу и кортикостерону) и сильно ими активируются, поскольку в головном мозге отсутствует метаболический барьер в виде 11β -гидроксистероиддегидрогеназы [11]. Так как концентрация глюкокортикоидов в крови обычно значительно превышает уровень альдостерона и других минералокортикоидов, полагают, что взаимодействие минералокортикоидных рецепторов головного мозга с глюкокортикоидами имеет важное физиологическое значение. Блокирование минералокортикоидных рецепторов головного мозга антиминоалокортикоидами (спиронолактоном), а также прогестероном может подавлять ингибирующее действие дексаметазона и эндогенных глюкокортикоидов на систему гипоталамус — гипофиз — надпочечники [12].

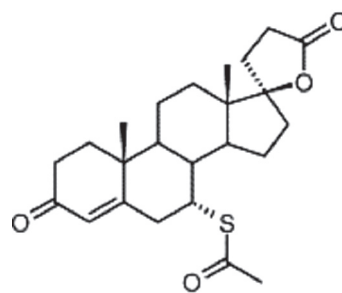
Все эти данные подтверждали желательность создания синтетического гестагена с антиминоалокортикоидной активностью, и усилия ученых увенча-

лись успехом — среди аналогов спиронолактона было найдено такое соединение, названное дроспиреноном (см. рисунок). Оно впервые было синтезировано в процессе реализации программы поиска антагонистов альдостерона [13] и затем протестировано среди многих других соединений в 1978 г., еще до открытия Ru 486 — антагониста гестагенных рецепторов, известного под названием мифепристон, на наличие антигестагенного эффекта при внутриматочном введении [2]. Несмотря на то что у дроспиренона отсутствовала атигестагенная активность, в нем было обнаружено почти идеальное сочетание прогестагенных и антиминоалокортикоидных свойств.

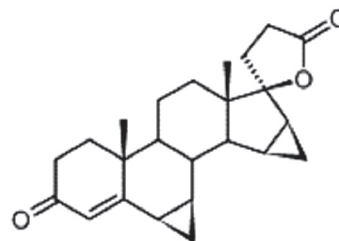
Дроспиренон одновременно комплементарен к связывающим участкам человеческих рецепторов прогестерона и альдостерона. Из данных, представленных в табл. 1, следует, что дроспиренон имеет умеренное сродство к гестагенным рецепторам, сравнимое с прогестероном, и очень высокое сродство к минералокортикоидным рецепторам, которое выше по сравнению с прогестероном более чем в 2 раза. Впоследствии было выявлено также высокое сродство дроспиренона к андрогенным рецепторам [14].



Прогестерон



Спиронолактон



Дроспиренон

Химическая структура прогестерона, спиронолактона и дроспиренона

Таблица 1

Относительное сродство дроспиренона к рецепторам прогестерона и эстрадиола матки человека, рецепторам глюкокортикоидов, минералокортикоидов почек и андрогенов простаты крыс [14]

Изучаемый стероид	Относительное связывающееся сродство к рецепторам, %				
	прогестеро-новому ($^3\text{H-R5020}$)	глюкокортикоидному ($^3\text{H-дексаметазон}$)	минералокортикоидному ($^3\text{H-альдостерон}$)	андрогенному ($^3\text{H-R1881}$)	эстрогенному ($^3\text{H-эстрадиол}$)
Прогестерон	30	12	100	< 0,1	< 0,1
3-кетодезогестрел	180	10	< 0,1	20	< 0,1
Левоноргестрел	250	2,1	75	45	< 0,1
Дроспиренон	20	5	230	65	< 0,1

