

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ



**Редактор:
ШАНДОР БАГДАНЬ**



**Будапешт
1999**

РЕГУЛОН

дезогестрел 0,15 мг
этинилэстрадиол 0,03 мг

НОВИНКА

**Желанный
ребенок в желаемое
время...**

**Одна из самых
распространенных
и современных
комбинаций дезогестрела
в мире**



ГЕДЕОН РИХТЕР А.О.
Основано в 1901 году



СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Редактор:

Шандор БАГДАНЬ

Авторы:

Шандор БАГДАНЬ

Габриелла БОЖАР

Лайош СЕКЕРЕШ

Будапешт

1999



Издательство:
Графит Пенсил
Будапешт

Международный индекс:
ISBN 963 03 5437 3

ИСТОРИЯ КОНТРАЦЕПЦИИ

Ш. БАГДАНЬ

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О КОНТРАЦЕПЦИИ

Человек пользовался методами контрацепции, предупреждая развитие беременности, с самого начала своего существования. Необходимость контроля за рождаемостью привела к созданию разнообразных мер защиты. Ряд методов контрацепции, которые применялись в первобытном обществе, существует и сегодня.

Уже в древней Африке были известны различные вещества растительного происхождения, которые использовались наподобие „кокона, введенного высоко во влагалище“. В древней Африке было описано и „прерванное совокупление“ (*coitus interruptus*).

В Америке индейцы, еще до появления выходцев из Европы, применяли промывание влагалища отваром из коры красного дерева и лимона. Они знали также, что после жевания петрушки у женщины в течение 4 дней возникает кровотечение.

Подобные способы применялись во всем мире. В Австралии, например, готовили противозачаточные комки из экстракта пруда и фукуса. На Суматре и соседних островах, кроме того, применяли опий (1).

В древнем Египте пользовались влагалищным тампоном, пропитанным отваром акации и медом (Ebers papi-

rus). По сведениям из „Berlin papirus“, весьма эффективно для предупреждения беременности применение паровых ванн. Пользуясь устным преданием, женщины в контрацептивных целях использовали введение во влагалище помета крокодила, в „Rames-seum papirus“ было точно описано его положение перед зевом матки.

В третьем разделе книги Бытия (Genesis) указано, что в древней Палестине естественным способом предупреждения беременности считалось „прерванное совокупление“. Примерно в то же время *Диаскоридес* рекомендовал применение мандрагоры. Сведения о применении отвара мандрагоры в целях предупреждения беременности встречаются в сочинениях древних авторов многократно (2).

Особо следует отметить, что на территории древней Палестины для предупреждения беременности и рождения плода существовали следующие рекомендации раввина *Йоханана*: „возьми древесный клей египетского шипа, квасцы и садовый шафран...“.

В то время уже получили широкое распространение разнообразные тампоны и губки, которые после применения их естественным способом или после пропитывания различными веществами предупреждали развитие беременности или вызывали преждевременное ее прерывание.

Вопрос о предупреждении беременности выдвинулся на первый план в Греко-Римской империи, в связи с распространившейся именно в то время сексуальной распущенностью (оргии) (таблица 1.).

Сведения, приведенные в таблице 1, свидетельствуют, что для предупреждения беременности с определенным

успехом использовались различные вещества растительного и животного происхождения или же их отвары. Отношение к этим методам, например к помету слона или крокодила, конечно, должно учитывать условия и уровень развития данной эпохи.

Таблица 1. Возможности предупреждения беременности

- в I веке до нашей эры *Диаскоридес* рекомендовал промывание экстрактом или отваром ивового листа, говоря, что „положение ивового листа перед зевом матки дает хороший эффект во многих отношениях“
- Позже *Соранус* отмечал значение введения смеси из кедра, смолы, квасцов и гранатового яблока во влагалище
- во времена Римской империи считалось, что введение слоновьего помета во влагалище практически предупреждает беременность

Тем не менее, не возникает сомнений, что помет слона и крокодила могут изменять кислотность содержимого влагалища и таким образом оказывать противозачаточное действие (3).

Контрацепция с древних времен была в центре внимания на Дальнем Востоке. В Китае, например, для предупреждения беременности применяли различные вещества, помещенные в полость матки, главным же образом использовали ртуть, вводя ее во влагалище. В Японии использовали так наз. „киотаи“, приготовленный из тонкой кожи, который при расположении в области зева матки предупреждал проникновение в нее сперматозоидов. Общеизвестен в Японии был и пропитанный маслом бамбуковый листок, который применялся таким же образом.

В Европе сохранялись письменные указания о методах контрацепции, относящиеся к XII.-XVIII векам. По *Спалазани*, подкисление уксусом делает сперматозоиды неподвижными, неспособными попадать в полость матки и оплодотворять яйцеклетку. Использовались прежде всего тампоны из ваты и бумаги, пропитанные уксусной кислотой.

Великий покоритель женщин того времени *Касанова* говорил, что отлично предупреждает беременность лимонная корка, помещенная перед маткой. Хотя сегодня это вызывает улыбку, тем не менее, рекомендация не лишена здравого смысла, учитывая подкисляющее действие лимона на содержимое влагалища (4).

В соответствии с „*кодексом Pray*“, предупредить беременность может промывание отваром можжевельника, если его применяют сразу после полового акта. Определенный опыт контрацепции существовал и в Венгрии, среди этих методов следует упомянуть экстракты и отвары алоэ, можжевельника, лаванды, петрушки и майорана (7).

В XX веке методы и способы контрацепции претерпели огромное развитие. В 1933 году была издана книга *Hoke*, в которой описаны уже 180 различных спермицидных веществ. В ходе последующих контролируемых исследований были разработаны определенные спермицидные противозачаточные средства, которые можно было использовать в виде порошков, таблеток или влагалищных шариков. Мужские презервативы из кожи животных применялись еще в древнем мире, но широкое распространение получили главным образом в первой половине XX века. Несколько позже появились резиновые презервативы, совершенствование надежности которых продолжалось вплоть до конца нашего столетия. Презервативы, обладая контрацептивным эффектом (к сожалению, не 100%-ым), имеют важное значение для предупреждения СПИДа. Следует особо отметить важную дату в первой половине XX века – 1908 г. - когда был разработан шеечный колпачок.

Экстракты из растений, которые применялись с контрацептивной и abortогенной целью, приведены в таблицах 2 и 3 (страница 8-9).

Приведенные в таблицах 2 и 3 способы получили в древние времена наибольшее распространение в качестве методов контрацепции или abortивных средств как в Венгрии, так и во всем мире.

Отдельно следует отметить этапы применения различных внутриматочных средств. Их использование началось еще в древнем мире, когда арабы, поместив гладкий камень в матку верблюдицы, предупредили наступление беременности (2).

Таблица 2. Растительные контрацептивы и abortивные средства народной медицины (Д. Шерегей)

Наименование растения	Место применения (страна и регион)	Способ и цель применения
Ананас (<i>Ananas fructus</i>)	Малайзия	Женщины пили сок незрелого фрукта в течение нескольких дней, вызывая бесплодие.
Можжевельник (<i>Juniperus sabina</i>)	Средняя Европа	Для предупреждения зачатия женщины пили отвар или масло.
Корень имбиря (<i>Gei urbani radix</i>)	Северная Америка	Корень растения измельчали, варили и пили ежедневно для предупреждения зачатия.
Молочай (<i>Taraxacum officinale</i>)	Колорадо	Для предупреждения зачатия женщины еженедельно пили заварку растения.
Asparagus	Южная Европа	Для предупреждения зачатия в течение длительного времени отваривали и пили ежедневно.
Arum maculatum	Южная Америка	Индийцы пили отвар растения для прекращения выработки сперматозоидов.
Пастушья сумка (<i>Capsella bursa pastoris</i>)	Северная Европа	Для предупреждения зачатия незаметно подсыпали порошок в пищу женщины.

