



Экстренная контрацепция — альтернатива аборту

А.А. Процепко, д.м.н.; А.В. Полторацк, к.м.н.
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Многие женщины почему-то боятся слова «гормоны» и полагают, что применение гормональных препаратов вредно для их здоровья. Конечно же, это объясняется теми осложнениями, которые наблюдались в начале эры создания гормональных контрацептивов. В настоящее время ситуация кардинально изменилась. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) широко используются в медицинской практике.

Кроме того, страхи женщин могли быть связаны с неправильным применением гормональных средств, например когда препараты экстренной контрацепции (ЭК) использовались не по показаниям. ЭК — это предупреждение беременности в экстренных случаях (порвался презерватив, изнасилование и т.д.). Говоря об ЭК, мы порой подвергаем ее необоснованной критике. Женское население воспринимает эту информацию по-своему — как негативное отношение к гормонам. Специалистам необходимо проводить просветительскую работу с пациентками и разъяснять, в каких случаях применяется плановая, а в каких — экстренная контрацепция. Информированность, умение правильно применять разные методы контрацепции будут формировать в сознании общества разумное отношение к гормональным препаратам.

Никто не оспаривает того факта, что аборт — это плохо для общества. Рождение детей является осознанным, важным шагом в жизни супругов. Каждый ребенок имеет право на счастливую жизнь, быть желанным, и он никогда не скажет вам, что вы для него — нежеланный родитель. Поэтому ЭК прежде всего является альтернативой аборту и, по мнению международных экспертов, безопасной. Кроме того, неотложная контрацепция более экономична, чем искусственное прерывание беременности. Так, австралийские ученые доказали, что 1 дол., потраченный на посткоитальные пили с левоноргестрелом экономит от 2,27 до 3,81 дол. в будущем (Trussel J., Calabretto H., 2002) [1]. Таким образом, информация относительно сравнительной эффективности, безопасности и удобства препаратов, используемых для ЭК, является весьма важной для врачей, а квалифицированное применение данного метода позволяет развеять предрассудки и оказывать помощь женщинам в экстренной ситуации.

Правильное отношение к ЭК способствует значительному уменьшению количества абортов [2]. Однако зачастую женщины получают информацию об экстренных способах контрацепции, общаясь друг с другом или через интернет, а к гинекологу обращаются в основном лишь тогда, когда возникает какая-то проблема. Мы попытались выяснить, какие вопросы чаще всего они обсуждают между собой.

Все ли препараты, применяемые для ЭК, являются гормональными?

В данном случае определение «гормональный» и «негормональный» не совсем верное. Существуют препараты на основе производных гормонов (левоноргестрел) и на основе антигормонов (мифепристон в дозе 10 мг и выше). Антигормоны — это научное определение, термина «негормональный» мы не нашли ни в инструкции к препаратам, ни в фармацевтических справочниках. Антигормоны и гормоны относятся к стероидам. Термин «негормональный» чаще всего применяется в случаях, когда говорится о препаратах, не содержащих гормонов вообще, например созданные на основе растительного сырья. В данном же случае ситуация совершенно иная, речь идет о препаратах с активными химическими составляющими — стероидах.

Производные гормонов и антигормоны характеризуются целенаправленными механизмами действия. Они способны подавлять овуляцию и взаимодействовать с рецепторами к прогестерону только с той разницей, что одни их блокируют, другие нет. Иными словами, эти препараты могут оказывать действие на гормональную константу организма женщины, так как влияют на овуляцию и блокируют гормональные рецепторы. Это воздействие незначительное, поскольку препараты применяются однократно. Мифепристон, в отличие от левоноргестрела, способен оказывать действие на рецепторы не только к прогестерону, но и к глюкокортикостероидам (ГКС). Эти принципиальные отличия и определяют их фармакологические эффекты, которые объясняют определенные ограничения в приеме мифепристона, о чем сказано в инструкции.

Что такое антигормоны, если учесть тот факт, что овуляция — гормонозависимый процесс, а мифепристон блокирует овуляцию и гормональные рецепторы?

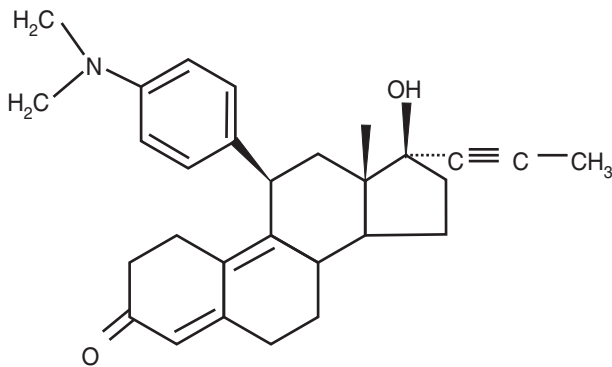
Все препараты, применяемые для ЭК, имеют стероидную природу. Стероиды — вещества животного или (реже) растительного происхождения, обладающие высокой биологической активностью. Согласно Международной классификации лекарственных средств по системе АТС последнего пересмотра (ВОЗ, 2008), они относятся к рубрике G — Средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны (эстрогены, гестагены, их гомологи и антагонисты). Гормональные контрацептивы, например Регулон, Линдинет 30, Ригевидон, которые применяются по методу Юзпе, относятся к подгруппе G03A A — Гормональные контрацептивы для системного применения; левоноргестрел (Постинор и Эскапел) — к G03A A C03; мифепристон (Гинепристон) — к G03 X (прочие половые гормоны и средства, влияющие на половую сферу); к подрубрике G03 X B относятся антигонадотропины. Таким образом, производные гормонов и антигормоны — это биологически активные вещества.



