

Эволюция контрацепции: новый гормональный контрацептив (NOMAS/E2) – впервые в России

Ведущие отечественные и зарубежные специалисты обсудили последние достижения в области комбинированной гормональной оральной контрацепции в рамках симпозиума, организованного компанией «МСД Фармасьютикалс». Были подробно рассмотрены предпосылки к созданию нового комбинированного орального контрацептива Зоэли – единственного препарата, содержащего максимально приближенные к эндогенным гормонам компоненты (17β-эстрадиол и номегэстрола ацетат). Были приведены данные клинических исследований, подтверждающие эффективность и безопасность применения Зоэли у широкого круга пациенток.



Академик
Г.Т. Сухих

Открывая симпозиум, академик РАМН Г.Т. СУХИХ (директор ФГБУ «Научный центр акушерства, ги-

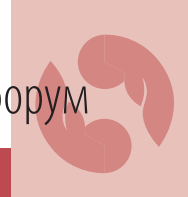
Инновации в контрацепции

некологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России) обратил внимание участников на социальную значимость вопросов контрацепции. Ежегодно около 16 млн детей рождается у женщин в возрасте 15–19 лет; большинство из этих беременностей – нежеланный¹. Всего же в мире, по данным на 2010 г., доля нежелательных беременностей превышает 40%. Около половины незапланированных беременностей заканчивается абортom. Кроме того, надо помнить об осложненных исходах нежелательных

беременностей. Американское исследование, включавшее более 87 тыс. женщин из 18 штатов, родивших в 1996–1999 гг., показало, что нежелательные беременности ассоциированы с более высоким риском преждевременных родов². Подобные осложнения приводят к серьезным социально-экономическим последствиям, поскольку требуют больших денежных затрат на лечение, выхаживание недоношенных детей и т.п. «Таким образом, – подчеркнул академик Г.Т. Сухих, – планирование беременности, гормональная контрацепция и пролонги-

¹ Singh S., Sedgh G., Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes // Stud. Fam. Plann. 2010. Vol. 41. № 4. P. 241–250.

² Mohllajee A.P., Curtis K.M., Morrow B., Marchbanks P.A. Pregnancy intention and its relationship to birth and maternal outcomes // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109. № 3. P. 678–686.



Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

рованные методы контрацепции остаются неотъемлемой частью охраны репродуктивного здоровья женщин». Только запланированная беременность приводит к появлению желанного ребенка в семье, готовой и способной предоставить все условия для его благополучного развития. В этой связи необходимо понимать, что грамотно подобранная контрацепция способствует демографическому росту, улучшению показателей состояния здоровья детей и молодого поколения страны, распространению здорового образа жизни.

К сожалению, по данным статистики, в нашей стране гормональные контрацептивы (ГК) применяют лишь чуть более 13% женщин репродуктивного возраста. Между тем давно известно, что контрацептивы помимо противозачаточного действия обладают рядом дополнительных положительных эффектов. Так, ГК снижают риск развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных новообразований молочных желез, воспалительных заболеваний органов малого таза, функциональных кист яичников, железодефицитной анемии. К возможным положительным эффектам ГК также можно отнести

снижение риска остеопороза, эндометриоза, миомы матки, ревматоидного артрита, рака толстой и прямой кишки. Однако следует помнить о возможных побочных эффектах применения ГК, например, о риске развития тромбоемболий, инсульта, инфаркта миокарда и, возможно, некоторых видов рака. Именно стремление нивелировать эти негативные воздействия определило основные современные тенденции развития гормональной контрацепции, включая уменьшение дозы активных компонентов, создание новых высокоселективных прогестагенов, внедрение натуральных эстрогенов, разработку новых режимов дозирования и другие меры, направленные на обеспечение надежности, безопасности и хорошей переносимости ГК.

Академик Г.Т. Сухих напомнил участникам симпозиума историю развития гормональной контрацепции, которая включает несколько этапов. Первые разработки гормональных контрацептивов начались в 1960-е гг., тогда же впервые оральные контрацептивы были рекомендованы к применению для лечения дисфункции яичников. В 1970-х гг. были разработаны первые контрацептивы для

кормящих женщин. В 1980-х гг. появились двух- и трехфазные контрацептивы. В эти же годы Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) обнародовало данные о дополнительном не контрацептивном действии ГК, в том числе о снижении частоты развития рака яичников и эндометрия на фоне приема КОК. 1990-е гг. ознаменовались появлением низкодозированных ГК. В 2000-е гг. были разработаны новые прогестагены, предложены пролонгированные режимы и новые методы введения гормональных препаратов (вагинальные кольца, трансдермальные пластыри, подкожные имплантаты). Достижением текущего десятилетия стало использование компонентов, максимально приближенных к эндогенным гормонам, а также разработка новых формул, методов и режимов контрацепции. По мнению академика Г.Т. Сухих, на сегодняшний день инновационный шаг в развитии контрацепции знаменуют собой оральные контрацептивы с максимально приближенными к эндогенным компонентами, такие как препарат Зоэли, содержащий 17-β-эстрадиол и номегэстрола ацетат.