Исходя из данных таблицы, можно судить лишь о сродстве дроспиренона к тем или иным рецепторам, но они не показывают направления эффекта, которое может быть либо стимулирующим, либо ингибирующим. Поэтому были проведены все необходимые эксперименты, результаты которых доказывают наличие у дроспиренона прогестагенной активности (индукция трансформации эндометрия при внутриматочном введении кроликам, в тесте McPhail [15] после подкожного введения кроликам, сохранение беременности у овариэктомированных крыс). Он также обладает антиовуляторной активностью у крыс после подкожного введения, может быть следствием прямого гестагенного действия на яичник и может быть опосредован ингибированием секреции гонадотропинов (по величине этой активности дроспиренон сходен с норэтистероном или ципротероном ацетатом). По величине антиминералокортикоидной активности, определяемой по диурезу у адреналэктомированных крыс, дроспиренон даже превосходит прогестерон и спиронолактон. Эффективная антиминералокортикоидная подкожная доза прогестерона, гестодена, спиронолактона и дроспиренона у адреналэктомированных крыс (в качестве заместительной терапии им вводили глюкокортикоид/альдостерон) составила 2, 4, 1 и < 1 (0,25 перорально) мг/животное соответственно [2]. Даже в высоких дозах (> 8 мг/животное) ципротерона ацетат, норэтистерон, 3-кетодезогестрел и левоноргестрел в этом отношении были неактивны. Весьма благоприятным оказалось наличие у дроспиренона антиандрогенной активности (дроспиренон подавляет действие эндогенных и экзогенных андрогенов на различных экспериментальных моделях у крыс [2], в том числе в тесте Herschberger [16]).

В качестве подтверждения антиминералокортикоидного действия дроспиренона были получены данные о его способности, как и спиронолактона и прогестерона, снижать систолическое и диастолическое АД у крыс самцов линии Вистар со спонтанной гипертензией. Этот эффект сопровождался уменьшением уровня натрия в плазме крови. В то же время такие гестагены, как левоноргестрел и ципротерона ацетат, в этом отношении были неактивны [17]. Подкожное введение крысам дроспиренона (3 мг/день) с 10-го по 20-й день беременности частично предотвращало начальное повышение АД, вызываемое NG-нитро-L-аргининметиловым эфиром (50 мг/день подкожно), а затем его полностью нормализовало.

Приведенные данные доклинических исследований дроспиренона полностью подтвердились при проведении его испытаний на людях. Исследование различных комбинаций дроспиренон/этинилэстрадиол показало, что надежное подавление функции яичников наблюдается при дозах 3,0 мг/30 мкг соответственно. Именно такое сочетание дроспиренона и этинилэстрадиола имеет место в новом гормональном контрацептивном препарате «Ярина». При проведении клинических испытаний этого препарата принималось во внимание, что он, как и все комбинированные пероральные контрацептивы, должен не только надежно предохранять от нежелательной беременности, но и хорошо переноситься, вызывать как можно меньше побочных эффектов и неудобств. Клинический опыт показывает, что большинство женщин, которые не удовлетворены пероральными контрацептивами, отказываются от этих препаратов прежде всего из-за межменструальных кровотечений и увеличения массы тела. Определенный вклад в общую частоту этого отказа могут вносить такие побочные эффекты, как тошнота, нагрубание молочных желез, изменение настроения, обострение кожных заболеваний и головные боли. Установлено, что препарат «Ярина» эффективно подавляет овуляцию и обеспечивает дополнительную контрацептивную защиту благодаря снижению восприимчивости эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Согласно полученным данным [18] препарат «Ярина» является высокоэффективным средством контрацепции для молодых и здоровых женщин, нуждающихся в предохранении от нежелательной беременности (табл. 2).

Из представленных результатов двух рандомизированных сравнительных исследований видно, что контрацептивная эффективность препарата «Ярина» сходна с эффективностью комбинированного перорального контрацептива, который содержал 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела [18, 19]. При этом препарат «Ярина» обеспечил прекрасный контроль менструального цикла, редко вызывая межменструальные кровотечения и аменорею, и в этом отношении также был сходен с другими комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола.

