

# КЛАССИФИКАЦИЯ МЕТОДОВ КОНТРАЦЕПЦИИ

---

Контрацептивные средства можно разделить на несколько групп. К способам предохранения от беременности относится также стерилизация (мужская и женская) — необратимый метод контрацепции.

## 1. Гормональная контрацепция.

- Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы:

— комбинированные оральные контрацептивы:

◇ с синтетическими эстрогенами [этинилэстрадиол + дроспиренон (Ярина<sup>▲</sup>), дроспиренон + этинилэстрадиол + [кальция левомефолинат] (Ярина плюс<sup>▲</sup>), дроспиренон + этинилэстрадиол (Мидиана<sup>▲</sup>), этинилэстрадиол + хлормадион (Белара<sup>▲</sup>), этинилэстрадиол + диеногест (Жанин<sup>▲</sup>), диеногест + этинилэстрадиол (Силует<sup>▲</sup>), этинилэстрадиол + дезогестрел (Новинет<sup>▲</sup>, Марвелон<sup>▲</sup>, Регулон<sup>▲</sup>), этинилэстрадиол + левоноргестрел (Ригевидон<sup>▲</sup>), этинилэстрадиол + гестоден (Линдинет 20<sup>▲</sup>, Линдинет 30<sup>▲</sup>), дроспиренон + этинилэстрадиол (Димиа<sup>▲</sup>, Джес<sup>▲</sup>), дроспиренон + этинилэстрадиол + [кальция левомефолинат] (Джес плюс<sup>▲</sup>), дезогестрел + этинилэстрадиол (Модэлла Овуле<sup>▲</sup>, Мерсилон<sup>▲</sup>), ципротерон + этинилэстрадиол (Диане-35<sup>▲</sup>, Хлое<sup>▲</sup>), дроспиренон + этинилэстрадиол (Лея<sup>▲</sup>), ципротерон + этинилэстрадиол (Модэлла Пьюр<sup>▲</sup>), дроспиренон + этинилэстрадиол (Модэлла Тренд<sup>▲</sup>), дроспиренон + этинилэстрадиол (Модэлла Про<sup>▲</sup>), левоноргестрел + этинилэстрадиол и этинилэстрадиол [набор] (Модэлла Либерэ<sup>▲</sup>) и др.];

◇ с аналогами натуральных эстрогенов [номегэстрол + эстрадиол (Зоэли<sup>▲</sup>), диеногест + эстрадиола валерат (Клайра<sup>▲</sup>)];

— парентеральные [влагалищное кольцо этинилэстрадиол + этоноргестрел (НоваРинг<sup>▲</sup>), накожный пластырь норэлгестромин + этинилэстрадиол (Евра<sup>▲</sup>)].

- Прогестиновые контрацептивы:
  - оральные [дезогестрел (Чарозетта<sup>▲</sup>, Лактинет<sup>▲</sup>, Модэлль Мам<sup>▲</sup> и др.)];
  - парентеральные [имплантат этоноргестрел (Импланон НКСТ<sup>▲</sup>), внутримышечные инъекции медроксипрогестерона (Депо-Провера<sup>▲</sup>), внутриматочная левоноргестрел-гормональная система (Мирена<sup>▲</sup> и Киллена<sup>62</sup>)];
  - прогестерон-рилизинг вагинальное кольцо (в РФ не зарегистрировано).
- 2. Внутриматочная контрацепция:
  - медьсодержащие внутриматочные контрацептивы (спирали);
  - левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС).
- 3. Барьерная контрацепция:
  - химическая (спермициды);
  - механическая (шеечный колпачок, контрацептивная губка, влагилицная диафрагма, презерватив).
- 4. Методы, основанные на контроле за фертильностью:
  - прерванный половой акт;
  - ритмические методы:
    - симптотермальный метод;
    - календарный метод;
  - метод лактационной аменореи.
- 5. Стерилизация:
  - женская;
  - мужская.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ КОНТРАЦЕПЦИИ

Методы контрацепции подразделяются на высокоэффективные, умеренно эффективные и низкоэффективные. При этом надежность (эффективность) метода не является абсолютной характеристикой, во многих ситуациях она зависит от правильности использования метода. Контрацептивная эффективность метода оценивается по *индексу Перля* — количеству беременностей, наступивших у 100 женщин, использующих данный метод контрацепции в течение года. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2015) [6, 23], методы с индексом Перля от 0 до 1 считаются очень эффективными, от 2 до 9 — эффективными, от 10 и выше — низкоэффективными (табл. 2). Ожидаемая (теоретическая) надежность, рассчитанная в контролируемых исследованиях на высокомотивированных субъектах (*perfect users*), строго соблюдающих правила использования метода, оказывается выше реальной (клинической) надежности (у обычных пациенток, или *typical users*). Данное расхождение объясняется погрешностями в применении того или иного метода в реальной клинической практике.