Таблица 3. Растительные контрацептивы и abortивные средства народной медицины (Д. Шерегей)

Наименование растения	Место применения (страна и регион)	Способ и цель применения
Лопух (Arctium lappa)	Северная Америка	Для предупреждения зачатия индианки пили отвар растения как чай.
Зеленый кокос	Острова Тихого Океана и Ява	Для уменьшения плодовитости женщины пили молоко незрелого кокоса.
Ланцетный подорожник (Plantago lanceolata)	Средняя Европа	Использовали порошок растения вместе с едой в целях уменьшения либидо и предупреждения зачатия.
Омела (Viscum album)	Америка	Индианки ежедневно пили чай из листьев растения для предупреждения зачатия.
Майоран (Majorana hortensis)	Германия, Венгрия	Женщины пили чай во время менструации, он вызывал месячное бесплодие (порошок растения также смешивали с медом и вводили во влагалище с помощью шерстяного тампона)
Горох (Pisum sativum)	Англия, Европа	Женщины использовали масло в качестве контрацептивного средства.
Asa foetida+baban	Малайзия	Женщины в целях предупреждения зачатия три раза в месяц принимали эту смесь.

Применение различных внутриматочных средств с целью предупреждения беременности, прежде всего разнообразных шариков, было известно и на Дальнем Востоке, в Китае и Японии. В Японии широкое распространение получило применение серебряных шариков.

Введение петли в полость матки впервые было применено для предупреждения беременности в начале XX века. В 1905 году впервые были использованы кетгутовые петли. *Лифенбах* и *Лиферберг* с этой целью испытывали кольца из серебряной, золотой и шелковой струны. Предполагалось, что этот метод предупреждает беременность механически, противодействуя прикреплению яйцеклетки, а также оказывает спермицидный эффект за счет различных металлов (серебро и золото).

В 1934 году стало известным так наз. кольцо *Ota*, контрацептивный эффект которого теперь общеизвестен. В первой половине нашего столетия *Халистон* рекомендовал использование кольца из нержавеющей стали, введение которого в матку при развитии беременности, прерывало ее.

Внутриматочные средства, не только внутриматочные петли, но и спирали разной формы, получили широкое распространение лишь к концу 50-ых - началу 60-ых годов. Большое значение имело создание внутриматочных средств, покрытых медью или золотом, возможность длительного сохранения которых в полости матки обеспечивает долговременное предупреждение беременности.

II. ОРАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Создание гормональной контрацепции явилось новой вехой в предупреждении беременности. Еще во второй половине прошлого столетия было отмечено, что во время беременности прекращается созревание фолликулов, то есть в этот период становится невозможной повторная беременность. Исходя из этого, *Хаберландт* еще в первые годы нашего столетия рекомендовал в качестве метода гормональной стерилизации применение экстракта яичников. Он установил, что имплантация ткани яичника и плацентарной ткани от беременных животных приводит к стерильности. С этого времени до появления первого научного сообщения прошло почти 20 лет. *Шмидт* в 1929 году при помощи экстракта желтого тела сумел предупредить овуляцию у крыс, тем самым подтвердив, что при наличии желтого тела овуляция не развивается (5).

Открытие половых гормонов, сначала в 1929 году эстрогена, а затем прогестерона, изолированного в 1934 году *Гутенахтом*, было новым этапом в развитии контрацепции. Гутенахт доказал блокирующее действие прогестерона на разрыв фолликулов. Вслед за этим появилось большое количество сообщений о физиологических действиях этих гормонов. В качестве основного вещества для синтеза половых стероидов начали использовать экстракт мексиканского солодкового корня. Первым получил полусинтетическое производное прогестерона - норэтистерон - *Джерарасси (Djerarassi)*. Одновременно с Джерарасси, но независимо от него, *Колтон* синтезировал норэтинодрел.

Эти два препарата, обладающих прогестероно-подобным эффектом, получили название „гестаген“ (гестаген, прогестин). В середине 50-ых годов был проведен ряд экспериментов на животных, результаты которых позволили установить биологические свойства прогестинов.

В 1956 году в Пуэрто-Рико начались первые клинические исследования норстероидов. Они подтвердили антиовуляторное действие прогестинов. Результаты были сообщены Рок и сотрудниками (5). Пинкус и сотрудники однозначно доказали наличие у норэтинодрела и местранола 100%-го эффекта в отношении предупреждения беременности.

Первым препаратом, предложенным для повседневной врачебной практики в виде таблеток, стал в 1960 году Эновид. Он содержал 15 мг норэтинодрела и 0,15 мг местранола. С этого времени началась история развития комбинированных контрацептивных средств, которая может быть разделена на 4 этапа. На первом этапе были созданы так называемые препараты 1-го поколения с высоким содержанием гормонов.

Препараты 1-го поколения

Комбинированные противозачаточные таблетки 1-го поколения характеризовались низким индексом Перла, высоким содержанием гормонов (препараты Эновид и Инфекундин), а также нередко возникающими, опасными для жизни осложнениями, такими как тромбозы. Развитие тромбозов и тромбозов связывалось с

высоким содержанием эстрогенов. Это объясняется тем, что эстрогены, в зависимости от величины дозы, увеличивают концентрацию и активность I, II, VII, X и XII-го факторов свертывания крови. Вместе с тем, они понижают уровень антитромбина III. Эстрогены также стимулируют синтез ангиотензиногена, с этим может быть связано повышение артериального давления. Среди других серьезных побочных действий следует отметить и задержку жидкости, отеки, тошноту, возникновение чувства напряжения молочных желез и хлоазмы. Целью совершенствовании комбинированных оральных контрацептивных препаратов на первом этапе было максимальное снижение развития этих наиболее серьезных осложнений.

К первой генерации оральных контрацептивов относятся созданный в 1960 году в США Эновид, появившийся вслед за этим в Европе препарат с высоким содержанием гормонов, созданный компанией Шеринг, а затем (в 1967 году) и Инфекундин, выпущенный фирмой Гедсон Рихтер А.О. Все они имеют теперь лишь историческое значение и не производятся; изъятие из оборота Инфекундина произошло по инициативе самого завода в 1982 году.

Препараты II-го поколения

Препараты II-го поколения (или препараты с низким содержанием эстрогенов) содержали гестаген в том же количестве, но содержание эстрогенов в них, начиная с 1960 г. до настоящего времени, уменьшилось в 5 раз и

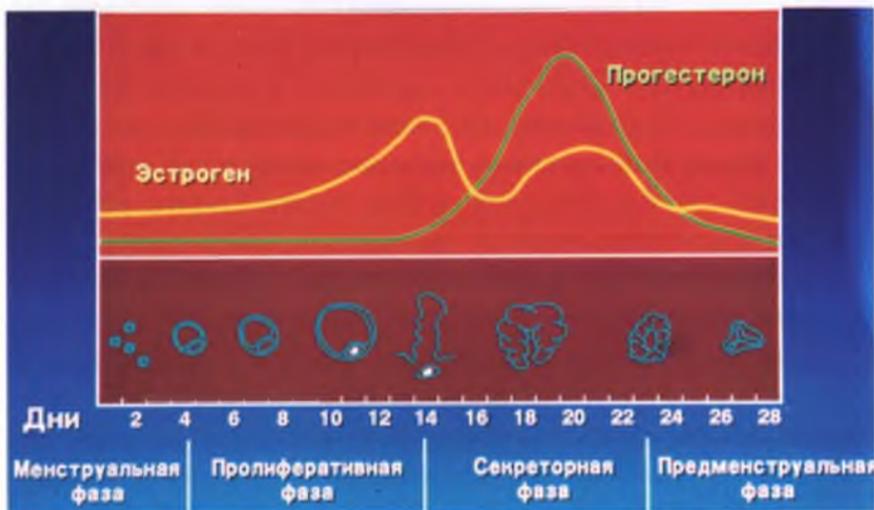
составляет 30-35 мкг/день. В результате этого в 4 раза уменьшился риск возникновения тромбозов. Следует отметить, что у курящих тромбогенный эффект эстрогенов усиливается за счет повышенного выделения тромбоксана. Поэтому курение, особенно у женщин старше 35-летнего возраста, является противопоказанием к приему любого контрацептивного препарата.