При изучении клинических проявлений антиминералокортикоидного действия дроспиренона у здоровых женщин [21, 22] были проведены регулярные

Контрацептивная эффективность препарата «Ярина»
в сравнении с комбинацией этинилэстрадиола (ЭЭ, 30 мкг) и дезогестрела (ДЗГ, 150 мкг)

Источник	Испытуемые препараты и число женщин	Число беременностей, %	Индекс Перла ¹ , число циклов	Скорректированный индекс Перла ² , число циклов
J. Huber et al. [18]	«Ярина», n=1657	10 (0,6) ³	0,7 (18 699)	0,07 (18 418)
	Комбинированный пероральный контрацептив: 30 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ, n=412	1 (0,2)	0,28 (4719)	0,28 (4865)
J. Foidart et al. [19]	«Ярина», n = 442	3 (0,7)	0,41 (9563)	0,0 (9490)
	Комбинированный пероральный контрацептив: 30 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ, n=445	3 (0,7)	0,41 (9498)	0,0 (9422)
K. Parsey & A. Pong [20]	«Ярина», n=326	1 (0,3)	0,41 (3201)	0,0 (3192)

¹ Индекс Перла — общее число незапланированных беременностей на 100 женщин, использовавших данный метод контрацепции в течение 1 года (рассчитан путем умножения числа беременностей на 1300 и деления на число циклов, во время которых было принято 19 таблеток и более).

² Скорректированный индекс Перла получен путем исключения всех случаев беременностей, которые объясняются другими факторами, а не ошибкой метода (например, ошибкой пользователя — несоблюдением режима приема контрацептивных таблеток).

³ Ошибкой метода (неудачей метода контрацепции) была объяснена только одна беременность.

измерения АД и массы тела. Дроспиренон в дозах до 3 мг в комбинации с 15, 20 или 30 мкг этинилэстрадиола не вызывал клинически значимых изменений АД. У женщин, принимавших препарат «Ярина» и другие препараты, содержащие дроспиренон, наблюдалось некоторое снижение массы тела вследствие уменьшения задержки воды [23, 24]. У женщин, которые принимали другие комбинированные пероральные контрацептивы, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола, была отмечена тенденция к увеличению массы тела, обусловленная задержкой воды [19, 25].

У женщин, принимавших комбинации 15–30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (n = 60) или 30 мкг этинилэстрадиола/150 мкг левоноргестрела (n = 20), не отмечалось значимых изменений концентраций натрия, креатинина и калия в сыворотке крови [23]. Тем не менее вследствие антиминералокортикоидной активности дроспиренона (3 мг дроспиренона сходны по этой активности с 25 мг спиронолактона) существует вероятность развития гиперкалиемии у женщин высокого риска (особенно у пациенток с нарушением функции почек), которые принимают пероральный контрацептив, содержащий дроспиренон, а также в тех случаях, когда комбинации этинилэстрадиол/дроспиренон применяют одновременно с калийсберегающими диуретиками. Женщинам с заболеваниями, предрасполагающими к гиперкалиемии (например, почечная недостаточность, нарушение функции печени и недостаточность надпочечников), следует учитывать такое действие препарата «Ярина».

Другим важным клиническим преимуществом препарата «Ярина» является его способность снижать выраженность предменструального синдрома

(ПМС) — циклически возникающих психологических, поведенческих и физических симптомов, включая нагрубание молочных желез, и других проявлений, связанных с задержкой в организме воды, которые начинаются после овуляции и прекращаются через несколько дней после начала менструации. Благодаря уникальным антиминералокортикоидным свойствам дроспиренона препарат «Ярина» по сравнению с другими пероральными контрацептивами может оказывать более выраженное благоприятное действие на проявления ПМС. Доказано, что прием препарата уменьшает число симптомов, связанных с менструацией [19]. В этом исследовании 322 женщины заполняли состоящий из 23 пунктов опросник, в котором симптомы оценивали по 5-балльной шкале, от 0 (отсутствие симптома) до 4 (тяжелый симптом в начале исследования и в конце 6-го цикла). Было отмечено достоверное уменьшение относительно исходных значений негативных эмоций ($p < 0,001$) и симптомов, связанных с задержкой воды ($p \leq 0,001$) во время предменструальной и менструальной фаз [26]. Облегчение симптомов было достоверным как у женщин, которые впервые принимали препарат «Ярина», так и у женщин, которые стали принимать его вместо других комбинированных пероральных контрацептивов. Кроме того, в предменструальной и менструальной фазах 6-го цикла наблюдалось достоверное снижение повышенного аппетита по сравнению с исходным ($p < 0,001$).