Таблица 2

### Эффективность методов контрацепции [63]

Метод	Количество беременностей на 100 женщин в течение первого года применения метода		Доля женщин, продолжающих использование метода в течение 1 года <sup>3</sup> , %
	при правильном использовании <sup>1</sup> ( <i>perfect use</i> )	с учетом ошибок пользователя <sup>2</sup> ( <i>typical use</i> )	
Отсутствие контрацепции <sup>4</sup>	85	85	—
Спермициды <sup>5</sup>	18	28	42
Ритмические методы: • метод стандартных дней <sup>6</sup>	— 5	24 —	47 —

Продолжение табл. 2

Метод	Количество беременностей на 100 женщин в течение первого года применения метода		Доля женщин, продолжающих использование метода в течение 1 года <sup>3</sup> , %
	при правильном использовании <sup>1</sup> ( <i>perfect use</i> )	с учетом ошибок пользователя <sup>2</sup> ( <i>typical use</i> )	
• метод двух дней <sup>6</sup> ;	4		–
• овуляционный метод <sup>6</sup> ;	3		–
• симптотермальный метод <sup>6</sup>	0,4		–
Прерванный половой акт	4	22	46
Контрацептивная губка:	–	–	36
• у рожавших;	20	24	–
• у нерожавших	9	12	–
Презерватив <sup>7</sup> :			
• женский;	5	21	41
• мужской	2	18	43
Диафрагма <sup>8</sup>	6	12	57
Комбинированные или прогестиновые контрацептивы (оральные, пластырь, кольцо)	0,3	9	67
Пластырь Евра <sup>▲</sup>	0,3	9	67
НоваРинг <sup>▲</sup>	0,3	9	67
Депо-Провера <sup>▲</sup>	0,2	6	56
Медьсодержащие ВМС	0,6	0,8	78
ВМС с левоноргестрелом Мирена <sup>▲</sup>	0,2	0,2	80
Имплант НКСТ <sup>▲</sup>	0,05	0,05	84
Стерилизация:			
• женская;	0,5	0,5	100
• мужская	0,1	0,15	100

Окончание табл. 2

Метод	Количество беременностей на 100 женщин в течение первого года применения метода		Доля женщин, продолжающих использование метода в течение 1 года <sup>3</sup> , %
	при правильном использовании <sup>1</sup> ( <i>perfect use</i> )	с учетом ошибок пользователя <sup>2</sup> ( <i>typical use</i> )	
<p>Экстренная контрацепция: таблетированные формы или введение медьсодержащей ВМС после незащищенного полового акта значительно снижают риск наступления беременности.</p> <p>Метод лактационной аменореи — высокоэффективный метод временной контрацепции<sup>9</sup></p>			

<sup>1</sup> Процент нежелательных беременностей в течение первого года у пар, которые начали использовать метод (необязательно впервые) и которые используют его постоянно и правильно.

<sup>2</sup> Процент нежелательных беременностей в течение первого года у обычных пар, которые начали использовать метод (необязательно впервые).

<sup>3</sup> Процент женщин, которые продолжали использовать метод для предотвращения нежелательной беременности.

<sup>4</sup> Процент женщин в столбцах 2 и 3 основан на данных популяционных исследований, где контрацепция не использовалась или была прекращена в целях последующего планирования беременности. Согласно этим данным, 89% беременностей наступало в течение одного года. Эти значения были немного снижены (до 85%), чтобы продемонстрировать процент женщин, у которых наступит беременность после отмены обратимых методов контрацепции.

<sup>5</sup> Мыло, крема, гели, вагинальные свечи и пленки.

<sup>6</sup> Овуляционный метод и метод двух дней основаны на оценке цервикальной слизи. В методе стандартных дней рекомендуется избегать половых контактов на 8–19-й день менструального цикла. Симптоматический метод основан на двойной оценке цервикальной слизи, чтобы определить первый фертильный день, и на измерении базальной температуры, чтобы определить последний фертильный день.

<sup>7</sup> Без использования спермицидов.

<sup>8</sup> Со спермицидами (кремом или гелем).

<sup>9</sup> Однако, чтобы повысить защиту от нежелательной беременности, рекомендуется использовать другие методы контрацепции при появлении первой менструации, при снижении частоты и объема кормлений и при достижении ребенком 6 мес.

Индекс Перля методов контрацепции, основанных на контроле за фертильностью, несколько завышен. Это связано с тем, что эффективность данных методов повышается с длительностью непрерывного использования, поскольку совершенствуется техника их применения.

# ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

---

**Гормональная контрацепция** существует и совершенствуется более 60 лет, и не будет преувеличением сказать, что ее создание открыло новый этап в практике планирования семьи. Этот метод предохранения от беременности включает две группы гормональных лекарственных средств: комбинированные эстроген-гестагенные препараты и гестагенные контрацептивы. Наибольшей популярностью пользуются комбинированные эстроген-гестагенные препараты (КОК, пластырь и влагалищное кольцо).

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Комбинированная гормональная контрацепция была впервые предложена в начале 1960-х гг. и на настоящий момент является самым распространенным в мире методом предохранения от беременности. Основными трендами современной комбинированной гормональной контрацепции являются индивидуальный подбор препаратов с учетом конкретных потребностей каждой женщины и безопасность их применения, что, в частности, достигается путем снижения дозы гормонов в таблетках до минимально эффективных. Это объясняет растущую численность пользователей комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) во всем мире. Так, в Германии эти препараты используют более 30% женщин в возрасте от 15 до 45 лет, в Нидерландах — более 40%, в Бельгии и Франции — 50% женщин этой возрастной группы. В РФ этот показатель в 2017 г. был не столь высоким и составил 15% для возрастной группы 18–45 лет ([www.wciom.ru](http://www.wciom.ru)).