Гормональная контрацепция: Зоэли – новый шаг вперед

О достижениях контрацепции продолжила говорить д.м.н., профессор В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ (ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России). Так, использование гормональной контрацепции позволило не только значительно снизить число аборт во всем мире, но и достичь значительных успехов в профилактике и лечении заболеваний репродуктивной системы. С момента создания первого орального контрацептива

в 1960 г. гормональная контрацепция развивалась в трех основных направлениях: повышение эффективности, безопасности и приемлемости. Снижение дозы эстрогенного компонента, разработка новых высокоселективных прогестагенов позволили уменьшить риск развития побочных реакций. Появление новых методов введения ГК (имплантаты, пластыри, внутриматочные гормоносодержащие системы, влагалищное кольцо), а также оптимизация режимов их введения повысили комфортность использования ГК и их эффективность.



Профессор
В.Н. Прилепская

Однако задача улучшения состава ГК по-прежнему актуальна. Исторически изменения состава препаратов были в первую оче-

гинекология

редь направлены на снижение содержания эстрогенов. Это связано с тем, что применение синтетического эстрогена (местранола, этинилэстрадиола) всегда ассоциировалось с возможными нарушениями системы гемостаза и цереброваскулярными осложнениями, а также определяло основные противопоказания к применению ГК. Снижение содержания этинилэстрадиола позволило уменьшить возможные осложнения и эстрогензависимые побочные эффекты. С 1960 г. доза эстрогена в ГК снизилась почти в 10 раз; самое низкое содержание эстрогенов достигнуто в препарате НоваРинг. За счет снижения дозы гормона эстрогензависимые побочные реакции удалось ослабить, но все-таки не исключить полностью. Это определило необходимость синтеза веществ, идентичных или максимально приближенных по составу к эндогенным гормонам. Были получены идентичные эндогенному эстрогену гормоны: 17 β -эстрадиол, который входит в препарат Зоэли, и эстрадиола валерат.

Этинилэстрадиол обладает более высокой биодоступностью и биологической активностью по сравнению с эстрадиолом. Однако эстрадиол оказывает меньшее влияние на систему гемостаза, функцию печени, глобулин, связывающий половые

стероиды, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и, следовательно, на сердечно-сосудистую систему. 17 β -эстрадиол в Зоэли биологически идентичен эндогенному эстрогену, который вырабатывается в яичниках: он метаболизируется в организме так же, как и эстрадиол, оказывает минимальное влияние на гемостаз, функцию печени и состояние сердечно-сосудистой системы.

Значительных успехов удалось достичь и в синтезе прогестагенов. Номегэстрола ацетат (NOMAC), также очень близкий к эндогенному прогестагену яичников, обладает выраженной антигонадотропной активностью и высокой селективностью (оказывает направленное воздействие на рецепторы прогестерона). Период полувыведения NOMAC составляет около 46 часов. Он не имеет эстрогенной, глюкокортикостероидной или минералокортикоидной активности и, следовательно, не вызывает соответствующих побочных эффектов, обладает легким антиандрогенным действием.

Таким образом, оба гормональных компонента, входящих в состав Зоэли (1,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг номегэстрола ацетата), максимально приближены к натуральным гормонам, вырабатываемым в организме женщины.

Среди достоинств препарата профессор В.Н. Прилепская отметила также, что Зоэли имеет монофазный режим дозирования, хорошо себя зарекомендовавший: 24 активных таблетки и 4 таблетки плацебо. В клинической практике отмечена высокая контрацептивная эффективность Зоэли – более 99% (индекс Перля 0,38). Следует отметить более короткое и менее интенсивное кровотечение отмены по сравнению с другими ГК, а также отсутствие влияния Зоэли на показатели артериального давления, углеводный обмен, систему гемостаза.

Ввиду отсутствия эпидемиологических данных по препаратам, содержащим эстрогены, идентичные натуральным, противопоказания к применению Зоэли пока остаются такими же, как и для других комбинированных ГК. Проведение клинических исследований по изучению препаратов, содержащих натуральные эстрогены, вероятно, позволит в будущем сократить список противопоказаний.

