



Экстренная контрацепция: есть ли альтернатива препаратам левоноргестрела?

В.Ф. Осташко, к.м.н.; С.Ю. Штрыголь, д.м.н., профессор; Полторак А.В. к.м.н.
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

По данным ЮНЕСКО, в мире ежегодно возникает примерно 185 млн беременностей, из них 75 млн – незапланированных и 45 млн – заканчиваются искусственным абортom. При этом около 70 тыс. женщин умирают от осложнений, связанных с абортom [7, 32]. Каждый последующий аборт повышает риск гинекологических заболеваний. После четырех абортom практически не остается шансов сохранить здоровье [4]. В 97% случаев сексуальное насилие, нередко приводящее к нежелательной беременности, остается за рамками официальной статистики, особенно среди подростков [2]. Во многих случаях можно избежать нежеланной беременности, а абортom благодаря применению экстренной контрацепции (ЭК) [27].

Следует отметить, что уровень абортom в Украине в три раза превышает таковой в странах Евросоюза. При этом информированность населения о различных методах и средствах контрацепции довольно высока, но по сравнению с этими странами современные средства контрацепции в Украине используются недостаточно широко. Причиной этого, скорее всего, являются устойчивые мифы о их небезопасности, высокой стоимости, а также недостаточная информированность населения (особенно сельского) о современных методах предупреждения беременности [8].

Существует довольно ограниченный перечень причин использования метода ЭК. К ним относятся:

- разрыв или соскальзывание презерватива;
- незащищенный половой акт;
- неудача прерванного полового акта;
- неправильный прием средств контрацепции;
- сексуальное насилие.

Примерно 30% женщин не применяют метод ЭК лишь потому, что не знают о его существовании; 40% – не знают, как его получить, а 70% – использовали бы ЭК, если бы владели необходимой информацией заранее [12].

С 60-х годов прошлого века ЭК относится к тем методам предотвращения беременности, которые используются после незащищенного полового акта.

Согласно рекомендациям ВОЗ, ЭК не предназначена для регулярного применения. Несмотря на это, средства ЭК могут использоваться так часто, как это необходимо женщине. Однако в случае систематического их применения ей следует предложить более безопасные и эффективные средства контрацепции:

для системного использования – комбинированные оральные контрацептивы (КОК), противозачаточные таблетки прогестинового ряда, Депо-Проверу; или местного – спермицидные, барьерные средства, внутриматочные контрацептивы (ВМК) [33].

Препараты ЭК не рекомендуются для постоянного применения. Их эффективность более низкая, чем у большинства современных контрацептивов длительного применения. В случае использования ЭК в качестве противозачаточного средства, совокупный риск беременности в течение полного года использования был бы выше, чем риск контрацептивной неудачи при аналогичном применении средств гормональной контрацепции, мужских презервативов и других механических методов предупреждения беременности. Кроме того, слишком частое использование ЭК сопровождается большим количеством побочных эффектов и поступлением в организм более высокой общей дозы гормонов в сравнении с той, которую женщина получает при постоянном приеме любого орального контрацептива, употребляемого регулярно. Тем не менее, не смотря на все перечисленное выше, данные о серьезных медицинских осложнениях у женщин, часто использующих ЭК в течение длительного периода, отсутствуют [8].

Одним из первых вариантов ЭК было использование высоких доз эстрогенных препаратов, таких как этинилэстрадиол, конъюгированные эстрогены или диэтилстильбэстрол, в течение 5 сут после незащищенного полового акта. Эффективность данного метода в предупреждении беременности высока, однако при этом довольно часто встречаются побочные эффекты (тошнота 54-70%, рвота 24-33%). По этой причине, а также в силу необходимости принимать препарат в течение 5 дней такой метод стал непопулярным и в настоящее время практически не используется [11].