Различают две основные группы гестагенов, используемых в пероральных контрацептивных препаратах: эстраны (например, норэтинодрел, норэтиндром, диацетат этинодиола) и гонаны (например, левоноргестрел, дезогестрел, норгестимат и гестаген). Важнейшими побочными действиями гестагенов являются следующие: уменьшение толерантности глюкозы (что имеет особое значение при использовании данных препаратов у больных сахарным диабетом), повышение артериального давления, повышение массы тела, нежелательные изменения в составе липидов, усиление роста волос и депрессия. Возникновение некоторых из этих побочных явлений объясняется также андрогенным и минералкортикоидным действием прогестинов.

Хотя побочные явления, вызываемые эстрогенами, у препаратов II-го поколения стали менее частыми, менее выраженными и как правило обратимыми, было признано целесообразным дальнейшее совершенствование оральных гормональных контрацептивов в целях еще большего снижения свойственных им побочных действий. Усовершенствование происходило в двух направлениях. Первое из них состояло в создании препаратов III-го поколения, содержащих эстрогены и гестагены в еще меньшем количестве (6).

Контрацептивные гормональные препараты III-го поколения

Среди препаратов III-го поколения к первой группе относятся контрацептивы, содержащие левоноргестрел (ЛНГ). Левоноргестрел в минимальной эффективной дозе был включен в состав фазовых контрацептивных препаратов, разработанных впервые в США в начале 80-ых годов с целью в наибольшей степени приблизить состав этих препаратов к уровню гормонов во время физиологического менструального цикла (Рис.1)



Эта линия развития препаратов достигла наибольшего развития с созданием двухфазных и трехфазных оральных контрацептивов. Они были разработаны и в Венгрии под названиями Антеовин и Три-Регол. Эти препараты, содержащие наименьшую дозу левоноргестрела, не оказы-

вают действия на артериальное давление и толерантность к глюкозе, не вызывают изменений в спектре липидов. Возможно их применение в лечебных целях при обыкновенных угрях. Антеовин и Три-Регол оказывают отличное регулирующее влияние при маточных кровотечениях. Индекс Перла при использовании Антеовина и Три-Регола достигает средних величин; по данным ряда исследований, эти препараты оказывают благоприятное действие на эпителий шейки матки и влагалища (6).

Ко второй группе относятся препараты, содержащие гестагены нового типа, синтезированные в целях уменьшения свойственных этим гормонам побочных действий. Их испытания проводились в Швейцарии, Голландии и США. Эти препараты получили название гестагенов III-го поколения, в отличие от левоноргестрела, которому свойственно относительно большое количество побочных действий. Чтобы читатели лучше могли понять историю развития контрацептивных препаратов, мы в дальнейшем будем излагать их фармакологические свойства в сравнении с левоноргестрелом.

Левоноргестрел был первым прогестином, созданным полностью синтетическим путем. Он, в отличие от так наз. прогормонов, не требует для проявления своего действия дополнительных метаболических превращений. Биологическая доступность левоноргестрела составляет 100%. По сравнению с гестагенами III-го поколения левоноргестрел обладает более сильным андрогенным, минералкортикоидным и глюкокортикоидным эффектами. Но эти действия, в случае использования низких доз левоноргестрела в составе фазовых контрацептивных препаратов, клини-

ческого значения не имеют. Левоноргестрел, однако, в сравнении с гестагенами III-го поколения, оказывает неблагоприятное влияние на липидный спектр крови (таблица 3).

Таблица 3. Воздействия прогестинов на спектр липопротеинов

Параметр	Дезогестрел	Гестоден	Норгестимат	Норгестрел
Холестерин	0	0	0	0
ЛПВП	↑	0	↑	↓
ЛПНП		0	0	↑
ЛПВП / ЛПНП	0/↑	0	↑	↓
Триглицериды	↑	↑	↑	0

Несмотря на то, что левоноргестрел может вызывать изменения липидов, применение комбинированных гормональных контрацептивных препаратов в определенной мере способствует предупреждению развития атеросклероза. Препараты, содержащие левоноргестрел, обладают отличным лечебным эффектом при маточных кровотечениях.

Норгестимат является новым гестагенным препаратом III-го поколения. В кишечнике и печени он быстро и полностью превращается в левоноргестрел и в его



производные. По сравнению с левоноргестрелом норгестимат обладает менее выраженным гестагенным действием, в связи с чем менее значительно и его влияние на липидный спектр (таблица 3). Вызывает сомнение то, что создание норгестимата является значительным достижением в усовершенствовании прогестинов, так как биологическое действие оказывают его метаболиты, тот же левоноргестрел и, главным образом, 13-бетаоксим. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие норгестимат, появились и в Венгрии. Препарат Цилест фирмы Цилаг (Швейцария) также содержит норгестимат. Эти препараты в связи с менее выраженным гестагенным действием норгестимата содержат гораздо более высокие дозы прогестина. Индекс Перла при использовании указанных оральных гормональных контрацептивов достигает средних величин, по сравнению с фазовыми препаратами, его контролирующее менструальный цикл действие несколько менее выражено. Анδροгенный эффект у этих препаратов слабее, поэтому они весьма эффективны в лечении обыкновенных угрей и не оказывают заметного влияния на массу тела.

К препаратам III-го поколения относится и дезогестрел, который, также как и норгестимат, является прогормоном. В печени и желудочно-кишечном тракте дезогестрел быстро и полностью превращается в активное производное - 3-кето-дезогестрел. Биологическая доступность дезогестрела составляет 76%. Среди препаратов, имеющих в Венгрии, дезогестрел содержится в Мерсилоне и Марвелоне, одних из самых распространенных во всем мире контрацептивов. Достоинствами оральных гормональных контрацептивов, содержащих дезогестрел,

является слабо выраженная андрогенность, и, вероятно, отсутствие способности изменять толерантность глюкозы. К недостаткам этих препаратов относится значительная частота субъективных побочных явлений и слабый контроль менструального цикла. В соответствии с рекомендациями Международной Федерации помощи семьям, эти контрацептивы считаются препаратами выбора для молодых женщин.

Наконец, гестагенным препаратом III-го поколения является Гестоден, содержащий активный гестаген. Его биодоступность составляет почти 100%. Он является наиболее эффективным среди имеющихся в настоящее время производных прогестинов. Количество гормонов в контрацептивных препаратах, содержащих этот гестаген, самое низкое. В Венгрии имеются препараты такого типа: Минулет производства компании Whyeth-Ayers (США); Фемоден и Триодена производства компании Scherring AG (Германия).

Гестоден, благодаря торможению ферментативной системы цитохром P450, удлиняет распад эстрогенов (клиническое значение этого неизвестно). Препарат имеет небольшой эстрогенный “перевес”. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие гестоден, почти не влияют на липидный спектр (таблица 3).

Андрогенный и глюкокортикоидный эффекты у данных препаратов выражены также незначительно. Величина индекса Перла достигает средних величин, влияние подобных препаратов на маточные кровотечения наиболее выражено среди всех оральных контрацептивов, имеющих в Венгрии и во всем мире.



Фазовый состав гестагена нового типа IV-ого поколения

И, наконец, несколько слов о фазовом составе гестагена нового типа, четвертого поколения. В настоящее время во всем мире существует тенденция к созданию именно таких препаратов. К ним относится, например Триминулет фирмы Whyeth-Ayers (США). Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о весьма благоприятных свойствах этого препарата.

История развития контрацепции показывает, что оральные противозачаточные гормональные препараты, созданные в течение последних 4-х десятилетий, позволили отказаться от большинства других средств и методов предупреждения беременности. Эти препараты повсеместно получили широкое распространение. Сегодня во всем мире оральные контрацептивные препараты принимают более 150 миллионов женщин. Изменился состав этих препаратов, по рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения, опубликованной еще в 60-ые годы, содержание эстрогенов в них не должно превышать 0,075 мг.