В заключение профессор В.Н. Прилепская подчеркнула, что расширение возможностей и увеличение объема использования контрацепции наряду с дальнейшим ее совершенствованием – один из реальных путей к снижению числа абортотворений и их осложнений, а также сохранению репродуктивного здоровья женщины.



Профессор
А.Л. Тихомиров

Оптимальная комбинация эстрогенного и гестагенного компонентов – в чем уникальность и клиническая значимость?

Как отметил д.м.н., профессор А.Л. ТИХОМИРОВ (кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ им. А.Н. Евдокимова), эффективная контрацепция – это не только средство профилактики и лечения целого ряда гинекологических заболеваний, но и один из факторов социального благополучия женщины. Проблема нежелательного зачатия

носит глобальный характер: по данным ВОЗ, в мире в среднем только 59% беременностей запланированы; остальные заканчиваются либо рождением нежеланного ребенка, либо выкидышем, а большинство – искусственным абортотворением. В РФ ежегодно официально регистрируется 30 абортотворений на 1000 женщин; по этому показателю наша страна занима-



Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

ет второе место в Европе после Румынии. Несмотря на то что комбинированные ГК – один из самых надежных методов предохранения от нежелательной беременности, только 9% женщин в нашей стране считают себя достаточно информированными в области гормональной контрацепции.

Высокий процент отказа от гормональной терапии (до 25%), возможно, был связан со значительными побочными явлениями, развивавшимися при приеме ГК предыдущих поколений (вздутие живота, нагрубание молочных желез, тошнота, рвота, появление раздражительности, снижение либидо и т.п.). Современные гормональные контрацептивы вызывают гораздо меньше нежелательных эффектов, а кроме того, обладают и непротивопоказательными профилактическими и лечебными свойствами.

Более подробно профессор А.Л. Тихомиров остановился на новом ГК – Зоэли, в состав которого входят 17β -эстрадиол и номегэстрола ацетат. Получаемый из растительного источника, 17β -эстрадиол после приема внутрь 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 карбогидратов. Помимо регуляции менструального цикла, дополнительный контрацептивный эффект 17β -эстрадиола обусловлен снижением выработки фолликулостимулирующего гормона и подавлением фолликулогенеза. Второй компонент Зоэли – номегэстрола ацетат – структурно отличается от других прогестагенов. Его период полувыведения – 46 часов, активность сопоставима с натуральным прогестероном. Номегэстрола ацетат обладает высокой селективностью – мощным анти-

Зоэли характеризуется высокой эффективностью, простым режимом дозирования, хорошей переносимостью, на фоне его приема сокращаются длительность и количество менструальных кровотечений. Зоэли можно назначать всем женщинам, не имеющим противопоказаний к приему гормональной контрацепции.

гонадотропным действием при отсутствии глюкокортикоидной, минералокортикостероидной, эстрогенной и андрогенной активности. Номегэстрола ацетат эффективно подавляет овуляцию и, в качестве вторичного эффекта, повышает вязкость цервикальной слизи, снижая ее проницаемость для сперматозоидов.

Профессор А.Л. Тихомиров напомнил о результатах трех важнейших исследований, доказавших воздействие некоторых прогестагенов на развитие рака молочной железы: The Oxford study (1996), The women contraceptive and reproductive experiences study (2002) и The Pennsylvania study (2006). Интересно сравнение номегэстрола ацетата с теми прогестагенами, действие которых было исследовано ранее (например, медроксипрогестерона ацетат или норэтистерон, использовавшийся в некоторых неэкспериментальных исследованиях). Результаты исследований показали, что женщины, в организме которых присутствуют клетки рака молочной железы с повышенной активностью PGRMC1 (мембранный компонент прогестеронового рецептора), в большей степени подвержены развитию онкологического заболевания в случае приема ГК, включающих эстрогены в сочетании с некоторыми видами синтетических прогестагенов. Напротив, номегэстрола ацетат

не оказывает пролиферативного воздействия на эти клетки и в большей степени соответствует натуральному прогестерону, чем другие гестагены, используемые в составе комбинированных ГК или для заместительной гормональной терапии.

Среди преимуществ препарата Зоэли можно также отметить режим дозирования препарата – 24/4. Исследования показали, что такая схема приема позволяет более выражено подавлять функцию яичников и более эффективно осуществлять контрацепцию за счет более короткого безгормонального интервала. Контрацептивная эффективность Зоэли очень высока и составляет более 99%, что связано с несколькими факторами: подавлением овуляции, воздействием на уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, фолликулогенеза и вязкость цервикальной слизи. При этом восстановление фертильности после отмены Зоэли в абсолютном большинстве случаев происходит уже через 21–28 дней после приема последней таблетки.