Первое сообщение о применении КОК с целью ЭК появилось в 1974 г. [34]. Данный способ контрацепции получил название «метод Юзпе» в честь автора, предложившего его. В настоящее время он заключается в приеме высокой дозы КОК (2-4 таблетки в зависимости от содержания этинилэстрадиола) в два этапа с интервалом в 12 ч в пределах 72 ч после незащищенного полового акта [35]. Основными побочными эффектами метода Юзпе являются



ся тошнота (54%) и рвота (16%) [21]. Менструация обычно наступает в ожидаемое время или несколько раньше. Только у 11,5% женщин ее задержка составляет более 3 дней [15]. Частота неудач при использовании КОК колеблется в пределах от 0,2 до 7,4% случаев [29].

В качестве препаратов ЭК возможно использование синтетических антигонадотропинов (даназола, дановлана, дановала), производных 17 α -этинилтестостерона [23]. Эти препараты подавляют продукцию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофизом, что приводит к торможению овуляции и атрофическим изменениям эндометрия. Для ЭК даназол рекомендуют применять по 400 мг с интервалом в 12 ч дважды или трижды в течение 72 ч после незащищенного полового акта. При приеме даназола тошнота наблюдается в 6 раз, а масталгия в 5 раз реже, чем при использовании метода Юзпе; рвота отсутствует. Следует сказать, что этот препарат изучен недостаточно, необходимы дальнейшие его исследования.

Высокоэффективным методом ЭК является введение ВМК, содержащих медь, в первые 5 сут после незащищенного полового акта. Этот метод может быть использован женщинами с целью постоянной контрацепции. Противопоказаниями к введению ВМК являются следующие:

- высокий риск заражения инфекциями, передающимися половым путем;
- наличие острых и подострых воспалительных процессов половых органов, включая перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза или септический аборт в течение последних 3 мес;
- наличие врожденных аномалий половой системы, деформаций шейки матки, стеноза цервикального канала, доброкачественных опухолей матки (фибромом) или доброкачественных процессов эндометрия (гиперплазий, полипозов);
- беременность.

Не рекомендуется использовать ВМК женщинам с маточными кровотечениями неясного генеза (до установления их причины), дисфункциональными маточными кровотечениями, альгодисменореей, гиперполименореей, в случае соединительнотканых заболеваний с поражением клапанов сердца в активной фазе, при злокачественных новообразованиях и анемии [8].

Проведенные в 90-х годах прошлого века исследования показали, что для предотвращения нежелательной беременности также можно использовать синтетический антипрогестин (производное норэтистерона) – мифепристон (Ru-486) в дозе 600 мг в первые 72 ч после незащищенного полового акта [31]. Препарат является антагонистом прогестерона на уровне рецепторов матки. Мифепристон блокирует гестагенные рецепторы, не обладает гестагенной активностью, повышает чувствительность миометрия к простагландинам. Этот метод неотложной контрацепции предотвращает наступление нежелательной беременности в 84-86% случаев.

При использовании мифепристана частота побоч-

ных эффектов (тошнота, рвота) более низкая, чем при использовании КОК, но выше, чем при применении левоноргестрела. Кроме того, у 42% женщин отмечалась задержка менструации на 3 и более дня, что их очень тревожило и могло свидетельствовать о возможном наступлении беременности. Современными исследованиями доказано возможность использования этого препарата в течение первых 120 ч после незащищенного полового акта [25]. Однако мифепристон не имеет высокой избирательности действия: наряду с блокадой гестагенных рецепторов он блокирует также рецепторы глюкокортикоидов, что является нежелательным свойством. В дозе 200 мг проявляет тератогенную активность, может вызывать аменорею [5]. Кроме того, при повторном использовании мифепристана эффективность ЭК может снижаться.

Первые сообщения об использовании левоноргестрела (две дозы по 0,75 мг с интервалом в 12 ч) для неотложной контрацепции также появились в 90-х годах [15]. Последующие исследования показали, что частота побочных эффектов при приеме препаратов левоноргестрела была значительно ниже, чем при использовании метода Юзпе, а беременность наступала значительно реже [8].