Клинически значимое положительное влияние на общее психологическое благополучие было отмечено во время 3-го цикла и сохранялось на протяжении всего исследования. Помимо этого во время приема препарата «Ярина» наблюдалось достоверное

снижение частоты и тяжести соматических симптомов, связанных с менструальным циклом (боли внизу живота и нагрубание молочных желез). По оценке исследователей, препарат «Ярина» улучшил самочувствие 80% женщин, и это согласуется с числом женщин (75%), которые были удовлетворены результатами его приема.

В двух сравнительных клинических испытаниях препарата «Ярина» и комбинированного перорального контрацептива, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела [18, 19], оценивали влияние препарата «Ярина» на массу тела, кожные проявления, предменструальные симптомы, общее самочувствие и ощущение благополучия. 180 женщин, принимавших препарат «Ярина», сообщили, что, принимая этот препарат, чувствуют себя гораздо лучше, чем в период без него. Это касалось общего самочувствия до и во время менструации, а также изменения массы тела, состояния кожи и волос [26]. По мнению самих женщин, препарат «Ярина» положительно влияет на физическое и психическое благополучие.

В проспективном исследовании сравнивали эффекты обычного 21-дневного приема препарата «Ярина» (1221 женщина) с эффектами длительного приема этого препарата (63–126 дней непрерывного использования, 175 женщин) [27]. После 6 мес применения препарата по обычной и непрерывной схеме наблюдалось уменьшения числа женщин с такими предменструальными симптомами, как нагрубание молочных желез, боли внизу живота и отеки. Вместе с тем в группе, принимавшей препарат «Ярина» по непрерывной схеме, улучшение самочувствия наблюдалось у большего числа женщин (85%), чем в группе, которая принимала препарат по обычной схеме (66%). Тенденция к более выраженному положительному влиянию на самочувствие женщин, принимавших препарат по непрерывной схеме, согласуется с тем фактом, что в этой группе больше пациенток было готово рекомендовать другим женщинам такую схему, чем в группе, которая принимала препарат по обычной схеме.

Рассматривая возможные механизмы положительного влияния дроспиренона на эмоциональную сферу, следует вспомнить, что в формировании настроения принимают участие ГАМКергическая и серотонинергическая системы. Оказалось, что метаболиты прогестерона (аллопрегненолон — АП и аллотетрагидродезоксикортикостерон — АТДК, а также предшественник тестостерона дегидроэпиандростерона сульфат — ДЭАС) являются модуляторами ГАМК_A-рецепторов, которые принимают участие в регуляции страха, депрессивного настроения, сна, судорожной готовности и сексуальной дисфункции. АП, АТДК и ДЭАС относят к группе нейростероидов, способных оказывать модулирующее влияние на ГАМК-рецепторы по аналогии с бензодиазепинами и барбитуратами. АП, как барбитураты, бензодиазепины и алкоголь, проявляет в больших дозах способность активировать ГАМК_A-рецепторы (анксиолитический эффект), а в малых дозах он эти рецепторы ингибирует. ДЭАС подавляет функциональную активность рецепторов ГАМК_A.

Важно отметить, что прием «Ярины», как и других гормональных контрацептивов, сопровождается снижением в сыворотке крови уровня прогестерона, АП и АТДК (стероиды с анксиолитической активностью), но только «Ярина» в отличие от других контрацептивов вызывает снижение еще и уровня ДЭАС (андрогенного стероида, вызывающего беспокойство, тревогу, страх). По данным [28], прием женщинами дроспиренона+этинилэстрадиола в течение 3 циклов приводит к улучшению настроения (оценивали по психометрической шкале SCL-90) и снижению уровня в крови прогестерона, АП, АТДК и ДЭАС. В этой связи интересно отметить, что имеются сведения о положительном опыте лечения ПМС с помощью спиронолактона, причем наиболее эффективным в этом отношении спиронолактон был у женщин с гиперандрогенией (т.е. можно полагать, у женщин с повышенным уровнем ДЭАС).