У женщин, принимающих Зоэли, кровотечения отмены становятся более короткими и менее обильными, что подтвердило открытое рандомизированное исследование (n = 2126, период наблюдения – 13 менструальных циклов). На фоне приема Зоэли у некоторых женщин вообще могут отсутствовать 1 и более

гинекология

кровотечений отмены в год³. Это может служить дополнительным положительным эффектом препарата: по данным различных исследований, только 30% современных молодых женщин предпочитают иметь ежемесячные кровотечения; 27% желали бы иметь менструации каждые 3, 6 или 12 месяцев, а 40% вообще не хотят иметь менструаций⁴. Это обусловлено уменьшением клинических проявлений, связанных с менструациями: кровопотерей, ухудшением личной гигиены, сексуальными ограничениями, снижением качества жизни. На фоне приема препарата происходит снижение симптомов

дисменореи. Так, отмечено значительное уменьшение выраженности менструальной боли по сравнению с группой сравнения после 1, 3, 6 и 13 циклов. Особенно следует подчеркнуть, что при использовании Зоэли в 3500 наблюдениях не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза. Наоборот, уровни протромбина и D-димера снижались, а уровень антитромбина повышался. Значительно в меньшей степени, по сравнению с препаратами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол, изменялись уровни таких факторов коагуляции, как резистентность к активированному про-

теину С, ингибитор активатора плазминогена.

Таким образом, комбинированный препарат Зоэли характеризуется высокой эффективностью, простым режимом дозирования, хорошей переносимостью, а также сокращает длительность и количество менструальных кровотечений. В заключение профессор А.Л. Тихомиров отметил, что препарат Зоэли можно назначать всем женщинам, нуждающимся в контрацепции и не имеющим противопоказаний к приему ГК. Причем для пациенток это может быть как первый опыт применения ГК, так и переход с других методов контрацепции.



Профессор
Кристиан
Эгартер

По мнению профессора Кристиана ЭГАРТЕРА (руководитель отделения гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины Медицинского университета, г. Вена), препарат Зоэли, предложенный компанией «МСД Фармасьютикалс», – это действительно инновационное средство, подтвердившее многочисленными исследованиями свою эффективность и безопасность. Исследования проводились по всему миру: в США, Канаде, Австралии, странах Латинской Америки, Европы

Зоэли – международный опыт применения: взгляд эксперта

и Азии. В данных исследованиях принимали участие свыше 3400 женщин на протяжении соответственно свыше 42 000 циклов³. Препаратом сравнения служил ГК, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон, в режиме приема 21/7. Кроме сравнения эффективности и безопасности препаратов изучались такие показатели, как влияние препаратов на гемостаз, липидный и углеводный метаболизм. Что касается эффективности, то индекс Перля составил 0,38 для Зоэли и 0,81 для препарата сравнения. При этом в группе, принимавшей Зоэли, допускался пропуск приема двух таблеток между 8-м и 17-м днями цикла, в то время как в группе, принимавшей ГК с дроспиреноном, без страховочной контрацепции можно было пропустить не более одного приема таблетки между 8-м и 14-м днями цикла. По интенсивности кровотечения отмены показатели обеих групп были сравнимы, но в группе Зоэли к концу первого года приема кровотечения

отмены отсутствовали примерно у 30% пациенток. Длительность кровотечения отмены составляла в группе Зоэли в среднем 4 дня против 5 в группе препарата сравнения. Как известно, препараты, содержащие дроспиренон, применяются в комплексной терапии акне. Однако снижение проявлений этой угревой сыпи наблюдалось также и в группе Зоэли, хотя и не столь выраженное, как в группе дроспиренона. Среди пациенток, у которых было акне до начала приема Зоэли, примерно в 50% случаев отмечено уменьшение выраженности или исчезновение высыпаний.

Проблема возможного увеличения массы тела – одна из наиболее актуальных для женщин, которые начинают принимать ГК. Исследования показали, у женщин в возрасте 18–35 лет, не применяющих гормональные контрацептивы, увеличение массы тела составляет 0,6–0,8 кг за 6–9 месяцев⁵, что сопоставимо с изменениями массы тела при приеме Зоэли.

³ Mansour D., Verhoeven C., Sommer W. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2011. Vol. 16. № 6. P. 430–443.

⁴ Wiergratz I., Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives // Drugs. 2004. Vol. 64. № 21. P. 2447–2462.