Открытие мифепристона (RU-486) увенчало исследования компании Roussel Uclaf в области стероидов. Исследовательским центром Романвиля (Франция) в 1975 г. была начата программа испытания стероидов с антигормональным воздействием, что спустя 5 лет привело к открытию мифепристона. Как видим, этот препарат не новый. Благодаря антипрогестероновому действию, сначала его использовали для прерывания беременности, а затем и для иных целей.

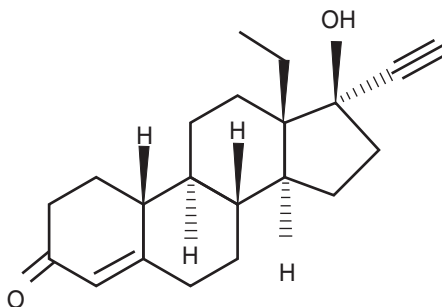
Мифепристон – синтетический стероидный препарат с антипрогестероновой активностью. Особенностью строения стероидов является наличие гонана (прежнее название – стеран). Прогестины согласно их химической структуре – это прегнаны, эстраны, ранние гонаны, поздние гонаны, гибридные прогестины, обладающие структурными и функциональными свойствами двух классов [3]. Левоноргестрел относится к гонанам.

Химическая формула мифепристона – 17β-Гидрокси-11β-(4-dimethylamino-phenyl)-17αβ-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on:



Мифепристон представляет собой синтетическое стероидное антипрогестагенное средство (блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов), гестагенной активностью не обладает. Отмечен антагонизм с ГКС за счет конкуренции на уровне связи с рецепторами. На фоне мифепристона чувствительность миометрия к простагландинам повышается (для прерывания беременности применяют их в сочетании).

Химическая формула левоноргестрела – (17α)-13-Этил-17-гидрокси-18,19-динопрегн-4-ен-20-ин-3-он:



Итак, формулы имеют одинаковую основу – стероидное кольцо.

Как применение препаратов ЭК влияет на продолжительность менструального цикла (МЦ)?

Безусловно, левоноргестрел и мифепристон оказывают определенное влияние на продолжительность МЦ, уровень гормонов женщины. Частота возникновения тех или

иных нарушений МЦ различна. Страхи по поводу изменений гормональной сферы после приема левоноргестрела преувеличены и связаны с тем, что к гинекологу обращаются пациентки с нарушениями МЦ после приема препаратов. Большая же часть женщин, у кого таковые не наблюдались, за медицинской помощью, как правило, просто не обращаются.

Левоноргестрел проверен временем. На протяжении нескольких десятков лет этот препарат применяется в различных странах мира, и при правильном использовании его эффективность и безопасность довольно высоки. Препараты, содержащие левоноргестрел, помогли очень многим женщинам избежать аборт и их последствий. Учитывая высокий профиль безопасности левоноргестрела, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) в июле 2009 г. одобрило для женщин новый безопасный препарат для ЭК – левоноргестрел 1,5 мг однократно. Специалисты FDA очень требовательны при регистрации препаратов, которые влияют на репродуктивный потенциал женщин. Если бы левоноргестрел вызывал стойкие и значительные изменения в МЦ, это было бы отмечено и доведено до мировой общественности. В данном случае и FDA, и ВОЗ могут выступать как международные эксперты, поскольку не занимаются производством препарата. Безопасность приема левоноргестрела подтверждают также данные мировых исследований. Так, на фоне приема левоноргестрела в дозе 0,75 дважды менструация в обычные сроки возникает у 57% женщин, с задержкой на 3-7 дней – у 15%, более 7 дней – у 13%, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата [4].

Что же касается мифепристона как средства для ЭК, то главным его недостатком является задержка начала последующих менструаций, которая более выражена, чем на фоне левоноргестрела [2]. Отсутствие кровянистых выделений или их задержка – это дополнительный эмоциональный стресс для женщины и тревога для врача, поскольку требуются дополнительные методы для подтверждения или исключения беременности. Так, при использовании мифепристона 10 мг отмечается задержка менструации на 3-7 дней у 22% женщин, более 7 дней – у 9%, в пределах 2 дней – у 67% (информационные материалы ДП «Планет», 2009). Задержка наступления МЦ на фоне приема мифепристона связана со стероидной природой препарата и механизмом действия (способностью влиять на овуляцию и блокировать рецепторы). Кроме того, если у женщин после приема этого препарата имелись незащищенные половые акты, риск забеременеть выше, чем в аналогичной ситуации на фоне левоноргестрела [5]. Это связано с тем, что после приема мифепристона овуляция задерживается, и повторный незащищенный половой акт может совпасть с отсроченной овуляцией. В результате этого вероятность развития беременности повышается. Таким образом, мифепристон относится к стероидным веществам и способен влиять на гормонально-зависимые процессы в организме женщины – блокировать овуляцию или вызывать персистенцию фолликула, что в конечном итоге приводит к обратимым гормональным сдвигам в организме женщины.



Какова доза действующего веществ в препаратах, используемых для ЭК? Безопасно ли их применять?

Во-первых, нельзя сравнивать дозы левоноргестрела и мифепристона, поскольку у них разные подгруппы стероидов (первый – гормон, второй – антигормон), и они имеют разную активность. Во-вторых, аборт и его последствия намного опаснее для здоровья, чем метод ЭК. В-третьих, некорректно сравнивать дозы КОК и препаратов ЭК, так как показания (ежедневный прием и экстренные случаи), соответственно продолжительность нахождения их в организме и оказываемые ими эффекты будут разными. По мнению ВОЗ и международных экспертов, дозы веществ, которые входят в препараты плановой и ЭК при правильном их использовании и по показаниям являются безопасными. Критерии безопасности определены в инструкциях к применению и Медицинскими критериями приемлемости методов контрацепции (ВОЗ, 2004), а также подтверждены многочисленными исследованиями.