**Комбинированная гормональная контрацепция** — вид гормональной контрацепции, предусматривающий циклический прием препаратов, содержащих эстрогены и гестагены.

В табл. 3 представлен перечень КГК, зарегистрированных в РФ.

Таблица 3

**Комбинированные гормональные контрацептивы**

Препарат	Состав	
	этинилэстрадиол	прогестин
<b>Монофазные оральные контрацептивы</b>		
<i>Низкодозированные</i>		
Белара <sup>▲</sup>	30 мкг	Хлормадинона ацетат 2 мг
Диане-35 <sup>▲*</sup>	35 мкг	Ципротерона ацетат 2 мг
Хлое <sup>▲*</sup>	35 мкг	Ципротерона ацетат 2 мг
Модэлль Пьюр <sup>▲*</sup>	35 мкг	Ципротерона ацетат 2 мг
Ярина <sup>▲</sup> , Ярина плюс <sup>▲</sup>	30 мкг	Дроспиренон 3 мг
Мидиана <sup>▲</sup>	30 мкг	Дроспиренон 3 мг
Модэлль Про <sup>▲</sup>	30 мкг	Дроспиренон 3 мг
Жанин <sup>▲</sup>	30 мкг	Диеногест 2 мг
Силует <sup>▲</sup>	30 мкг	Диеногест 2 мг
Диеногест + этинилэстрадиол (Бонадэ <sup>▲</sup> )	30 мкг	Диеногест 2 мг
Марвелон <sup>▲</sup>	30 мкг	Дезогестрел 0,15 мг
Регулон <sup>▲</sup>	30 мкг	Дезогестрел 0,15 мг
Линдинет 30 <sup>▲</sup>	30 мкг	Гестоден 0,075
Гестоден + этинилэстрадиол (Фемоден <sup>▲</sup> )	30 мкг	Гестоден 0,075
Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Микрогинон <sup>▲</sup> )	30 мкг	Левоноргестрел 0,15 мг
Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Минизистон <sup>▲</sup> )	30 мкг	Левоноргестрел 0,125 мг
Ригевидон <sup>▲</sup>	30 мкг	Левоноргестрел 0,15 мг
<b>Микродозированные</b>		
Димиа <sup>▲</sup>	20 мкг	Дроспиренон 3 мг
Джес <sup>▲</sup> , Джес плюс <sup>▲</sup>	20 мкг	Дроспиренон 3 мг
Лея <sup>▲</sup>	20 мкг	Дроспиренон 3 мг
Модэлль Тренд <sup>▲</sup>	20 мкг	Дроспиренон 3 мг
Линдинет 20 <sup>▲</sup>	20 мкг	Гестоден 0,075 мг
Гестоден + этинилэстрадиол (Гестарелла <sup>▲</sup> )	20 мкг	Гестоден 0,075 мг
Мерсилон <sup>▲</sup>	20 мкг	Дезогестрел 0,15 мг

Продолжение табл. 3

Препарат	Состав	
	этинилэстрадиол	прогестин
Модэлла Овуле <sup>▲</sup>	20 мкг	Дезогестрел 0,15 мг
Новинет <sup>▲</sup>	20 мкг	Дезогестрел 0,15 мг
<b>Оральные контрацептивы, содержащие эстрогены, идентичные натуральным</b>		
Зоэли <sup>▲</sup> (монофазный КОК)	1,5 мг эстрадиол	Номегэстрола ацетат 2,5 мг
Клайра <sup>▲</sup> (многофазный КОК)	3 мг эстрадиола валерат — 2 таблетки	—
	2 мг эстрадиола валерат — 5 таблеток	Диеногест 2 мг
	2 мг эстрадиола валерат — 17 таблеток	Диеногест 3 мг
	1 мг эстрадиола валерат — 2 таблетки	—
	Плацебо — 2 таблетки	—
<b>Монофазные оральные контрацептивы в пролонгированном режиме</b>		
Модэлла Либера <sup>▲</sup>	20 мкг этинилэстрадиола 84 дня	Левоноргестрел 0,1 мг
	10 мкг этинилэстрадиола 7 дней	—
Джес <sup>▲</sup> (с дозатором Клик (Слук) и флекскартриджами)	20 мкг этинилэстрадиола 24–120 дней	Дроспиренон 3 мг
<b>Многофазные оральные контрацептивы</b>		
Клайра <sup>▲</sup>	3 мг эстрадиола валерат — 2 таблетки	—
	2 мг эстрадиола валерат — 5 таблеток	Диеногест 2 мг
	2 мг эстрадиола валерат — 17 таблеток	Диеногест 3 мг
	1 мг эстрадиола валерат — 2 таблетки	—
	Плацебо — 2 таблетки	—