В целом приведенные результаты свидетельствуют о том, что препарат «Ярина» оказывает полезное действие при лечении ПМС, в том числе с дисфорией, причем устойчивая тенденция к облегчению предменструальных симптомов наблюдается в разных клинических исследованиях и в повседневной клинической практике. Следует подчеркнуть также, что благоприятное влияние препарата «Ярина» на самочувствие женщин может положительно сказаться на соблюдении ими режима терапии и на их отношении к этому препарату.

Уже указанные положительные свойства препарата «Ярина» подчеркивают его уникальность по сравнению с ранее существовавшими гормональными контрацептивами. При этом препарат обладает еще и антиандрогенной активностью, уменьшая проявления угревой сыпи и себореи.

Исследования показали, что благодаря антиандрогенным свойствам дроспиренона препарат «Ярина» оказывает положительное действие при угревой сыпи легкой и средней степени тяжести у молодых женщин. Подтверждением антиандрогенного действия служат данные о снижении концентрации свободного (несвязанного) тестостерона и повышении уровня глобулинов, связывающих половые стероиды. У женщин, леченных препаратом «Ярина», концентрация общего тестостерона снизилась на 28%, а у женщин, которые принимали комбинированный пероральный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетат, — на 15%; оба препарата снизили уровень андростендиона примерно на 25% [29].

Прием препарата «Ярина» сопровождается улучшением состояния кожи у женщин с угревой сыпью и себореей [18, 29]. Рандомизированное двойное слепое исследование, в котором участвовали 82 женщины с угревой сыпью легкой или средней степени тяжести, показало, что препарат «Ярина» и комбинированный пероральный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетат, достоверно снизили среднее число невоспалительных кожных элементов после 9 мес лечения [29]. Помимо этого оба препарата достоверно уменьшили выработку кожного сала и рост волос на верхней губе и подбородке. Оценка влияния этой терапии на угревую сыпь на лице

дерматологами, гинекологами и самими женщинами свидетельствует о прекрасном или хорошем эффекте в обеих группах [29].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании длительностью 6 циклов у женщин с папулезно-пустулезной угревой сыпью препарат «Ярина» сравнивали с трехфазным комбинированным пероральным контрацептивом, содержащим 35 мкг этинилэстрадиола и 180/215/250 мкг норгестимата. Анализ эффективности проводился в группах, насчитывающих 530 и 543 женщины соответственно. Оценка влияния лечения на угревую сыпь на лице исследователями и самими женщинами свидетельствует о более выраженном улучшении у пациенток, принимавших препарат «Ярина», чем у пациенток, которые принимали трехфазный контрацептив.

Таким образом, фундаментальные исследования механизмов действия гестагенов и зависимости их фармакологической активности от химической структуры позволили разработать концепцию создания гормонального контрацептива с оптимальной фармакодинамикой. Суть этой концепции заключается в создании гестагена, максимально приближенного по своей фармакодинамике к эндогенному яичниковому гормону прогестерону. Практической реализацией данной концепции стал гестаген дроспиренон, входящий в состав препарата «Ярина» — высокоэффективного контрацептива, идеального для женщин, желающих иметь надежную контрацепцию и испытывающих предменструальный синдром, в том числе сопровождаемый дисфорией. Дроспиренон — уникальный гестаген, единственный среди прогестинов, являющийся производным спиронолактона. В его мо-

лекуле в терапевтической дозе сочетаются прогестогенная, антиминералокортикоидная и антиандрогенная активность. Создание дроспиренона стало инновационным достижением, существенно улучшающим гормональную контрацепцию.