Препараты для ЭК на основе левоноргестрела не имеют каких-либо противопоказаний – могут применяться даже женщинами, не переносящими гормональных средств контрацепции, но только в экстренных ситуациях. Это объясняется незначительной продолжительностью действия этого препарата или любого другого прогестина. Какие-либо медицинские противопоказания к приему левоноргестрела и других прогестинов отсутствуют («Основы методов контрацепции», ВОЗ, 2008). Так, противопоказанием к использованию левоноргестрела является только гиперчувствительность. У мифепристона, в отличие от левоноргестрела, имеется больше противопоказаний и ограничений к использованию: гиперчувствительность, надпочечниковая недостаточность и длительное лечение ГКС, острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, порфирия, наличие рубца на матке, воспалительные заболевания женских половых органов, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, нарушение гемостаза (в т.ч. предшествующее лечение антикоагулянтами), анемия. Мифепристон следует применять с осторожностью у пациенток с бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями (в т.ч. артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью) или предрасположенностью к ним. Указанный препарат нельзя назначать курящим женщинам старше 35 лет без предварительной консультации терапевта. При применении мифепристона в качестве метода ЭК чаще наблюдаются тошнота, рвота, головная боль, масталгия, боль в животе. Наиболее частыми осложнениями являются нарушения МЦ, поэтому целесообразно после очередной менструации назначать КОК (Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Оганезова М.В., 2000). Мифепристон как препарат для ЭК требует дальнейшего глубокого изучения.

Безопасность препаратов определяется также отсутствием влияния на плод и возможностью применения при грудном вскармливании. Так, согласно данным Международного консорциума по ЭК, левоноргестрел можно применять во время кормления грудью, и он в отличие от мифепристона не оказывает негативного влияния на плод.

В настоящее время в Украине зарегистрированы два препарата ЭК – Постинор и Эскапел. Какие существуют данные об эффективности Эскапела и профиле его безопасности?

Мы изучали мнения женщин по данному вопросу. Причиной этого, как оказалось, могут быть следующие факторы: многие женщины в должной степени не осведомлены о существующих в мире современных методов ЭК, а консультирования некоторых гинекологов в интернете однотипны и пугающие «о вреде гормонов». Мы задумались над вопросами: почему некоторые женщины со страхом относятся к методам плановой и ЭК, которые широко используются за рубежом по показаниям? Отчего, когда обсуждается вопрос применения ЭК, постоянно концентрируют внимание на дозах препаратов и забывается тот факт, что самой главной опасностью для здоровья является аборт и его последствия? Проанализировав доступные источники информации («Основы методов контрацепции», ВОЗ, 2008; [2, 4, 6, 7]), на которые в дальнейшем мы будем ссылаться, можно сделать вывод, что эффективность и переносимость левоноргестрела 1,5 мг (в Украине Эскапел) высоки. В рекомендациях ВОЗ указано, что метод ЭК при правильном однократном его использовании безопасен и является альтернативой аборту.

Цель проведения Кокрановского обзора 4-го выпуска [2] состояла в том, чтобы определить, какой метод ЭК является наиболее эффективным, доступным, удобным и безопасным. Были проанализированы 33 дополнительных исследования, которые проводились в мире, а также заключение ВОЗ (2002), где сравнивали дозы мифепристона 10 мг и левоноргестрела 0,75 и 1,5 мг.

Из данного обзора были сделаны следующие выводы.

- Левоноргестрел в новой дозе (1,5 мг однократно) не только безопасен и эффективен, но и удобен для применения в экстренных случаях.
- Эффективность левоноргестрела в двух дозах по 0,75 мг в сравнении со средней дозой мифепристона (25-50 мг) изучали в восьми исследованиях, которые проводились в Китае (1098 женщин). Согласно заключениям экспертов, результаты этих испытаний были противоречивы и не соответствовали методам статистического анализа; о некоторых побочных эффектах мифепристона вообще не упоминалось.
- В результате анализа левоноргестрела и дозы мифепристона в 10 мг установлено, что между ними отсутствует статистически существенное различие.
- О переносимости левоноргестрела и мифепристона наиболее подробно сообщают эксперты ВОЗ [7]: частота возникновения тошноты, рвоты, головокружения была одинаковой, т.е. не выявлено достоверной разницы по этим показателям. Только у мифепристона в разных дозах (от 10 мг и выше) отмечался существенный побочный эффект – более высокий процент задержек наступления МЦ, что вызывало тревогу у женщин. Этот факт приносит дополнительное беспокойство как для пациенток, так и для врачей, поскольку требует использования дополнительных методов контрацепции, исключающих беременность. При применении левоноргестрела у женщин отмечались более частые кровянистые выделения в первые 7 дней, что связано с особенностями механизма его действия (изменения в эндометрии, препятствующие имплантации), и это не вызывало



особого беспокойства. Кровянистые выделения на фоне левоноргестрела не являются угрожающими для жизни, так как не приводят к ухудшению состояния пациенток, анемии, и они обратимы. Таким образом, нерегулярные кровотечения, вызываемые приемом левоноргестрела, прекращаются самостоятельно. Эти кровотечения не являются признаком какого-либо заболевания или беременности.

