

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА

Необходимость написания этого комментария состоит в том, что с появлением гестоденсодержащих препаратов в Украине в публикациях на эту тему, на наш взгляд, не всегда правильно интерпретируются научные данные. Чаще всего они основываются на сравнении свойств двух прогестагенов — гестодена и дезогестрела. Мы полагаем, что информация для врачей и провизоров Украины должна быть максимально объективной, и поэтому решили проанализировать следующие чаще всего встречающиеся утверждения:

А. У гестодена самая низкая доза, необходимая для 100% ингибирования овуляции

40 мкг гестодена не дают полного (100%) ингибирования овуляции. В обзорной статье В. Düsterberg соавторов [4] показано, что суточная доза 40 мкг гестодена ингибирует овуляцию у 6 из 7 добровольцев [13]. Соответственно 40 мкг гестодена вызывают ингибирование овуляции у 86% женщин. Дезогестрел полностью ингибирует овуляцию в суточной дозе 60 мкг, а при дозе 30 мкг овуляция ингибируется у 83% добровольцев [2].

Вывод

40 мкг гестодена недостаточно для 100% ингибирования овуляции. Активность дезогестрела мало отличается от гестодена по отношению к ингибированию овуляции.

Б. Гестоденсодержащие препараты содержат самую низкую дозу стероидов

Хотя в абсолютных цифрах это утверждение правильное, оно не имеет клинического значения. Принятая доза не определяет терапевтической активности, частоты развития побочных эффектов или концентрации активного вещества в плазме крови.

Фармакодинамическая активность препарата (эффективность, побочные эффекты, метаболические параметры) зависит от его концентрации в плазме крови.

Существует значительная разница между количеством принятого вещества и его концентрацией в плазме крови. Хотя в таблетке, содержащей гестоден, прогестагена в 2 раза меньше, чем в дезогестрелсодержащей, концентрация гестодена в плазме крови в 2–3 раза выше, чем дезогестрела [3, 10].

Кроме того, следует обратить внимание на более высокую селективность дезогестрела по сравнению с гестоденом, что имеет гораздо большее значение, чем доза.

Вывод

При более низком содержании гестодена по сравнению с дезогестрелом его уровень в плазме крови после перорального приема в 2–3 раза выше.

В. Биодоступность гестодена почти полная, без межиндивидуальных колебаний

Когда приводят это утверждение, ссылаются на статью U. Taüber и соавторов [14], в которой показано, что средняя биодоступность гестодена почти полная — 99%. Тем не менее, в той же статье содержится указание на то, что возможны колебания биодоступности от 86 до 112%.

Соответственно и биодоступности дезогестрела также свойственны колебания. По данным D. Vack и соавторов [1], средняя биодоступность дезогестрела — 76% (колебания 40–113%)

Сравнение данных разных исследований

Трактовка параметра биодоступности довольно сложная в связи с влиянием следующих факторов:

- абсорбции;
- эффекта первого прохождения через печень;
- метаболизма;
- выведения.

Такое многостороннее влияние всегда порождает меж- и внутрииндивидуальные колебания биодоступности.

Данные, полученные в разных исследовательских центрах, отличаются, что обусловлено частотой забора крови и разными аналитическими методами. В связи с этим следует с осторожностью интерпретировать данные о биодоступности прогестагенов.

Некоторая разница в биодоступности (процент перорально принятой дозы, которая становится системной) не влияет на фармакодинамику или клинические проявления, поэтому эффективность препаратов одинакова. И дезогестрелсодержащие, и гестоденсодержащие препараты исследованы на большом контингенте пациенток. Результаты подтвердили высокую контрацептивную эффективность этих препаратов.

Дезогестрел - провещество

Утверждение, что, будучи провеществом, дезогестрел может негативно влиять на печень, является ошибочным, что подтверждается следующим:

- функция печени не нарушается при использовании дезогестрелсодержащих препаратов, даже у женщин с гепатитом в анамнезе;
- конверсия дезогестрела в 3-кето-дезогестрел не влияет на функцию печени, так как процессы гидроксилирования и дегидрогенизации (этапы конверсии) — это обычные метаболические процессы; такие же процессы происходят и при метаболизме других синтетических стероидов, включая гестоден, поскольку все стероиды проходят метаболизм в печени для последующего выведения;
- конверсия дезогестрела в 3-кето-дезогестрел является полной и происходит очень быстро [1, 8]. J. Hammerstein [7] отмечает, что дезогестрел биотрансформируется в печени через 3a-ОН-дезогестрел и 3b-ОН-дезогестрел перед началом действия на клетки-мишени [12]. Эта биотрансформация длится в среднем 30 мин, после чего уровень 3-кето-дезогестрела в плазме крови нормализуется. 3-кето-дезогестрел активен сразу после перорального приема.

Вывод

Биодоступности всех синтетических стероидов свойственны меж- и внутрииндивидуальные колебания. Все стероиды (и синтетические, и природные) метаболизируются в печени с последующим выведением с мочой. Гестоден не является исключением из этого правила.

Г. Отсутствие андрогенных свойств у гестодена

Обычно при этом ссылаются на статью W. Elger и соавторов [5]. Андрогенную активность определяли у кастрированных самцов крыс (тест Гершбергера) и показали, что у гестодена она несколько ниже по сравнению с левоноргестрелом. В этом же сравнительном исследовании отмечено, что андрогенная активность гестодена выше, чем дезогестрела.