Окончание табл. 3

Препарат	Состав	
	этинилэстрадиол	прогестин
Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Тризистон <sup>▲</sup> )	30 мкг этинилэстрадиола — 6 драже	Левоноргестрел 0,05 мг
	40 мкг этинилэстрадиола — 6 драже	Левоноргестрел 0,075 мг
	30 мкг этинилэстрадиола — 9 драже	Левоноргестрел 0,125 мг
Левоноргестрел + этинилэстрадиол (Триксилар <sup>▲</sup> )	30 мкг этинилэстрадиола — 6 драже	Левоноргестрел 0,05 мг
	40 мкг этинилэстрадиола — 5 драже	Левоноргестрел 0,075 мг
	30 мкг этинилэстрадиола — 10 драже	Левоноргестрел 0,125 мг
Дезогестрел + этинилэстрадиол (Три-Мерси <sup>▲</sup> )	35 мкг этинилэстрадиола — 7 таблеток	Дезогестрел 0,05 мг
	30 мкг этинилэстрадиола — 7 таблеток	Дезогестрел 0,1 мг
	30 мкг этинилэстрадиола — 7 таблеток	Дезогестрел 0,15 мг
Этинилэстрадиол + левоноргестрел (Трирегол <sup>▲</sup> )	30 мкг этинилэстрадиола — 6 драже	Левоноргестрел 0,05 мг
	40 мкг этинилэстрадиола — 6 драже	Левоноргестрел 0,075 мг
	30 мкг этинилэстрадиола — 10 драже	Левоноргестрел 0,125 мг
<b>Контрацептивное влагалищное кольцо</b>		
НоваРинг <sup>▲</sup>	15 мкг	Этоногестрел 0,120 мг
<b>Контрацептивный пластырь</b>		
Евра <sup>▲</sup>	20 мкг	Норэлгестромин 0,15 мг

\* Препараты, содержащие 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетат в настоящее время не рекомендованы для длительной контрацепции, но широко применяется в дерматологической практике для лечения андроген-зависимых дерматопатий.

К преимуществам КГК относится, прежде всего, высокая надежность. Частота беременностей при использовании КГК составляет 60–80 на 1000 женщин в год, из которых лишь одна беременность является следствием недостаточного контрацептивного эффекта препарата (ошибка метода), а остальные наступают из-за неправильного приема КОК (ошибка пользователя). Даже с учетом ошибок пользователя КГК являются одним из самых высокоэффективных методов контрацепции.

Метод характеризуется быстрой обратимостью: способность к зачатию восстанавливается сразу после отмены КГК, фертильность достигает популяционного значения (85% вероятность наступления беременности в течение года) примерно через 4–6 мес после отмены КГК.

Приемлемость КГК определяется не только их эффективностью, безопасностью, переносимостью, но и возможностью достичь дополнительных позитивных результатов. Кроме того, на фоне применения КОК улучшается качество сексуальной жизни, поскольку исчезает страх перед нежелательной беременностью, а сам метод не предполагает связи с половым актом.

## **Классификация комбинированных гормональных контрацептивов**

Выделяют **комбинированные оральные контрацептивы** и **комбинированные парентеральные контрацептивы** (влагалищное кольцо НоваРинг<sup>▲</sup>, накожный пластырь Евра<sup>▲</sup>).

По схеме комбинации эстрогена и гестагена КГК делятся на монофазные, двухфазные, трехфазные и многофазные.

*Монофазные КОК* (Ярина<sup>▲</sup>, Мидиана<sup>▲</sup>, Белара<sup>▲</sup>, Новинет<sup>▲</sup>, Силует<sup>▲</sup>, Димиа<sup>▲</sup>, Линдинет 20<sup>▲</sup>, Линдинет 30<sup>▲</sup>, Регулон<sup>▲</sup>, Ригевидон<sup>▲</sup>, Мерсилон<sup>▲</sup>, Марвелон<sup>▲</sup>, Джес<sup>▲</sup>, Модэлль Пьюр<sup>▲</sup>, Модэлль Про<sup>▲</sup>, Модэлль Тренд<sup>▲</sup>, Модэлль Овуле<sup>▲</sup>, Модэлль Либер<sup>▲</sup>, Зоэли<sup>▲</sup> и др.) содержат неизменную дозу эстрогена и гестагена в каждой таблетке в течение всего цикла приема.

В *двухфазных КОК* [левоноргестрел + этинилэстрадиол (антеовин<sup>®</sup>)] содержание эстрогена во всех таблетках одинаково, доза гестагена увеличена во второй фазе цикла. В настоящее время не используются.

*Трехфазные КОК* (Три-регол<sup>▲</sup>, Три-Мерси<sup>▲</sup> и др.) содержат таблетки трех видов. Основная идея трехфазности — сниже-

ние суммарной (цикловой) дозы гестагена за счет трехступенчатого увеличения его дозировки в течение цикла. В первой группе таблеток доза гестагена составляет примерно 1/3 дозы, содержащейся в монофазных КОК; в середине цикла доза несколько увеличивается и лишь в последней группе таблеток достигает дозы монофазного препарата. Надежность подавления овуляции при этом обеспечивается увеличением дозы эстрогена в начале или середине цикла приема. Количествами таблеток разных фаз отличаются в разных препаратах. Трехфазные КОК имеют такой же механизм действия, как и монофазные. Вопреки распространенному мнению, трехфазные препараты отнюдь не имитируют колебания гормонального фона в нормальном менструальном цикле и не являются более физиологичными, чем монофазные КОК. Их достоинством является сниженная доза гестагена, благодаря чему трехфазные КОК дают меньше гестагензависимых побочных эффектов. Более высокая доза этинилэстрадиола и гестаген с минимальной андрогенной активностью (левоноргестрел) в составе Три-регола<sup>♣</sup> позволяют использовать его при снижении либидо на фоне других КОК. В большинстве случаев трехфазные контрацептивы хорошо переносятся, однако некоторые женщины плохо переносят колебания гормонального уровня в течение цикла. Учитывая более высокую дозу эстрогенов, в целом трехфазные КОК являются препаратами резерва.