С созданием гормональных противозачаточных препаратов гинекологи получили в свое распоряжение контрацептивное средство, обеспечивающее 100%-ое предупреждение беременности. Если же говорить о выборе среди этих препаратов, то, в первую очередь, следует назначить тот из них, который содержит минимальную эффективную дозу как эстрогена, так и прогестерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Д. Шерегей*: История контрацепции. Издательство Медицина, г. Будапешт, 1973 г.
2. *Ш. Багдань*: История контрацепции. Всевенгерская конференция патронажных сестер, г. Будапешт, июнь 1997 г.
3. *Хамди ел Кабарити*: Контрацепция в древние времена. XXII Конгресс по патологии беременности, г. Каир, 1993 г.
4. *Ш. Багдань*: История контрацепции, оральная гормональная контрацепция. ВІМЕКІ, г. Будапешт, 1998 г.
5. *Ш. Багдань*: Современная гормональная контрацепция. ВІМЕКІ, г. Будапешт, 1994 г.
6. *Ш. Багдань, И. Керени, Г. Сатмари*: Эволюция противозачаточных таблеток. Журнал Венгерских Акушеров и Гинекологов, г. Будапешт, 1995 г.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ХИМИЧЕСКОГО ЗАВОДА ГЕДЕОН РИХТЕР

Ш. БАГДАНЬ, Л. СЕКЕРЕШ

В истории гормональных контрацептивных препаратов важное место занимали Инфекундин и Бисекурин, впервые выпущенные фирмой Гедеон Рихтер и получившие широкое распространение в повседневной практике. Эти препараты применялись в странах Восточной Европы и России, прежде всего для предупреждения беременности, а также и для лечения гинекологических заболеваний, например дисменореи, дисфункциональных кровотечений, аменореи и т. п.

Следует отметить, что несмотря на важную роль, которую играли эти препараты в прошлом, из-за высокого содержания гормонов они были чрезмерно опасными и вызывали много побочных явлений. Сегодня Инфекундин и Бисекурин имеют лишь историческое значение, их поступление на рынок лекарственных препаратов прекращено.



КОНТИНУИН

В 1970 году, вслед за вышеупомянутыми контрацептивными средствами, на Химическом Заводе Гедесон Рихтер был синтезирован новый противозачаточный препарат - Континуин. Он поступил на рынок в 1974 году и до сих пор сохраняет свое значение как почти единственный в мире контрацептивный препарат, который можно принимать и во время лактации. Континуин содержит микродозы гестагена (0,5 мг этинодиола диацетата) и относится к разряду минипилей.

Особое значение Континуина состоит в том, что его в целях контрацепции могут принимать кормящие грудью матери (начиная с 6-ой недели после родов). Гормоны, входящие в состав противозачаточных таблеток, выделяются в грудное молоко, проникают в организм вскармливаемого ребенка и оказывают отрицательное действие на его развитие. Этинодиола диацетат является единственным препаратом, который не оказывает такого неблагоприятного действия.

В Венгрии данный препарат был испытан в течение более, чем 9000 менструальных циклов, при этом отмечено 100%-ое предупреждение беременности в период лактации при отсутствии побочных явлений.

Конечно, Континуин, несмотря на его широкое применение, является не единственным методом контрацепции после родов, существуют и другие препараты. Тем не менее, этот гормональный противозачаточный препарат обеспечивает полноценный контрацептивный эффект в период кормления грудью, его прием практически не вы-

зывает проблем у кормящих грудью женщин. Ежедневно, без перерывов, принимается одна таблетка препарата. В одной упаковке содержится 42 таблетки. Если уменьшается лактация, что вынуждает прекратить грудное вскармливание, целесообразно прибегнуть к другому методу контрацепции, либо заменив Континуин другим гормональным контрацептивным препаратом, либо воспользовавшись негормональным способом предупреждения беременности.

ОВИДОН, РИГЕВИДОН

В 70-ые годы фирма Гедсон Рихтер А. О. выпустила на рынок два новых монофазных контрацептивных препарата - Овидон и Ригевидон. Овидон содержит 250 мкг левоноргестрела и 50 мкг этинилэстрадиола, он был выпущен в 1976 году. Ригевидон появился несколько позже, доза левоноргестрела в нем была снижена до 150 мкг, а количество этинилэстрадиола - до 30 мкг.

Левоноргестрел является гестагенным компонентом и этинилэстрадиол - эстрогенным компонентом препарата Ригевидон. Он имеет целый ряд преимуществ в гестагенном отношении, причем этот эффект у Ригевидона намного более выражен, чем у предыдущего препарата – Бисекурина. Как правило Ригевидон показан для женщин с некоторым преобладанием эстрогенного фенотипа. В связи с низким содержанием гормонов Ригевидон, в свое время,



особенно рекомендовался тем женщинам, которые впервые начинали прием гормональных контрацептивных препаратов. Учитывая сравнительно низкое содержание эстрогенов, этот препарат считали показанным и для применения у женщин старше 35 лет. Овидон, подобно Ригевидону, содержит два разных компонента в сравнительно низкой дозе. Этот препарат характеризуется гестагенным “перевесом”, поэтому он рекомендуется женщинам с выраженным эстрогенным “перевесом” или в тех случаях, когда плохо переносятся контрацептивные гормональные препараты, имеющие эстрогенный “перевес”.

Результаты клинических испытаний Ригевидона и Овидона в Венгрии однозначно свидетельствуют о том, что эти препараты обладают 100%-ым противозачаточным эффектом. Однако для достижения такого эффекта требуется строгое соблюдение правил применения препаратов. Прием монофазных гормональных контрацептивных препаратов, таких как Ригевидон и Овидон, приводит к ановуляторному циклу, в течение которого базальная температура остается монофазной. После 3-недельного приема препаратов, во время 7-дневного перерыва возникает менструальноподобное кровотечение, которое в действительности является не менструацией, а так наз. кровотечением при отмене контрацептивного препарата. Целесообразно объяснить это пациенткам, чтобы они не волновались в случае возможного уменьшения объема кровотечения. После окончания приема гормональных противозачаточных препаратов этого типа, обычно в течение 1-4 месяцев, восстанавливается нормальный, полноценный менструальный цикл.

Таблица 4. Гормональные контрацептивные препараты фирмы Гедеон Рихтер

Инфекундин: 2,5 мг норэтинодрела и 100 мкг местранола	1967
Бисекурин: 1 мг этинодила диацетата и 50 мкг этинилэстрадиола	1970
<u>Эти препараты сегодня имеют лишь историческое значение</u>	
Континуин: 0,5 мг диацетата этинодиола	1974
Овидон: 250 мкг левоноргестрела и 50 мкг этинилэстрадиола	1976
Ригевидон: 150 мкг левоноргестрела и 30 мкг этинилэстрадиола	1979
Постинор: 0,75 мг левоноргестрела	1980
Антеовин: левоноргестрел (в течение 11 дней – 50 мкг, в течение 10 последующих дней – 125 мкг) и этинилэстрадиол (50 мкг в течение 21 дня)	1985
Три-Регол: левоноргестрел (50 мкг/6 дней, 75 мкг/5 дней и 125 мкг/10 дней) и этинилэстрадиол (30 мкг/6 дней, 40 мкг/5 дней и 30 мкг/10 дней)	1990
Регулон 30 мкг этинилэстрадиола, 150 мкг дезогестрела	1997
Новинет 20 мкг этинилэстрадиола, 150 мкг дезогестрела	1997

Таблица 5. Показания к применению контрацептивных препаратов в зависимости от фенотипа

1.	Женщинам уравновешенного фенотипа или при легком преобладании эстрогенов рекомендуется	Ригевидон
2.	Женщинам с выраженным “перевесом” эстрогенов	Овидон
3.	Женщинам с выраженной чувствительностью к эстрогенам и при лактации рекомендуется	Континуин
4.	Женщинам андрогенного фенотипа рекомендуется	Антеовин
5.	При нерегулярных половых контактах рекомендуется	Постинор
6.	Практически всем женщинам, вне зависимости от фенотипа, можно назначать	Три-Регол

ПОСТИНОР

Постинор рекомендуется женщинам, живущим нерегулярной половой жизнью, а также в молодом возрасте, при спорадических половых актах, при нежелании или боязни регулярного приема гормональных контрацептивных препаратов.

Van Wageningen и *Noris* в 1967 году первыми сообщили данные о применении посткоитальных гормональных таблеток, содержащих большую дозу эстрогена. Однако из-за опасений в отношении общеизвестных побочных действий эстрогенов применение подобных препаратов было отвергнуто.