Левоноргестрел среди синтетических прогестагенов наименее селективен в отношении рецепторов прогестерона, что объясняет отдельные его негативные эффекты: неблагоприятное влияние на метаболизм липидов и углеводов, на кожу (повышение жирности) и волосы, на сердечно-сосудистую систему. К тому же он может способствовать увеличению массы тела. Левоноргестрел имеет более выраженную андрогенную и антиэстрогенную активность по сравнению с дезогестрелом и гестадемом [8].

Однако этими побочными явлениями можно пренебречь, учитывая то, что препараты левоноргестрела для неотложной контрацепции принимаются лишь дважды (Постинор) или даже однократно (Эскапел), что особенно удобно, а действующее вещество довольно быстро выводится из организма. Кроме перечисленных недостатков, левоноргестрел имеет и положительные свойства: антиастенический и антигипотонический эффекты, благоприятное влияние на либидо.

При пероральном приеме левоноргестрел быстро и практически полностью всасывается через стенку тонкого кишечника, связывается с белками плазмы крови и хорошо распределяется в органах и тканях. Около 10% принятой дозы проникает в грудное молоко. Левоноргестрел гидроксيليруется в печени, а его метаболиты выводятся в форме глюкуронидов. Экскреция препарата из организма происходит лишь в виде метаболитов с мочой и калом (60% выводится с мочой, 40% – через кишечник). Фармакологически активные метаболиты левоноргестрела неизвестны.

После приема одной таблетки Постинора (0,75 мг) максимальная концентрация левоноргестрела в сыворотке крови (в среднем 14,1 нг/мл) достигается приблизительно через 2 ч. Период полувыведения левоноргестрела колеблется от 9 до 14,5 ч.



После применения левоноргестрела в разовой дозе 1,5 мг (одна таблетка Эскапела) максимальная концентрация препарата в сыворотке крови (в среднем 18,5 нг/мл) достигается через 2 ч. Период полувыведения этой дозы левоноргестрела составляет около 26 ч [17].

В ходе нескольких исследований установлено, что препараты на основе левоноргестрела, принятые перед овуляцией, способны предотвратить или задержать ее наступление [13, 14, 20, 22, 24].

В эндометрии после приема левоноргестрела происходят гистологические и биохимические изменения, что может препятствовать имплантации зародыша [20, 34]. В зависимости от того, в начале, в середине или в конце фолликулярной фазы принята таблетка, происходит задержка или уменьшение пиков ЛГ и ФСГ, подавляется или задерживается разрыв фолликула либо нарушается формирование желтого тела. Высокая доза прогестина вызывает резкие изменения эндометрия, которые выражаются в исчезновении ворсинок, уплощении эндометрия, дилатации субэпителиальных сосудов. [26]. Однако в других исследованиях подобное влияние на эндометрий не прослеживалось [13, 22, 24]. Возможно действие дополнительных механизмов: изменения процессов продвижения или проникновения сперматозоидов [18, 19] и влияние на функцию желтого тела [20]. Клинических результатов, подтверждающих эти предположения, пока не существует. Вместе с тем, статистические данные об эффективности левоноргестрела свидетельствуют о том, что наряду с задержкой или препятствием овуляции должны существовать иные механизмы действия этого препарата в качестве ЭК [28].

Действие ЭК часто путают с медикаментозным абортом. Так, ЭК эффективна только в первые несколько дней после незащищенного полового акта и до наступления беременности, в то время как медикаментозный аборт – нехирургическое воздействие с целью прекращения уже наступившей беременности. По меньшей мере, 5 дней проходит с момента полового акта до момента наступления беременности (имплантации зародыша в слизистую оболочку матки). Метод ЭК используют на протяжении этого периода с целью предупреждения беременности. Когда имплантация уже началась, применение ЭК не эффективно. Результаты исследований действия высоких доз оральных контрацептивов свидетельствуют, что препараты ЭК не могут прервать наступившую беременность или навредить развивающемуся эмбриону [10].