*Многофазные КОК* (Клайра<sup>♣</sup>) содержат таблетки пяти видов с динамическим режимом дозирования.

Все парентеральные КГК являются монофазными. Механизм действия препаратов идентичен таковому у КОК. Системные эффекты, связанные с первичным пассажем через печень, практически отсутствуют.

По суточной дозе эстрогенного компонента КГК делятся на высокодозированные, низкодозированные, микродозированные препараты [2].

*Высокодозированные КОК* содержат более 35 мкг этинилэстрадиола (в настоящее время практически не используются).

*Низкодозированные КОК* содержат 30–35 мкг этинилэстрадиола (Ярина<sup>♣</sup>, Ярина плюс<sup>♣</sup>, Мидиана<sup>♣</sup>, Линдинет 30<sup>♣</sup>, Регулон<sup>♣</sup>, Ригевидон<sup>♣</sup>, Силует<sup>♣</sup>, Хлое<sup>♣</sup>, Модэлль Про<sup>♣</sup>, Модэлль Пьюр<sup>♣</sup> и др.).

*Микродозированные КОК* содержат 15–20 мкг этинилэстрадиола (Джес<sup>▲</sup>, Джес плюс<sup>▲</sup>, Линдинет 20<sup>▲</sup>, Гестарелла<sup>▲</sup>, Новинет<sup>▲</sup>, Димиа<sup>▲</sup>, Лея<sup>▲</sup>, Модэлль Тренд<sup>▲</sup>, Модэлль Либеря<sup>▲</sup>, Модэлль Овуле<sup>▲</sup> и др.).

Накожный пластырь (Евра<sup>▲</sup>) и влагалищное кольцо (НоваРинг<sup>▲</sup>) относятся к микродозированным КГК (выделяют 20 и 15 мкг этинилэстрадиола в сутки соответственно).

В зависимости от вида прогестагена КОК делятся на препараты, содержащие производные норгестостерона, прогестерона или спиронолактона [58] (табл. 4).

Таблица 4

### Классификация синтетических гестагенов

Производные прогестерона	Производные тестостерона	Производные спиронолактона
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Производные 17ОН-прогестерона:               <ul style="list-style-type: none"> <li>— ципротерон*;</li> <li>— хлормадион + этинилэстрадиол*;</li> <li>— медроксипрогестерон*.</li> </ul> </li> <li>• Производные 19-норпрогестерона НОМАК</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Содержащие этинильную группу С-17.</li> <li>• Эстраны:               <ul style="list-style-type: none"> <li>— норэтистерон*;</li> <li>— этинодиол*;</li> <li>— линэстренол*;</li> <li>— левоноргестрел*.</li> </ul> </li> <li>• Гонаны:               <ul style="list-style-type: none"> <li>— норгестрел*;</li> <li>— норэлгестромин + этинилэстрадиол*;</li> <li>— гестоден*;</li> <li>— дезогестрел*;</li> <li>— норгестимат + этинилэстрадиол*.</li> </ul> </li> <li>• Не содержащие этинильную группу:               <ul style="list-style-type: none"> <li>— диеногест + этинилэстрадиол*;</li> <li>— номегэстрола ацетат*</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дроспиренон*</li> </ul>

\* Гестагены, входящие в состав зарегистрированных в России КОК.

**Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие идентичный натуральному эстроген (КОКЕ2)**

КОКЕ2 содержат идентичный натуральному эстроген, который характеризуется менее продолжительным действием

и более быстрым метаболизмом по сравнению с синтетическими эстрогенами, используемыми в других комбинированных контрацептивных средствах. Эти различия означают, что тип и выраженность обусловленных эстрогенами побочных эффектов при использовании КОКЕ2 могут отличаться от побочных эффектов КОК, гормональных пластырей и влагалищных колец. Однако на сегодняшний день убедительные эпидемиологические исследования по долговременным эффектам КОКЕ2 пока отсутствуют, поэтому считается, что данные, относящиеся к КОК, характерны и для КОКЕ2. Именно поэтому у КОКЕ2 должны быть те же самые категории приемлемости, что и у КОК. Представленные категории должны считаться предварительными; они присвоены временно и могут быть пересмотрены, как только станут доступны новые данные [5].

В настоящее время в России зарегистрированы два КОКЕ2. Один из них содержит диеногест и эстрадиола валерат (Клайра<sup>▲</sup>), а другой — номегэстрол и эстрадиол (Зоэли<sup>▲</sup>).

Клайра<sup>▲</sup> — это КГК, который применяется по четырехфазной 26-дневной схеме. Препарат содержит пять видов таблеток: две таблетки, содержащие 3 мг эстрадиола валерата; пять таблеток, содержащих 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста; 17 таблеток, содержащих 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диеногеста; две таблетки, содержащие 1 мг эстрадиола валерата, и две таблетки плацебо. За счет выраженного супрессивного действия на эндометрий препарат может быть использован для лечения тяжелых маточных кровотечений (после исключения органической патологии).