В 1969 году *Coitrag* и *Ковач* опубликовали сведения о результатах применения в качестве посткоитального контрацептивного средства диэнострола. Многочисленные побочные явления заставили признать эти результаты неуспешными.

С 1970-ых годов с целью посткоитальной контрацепции начали применяться гестагены. В Венгрии посткоитальный контрацептивный препарат, содержащий левоноргестрел, Постинор, был выпущен в 1970 году (Гедсон Рихтер). Данный способ предупреждения беременности состоит в том, что Постинор – оральная контрацептивная таблетка для экстренной (посткоитальной) контрацепции. Постинор обладает выраженной прогестагенной и антиэстрогенной активностью, что способствует торможению зачатия на ранней фазе и предупреждению беременности. Постинор может быть применен после полового акта, если мужской презерватив разорвался; в случае незащищенного



полового контакта без применения контрацепции; при первом половом контакте; в случае, когда комбинированные оральные контрацептивы, содержащие эстрогены, противопоказаны или вызывают нежелательные побочные реакции. Постинор рекомендуется использовать женщинам с регулярным менструальным циклом. Прием Постинора: 1 таблетка (0,75 мг левоноргестрела) в течение 72 часов после полового контакта. Еще 1 таблетку (0,75 мг левоноргестрела) следует принять через 12 часов. Не допускается использование Постинора как средства постоянной и непрерывной контрацепции.

В 1982 году Шерегей сообщил результаты многоцентрового испытания данного препарата, проведенного в Венгрии. В этих исследованиях участвовали около 1300 женщин, эффект препарата оценивали более, чем в течение 9000 менструальных циклов. Всего было зарегистрировано возникновение 23 беременностей по ошибке женщин.

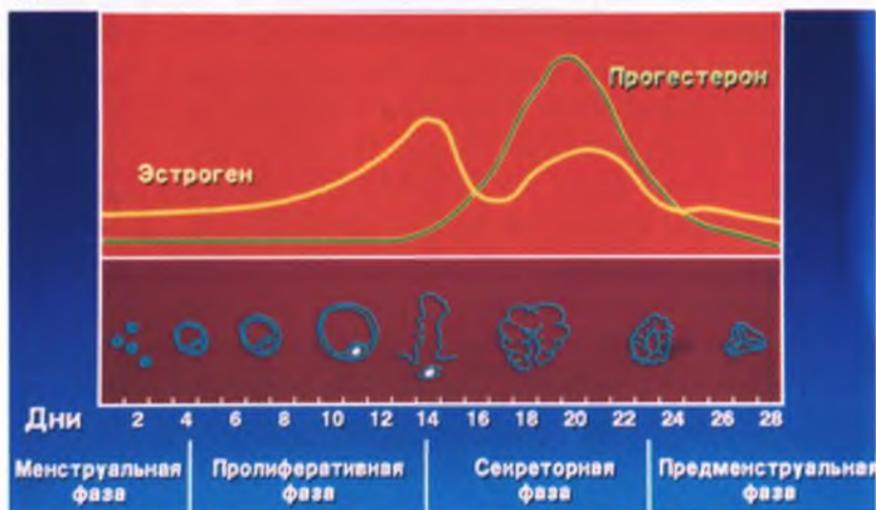
Ковач и сотрудники изучали эффективность Постинора в перiovуляторном периоде, когда наступление беременности связано с повышенным риском для здоровья женщины. Препарат был испытан при 654 половых актах, 88% из которых происходили в перiovуляторном периоде. Беременность не наступила ни в одном случае.

Ранее в одной упаковке Постинора содержалось 10 таблеток. В связи с этим женщины принимали препарат гораздо чаще, чем это допускалось. В настоящее время расфасовка препарата изменена, в одной упаковке теперь содержится четыре таблетки.

Дальнейшее развитие контрацептивных препаратов

Разработке третьего поколения гормональных контрацептивных препаратов содействовало стремление исследователей к снижению содержания в них гормонов, а также к сближению количества применяемых гормонов с тем их уровнем, который отмечается при нормальном менструальном цикле (рисунок 1).

Рисунок 1. Нормальный менструальный цикл.





Как видно на рисунке, в ходе нормального менструального цикла отмечаются два пика в содержании эстрогенов: первый - примерно на 14-й день, когда происходит созревание яйцеклеток, а второй - на 18-22-ой день, после этого уровень эстрогенов постепенно снижается. Пик уровня прогестерона наблюдается во время 18-20-го дней нормального цикла, затем его содержание в крови постепенно снижается и, если беременность не наступает, то на 28-й день достигает минимума, при этом начинается менструальное кровотечение.

Перед фармакологами стояла задача разработать такие препараты, которые бы, с одной стороны, содержали необходимые эстрогены и гестагены в оптимальном количестве, позволяющем уменьшить частоту побочных явлений, а с другой стороны, состав которых в большой степени сближался бы с уровнем гормонов во время нормального менструального цикла. Иначе говоря, такие препараты должны были бы обеспечивать необходимый контрацептивный эффект, уменьшая активность эндометрия в минимальной степени.

С этой целью исследователями различных фармакохимических предприятий были синтезированы так наз. фазовые препараты, количество гормонов в составе которых, как эстрогенов так и гестагенов, значительно снизилось. Это стало возможным благодаря значительно более высокой биологической эффективности примененного левоноргестрела по сравнению с ранее использовавшимися норэтинодрелом и этинодиоолом диацетатом.

АНТЕОВИН

Антеовин относится к противозачаточным гормональным препаратам третьего поколения (таблица 6). Он синтезирован в 1985 году на Химическом Заводе Гедеон Рихтер и представляет собой двухфазный препарат.

Таблица 6. Двухфазная таблетка Антеовин

	Левоноргестрел	Этинилэстрадиол
5 – 15 день	0,05 мг	0,05 мг
16 – 21 день	0,125 мг	0,05 мг

Как видно из таблицы 6, Антеовин содержит левоноргестрел и этинилэстрадиол, причем в 11 таблетках, предназначенных для приема в первые 11 дней цикла, содержится 0,05 мг левоноргестрела и 0,05 мг этинилэстрадиола, а в 10 других таблетках (для приема в последующие 10 дней) - 0,125 мг левоноргестрела и 0,05 мг этинилэстрадиола.

Прием этого препарата обеспечивает в промежутке между 16-ым и 25-ым днем цикла увеличение содержания гестагена в крови. Введение гестагена в таком количестве больше соответствует спонтанным изменениям его уровня во время физиологического менструального цикла, редко приводит к возникновению межменструальных кровотечений, не изменяет толерантность к глюкозе, не влияет на уровень липопротеинов. Препарат может применяться

независимо от возраста женщины, такое содержание в нем гормонов обеспечивает надежное предупреждение беременности. По данным фармакологических исследований, уровни прогестерона, эстрадиола, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и пролактина в крови во время приема Антеовина соответствуют тому, что наблюдается при ановуляторном цикле, то есть данный препарат действительно оказывает действие посредством торможения овуляции.

Гистологические исследования показали, что во время применения Антеовина не возникает атрофии эндометрия. Не возникает ни железистая, ни диффузная гиперплазия стромы. *Чех* и *Гати* установили, что двухфазная гормональная контрацепция благоприятно влияет на слизистую оболочку влагалища и надвлагалищного отдела шейки матки. Применение Антеовина сопровождается регенерацией эпителия слизистой оболочки этой локализации в обеих половинах цикла, что обеспечивает соответствующую механическую и химическую защиту в отношении разнообразных патогенных микроорганизмов, содержащихся во влагалище.

Установлено, что в эндометрии под влиянием Антеовина количество прогестероновых рецепторов увеличивается, а количество рецепторов к эстрогенам не изменяется, тогда как различные комбинированные контрацептивные препараты, в первую очередь монофазные, одновременно уменьшают количество обоих рецепторов. Предполагается, что эти различия отражают преимущество двухфазных гормональных контрацептивов, создающих оптимальный гормональный фон для эндометрия.

Во время приема контрацептивных гормональных препаратов третьего поколения содержание в крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) не изменяется, а количество липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) значительно уменьшается. Возможно также проходящее повышение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) и щелочной фосфатазы в крови, может незначительно увеличиваться содержание холестерина и триглицеридов.