В дозе 3 мг, содержащейся в препарате «Ярина», дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, сходной с активностью 20–25 мг спиронолактона. Благодаря этому дроспиренон противодействует задержке натрия и воды, не позволяя развиваться таким эстрогенозависимым побочным эффектам, как увеличение массы тела и нагрубание молочных желез, которые часто наблюдаются при приеме других контрацептивных препаратов. Необходимо подчеркнуть, что вызываемая дроспиреноном потеря натрия не сопровождается клинически значимым повышением концентрации калия. «Ярина» обеспечивает прекрасный контроль менструального цикла, редко вызывая межменструальные кровотечения и аменорею.

Препарат «Ярина» — это хорошо переносимый контрацептив. Большинство побочных эффектов этого препарата являются легкими и преходящими и не требуют его отмены. Кроме того, препарат не оказывает клинически значимого влияния на АД и углеводный метаболизм. Он эффективно препятствует увеличению массы тела, связанному с задержкой воды. Применение «Ярины» не только обеспечивает надежную контрацепцию, но и повышает качество жизни женщины благодаря уменьшению тяжести предменструальных симптомов, проявлений акне и себореи, а также положительному влиянию на психоэмоциональную сферу.

Литература

1. *Inhoffen H.H., Hohlweg W.* Neue per os-wirksame weibliche Keimdrüsenhormon-derivate: 17-aethinyl-oestradiol und pregnen-in-on-3-ol-17 // *Naturwissenschaft.*— 1938.— Vol. 26.— P. 96.
2. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone / W. Elger, S. Beier, K. Pollow et al. // *Steroids.*— 2003.— Vol. 68.— P. 891–905.
3. Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol / P. Rosenbaum, W. Schmidt, F.M. Helmerhorst et al. // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.*— 2000.— Vol. 5.— P. 16–24.
4. Steroids. LIV. Synthesis of 19-nor-17a-ethinyltestosterone and 19-nor-17a-methyltestosterone / C. Djerassi. L. Miramontes, G. Rosenkranz, F. Sondheimer // *J. Am. Chem. Soc.*— 1954.— Vol. 76.— P. 4092.
5. *Oelkers W.K.* Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure // *Steroids.*— 1996.— Vol. 61.— P. 166–171.
6. *Calhoun D.A., Oparil S.* The sexual dimorphism of high blood pressure // *Cardiol. Rev.*— 1998.— Vol. 6.— P. 356–363.
7. *Soberman J., Chafin C.C., Weber K.T.* Aldosterone antagonists in congestive heart failure [in process citation] // *Curr. Opin. Investig. Drugs.*— 2002.— Vol. 3.— P. 1024–1108.
8. Extra-adrenal mineralocorticoids and cardiovascular tissue / S.H. Slight, J. Joseph, V.K. Ganjam., K.T. Weber. // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 1999.— Vol. 31, № 31.— P. 1175–1184.
9. Resolving a mystery: progress in understanding the function of adrenal steroid receptors in hippocampus / B.S. McEwen, H. Cameron, H.M. Chao et al. // *Prog. Brain Res.*— 1994.— Vol. 100.— P. 149–155.
10. Regulation of rat mineralocorticoid receptor expression in neurons by progesterone / M. Castren, V.K. Patchev, O.F. Almeida et al. // *Endocrinol.*— 1995.— Vol. 136.— P. 3800–3806.
11. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease / E.R. de Kloet, E. Vreugdenhil, M.S. Oitzl, M. Joels // *Endocr. Rev.*— 1998.— Vol. 19.— P. 269–301.
12. Mineralocorticoid receptor blockade by canrenoate increases both spontaneous and stimulated adrenal function in humans / E. Arvat, B. Maccagno, R. Giordano et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 86.— P. 3176–3181.
13. Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,16-methylene 17-spirolactones / K. Nickisch, S. Beier, D. Bittler et al. // *J. Med. Chem.*— 1991.— Vol. 34.— P. 2464–2468.
14. Dihydrospirorenone (ZK30595): a novel synthetic progestagen — characterization of binding to different receptor proteins / K. Pollow, M. Juchem, W. Elger et al. // *Contracept.*— 1992.— Vol. 46.— P. 561–574.
15. *McPhail M.* Assay of progestogen // *J. Physiol.*— 1934.— Vol. 83.— P. 145–156.
16. Drospirenone: a novel progestagen with antimineralocorti-