Одним из последних в РФ был зарегистрирован монофазный КОКЕ2 Зоэли<sup>▲</sup>, который содержит 1,5 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 2,5 мг номегэстрола ацетата. Этот препарат принимается в режиме 24+4. 17 $\beta$ -Эстрадиол — это аналог эндогенного человеческого 17 $\beta$ -эстрадиола, который, в отличие от этинилэстрадиола, не содержит этинильной группы в 17 $\alpha$ -положении. После перорального применения 17 $\beta$ -эстрадиол быстро трансформируется в неактивные эстрон и эстрон-сульфат, связывается с белками, и его концентрация в плазме крови становится крайне низкой, при этом не повышается уровень кардиолипидов, триглицеридов и углеводов [7]. Номегэстрола ацетат (NOMAC) — это новый, высокоселективный прогестаген, являющийся производным эндогенного прогестерона, струк-

турно сходный с ним. Номегэстрола ацетат обладает высокой антигонадотропной активностью, умеренной антиандрогенной активностью и не обладает эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью. Благодаря выраженному действию на эндометрий, высокой антигонадотропной активности и длительному периоду полувыведения (46 ч) контрацептивная эффективность сохраняется даже в случае пропуска очередного приема препарата. Длительный период выведения также обеспечивает хороший контроль за циклом с отсутствием промежуточных кровотечений. Первые 24 таблетки содержат активные вещества, а последние четыре таблетки — плацебо. При проведении двойного слепого рандомизированного исследования по сравнению 24- и 21-дневного режима приема перорального контрацептива номегэстрола ацетата и 17 $\beta$ -эстрадиола (NOMAC/E2) схема 24/4 была признана более эффективной в отношении подавления функции яичников и ингибирования роста фолликулов. Кроме того, 24-дневный режим сопровождался меньшей длительностью кровотечения, чем 21-дневный режим [16]. Правила приема препарата такие же, как и у остальных монофазных контрацептивов. В клинических исследованиях было установлено, что при приеме Зоэли<sup>®</sup> переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину не изменялись, отсутствовали клинически значимые эффекты на метаболизм липидов и гемостаз. Тем не менее при использовании всех КОКЕ2 пока сохраняются те же критерии приемлемости, что и для остальных КОК.

## **Механизм действия комбинированных гормональных контрацептивов**

Высокая эффективность КГК — результат их влияния сразу на нескольких уровнях репродуктивной системы, причем и эстрогенный, и гестагенный компоненты обладают контрацептивным потенциалом.

Основными механизмами контрацептивного действия являются подавление секреции гонадотропинов и ингибирование овуляции, обусловленное гестагенным (в основном) и эстрогенным компонентами. Второй по важности фактор — ухудшение условий для имплантации. Под влиянием КГК меняется структура эндометрия: чаще наблюдается картина

неактивного и неравномерно секреторного эндометрия. Оба состояния свидетельствуют о гипопластических процессах и неблагоприятны для нормальной имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Несвоевременное попадание яйцеклетки в полость матки обуславливается снижением перистальтики маточных труб, связанным с относительным преобладанием в препаратах гестагенного эффекта. И, наконец, существенным фактором является увеличение вязкости цервикальной слизи, что препятствует продвижению сперматозоидов.

Состав КГК сбалансирован таким образом, что гестагенные влияния значительно превышают эстрогенные. Контрацептивное действие препаратов обусловлено гестагенным компонентом. Роль эстрогенов заключается в потенцировании ингибирующего действия гестагенов на секрецию гонадотропинов, что позволяет снизить дозу прогестагена в КГК, и в контроле за менструальным циклом. Кроме того, этинилэстрадиол замещает эффекты эндогенного эстрадиола, поскольку синтез последнего во время приема КГК минимален.

## **Фармакология комбинированных оральных контрацептивов**

Эволюция КОК шла в двух направлениях: снижении дозы эстрогена и повышении селективности гестагена, что позволило уменьшить влияние препаратов на метаболизм и улучшить их переносимость при сохранении высокой контрацептивной эффективности. Основные неблагоприятные системные эффекты этинилэстрадиола обусловлены его влиянием на синтез белков в печени — стимуляцией синтеза прокоагулянтов (что приводит к усилению коагуляции) и ангиотензиногена (что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержке натрия и воды). Снижение дозы эстрогена обеспечивает повышение безопасности и улучшение переносимости препарата. Метаболические эффекты контрацептива также зависят от дозы и свойств прогестагенного компонента. Для оральной контрацепции необходимо, чтобы гестаген подавлял овуляцию в низкой дозе и имел высокую селективность (избирательность действия) в отношении рецепторов прогестерона. При этом желательными являются такие свойства, как антиандрогенная и антиминералокортикоидная активность, а нежелательными — андрогенное и

глюкокортикоидное действие. Имеет значение также фармакокинетика гестагена (биодоступность, связывание с транспортными белками крови, скорость выведения из организма).

### **Фармакологические свойства прогестинов и их клиническое значение**

**Фармакокинетика.** Гестагенная активность прогестинов зависит от их абсорбции, метаболизма в желудочно-кишечном тракте и печени (эффект первичного пассажа), распределения и сохранения в жировой и других тканях, связывания с протеинами, инактивации и конъюгации [49]. В зависимости от пути введения, орального или парентерального, прогестины могут проявлять различные эффекты на метаболизм. Например, прогестерон, в том числе и в микронизированной форме, демонстрирует крайнее разнообразие абсорбции и биодоступности в индивидуальных случаях.