Положительное действие двухфазных гормональных контрацептивов, в том числе Антеовина, используется также в области дерматологии. Существенное улучшение отмечается при лечении обыкновенных угрей, себореи, эндогенной алопеции, которые нередко являются андроген-обусловленными заболеваниями.

По данным исследований, проведенных примерно у 2500 женщин в течение 11000 менструальных циклов, Антеовин обладает практически 100%-ой эффективностью в отношении предупреждения беременности.

ТРИ-РЕГОЛ

Для того, чтобы еще больше приблизиться к многофазному ритму изменений уровня гормонов во время менструального цикла был создан препарат Три-Регол (рис.2).

Рисунок 2. Циклическое гормональное содержание Три-Регола



Препарат Три-Регол содержит 3 вида таблеток, различающихся по цвету и имеющих разный состав (таблица 7).

Таблица 7. Состав Три-Регола

6 таблеток желтого цвета по	0,05 мг левоноргестрела 0,03 мг этинилэстрадиола
5 таблеток абрикосового цвета по	0,075 мг левоноргестрела 0,04 мг этинилэстрадиола
10 таблеток белого цвета по	0,125 мг левоноргестрела 0,03 мг этинилэстрадиола

Данный препарат по составу аналогичен другим трёх-фазными контрацептивным средствам, таким как Логинон, Тризистон, Триквилар и др. (таблица 8).

Гормональное действие Три-Регола состоит в следующем. В первые 6 дней после менструации, во время так наз. фолликулярной фазы, доза принимаемого эстрогена и гестагена низкая, достаточная для обеспечения должной пролиферации эндометрия. Эндогенный синтез эстрогенов яичниками при этом практически полностью заторможен. В течение последующих 5 дней (прием таблеток абрикосо-розового цвета), во время так наз. периовулярной фазы - количество эстрогена (0,04 мг) и гестагена (0,075 мг левоноргестрела) в составе препарата слегка увеличено, что тормозит синтез лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза и, тем самым, овуляцию. Таким образом левоноргестрел ингибирует пик циклической секреции ЛГ (одновременно подавляется и синтез ФСГ), т. е. блокируется регулирующее действие гипоталамо-

гипофизарной системы. Вместе с тем, сравнительно большая доза эстрогена и гестагена обеспечивает нормальную пролиферацию эндометрия, в результате чего уменьшается возможность появления межменструальных кровотечений.

В течение следующих 10 дней (секреторная фаза цикла) входящие в состав препарата гормоны обеспечивают такой уровень их в крови, который соответствует физиологическим условиям. В ходе 7-дневного перерыва в приеме Три-Регола содержание эстрогенов и гестагенов в крови снижается до такого уровня, который обеспечивает отторжение эндометрия и возникновение менструально-подобного кровотечения.

В настоящее время Три-Регол стал известен во всем мире. В Венгрии эффективность этого препарата была изучена в 24 различных учреждениях (клиниках университетов, гинекологических отделениях больниц). Исследования проводились у 1891 женщин в течение 9596 циклов. За это время наблюдалось возникновение всего одной беременности, которая наступила вследствие того, что женщина забыла принять 2 таблетки препарата. Таким образом, Три-Регол обладает практически 100%-ой надежностью в предупреждении беременности.

Таблица 8. Трехфазные пероральные контрацептивные препараты

**LOGYNON, TRIGYNON, TRINORELLE (Schering),
TRINOR DIOL, TRIPHASIL (Wyeth), TRI-DESTAN (Gador)**

	Левоноргестрел	Этинил-эстрадиол
6 таблеток	0,05 мг	0,03 мг
5 таблеток	0,075 мг	0,05 мг
10 таблеток	0,125 мг	0,04 мг
TRISTEP (Asche)		
6 таблеток	0,05 мг	0,03 мг
5 таблеток	0,05 мг	0,04 мг
9 таблеток	0,125 мг	0,03 мг
TRISISTON (Germed)		
6 таблеток	0,05 мг	0,03 мг
6 таблеток	0,075 мг	0,04 мг
9 таблеток	0,125 мг	0,03 мг

**TRINORINIL, SYNAPHASE
(Syntex)**

	Норэтистерон	
7 таблеток	0,5 мг	0,035 мг
9 таблеток	1,0 мг	0,035 мг
5 таблеток	0,5 мг	0,035 мг

**ORTHO-NOVUM, TRINOVUM, TRIELLA
(Ortho-Cilag)**

7 таблеток	0,5 мг	0,035 мг
7 таблеток	0,75 мг	0,035 мг
7 таблеток	1,0 мг	0,035 мг



Побочные явления (таблица 9) во время приема Три-Регола были отмечены всего у 12 из 1891 женщин (в 0,6% случаев).

Таблица 9. Побочные явления, отмеченные при исследовании Три-Регола в 24 учреждениях у 1891 женщин

	Количество женщин	%
Общее количество побочных явлений	12	0,57
Межменструальные кровотечения	7	0,37
Тошнота	5	0,2

Как показали результаты многоцентрового испытания, применение Три-Регола показано женщинам любого возраста, вплоть до менопаузы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Г. Божар

В 1997 году фирма Гедеон Рихтер выпустила на рынок два генерических пероральных противозачаточных препарата, содержащих дезогестрел и этинилэстрадиол, - Регулон и Новинет. Препараты под другими названиями, содержащие эти же действующие вещества, в настоящее время зарегистрированы во многих странах мира, являются наиболее распространенными и популярными. Цель фирмы Гедеон Рихтер состояла в создании, производстве и регистрации препаратов, эквивалентных по терапевтическим свойствам Марвелону и Мерсилону, а также в выпуске их на рынок тех стран, где существуют другие пероральные противозачаточные средства, производимые данной фирмой. Цель этой лекции состоит в том, чтобы рассмотреть с разных точек зрения сходства и различия между оригинальными и генерическими препаратами, а также на примере препаратов Новинет и Регулон показать путь развития генерических препаратов, принципы и практику их регистрации.

Что значит „оригинальный“ и „генерический“ препарат с точки зрения рынка, индустриального права, регистрации, а также с точки зрения практикующего врача?



С точки зрения рынка, основное различие состоит в цене препаратов. Так как в составе цены генерических препаратов содержится меньшая доля расходов на исследования и разработку, а также на маркетинг, то их цены по сравнению с оригинальными препаратами значительно ниже. Генерические препараты появляются на рынке после истечения срока патента на оригинальный препарат. Начинается конкуренция цен, что приводит к снижению цены не только на генерические препараты, но и во многих случаях на цену оригинального препарата. Сегодня, когда во многих странах снижаются государственные дотации на здравоохранение и, в частности, на лекарственные средства, этот процесс создает значительные преимущества. При тендерах, объявленных бесприбыльными организациями, за ту же исходную сумму можно купить больше медикаментов, причем из разных источников, вследствие чего производящие фирмы борются за заказы.

С юридической точки зрения, различие состоит в том, что производитель оригинальной продукции имеет исключительные права на продажу препарата. Тот, кто первым синтезировал препарат, имеет правовую защиту, так как он, чтобы иметь доход после выпуска этой продукции на рынок, длительно (10-15 лет) исследовал, испытывал новый препарат, вкладывал большие средства в производство. Сначала патентуется действующее вещество (или сам препарат), дальше осуществляется юридическая защита препарата при регистрации, а также защита исключительных прав на выпуск его в оборот в государствах или

в группах государств (например, в странах Европейского Сообщества). После истечения срока на исключительные права новые препараты должны стать общедоступными, любое предприятие получает возможность свободно производить и продавать препарат, содержащий аналогичное действующее вещество.

Регистрация оригинальных и генерических препаратов отличается количеством и качеством предоставляемой документации. Производитель оригинального препарата должен доказать эффективность и безопасность вновь синтезированного соединения данными длительных преклинических и клинических испытаний. Производитель же генерического препарата должен доказать только то, что его продукция аналогична оригинальной. Доказательство аналогичности имеет наиболее важное значение для врачей-клиницистов, так как в этом случае они получают обоснованную возможность, в случае необходимости, заменить принимаемый пациентами оригинальный препарат на генерический. Заключение об аналогичности препаратов выдает Фармакологический Комитет или другой орган, который обладает правом разрешать распространение лекарственных средств. Фармакологический Комитет выдает также регистрационные документы и, в качестве приложения к ним, „Аннотацию к применению“. На этот последний документ могут ориентироваться врачи при назначении генерического препарата.