Эти результаты соответствуют данным, полученным Н. Kloosterboer с соавторами [9] в 1988 г. при исследовании культур человеческих клеток, которые демонстрируют, что андрогенные свойства 3-кето-дезогестрела менее выражены по сравнению с гестоденом и левоноргестрелом.

Для правильной оценки активности прогестагена используется индекс селективности — соотношение желаемой прогестагенной активности и нежелательной андрогенной активности. В статье Н. Kloosterboer [9] показано, что индекс селективности дезогестрела выше, чем гестодена.

Вывод

3-кето-дезогестрел обладает меньшей андрогенной активностью и более высоким индексом селективности, чем гестоден.

Д. Антиминералокортикоидная активность гестодена

Встречаются утверждения, что гестоден обладает уникальной антиминералокортикоидной активностью. Во-первых, для доз, используемых в пероральных контрацептивах, эта активность не имеет клинического значения, а во-вторых, подобным свойством обладают и другие прогестагены.

Антиминералокортикоиды - это стероиды, ингибирующие действие естественного минералокортикоида альдостерона. Их используют для увеличения диуреза и выведения с мочой натрия за счет задержки калия. Прогестерон также обладает антиминералокортикоидной активностью. В исследовании, проведенном W. Losert и соавторами [11], антиминералокортикоидная активность разных прогестагенов проверялась на крысах. Было показано, что левоноргестрел, норэтистерона ацетат, 3-кето-дезогестрел и ципротерона ацетат не обладают ни антиминералокортикоидной, ни минералокортикоидной активностью. Прогестерон, спиронолактон (диуретик) и гестоден обладают антиминералокортикоидной активностью. По сравнению со спиронолактоном относительная активность гестодена составляла 0,2, а прогестерона 0,35. Это означает, что гестоден обладает антиминералокортикоидной активностью, которая составляет 20% активности спиронолактона. Для получения терапевтического эффекта, подобного спиронолактону (терапевтическая доза 100 мг/сут), доза гестодена должна равняться 500 мг/сут, то есть для получения эффекта нужно принять 6,666 таблетки гестоденсодержащего контрацептивного препарата. При низкой антиминералокортикоидной активности гестодена это свойство не имеет значения. Подтверждением этого служат результаты исследований, демонстрирующих одинаковое влияние гестодена и дезогестрела на артериальное давление и водно-электролитный баланс. В статьях указывается, что антиминералокортикоидная активность гестодена не имеет клинического значения [6,11].

Вывод

Гестоденсодержащие препараты не обладают клинически значимой антиминералокортикоидной активностью. Не выявлено влияние гестодена на уровень артериального давления и водно-электролитный баланс.

Руководствуясь этическими нормами работы фармацевтических компаний, мы стремимся обеспечить врачей и провизоров максимально полной и корректной научной информацией о пероральных контрацептивных средствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Back DJ, et al. Plasma concentrations of 3-keto-desogestrel after oral administration of desogestrel and intravenous administration of 3-keto-desogestrel. *Contraception*. 1987; 35: 619–26.
2. Cullberg G, et al. Central and peripheral effects of DSG 15–60 mg daily for 21 days in healthy female volunteers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982; Suppl. 111: 21–8.
3. Dibbelt L, et al. Pharmacokinetics and protein binding of gestodene under treatment with low-dose combination oral contraceptive for three months. *Arzneim Forsch Drug Res*. 1992; 42: 1146–52.
4. Dusterberg B, et al. Pharmacological features of gestodene in laboratory animals and man. In: *Gestodene, a new direction in oral contraception*. Ed: Breckwoldt M, Dusterberg B. Parthenon Publishing Group Ltd. 1988; 13–29.
5. Elger W, et al. Endocrine-pharmacological profile of gestodene. In: *Gestodene, development of a new gestodene-containing low-dose oral contraceptive*. Ed. Elstein M; parthenon publishing Group Ltd. 1987, p. 19–33.
6. Fuhrmann U, et al. Characterisation of the novel progestin gestodene by receptor binding studies and transactivation assays. *Contraception*. 1995; 51: 45–52.
7. Hammerstain J. Prodrugs: Advantage or disadvantage? *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163: 2198–203.
8. Hasenack HG, et al. Serum levels of 3-keto-desogestrel after oral administration of desogestrel and 3-keto-desogestrel. *Contraception*. 1986; 33: 591–6.
9. Kloosterboer HJ, et al. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestagens used in oral contraceptives. *Contraception*. 1988; 38: 325–32.
10. Kuhnz W, et al. Pharmacokinetics and serum protein binding of 3-keto-desogestrel in women during three cycles of treatment with a low-dose combination oral contraceptive. *Arzneim Forsch Drug Res*. 1992; 42: 1142–6.
11. Losert W, et al. Progestogens with antiminerocorticoid activity. *Arzneim Forsch Drug Res*. 1985; 35: 459–71.
12. Madden S, et al. Metabolism of the contraceptive steroid desogestrel by human liver in vitro. *J Steroid Biochem*. 1990; 35: 281–8.
13. Spona J, Huber J. Efficacy of low-dose oral contraceptives containing levonorgestrel, gestodene and cyproterone acetate. *Gynecol Obstet Invest*. 1987; 23: 184–93.
14. Tauber U, et al. Single dose pharmacokinetics of gestodene in women after intravenous and oral administration. *Contraception*. 1989; 40: 461–79.