Биодоступность — это часть принятой дозы, которая достигла системного кровотока. Высокая (в идеале — 100%) биодоступность является условием стабильной концентрации гестагена в крови, что обеспечивает контрацептивную надежность и хороший контроль за менструальным циклом. Близкая к 100% биодоступность характерна для левоноргестрела, гестодена, ципротерона, диеногеста, дроспиренона и хлормадинона. Дезогестрел и норгестимат исходно являются неактивными веществами, их активные метаболиты образуются при первичном прохождении через печень. Именно поэтому данные гестагены вводятся в препарат с запасом дозы, увеличивающим вариабельную биодоступность.

После орального приема синтетические прогестины быстро абсорбируются и достигают максимальной концентрации в плазме крови в пределах 2–5 ч, они имеют больший период полужизни по сравнению с прогестероном, поэтому долгое время сохраняют стабильный уровень концентрации. Большинство из них метаболизируются в печени и экскретируются с мочой.

Важным аспектом реализации эффекта контрацептивов является лекарственное взаимодействие.

Большинство антибиотиков широкого спектра действия не влияют на эффективность КГК [21]. Исследования по назначению противогрибковых препаратов на фоне КОК,

контрацептивного пластыря или влагалищного кольца также не выявили каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий [28, 60].

Следует избегать совместного использования КГК и рифампицина с рифабутином, так как контрацептивный эффект на фоне приема этих препаратов снижается, однако, согласно последней редакции «Медицинских критериев приемлемости для использования методов контрацепции» ВОЗ (2015), КОК могут использоваться как экстренная контрацепция при приеме этих препаратов (см. табл. 10) [63].

Эффективность КОК может также снижаться при использовании антиконвульсантов, таких как фенитоин, карбамазепин, барбитураты, ламотриджин [22], однако использование КОК для экстренной контрацепции также разрешено (см. табл. 10) [63].

Антиретровирусные препараты способны изменять (увеличивать или уменьшать) биодоступность стероидных гормонов, содержащихся в гормональных контрацептивах. Ограниченные данные свидетельствуют о возможности взаимодействия между многими антиретровирусными препаратами (особенно некоторыми нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и усиленными ритонавиром ингибиторами протеазы) и гормональными контрацептивами. Подобные взаимодействия могут влиять на безопасность и эффективность как гормональных контрацептивов, так и антиретровирусных препаратов. Таким образом, если женщины, получающие антиретровирусную терапию, решают начать или продолжить прием гормональных контрацептивов, рекомендуется постоянное и правильное использование презервативов. Это делается как в целях профилактики инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), так и для компенсации возможного уменьшения эффективности гормональных контрацептивов [5]. Однако, согласно последней редакции «Медицинских критериев приемлемости для использования методов контрацепции» ВОЗ (2015), использование КГК при приеме препаратов этой группы переведено в категорию 1 или 2 (см. табл. 8).

**Транспорт в крови.** Норстероиды, за исключением диеногеста, взаимодействуют с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и вытесняют из него тестостерон.

Увеличение свободной фракции тестостерона в этих случаях может стать одной из причин андрогензависимых побочных эффектов. Однако при использовании 19-норстероидов вместе с этинилэстрадиолом этот эффект нивелируется за счет эстрогензависимого увеличения уровня ГСПС. Производные прогестерона, спиронолактон и диеногест, переносятся альбуминами и не взаимодействуют с ГССГ.

**Фармакологические эффекты** гестагенов приведены в табл. 5 [52]. Характеристика каждого прогестагена представлена гестагенной, андрогенной, антиандрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью.

Таблица 5

### Характеристика современных прогестагенов

Прогестаген	Эффект				
	гестагенный	андрогенный	антиандрогенный	антиминералокортикоидный	глюкокортикоидный
Прогестерон	+	-	(+)	+	+
Левоноргестрел	+	+	-	-	-
Норэтистерон	+	+	-	-	-
Норгестимат + этинилэстрадиол*	+	+	-	-	-
Дезогестрел**	+	+	-	-	-
Гестоден	+	+	-	(+)	+
Хлормадион + этинилэстрадиол	+	-	+	-	+
Ципротерон	+	-	++	-	+
Диеногест + этинилэстрадиол	+	-	+	-	-
Дроспиренон	+	-	+	+	-
Номегэстрол + эстрадиол	+	-	(+)	-	-

*Примечания:* «+» — наличие активности; «(+) — очень малая активность в терапевтических дозах; «-» — отсутствие активности.

\* Основные метаболиты — норгестрел и норгестимат.

\*\* Основной метаболит — 3-кетодезогестрел (этоноргестрел).

**Гестагенное действие** прогестинов обусловлено их сродством к рецепторам прогестерона. Как и эндогенный прогестерон, они вызывают секреторную трансформацию пролиферативного эндометрия. Связываясь с рецепторами прогестерона в гипоталамо-гипофизарной системе, синтетические прогестины дают более выраженный, по сравнению с прогестероном, антигонадотропный эффект, что и лежит в основе их контрацептивного действия. Прогестины различаются по выраженности гестагенной активности (способности трансформировать эндометрий) и антигонадотропной активности (способности подавлять овуляцию) (табл. 6).