Новая доза левоноргестрела 1,5 мг (препарат Эскапел в Украине) была предложена для повышения эффективности и удобства применения метода. Современные исследования ВОЗ свидетельствуют о том, что прием Эскапела в дозе 1,5 г однократно обеспечивает контрацептивную эффективность в течение 5 дней после незащищенного полового акта. По результатам одного из последних клинических исследований (von Hertzen H., Piaggio G. et al., 2002; Arowojolu A.O. et al., 2002), прием Эскапела в однократной дозе 1,5 г в течение 72 ч после незащищенного полового акта позволяет предотвратить 84% ожидаемых беременностей, тогда как применение левоноргестрела в дозе дважды по 0,75 г с интервалом в 12 ч – 79%.

Согласно Британским рекомендациям по ЭК последнего пересмотра [6], которые базируются на основе рекомендаций ВОЗ [7], левоноргестрел в дозах 0,75 и 1,5 мг является единственным доступным гормональным методом ЭК.

Международное независимое рандомизированное клиническое исследование ВОЗ (2002) «Низкая доза мифепристона и два режима левоноргестрела для ЭК» было проведено в 15 клиниках планирования семьи в Китае, Финляндии, США (штат Джорджия), Венгрии, Индии, Монголии, Словении, Швеции, Швейцарии и Великобритании. В исследовании были включены 4136 женщин, которым назначали препараты компании «Рихтер Геденон», содержащие левоноргестрел (в Украине Постинор и Эскапел).

Цель исследования – сравнить применение препаратов мифепристон 10 мг и левоноргестрел в дозах 0,75 мг двукратно с интервалом 12 ч и 1,5 мг однократно.

Были получены следующие результаты.

- Эффективность препаратов была сопоставима, не выявлено статистической разницы. На фоне применения мифепристона беременность зафиксирована у 1,5% женщин, левоноргестрела 1,5 мг – у 1,5%, левоноргестрела 0,75 мг двукратно с интервалом в 12 ч – у 1,8%.
- Частота возникновения побочных эффектов одинакова. Отмечено только больший процент задержек менструаций на фоне мифепристона, и более ранние менструальные выделения (до 7 дней) на фоне левоноргестрела.
- Левоноргестрел был одобрен более чем в 80 странах мира и может быть заменой режиму Юзпе.

Таблица 1. Эффективность мифепристона и левоноргестрела в зависимости от дня приема

Дни приема препарата после незащищенного полового акта	Мифепристон (к-во беременностей)		Левоноргестрел (к-во беременностей)	
	%	n	%	n
1-й день	1,2	7/598	1,7	20/1194
2-й день	1,2	5/403	0,7	5/738
3-й день	2,8	6/214	2,5	11/449
4-й день	1	1/99	1,1	2/188
5-й день	5,3	2/38	4,8	6/126

Таблица 2. Эффективность разных доз препаратов ЭК

Препараты	К-во женщин	К-во беременностей		Предотвращение беременности (95% доверительный интервал [ДИ])	Относительный риск
		n	%		
Мифепристон 10 мг	1359	21	1,55	81% (69 x 2 – 87 x 8)	1
Левоноргестрел 1,5 мг однократно	1356	20	1,47	82% (70 x 9 – 88 x 7)	0,95 (0 x 52 – 1 x 75)
Левоноргестрел 0,75 мг двукратно с интервалом в 12 ч	1356	24	1,77	77% (64 x 9 – 85 x 4)	1,15 (0 x 64 – 2 x 05)
Левоноргестрел (общие данные)	2712	44	1,62	80% (71 x 2 – 85 x 6)	1,05 (0 x 63 – 1 x 76)

* Эти данные сравнивались в исследовании, так как включали достаточное количество наблюдений и были статистически достоверны.

** Эти данные не сравнивались в исследовании, так как не было достаточного количества наблюдений в данной группе, отсутствовала статистическая достоверность. По этим же причинам нельзя сравнивать 1,5 и 2,18%, 1,5 и 2,54%, 1,5 и 2,54%.



- Левоноргестрел 1,5 мг более удобен для чрезвычайной контрацепции без увеличения побочных действий с сохранением его эффективности.
- У женщин, которые принимали различные препараты ЭК в первые 72 ч, частота возникновения беременностей составила 1,5%, после 72 ч – 2,4%. Эта разница не имеет статистического значения ($p = 0,16$).

Из всего вышесказанного были сделаны такие выводы.

1. Эффективность обоих препаратов – левоноргестрела и мифепристона 10 мг – высока и одинаково сопоставима в первые 72 ч приема после незащищенного полового акта. Сравнить действенность препаратов в первые 72 ч приема с их эффективностью при применении после 72 ч после незащищенного полового акта в данном исследовании не представляется возможным. Некорректно

Таблица 3. Эффективность препаратов ЭК в зависимости от ряда факторов

Показатели	Группы	К-во беременностей от общего числа женщин в группе	% наступления беременностей	Предотвращенные беременности	
				%	95% ДИ
Дни приема после незащищенного полового акта					
1-3-й	Мифепристон 10 мг	18/1215	1,48	82	70,5-89
	1,5 мг левоноргестрела	16/1198	1,34	84	73-90,5
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	20/1183	1,69	79	66,2-86,8
4-5-й	Мифепристон 10 мг	3/137	2,19	58	-23,8-86
	1,5 мг левоноргестрела	4/150	2,67	63	1,5-85,7
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	4/164	2,44	60	-5,9-84,6
Повторные половые контакты после приема препарата					
Были	Мифепристон 10 мг	14/443	3,16	60	30,5-76,6
	1,5 мг левоноргестрела	7/404	1,73	81	59-90,9
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	12/388	3,09	64	36-80
Отсутствовали	Мифепристон 10 мг	7/916	0,76	91	79,7-95,5
	1,5 мг левоноргестрела	13/952	1,37	83	69-90,1
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	12/968	1,24	83	70-90,8
Этнические группы					
Китай	Мифепристон 10 мг	13/737	1,76	78	60,6-87,3
	1,5 мг левоноргестрела	11/733	1,5	81	65-89,6
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	16/732	2,19	70	50,3-82,3
Другие страны	Мифепристон 10 мг	8/622	1,29	84	67,5-92,2
	1,5 мг левоноргестрела	9/623	1,44	83	66,7-91,3
	0,75 мг левоноргестрела с интервалом в 12 ч	8/624	1,28	85	68,7-92,4