ВОЗ определяет генерический препарат следующим образом: “препарат, который можно приобрести из раз-

личных источников, который производится без разрешения изобретателя, выпускается в оборот после истечения срока действия исключительных прав изобретателя и который может заменить в лечении оригинальный препарат, так как их биоэквивалентность научно доказана¹.

Лицензия - это разрешение от фирмы, которая первой синтезировала новый препарат, на его производство и выпуск в оборот другому производителю.

В странах с развитым производством генерических препаратов проводили опрос об отношении к замене ими оригинальной продукции². Органы, которые контролируют расходы на здравоохранение, поддерживали замену оригинальных препаратов на генерические, потому что она создает потенциальную возможность снижения расходов. Эта поддержка могла быть чисто моральной или прямо сказываться на регулировании выписывания лекарств. В большинстве стран врач должен отметить на рецепте, можно ли или нет заменять оригинальный препарат генерическим.

Отношение врачей к такой замене зависит от правил выписывания лекарств, от сложившихся традиций, а также от информации о генерическом препарате. Если врач раз-

¹ Understanding Bioequivalence and Therapeutic Equivalence and their Documentation for new Generic Drug Applications (Henry Stewart conference, 1997 Sept, London, England).

² Generic Pharmaceuticals Implications for the global pharmaceutical industry (Tom Ragget, Financial Times, Management Reports, 1994)

решает проведение замены, то окончательное решение об этом принимает фармацевт и больной.

На решение фармацевта влияют не только профессиональные знания, но и экономические соображения, в случае продажи более дорогого оригинального препарата, его прибыль больше. Поэтому в некоторых странах страховые компании возвращают аптекам часть своего дохода, полученного от продажи генерических препаратов, стимулируя их дальнейший сбыт.

Больные относятся к такой замене однозначно положительно, потому что генерические препараты дешевле и возникает возможность выбора, хотя сам термин „генерический препарат“ им не знаком. Согласно данных опросов, 80% больных совершали выбор в пользу замены оригинальных препаратов на генерические, несмотря на то, что финансовый доход при этом возникает не у них, а у страховой компании.

Из изложенного следует, что для того, чтобы больные не отказывались по финансовым соображениям от современных контрацептивных препаратов, врач, фармацевт и сам пациент должны располагать большим количеством информации о генерических продуктах. В Венгрии распространение такой информации только начинается. В связи с этим в следующей части лекции мы приводим сведения о развитии производства генерических препаратов и о методах доказательства их биологической равноценности (биоэквивалентности) оригинальным средствам, сначала общего плана, а затем более конкретные,

используя в качестве примера Регулон и Новинет. Больные (и врачи) должны не только понимать то, почему генерический препарат дешевле, но и располагать доказательствами равноценности качества и терапевтических свойств генерического и оригинального препарата, что позволяет относиться к генерическим лекарствам с большим доверием.

Таким образом, основной характеристикой генерического препарата является его равноценность оригинальному лекарственному средству. Возникает вопрос, с каким препаратом должен сравнивать производитель свой генерический продукт? Ответ прост, если известен тот, кто первым синтезировал, производит и продает единственный оригинальный препарат. Но может оказаться так, что одно и то же действующее вещество производится различными фирмами, или что установить разработчика оригинального препарата не представляется возможным, поскольку он создан очень давно. В таких случаях препаратом сравнения может стать первый по времени выпуска или первый по времени поступления на рынок сбыта продукт. Это вызывает, однако, новый вопрос, рынок какой страны следует считать референтным? Официальные органы той страны, которую избрал для распространения своего препарата производитель, должны обладать информацией об этом препарате, а в регистрационной документации должны содержаться сведения о нем как о референтном препарате, а также сравнительные данные. Возможна и такая ситуация, когда оригинальный препарат и его разработчик известны, но в разные страны

поставляются отличающиеся по тем или иным параметрам препараты. Эти различия могут быть как относительно небольшими (во внешнем виде, в месте производства, в технологии), так и существенными (разный источник действующего вещества, разный состав препарата, разные лекарственные формы). В этих случаях производитель генерического препарата должен доказать его равноценность различным вариантам оригинального препарата. Для этого необходимо, чтобы фирма, производящая генерические препараты, имела хорошую регистрационную стратегию, проводящуюся с учетом требований официальных органов каждой страны и особенностей производства оригинальной продукции в данной стране.

Что означает эквивалентность генерического и оригинального препарата и на каких уровнях она может проявляться? Первый и основной уровень - это фармакологическая эквивалентность, что подразумевает наличие одного и того же активного вещества, одинаковой силы их действия и одинаковой лекарственной формы. Помимо этого в понятие фармакологической эквивалентности входят также одинаковые качественные показатели и одинаковый способ применения препаратов. Важно также, чтобы одинаковыми были качество действующего вещества и вспомогательных ингредиентов.

Следующий уровень - это биологическая эквивалентность препаратов. Под этим подразумевается одинаковая биологическая доступность их действующего вещества. Производитель генерического препарата должен провести сравнительную оценку соответствующих параметров, до-



кументировать результаты и передать документацию регистрирующим органам. Регистрирующий орган контролирует место производства, то есть убеждается том, что производитель способен производить препарат именно того качества, которое заявлено, и сравнивает представленные данные с документацией на оригинальный препарат, из которой получает сведения о его клиническом действии и безопасности.

Затем регистрирующий орган проводит регистрацию генерического препарата по тем же показаниям и способам применения, какие были присущи оригинальному лекарственному средству, подтверждая этим эквивалентность (взаимозаменяемость) препаратов.

Требования к доказательствам эквивалентности препаратов, т. е. к разработке генерического действующего вещества и готового препарата, определяются не производящей фирмой, а международными договорами и положениями. В частности, регистрация Регулона и Новинета проводилась в соответствии с положением 65/65/ЕЕС, действие которого распространяется на страны Европейского Сообщества. Это положение предусматривает возможность представления для регистрации укороченной документации, без проведения преклинических и клинических испытаний, на те генерические препараты, которые имеют сходство по основным параметрам (принцип "essential similarity") с оригинальным препаратом, уже

зарегистрированным в странах ЕС, как минимум в течение 6 лет и находящемся на рынке этих стран³.

В соответствии с указанным положением, действующее вещество генерического и оригинального препаратов признается одинаковым, если активная субстанция генерического препарата вместе с возможными примесями, оказывает такое же биологическое действие на больного, как и активное вещество оригинального препарата, и не отличается от него по эффективности и безопасности. Доказательства этого получают следующим образом. Производитель генерического препарата выявляет, какие примеси содержатся в его продукции, и в каком количестве (в сравнении с известными лимитирующими уровнями). Официальные органы сравнивают представленные данные о примесях, содержащихся в активных компонентах оригинального и генерического препарата, выявляют различия и передают документацию в токсикологический отдел, где эксперт по токсикологии и медицинский эксперт оценивают опасность применения генерического препарата у больных. Генерический и оригинальный препараты считаются практически одинаковыми в том случае, если они содержат в одной и той же лекарственной форме аналогичные активные ингредиенты, в одинаковом количестве и одного качества, а их био-

³ Commission of the European Communities: Rules governing medical products in the European Community: Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medical products.

эквивалентность доказана соответствующими исследованиями биодоступности. На практике это означает, что производитель генерического препарата проводит химико-фармакологические сравнительные исследования и испытания на биологическую эквивалентность, а затем передает документацию регистрационным органам. Официальные органы на основании имеющихся сведений об оригинальном препарате делают заключение о соответствии представленной документации принципу основного сходства.