Помимо гестагенного влияния, синтетические прогестины имеют остаточные эффекты, обусловленные их взаимодействием с рецепторами других стероидных гормонов: андрогенов, минералокортикоидов, глюкокортикоидов.

**Андрогенное действие** проявляется андрогензависимыми симптомами: угревой сыпью, жирной себореей, увеличением массы тела, снижением толерантности к глюкозе, изменени-

Таблица 6

### Гестагенная и антигонадотропная активность различных прогестинов

Прогестины	Подавление овуляции, доза мг/сут	Доза трансформации эндометрия, мг/цикл	Доза трансформации эндометрия, мг/сут
Прогестерон	300	4200	200–300
Левоноргестрел	0,05	6,0	0,15
Норэтистерон	0,5	30–60	Нет данных
Норгестимат + этинилэстрадиол	0,2	7,0	Нет данных
Дезогестрел	0,06	2,0	0,15
Гестоден	0,03	3,0	Нет данных
Хлормадион + этинилэстрадиол	1,5–2,0	20–30	10
Ципротерон	1,0	20	1,0
Диеногест + этинилэстрадиол	1,0	6,0	Нет данных
Дроспиренон	2,0	50	Нет данных

ем спектра липопротеинов в сторону преобладания фракций низкой и очень низкой плотности в связи с тормозом синтеза аполипопротеинов в печени. Реализация андрогенного эффекта опосредована как активацией рецепторов андрогенов, так и вытеснением тестостерона из связи с транспортным белком, что приводит к увеличению биодоступности гормона.

По выраженности андрогенных свойств прогестины делятся на три группы. К высокоандрогенным прогестинам относятся норэтистерон, линэстренол, этинодиол. К прогестинам с умеренной андрогенной активностью относятся норгестрел и левоноргестрел. Эффект левоноргестрела является дозозависимым: умеренная активность свойственна дозе 150–250 мкг/сут, а в дозе менее 125 мкг/сут прогестаген имеет минимальную андрогенную активность. Минимальной андрогенной активностью отличаются также гестоден, дезогестрел, норгестимат + этинилэстрадиол и медроксипрогестерон. В КОК минимальная андрогенная активность прогестинов нивелируется совокупным эстрогенно-гестагенным действием на стероидогенез. Благодаря этому совокупному действию КОК, содержащие прогестины III поколения, способны давать клинический антиандрогенный эффект, механизм которого состоит в следующем:

- КОК подавляют секрецию лютеинизирующего гормона, в результате чего уменьшается андрогенный биосинтез в яичниках;
- под влиянием этинилэстрадиола увеличивается синтез ГСПС, вследствие чего повышается связывание андрогенов и понижается их биодоступность.

**Антиандрогенный эффект** дают ципротерон, диеногест + этинилэстрадиол, хлормадион + этинилэстрадиол и дроспиренон. Номегэстрола ацетат дает умеренный антиандрогенный эффект. По данным фармакологических тестов, выраженность антиандрогенного эффекта максимальна у ципротерона. Если принять антиандрогенную активность ципротерона за 100%, то активность диеногеста составит 40%, дроспиренона — 30%, хлормадиона — 15%.

Антиандрогенное действие реализуется посредством таких механизмов, как:

- конкурентное ингибирование рецепторов андрогенов;

- снижение экспрессии андрогеновых рецепторов (характерно для хлормадинона ацетата);
- снижение секреции лютеинизирующего гормона гипофизом;
- прямое подавление биосинтеза андрогенов в яичниках путем ингибирования ферментов;
- блокада трансформации тестостерона в дигидротестостерон в результате подавления 5 $\alpha$ -редуктазы.

**Антиминералокортикоидный эффект** присущ только одному прогестину — дроспиренону (входит в состав Ярины<sup>▲</sup>, Ярины плюс<sup>▲</sup> и Мидианы<sup>▲</sup>: 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона; Джеса<sup>▲</sup>, Джеса плюс<sup>▲</sup>, Димиа<sup>▲</sup> и Леи<sup>▲</sup>: 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона). Дроспиренон является производным 17 $\alpha$ -спиронолактона, фармакологические свойства которого представляют уникальную комбинацию гестагенного, антиминералокортикоидного, антиандрогенного эффектов без эстрогенной, андрогенной и глюкокортикоидной активности. Конкуrentное ингибирование рецепторов альдостерона, лежащее в основе антиминералокортикоидного эффекта, препятствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возникающей в ответ на введение в организм этинилэстрадиола.

Антиминералокортикоидный эффект дроспиренона является причиной того, что при применении контрацептивов, в состав которых он входит, гораздо реже возникают побочные эффекты, обусловленные задержкой жидкости в организме: нагрубание молочных желез, увеличение массы тела, повышение артериального давления [41]. Следует подчеркнуть, что, в отличие от самого близкого по химическому строению спиронолактона, дроспиренон не дает диуретический эффект, а только препятствует эстрогензависимому стимулирующему влиянию этинилэстрадиола на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Благодаря совокупности антиминералокортикоидного и антиандрогенного эффектов, дроспиренонсодержащие контрацептивы обеспечивают комплекс благоприятных результатов своего приема: стабильную массу тела, уменьшение тяжести предменструального синдрома, улучшение состояния кожи и волос, что ставит препарат в ряд первого выбора контрацептивных средств при функциональной гиперандрогении [47].