В соответствии с Международными критериями ВОЗ по приемлемости использования контрацепции (2004), препараты левоноргестрела для неотложной контрацепции (Постинор, Эскапел) не имеют абсолютных противопоказаний к назначению и относятся к I или II классу безопасности. Категория I включает заболевания/состояния, при которых нет никаких противопоказаний к использованию данного метода контрацепции. Категория II включает заболевания/состояния, при которых ожидаемая польза от применения данного метода контрацепции превосходит теоретические или доказанные риски [32].

Отсутствие абсолютных противопоказаний обуславливает возможность безрецептурного отпуска препаратов левоноргестрела для ЭК. Во многих странах мира, например в Бельгии, Израиле, Норвегии, США, Финляндии, Франции, Швейцарии, препараты для экстренной гормональной контрацепции в настоящее время отпускаются без рецепта [3].

Таблетки левоноргестрела – наиболее распространенное средство ЭК. Применение этого метода не представляет особой сложности. Наиболее удобным (в связи с однократным приемом), а также безопасным препаратом для ЭК, зарегистрированным в Украине, является Эскапел.

Название препарата – производное от слова *escape* – «спасение, избавление, выход» [16]. Эскапел содержит 1,5 мг левоноргестрела в одной таблетке (для однократного приема) и является логическим продолжением препарата Постинор (2 таблетки по 0,75 мг левоноргестрела, принимаемые последовательно).

Четыре исследования эффективности препарата Эскапел на основе левоноргестрела, в которых были включены 5000 женщин, позволили сделать убедительный вывод: препарат предотвратил от 60% до 93% беременностей [9, 15, 26, 30]. Анализ результатов восьми исследований эффективности комбинированного препарата для неотложной контрацепции с участием 3800 женщин показал, что он предотвращает беременность в 74% случаев. При этом в разных исследованиях этот показатель варьировал от 56 до 89% [28]. Широкомасштабные исследования свидетельствуют о том, что препарат для ЭК на основе левоноргестрела гораздо более эффективен, чем комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы. Вероятность наступления беременности среди женщин, принимавших левоноргестрел, составила лишь 1/3 случаев в сравнении с лицами, получавшими комбинированный препарат [26].

По результатам современных клинических исследований, применение левоноргестрела в разовой дозе 1,5 мг (Эскапел) в течение 72 ч после незащищенного полового акта позволяет предупредить 84% нежелательных беременностей, тогда как прием левоноргестрела дважды в дозе по 0,75 мг (Постинор) с интервалом в 12 ч – 79% [9, 30]. Таким образом, Эскапел является более эффективным и удобным в применении.

Об эффективности препаратов ЭК, если их использовали более чем через 120 ч после незащищенного полового акта, на сегодня данных нет.

В настоящее время на фармрынке Украины происходит активное продвижение препаратов мифепристона как средства ЭК. Их эффективность сравнима с таковой у препаратов левоноргестрела [26] (табл. 1), которые до этого времени были основными официально признанными средствами ЭК. Поэтому возникает необходимость сравнения этих лекарственных средств.

Следует отметить, что мифепристон, в отличие от левоноргестрела, блокирует рецепторы к глюкокортикоидам, поэтому имеет ограничения в приеме, не характерные для левоноргестрела.



Таблица 1. Результаты сравнительного исследования препаратов для ЭК (n = 4071)

Действующее вещество	Частота наступления беременности, %	Количество беременностей, n
Мифепристон 10 мг × 1	1,5	21 из 1359
Левоноргестрел 1,5 мг × 1	1,5	20 из 1356
Левоноргестрел 0,75 мг × 2	1,8	24 из 1356

Сравнение противопоказаний к приему Эскапела (1,5 мг левоноргестрела) и Гинепристона (10 мг мифепристона) для ЭК показывает, что их количество у Эскапела значительно меньше [1] (табл. 2).