сравнивать как абсолютные (3 и 9 беременностей), так и относительные значения (1,5; 2,18; 2,54% беременностей) (табл. 1). Это связано с небольшим количеством наблюдений и фактором расовой принадлежности женщин – не было статистической достоверности. Можно говорить лишь о тенденции, что в течение 5 дней от незащищенного полового акта до момента приема препаратов их эффективность снижается, что требует дальнейшего изучения как для мифепристона, так и для левоноргестрела.

Эффективность препаратов ЭК, представленная в таблицах 1-3, оценивалась по количеству беременностей, которые возникали на фоне приема левоноргестрела и мифепристона в разный период после незащищенного полового акта. Число женщин, которые в первые 72 ч после незащищенного полового акта принимали мифепристон в дозе 10 мг, составило 1215 (598 + 403 + 214), левоноргестрел – 2381 (1194 + 738 + 449); количество беременностей (в %) у женщин, которые в первые 72 ч после незащищенного полового акта принимали мифепристон в дозе 10 мг, – 18 (1,5%), левоноргестрел – 36 (1,5%)*; число женщин, которые спустя 72 ч после незащищенного полового акта принимали мифепристон в дозе 10 мг, – 137 (99 + 38), левоноргестрел – 314 (188 + 126); количество беременностей (%) у женщин, которые спустя 72 ч после незащищенного полового акта принимали мифепристон в дозе 10 мг, было равным 3 (2,18%), левоноргестрел – 8 (2,54%)**.

2. Количество беременностей увеличивается, если препарат принимать на 5-й день после незащищенного полового акта.

3. Эффективность мифепристона была ниже (процент возникновения беременностей выше) в случае, если после приема препарата имел место повторный незащищенный половой акт, а левоноргестрела – наоборот. Обратная тенденция наблюдалась в группе, где не было повторных половых контактов.

4. Разница в частоте возникновения беременностей объяснялась еще и тем, что в исследовании принимали участие центры разных стран. Так, у китайок частота возникновения беременностей была выше, чем у женщин других национальностей, но это не имело статистического значения. Вместе с тем это обстоятельство необходимо учитывать при интерпретации данных.

В исследование входила 4071 женщина. Группу из 2202 (54,1%) участниц составляли китайки и 1869 (45,9%) – пациентки других национальностей. В первой группе отмечено основное количество беременностей – 40 (1,82%), во второй – 25 (1,33%). Исследователи объяснили это тем, что, возможно, у китайок имеются определенные особенности в метаболизме стероидов, а также тем, что им в отличие от женщин других стран назначали препараты, производимые в Китае. Если даже и имеет место разница в эффективности препаратов между разными центрами, ее можно не учитывать. Это связано с тем, что внутри подгрупп эффективность препаратов и разных режимов была высокой и сопоставимой. Поэтому нельзя сравнивать представленные в таблице 3 некоторые абсолютные и относительные цифры.

Таким образом, применение обоих препаратов для ЭК одинаково эффективно. Вместе с тем потребители должны быть проинформированы, что мифепристон способен задерживать овуляцию. С этим могут быть связаны его нежелательные эффекты: высокая частота возникновения

задержек менструаций, что увеличивает тревогу у женщин и требует дополнительных мер по исключению беременности; а также возможно большее количество беременностей в случае повторного незащищенного полового акта, так как отсроченная овуляция по времени совпадает с моментом возможного оплодотворения.

Не менее интересные данные были получены при анализе побочных эффектов. Они наблюдались редко, но между центрами исследования имелись вариации. Установлено также, что в развивающихся странах частота побочных эффектов была выше, а некоторые из них были признаны экспертами как такие, что не относились к проводимым испытаниям. В целом же в этом исследовании на фоне приема левоноргестрела было зарегистрировано меньше сообщений о развитии побочных эффектов, чем в предыдущих испытаниях [4].

Частота побочных эффектов на фоне приема мифепристона 10 мг и левоноргестрела в двух дозах (1,5 мг однократно и 0,75 мг двукратно) практически не отличалась. Только на фоне левоноргестрела кровянистые выделения в первые 7 дней приема отмечались чаще – 31%, а на фоне мифепристона – 19%. Если исключить менструацию, которая совпадала с временем приема препарата, частота возникновения кровянистых выделений значительно снизилась: для левоноргестрела она уже составляла 16% (почти в два раза), для мифепристона – 9,4%. Следует отметить, что с каждым днем после приема препаратов вероятность возникновения побочных эффектов снижалась, кровянистые выделения купировались самостоятельно, и не требовалось никакого дополнительного вмешательства. Одно из основных нежелательных побочных действий мифепристона в дозе 10 мг заключалось в задержке месячных больше чем на 7 дней.