- coid and antiandrogenic activity / P. Muhn, U. Fuhrmann, K.H. Fritzscheier et al. // *Ann. NY Acad. Sci.*— 1995.— Vol. 761.— P. 311–335.
17. Influence of different progestagens on blood pressure of non-anaesthetized male spontaneously hypertensive rats / V. Berger, S. Beier, W. Elger et al. // *Contracept.*— 1992.— Vol. 46.— P. 83–97.
 18. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone / J. Huber, J.M. Foidart, W. Wuttke et al. // *Eur. J. Contracept. Re[prod. Health Care.*— 2000.— Vol. 5.— P. 25–34.
 19. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone / J.M. Foidart, W. Wuttke, G.M. Bouw et al. // *Psychoneuroendocrin.*— 2000.— Vol. 25.— P. 513–518.
 20. *Parsey K.S., Pong A.* An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen // *Contracept.*— 2000.— Vol. 61.— P. 105–111.
 21. *Oelkers W.* Drospirenone: a new progestogen with antiminer-
alocorticoid properties in a monophasic oral contraceptive // *Gynaecol. Forum.*— 2002.— Vol. 7.— P. 6–12.
 22. *Oelkers W.* The renin-aldosterone system and drospirenone // *Gynecol. Endocrinol.*— 2002.— Vol. 16.— P. 83–87.
 23. Dihydrospirorenone, a new progestagen with antiminer-
alocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women /
W. Oelkers, V. Berger, A. Bolik et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1991.— Vol. 73.— P. 837–842.
 24. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers / W. Oelkers, F.M. Helmerhorst, W. Wuttke, R. Heithecker. // *Gynecol. Endocrinol.*— 2000.— Vol. 14.— P. 204–213.
 25. Effects of a new oral contraceptive containing an anti-
mineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-
aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose
tolerance, and lipid metabolism / W. Oelkers, J.M. Foidart,
N. Dombrovicz et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—
1995.— Vol. 80.— P. 1816–1821.
 26. *Brown C., Ling F., Wan J.* A new monophasic oral contracep-
tive containing drospirenone. Effect on premenstrual symp-
toms // *J. Reprod. Med.*— 2002.— Vol. 47.— P. 14–22.
 27. Hormonelle Kontrazeption: Anwendung des Drospiren-
haltigen oralen Kontrazeptivums im Langzyklus / M. Sil-
lem, R. Schneiderelt, A.T. Teichmann et al. // *Frauenarzt.*—
2003.— Bd. 44.— S. 876–881.
 28. Psychological effect of the oral contraceptive formulation
containing 3 mg of drospirenone plus 30 mcg of ethinylestra-
diol / A.M. Paoletti, L. Stefano, S. Fratta et al. // *Fertility
sterility.*— 2004.— Vol. 81.— P. 645–651.
 29. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing ei-
ther drospirenone or cyproterone acetate on acne and sebor-
rhea / W.A. van Vloten, C.W. van Haselen, E.J. van Zuuren
et al. // *Cutis.*— 2002.— Vol. 69. Suppl. 4.— P. 2–15.

Поступила 24.05.2004

THE CONCEPT OF CREATION OF A HORMONAL CONTRACEPTIVE DRUG WITH OPTIMUM PHARMACODYNAMICS

N.L. Shimanovsky

Summary

The authors report about fundamental studies of steroid compounds with gestagenic activity, which stimulated Drospirenon production. The data of clinical investigations proving the reliability of contraceptive effect of a new drug Yarina® containing Drospirenon and allowing to obtain a number of additional advantages: improvement of the quality of life, positive influence on the general health, good control of the cycle, reduction of premenstrual signs severity, manifestations of acne and seborrhea are reported.