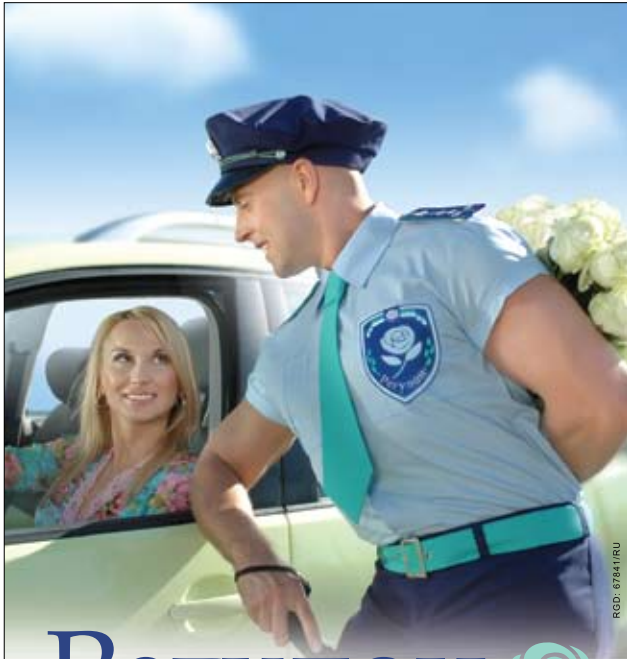
При необходимости использования средств ЭК кормящей женщиной, то ей при приеме препаратов левоноргестрела рекомендуется покормить ребенка грудью сразу после принятия таблетки. Затем следует сцеживать оставшееся молоко (необходимость сцеживания не доказана), а затем в течение 6 ч воздержаться от кормления.

Представляют интерес результаты Международного независимого рандомизированного клинического исследования ВОЗ «Низкая доза мифепристона и два режима левоноргестрела для ЭК» [30], которое было проведено в 15 клиниках планирования семьи в Китае, Финляндии, Грузии, Венгрии, Индии, Монголии, Словении, Швеции, Швейцарии и Великобритании, с участием 4136 женщин. В испытании использовали препараты, содержащие левоноргестрел производства компании «Рихтер Гедеон» (в Украине Постинор и Эскапел). Целью исследования явилось сравнение мифепристона 10 мг с левоноргестрелом в дозах 0,75 мг

двукратно с интервалом 12 ч и 1,5 мг однократно. Эффективность препаратов была сопоставима: на фоне мифепристона беременность наступала у 1,5% участниц; левоноргестрела 1,5 мг – у 1,5%; левоноргестрела 0,75 мг, применяемого двукратно с интервалом 12 ч – у 1,8% участниц. Частота развития побочных эффектов была одинаковой, но отмечались более частые задержки наступления менструации на фоне мифепристона и ранние (до 7 дней) менструальные выделения на фоне левоноргестрела. Левоноргестрел был одобрен в более чем в 80 странах и рассматривается как «прогрессивная замена режиму Юзпе». При этом прием 1,5 мг левоноргестрела для ЭК упрощает его использование без увеличения побочных эффектов и с сохранением эффективности. По результатам проведенного исследования был сделан следующий вывод: эффективность двух режимов левоноргестрела и мифепристона высока и одинаково сопоставима в первые 72 ч приема после незащищенного полового акта. Эффективность препаратов снижается в течение 5 дней после незащищенного полового акта до момента приема, что требует дальнейшего изучения обоих препаратов. Эффективность мифепристона