Ученые отмечают, что не следует сравнивать абсолютные числа данного исследования с таковыми в других испытаниях, которые проводились ранее (по показателям частоты возникновения беременностей, а также побочных эффектов). Это прежде всего связано с тем, что в разных исследованиях использовались разные критерии включения и исключения участниц; многие пациентки скрывали или могли давать неправдивую информацию, например о количестве половых контактов до и после приема таблеток. В исследованиях могли быть включены женщины разных рас (разный метаболизм стероидов, разная фертильность) и препараты разных фирм-производителей.

Также были сделаны выводы, что однократная доза 1,5 мг левоноргестрела удобна для женщин, что делает доступнее метод ЭК, без повышения частоты побочных эффектов. Преимущество левоноргестрела над мифепристоном состоит в том, что на фоне использования различных режимов первого препарата, менструации наступают чуть раньше или в срок. Женщина, зная о том, что она не беременна, может раньше начать плановую контрацепцию. А на фоне мифепристона отмечается более высокая частота задержек, и поэтому женщина прибегнуть к плановой контрацепции может намного позже.

Международными экспертами изучаются разные препараты и схемы назначения, о чем мы говорили выше. Существуют различные взгляды по данному вопросу. Так, например, в свое время доктор E. Beaulieu высказался в поддержку маркетинга таблеток мифепристона как abortивного средства, но не стал называть их противозачаточными [8].



По мнению Юджин Ф. Даймонд, мифепристон является abortивным, но никак не противозачаточным средством. Проведение новых исследований по применению мифепристона с другими экспериментальными целями позволит дать объективный ответ на все спорные вопросы.

При назначении мифепристона необходимо информировать женщин о следующем (табл. 4).

- Мифепристон как стероидный препарат (рубрика G03 X – Прочие половые гормоны и средства, влияющие на половую сферу, подрубрика G03 X B – Антигонадотропины) имеет более сложный механизм антипрогестагенного действия, чем просто блокирование прогестероновых рецепторов. Установлено, что не только блокируются рецепторы прогестерона, но и в значительной степени снижается его концентрация в крови. Возможно, это обусловлено его лютеолитическим действием, а также способностью снижать уровень хорионического гонадотропина в крови (Майоров М.В., 2007).
- Поскольку мифепристон вызывает задержку овуляции и блокирует рецепторы к прогестерону, он способен оказывать влияние на гормональную константу организма женщины (абсолютная или относительная транзиторная гиперэстрогемия).
- Препарат (даже в дозе 10 мг) блокирует не только рецепторы к прогестерону, но и рецепторы к ГКС. Основное биологическое действие ГКС заключается в поддержании постоянства внутренней среды организма (гомеостаза). Главным отличием ГКС от остальных стероидных гормонов является выраженное влияние на промежуточный обмен – совокупность биохимических процессов, при которых питательные вещества превращаются в структуры клетки, обеспечивают адаптацию организма к стрессу. Поэтому мифепристон необходимо назначать с осторожностью, когда существует риск или дефицит ГКС в организме (надпочечниковая недостаточность, длительное применение ГКС, острая и хроническая почечная или печеночная недостаточность, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии). С осторожностью следует назначать препарат при нарушении гемостаза (в т.ч. предшествующем лечению антикоагулянтами), хронических obstructивных заболеваниях легких (в т.ч. бронхиальной астме), тяжелой артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, хронической сердечной недостаточности. Также нужно избегать одновременного приема мифепристона с нестероидными противовоспалительными средствами (инструкция к препарату).
- Поскольку мифепристон блокирует рецепторы к прогестерону, применять его следует только тогда, когда уровень прогестерона в крови еще не повышен значительно (в первые 72 ч после незащищенного полового акта). Об использовании средства в более поздние сроки нет достаточных данных, что требует дальнейшего изучения.
- Мифепристон как антипрогестин стероидного строения стимулирует синтез простагландинов. В результате блокады рецепторов к ГКС и увеличения количества простагландинов на фоне приема мифепристона может отмечаться гипертермия, чего никогда не происходит на фоне левоноргестрела.
- Мифепристон негативно влияет на плод, что указано в инструкциях к препаратам 200 и 400 мг. Что касается информации о негативном влиянии на плод дозы 10 мг мифепристона, то не удалось получить однозначного ответа. Проанализировав доступные источники литературы, мы пришли к выводу, что нет опровержения данной информации, а сказано следующее: «имеются случаи рождения здоровых детей». Однако этих данных недостаточно, чтобы сделать вывод об отсутствии негативного воздействия препарата на плод. Причинами негативного влияния на плод могут быть нарушения обмена простагландинов и блокада рецепторов к глюкокортикоидным и прогестероновым рецепторам.
- Еще одно из существенных ограничений при применении мифепристона – период грудного вскармливания. Если женщина применяет мифепристон, она должна отказаться от кормления грудью на 14 дней.
- На фоне приема мифепристона в различных дозировках возникают побочные эффекты – кровянистые выделения из половых путей, нарушение МЦ.
- При приеме мифепристона чаще отмечаются задержки наступления менструации, что нежелательно для препаратов ЭК. Так как появление кровянистых выделений чаще всего свидетельствует об отсутствии беременности, задержка в наступлении месячных вызывает тревогу у женщин и требует дополнительного исключения маточной и внематочной беременности.
- Поскольку отсутствует заключение международных экспертов о биоэквивалентности доз мифепристона и левоноргестрела, неоправданно сравнивать их по количеству действующих веществ (например мифепристон 10 мг с левоноргестрелом 0,75 и 1,5 мг) и делать на основании их весовых характеристик выводы о безопасности препаратов. Имеются данные только по биодоступности: у левоноргестрела 1,5 мг она составляет 100%, а у мифепристона – 69%.
- Отличия в фармакокинетике мифепристона и левоноргестрела имеют большое практическое значение. Левоноргестрел связан с альбуминами всего на 33,5%, на 65 – с глобулинами; мифепристон связан с альбуминами на 98%. На фоне белкового дисбаланса (уменьшения количества альбуминов) концентрация мифепристона в крови может повышаться, что повышает риск передозировки или появления побочных эффектов и осложнений, особенно связанных с обменом ГКС и простагландинов.
- Период полувыведения у мифепристона – 18 ч, а период, на который необходимо воздержаться от кормления грудью – 14 дней. С учетом этих факторов нельзя говорить о коротком и обратимом действии препарата.
- Беременность во время первого цикла после приема мифепристона крайне нежелательна, поэтому следует позаботиться о контрацепции.

Что необходимо знать женщине об Эскапеле?

1. Эскапел – это препарат ЭК. В последние годы многочисленные исследования в рамках программы ВОЗ продемонстрировали высокую эффективность и положительные результаты после приема левоноргестрела в дозе 1,5 мг.



Таблица 4. Сравнительная характеристика левоноргестрела и мифепристона

Показатели	Левоноргестрел 1,5 мг	Мифепристон 10 мг
Фармакологическая группа G03 – Эстрогены, гестагены, их гомологи и антагонисты	Стероиды (производные 19-нортестостерона) – G03A A C03	Стероиды (антигормоны) – G03 X B
Задержка жидкости	– *	–
Нарушение гормональной сферы	Нет заключения международных экспертов. Так как метод ЭК применяется однократно, возможные его влияния минимальны; обратимость действия	
Изменение МЦ, ациклические кровянистые выделения (проходят самостоятельно, не было госпитализаций, не требовалось дополнительного лечения)	16%**	9%**
Задержка наступления менструаций более 7 дней	+ 5%**	++ 9%**
Необходимость проведения дополнительных тестов для исключения беременности	–	+
Возникновение беременностей после приема таблетки ЭК и повторного незащищенного полового акта	1,73**	3,16%**
Эффективность	Сопоставима **	
Доза действующих веществ	Биоэквивалентность не сравнивалась, поскольку препараты имеют разную активность и относятся к разным подгруппам (гормоны и антигормоны). Поэтому дозы сравнивать между собой нельзя.	
	Дозы препаратов с левоноргестрелом не рекомендуют сравнивать с дозами КОК***	
Время приема после незащищенного полового акта	96 ч	72 ч
Необходимость в повторной дозе после приема таблетки ЭК после повторного незащищенного полового акта	Нет необходимости, если прошло не больше 96 ч	Обязательно принять повторную дозу; из-за способности мифепристона задерживать овуляцию риск беременности высок
Тератогенный эффект	–	? Отмечено негативное влияние в дозе 200 мг
Тактика при возникновении беременности после приема препарата	Сохранение, вынашивание, рождение здорового ребенка	Аборт; в случае отказа женщины от аборта ей необходимо сообщить о возможных уродствах плода
Использование во время кормления грудью	+****	– Следует воздержаться от кормления на 14 дней
Биодоступность	100%	69%
Связь с альбуминами	33, 5%	98%
Риск повышения концентрации в плазме при белковом дисбалансе	–	+
Влияние на простагландиновый обмен	–	+
Блокада рецепторов глюкокортикостероидов	–	+
Блокада рецепторов прогестерона	–	+
Андрогензависимые побочные эффекты	– В данной дозе и в данном режиме не наблюдались	–



Показатели	Левоноргестрел 1,5 мг	Мифепристон 10 мг
Противопоказания	Аллергия к компонентам	Надпочечниковая недостаточность, длительное применение ГКС, острая или хроническая почечная недостаточность, острая или хроническая печеночная недостаточность, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, повышенная чувствительность к мифепристону (в анамнезе). С осторожностью следует назначать при нарушении гемостаза (в т.ч. предшествующем лечению антикоагулянтами), хронических обструктивных заболеваниях легких (в т.ч. бронхиальной астме), тяжелой артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, хронической сердечной недостаточности
Возможность использования плановой контрацепции после ЭК	Как можно раньше, так как характерен меньший процент задержек менструаций	Позже, так как свойствен больший процент задержек менструаций
Влияние на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов	– Рекомендуемые дозы левоноргестрела не оказывают существенного влияния на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов	? (возможно) В инструкции сказано, что препарат следует назначать с осторожностью при нарушении гемостаза (в т.ч. предшествующем лечению антикоагулянтами). Видимо эти ограничения связаны с влиянием на обмен простагандинов

* Не обладает эстрогензависимыми побочными эффектами, не задерживает жидкость.

** Статистически достоверно.

*** Дозы препаратов с левоноргестрелом не сопоставимы с дозами КОК, так как препараты ЭК применяются в экстренных случаях по показаниям, а КОК используются длительно, в связи с чем их эффекты в организме отличаются.

**** 0,1%, данная доза минимальна, не влияет на ребенка. Поскольку препарат быстро метаболизируется, его поступление в молоко можно уменьшить, если принять таблетку сразу после кормления грудью и воздержаться от кормления на несколько часов.

2. Применение Эскапела имеет высокую эффективность. Чем раньше женщина примет препарат после «опасного» полового контакта, тем выше его противозачаточный эффект.

3. Частота возникновения беременностей ниже, если повторный половой контакт происходил после приема 1,5 мг левоноргестрела, по сравнению с мифепристонном в дозе 10 мг [7]. После приема Эскапела все же следует использовать местные барьерные противозачаточные средства, например презерватив, вплоть до следующей менструации.