Таблица 2. Противопоказания к приему Эскапела и Гинепристона

Эскапел	Гинепристон
<ul style="list-style-type: none"> Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата Заболевания печени или желчевыводящих путей, желтуха (в т.ч. в анамнезе) Беременность (хотя препарат не влияет на плод, не обладает abortивным и тератогенным эффектом, он не рекомендуется во время беременности. Если беременность на фоне приема Эскапела все же наступила (1,1% случаев), ее можно сохранить). 	<ul style="list-style-type: none"> Повышенная чувствительность к мифепристону в анамнезе Надпочечниковая недостаточность и длительная терапия глюкокортикостероидами Острая и хроническая почечная и/или печеночная недостаточность Тяжелая экстрагенитальная патология Беременность (имеет тератогенное действие на плод, в случае наступления беременности из-за несвоевременного приема препарата или его неэффективности возникает необходимость прерывания беременности). <p>С осторожностью препарат необходимо принимать в следующих случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"> нарушения гемостаза (в т.ч. предшествующее лечение антикоагулянтами); хронические обструктивные заболевания легких (в т.ч. бронхиальная астма); тяжелая артериальная гипертензия; нарушения ритма сердца; сердечная недостаточность; грудное вскармливание (после приема мифепристона его следует прервать на 14 дней).



Регулон

30 мг этинилэстрадиола, 150 мг дезогестрела

Будьте уверены!

- ⊕ **Хороший профиль безопасности**
- ⊕ **Дополнительные лечебные эффекты**
- ⊕ **Профилактика осложнений после аборта**
- ⊕ **Максимальная эффективность**
- ⊕ **Нормализация менструального цикла**
- ⊕ **Хорошая переносимость**



Р. с.: № UA/7293/01/01 от 13.11.2007 до 13.11.2012



Рихтер Гедеон
Создано в 1901 году

снижается, если после применения препарата имел место повторный незащищенный половой акт, а левоноргестрела в аналогичной ситуации – повышается (процент возникновения беременности ниже). Препараты одинаково эффективны, но мифепристон способен задерживать овуляцию. С этим может быть связан его нежелательный эффект – высокая частота задержки менструаций, что вызывает тревогу у женщин и требует дополнительных мер по исключению беременности.

Частота побочных эффектов на фоне приема мифепристона 10 мг и левоноргестрела в двух дозах практически не отличалась. На фоне левоноргестрела по сравнению с мифепристомом чаще отмечались кровянистые выделения в первые 7 дней приема – 31 и 19% соответственно. Преимущество левоноргестрела над мифепристомом 10 мг заключается и в том, что на фоне различных режимов ЭК менструации наступают чуть раньше или в срок. Женщина знает, что она не беременна, и может раньше приступить к использованию плановой контрацепции. Так как на фоне мифепристона отмечается больший процент задержек, начало применения плановой контрацепции отодвигается по времени.

Проведенный анализ дает основание для следующих выводов:

- ЭК – это вынужденный метод контрацепции;
- ЭК – альтернатива абортам и их осложнениям;
- после ЭК женщине необходимо рекомендовать методы плановой контрацепции.

Однократный режим применения левоноргестрела в дозе 1,5 мг (Эскапел) с практической точки зрения имеет преимущество над его двукратным применением в дозе 0,75 мг. В частности, однократный режим приема левоноргестрела в дозе 1,5 мг характеризуется высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности.

Эскапел эффективен в течение 96 ч после незащищенного полового акта в любой день менструального цикла.

Препараты левоноргестрела (Постинор, Эскапел) не оказывают тератогенного действия. Их можно применять в период кормления грудью.

После приема препаратов левоноргестрела (Постинора, Эскапела) у большинства женщин последующие менструации наступают в ожидаемое время.

В заключение следует подчеркнуть, что препараты левоноргестрела (Постинор и особенно Эскапел) – эффективные и безопасные средства первого выбора для ЭК. Эскапел дает запас времени на принятие решения (96 ч по сравнению с 72 ч для Постинора), а однократный прием препарата обеспечивает удобство и простоту применения. Препараты левоноргестрела для ЭК (прежде всего Эскапел) являются наиболее эффективными, удобными и безопасными из существующих на отечественном фармацевтическом рынке.

Список литературы находится в редакции