4. Рекомендуемые дозы левоноргестрела не оказывают существенного влияния на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов (см. инструкцию к препарату).

5. На фоне приема Эскапела возникают незначительные побочные эффекты, которые проходят самостоятельно [7].

6. Эскапел в отличие от мифепристона не имеет ограничений в приеме (только индивидуальная непереносимость). Возраст не является ограничением к приему; в инструкции к препарату сказано, что нет достаточных данных о применении препарата подростками до 16 лет. Исследования в группе девушек в возрасте от 13 до 16 лет показали, что применение таблеток для ЭК является более безопасным, если сравнивать с возможными последствиями аборта в этом возрасте («Основы методов контрацепции», ВОЗ, Отдел охраны репродуктивного здоровья и научных исследований, Институт здравоохранения им. Джонса Хопкинса

Блумберга, Центр информационных программ, Агентство США по международному развитию, Бюро международного здравоохранения, Отдел по вопросам народонаселения и охраны репродуктивного здоровья, 2008).

7. Эскапел вызывает значительно меньше нарушений МЦ в виде задержек менструаций, чем мифепристон в дозе 10 мг. После применения Эскапела менструация обычно появляется в обычное время и проходят нормально, и это не требует проведения дополнительных методов для исключения беременности. В единичных случаях месячные могут появиться несколькими днями раньше или позже, однако длительные задержки (как на фоне мифепристона) не отмечаются, ациклические кровянистые выделения – до 16% (инструкция к препарату [7]).

8. Страхи по поводу нарушений МЦ в виде кровотечений порой преувеличены. Характер месячных может временно изменяться, но у большинства женщин следующие менструации появляются в ожидаемое время. Нерегулярные кровотечения, вызываемые приемом левоноргестрела, прекращаются самостоятельно и не являются признаком какого-либо заболевания или беременности [2].

9. Однократный прием Эскапела, быстрый метаболизм, слабая связь с альбуминами не вызывают значительных изменений в организме женщины.

10. Существует два метода ЭК: метод Юзпе и применение левоноргестрела в разных режимах. Исследованиями установлено, что высокая эффективность, безопасность и меньшая частота побочных эффектов возникают на фоне приема левоноргестрела [4].



11. Эскапел имеет преимущество над использованием КОК по методу Юзпе. В одной таблетке Эскапел содержит 1,5 мг левоноргестрела, препарат Ригевидон – 0,15 мг левоноргестрела и 0,3 мг этинилэстрадиола. По методу Юзпе принимают 8 таблеток Ригевидона (1,2 мг левоноргестрела и 2,4 мг этинилэстрадиола). На неудобстве для женщины приема 8 таблеток останавливаться нет смысла, акцентируем ваше внимание только на более высокой частоте побочных эффектов, которые связаны с большой дозой эстрогенов (особенно задержка жидкости и повышенный риск тромбозов).

12. Эскапел не обладает эстрогеновыми влияниями, не задерживает жидкость и не вызывает отеки.

13. Эскапел, как правило, переносится хорошо, лишь в единичных случаях могут возникать тошнота, боль в нижней части живота, головная боль, утомляемость, головокружение, напряженность молочных желез, рвота, понос, нарушения МЦ, задержка менструации более 7 дней.

14. Концентрация левоноргестрела в Эскапеле составляет 1,5 мг; препарат принимают однократно в отличие от Постинора, который содержит 0,75 мг левоноргестрела и принимается дважды с интервалом в 12 ч.

15. Эскапел не обладает тератогенным действием.

16. Эскапел можно применять во время кормления грудью.

17. Если незащищенный половой акт имел место несколько раз, то Эскапел назначают один раз с интервалом не более 96 ч после незащищенного полового акта (Овсянникова Т.В., 2007).

18. Повторное применение Эскапела в пределах одного МЦ не рекомендуется вследствие возможности нарушения МЦ.

Таким образом ЭК – это прежде всего экстренная альтернатива аборту, а плановая контрацепция – это ежедневная профилактика аборта и его осложнений.

Литература

1. Trussel J., Calabretto H. Cost savings from use of emergency contraceptive pills in Australia // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2002; Vol. 45, № 4: 308-312.

2. Cheng L., Gulmezoglu A.M., Van Oel C.J., Piaggio G., Ezcurra E., Van Look P.F.A. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001324. DOI: 10.1002/14651858.CD001324.pub2.

3. Органическая химия: Учебник / Под ред. Н.А. Тюкавкиной. – М.: Медицина, 1989. – С. 376.

4. Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet, 1998; 352: 428-433.

5. The Lancet, 1999, 353: 697-702.

6. FFPRHC Guidance (April, 2006). Emergency contraception Journal of Family Planning and Reproductive Health Care, 2006; 32 (2): 121-128.

7. Von Hertzen H., Piaggio G., Ding J., Chen J., Song Si, Bartfai G. et al. Low-dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. Lancet, 2002; 360: 1803-1810.

8. Beaulieu E. RU-486 as an Antiprogesterone Steroid. JAMA, 262: 1808-1989.

ЭСКАПЕЛ

левоноргестрел 1,5 мг



Escapelle

Новые возможности экстренной контрацепции ЭК:

- **"96 часов"** – больше времени на принятие решения
- **однократный прием** – удобство и простота применения
- **средство первого выбора** при незащищенном половом акте или неудачном использовании других методов контрацепции



Рихтер Гедеон

Основано в 1901 году

UA/4789/01/01 от 20.07.2006 до 20.07.2011