Сходство с оригинальной продукцией, и как можно добиться эквивалентности между ними? Какие параметры определяют сходство между генерическим и оригинальным препаратом и как добиться этого сходства? Производитель генерического препарата базирует разработку своей продукции на основании данных научных публикаций и результатов собственных исследований, учитывая следующие параметры. Действующее вещество должно иметь одинаковую структуру и степень чистоты, по возможности, должно быть одинаковым также содержание примесей. Если качество действующего вещества регламентируется фармакопеей, то генерический препарат должен, естественно, соответствовать этим требованиям. Это касается и вспомогательных ингредиентов, их содержание и соотношение в генерическом и оригинальном препарате должны в максимальной степени совпадать. Если по каким-либо причинам (технология, лицензии) состав генерического препарата должен отклоняться от оригинального, это не должно влиять на фармакологическую эквивалентность.

Генерический препарат в той же лекарственной форме должен, конечно, содержать такую же дозу активного вещества, целесообразно, чтобы он поступил на рынок в упаковке сходного вида.

В соответствии с требованиями фармакологии должны оцениваться и сравниваться два основных параметра - растворимость *in vitro* и стабильность. В некоторых случаях растворимость активного вещества *in vitro* коррелирует с биологической эквивалентностью, но это отмечается не всегда и эти параметры не являются взаимозаменяемыми. Анализируя растворимость *in vitro*, можно сравнить различные варианты оригинального препарата, например производимые в разных местах. Стабильность генерического препарата, определяющая срок его годности, должна быть аналогична стабильности оригинальной продукции, поскольку срок годности в значительной степени влияет на маркетинговые показатели.

Способы доказательств биологической эквивалентности различаются в зависимости от особенностей действующего вещества и его лекарственных форм. В некоторых случаях (растворы для внутривенного введения) оценка биологической доступности не обязательна. Для пероральных препаратов обычно проводятся сравнительные фармакокинетические исследования у людей (измерение уровней активного вещества в крови). Подобные исследования были проведены при испытаниях Регулона и Новинетта. Если измерение уровней действующего вещества в крови не возможно (например, в

случае использования ингаляционных препаратов), то проводят сравнение других фармакодинамических показателей. Если такой возможности не имеется, то необходимо проведение сравнительного клинического испытания, которое является самым дорогим и длительным способом разрешения данной проблемы.

В чем состоят различия между разработкой регистрационной документации для генерического и оригинального препарата⁴?

С позиции химика, разрабатывающего активное вещество и конечный продукт, никаких различий нет, нужно разработать технологию производства, довести ее до заводских объемов, создать аналитические методы для контроля качества продукции, провести многолетние испытания на стабильность, как и для всех новых препаратов, зарегистрировать и документировать все полученные данные по строго предписанным правилам. Значительное различие состоит, однако, в том, что при разработке генерической продукции не нужно проводить преклинические испытания, доказывающие ее эффективность и безопасность. Это существенно сокращает срок разработки генерического препарата. Необходимо, правда, проводить исследования на биоэквивалентность, но они по длительности и с финансовой точки зрения значительно менее затратны, чем длительные многоэтапные

⁴ A.C. Cartwright, B.R. Matthews: International Pharmaceutical Product Registration, Ellis Hoi-Wood Ltd., 1994.

доклинические испытания. Документация испытаний на биоэквивалентность должна составляться в соответствии с теми же этическими и медико-фармакологическими критериями, что и документация преклинических исследований.

После того, как мы сообщили сведения общего характера, следует сказать несколько слов о процессе разработки препаратов Регулон и Новинет. Их разработка проводилась двумя фирмами с учетом упомянутых выше положений, действующих в Европейском Сообществе. Работу по действующим веществам осуществлял Завод Гедеон Рихтер, за разработку готовой продукции отвечала немецкая фирма Грюненталь. В составлении регистрационных документов и проведении регистрации участвовали регистрационные отделы обеих фирм. Разработка препаратов Регулон и Новинет проводится уже восьмой год. С гордостью можно отметить, что, помимо производителя оригинального препарата, только фирме Гедеон Рихтер удалось разработать экономичный синтез дезогестрела на промышленном уровне. Это стало результатом, как минимум, 3-4-летней интенсивной высокопрофессиональной деятельности специалистов фирмы Гедеон Рихтер, занимающихся химией стероидов. Разработка методов анализа дезогестрела (на которых базируется анализ конечной продукции) стала возможной также благодаря успешной деятельности специалистов по анализу стероидов. Параллельно увеличению масштаба синтеза, началась многолетняя разработка технологии производства препарата и аналитических методов. После проведения испытаний на биологическую эквивалентность началась работа по состав-

лению регистрационных документов для соответствующих официальных органов.

В 1996 году препарат был зарегистрирован в Германии и в Венгрии. В последующем предстоит регистрация препарата еще в 40 странах, этот процесс осуществляется специалистами фирм Грюненталь и Гедеон Рихтер совместно.

Теперь рассмотрим, как применялись критерии эквивалентности оригинальным препаратам конкретно для Регулона и Новинета⁵.

Основой для сравнения были препараты Марвелон и Мерсилон. Из действующих веществ этих препаратов этинилэстрадиол, естественно, соответствует качественным требованиям Европейской Фармакопеи. Так как в отношении дезогестрела не существует таких требований, то в процессе его создания были достигнуты такая же чистота и уровень примесей, как и оригинального действующего вещества. Вспомогательные ингредиенты в составе генерического препарата находятся в таком же соотношении, как и в оригинальном лекарственном средстве, и соответствуют предписаниям Европейской Фармакопеи. Созданные генерические препараты имеют тот же профиль растворимости, что и оригинальные препараты, полученные из разных стран мира. При использовании

⁵ Marketing Authorization Application File submitted to Denmark / Regulon (Novynette)

похожей упаковки, срок годности, по данным сравнительных испытаний на стабильность, генерических и оригинальных препаратов одинаков и составляет 3 года.

Сведения о доказательствах биологической эквивалентности этих препаратов вы можете почерпнуть из следующей лекции. Эквивалентность терапевтического эффекта препаратов Регулон и Новинет подтверждает документ, выданный регистрационными органами Германии и Венгрии.

НОВЫЕ ВЕНГЕРСКИЕ ГЕНЕРИЧЕСКИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РЕГУЛОН И НОВИНЕТ

Ш. БАГДАНЬ

Регулон и *Новинет* - комбинированные оральные контрацептивы - являются генерическими препаратами и равноценны оригинальным препаратам Марвелону и Мерсилону, которые были сделаны фирмой Органон (Голландия).

Исследование биологической равноценности обоих препаратов было проведено в Гамбурге, в клиническом центре Merckle Laboratories, в 1993 году. Одна таблетка *Регулона* содержит 150 мкг дезогестрела и 30 мкг этинилэстрадиола, одна таблетка *Новинета* - 150 мкг дезогестрела и 20 мкг этинилэстрадиола, по составу они равноценны, соответственно, препаратам Марвелон и Мерсилон производства фирмы Органон. Поскольку со времени выпуска на рынок оригинальных лекарственных средств научные данные по фармакокинетике содержащихся в них активных веществ - дезогестрела и этинилэстрадиола - не изменились, то в отношении обоих



генерических препаратов были необходимы только исследования по биодоступности и биоравноценности. Эти исследования были проведены и однозначно подтвердили биологическую эквивалентность как *Регулона* и Марвелона, так и препаратов *Новинет* и Мерсилон.

Полученные доказательства биологической равноценности указанных препаратов позволили учитывать обширный клинический опыт использования Марвелона и Мерсилона (применение их в течение более, чем 115000 менструальных циклов), накопленный в отношении эффективности, частоты и интенсивности побочных действий, взаимодействий с другими лекарственными средствами и т. д., и при анализе клинического действия *Регулона* и *Новинета*.

Как показали испытания, эффективность этих препаратов практически полностью аналогична оригинальным препаратам Марвелон и Мерсилон, выпущенным фирмой Органон.

Многоцентровое испытание *Новинета* и *Регулона* в Венгрии были проведено в 50 институтах. В нем принимали участие 863 женщин, 439 получали *Новинет* и 424 - Регулон. Испытание этих препаратов было проведено, в общей сложности, в течение 4182 менструальных циклов, Новинет применялся в течение 2106 циклов, а Регулон - в течение 2076 менструальных циклов. Из 863 женщин, включенных в испытание, преждевременно выбыли из него 166 человек.

Таблица 10. Количественные показатели при испытании Новинета и Регулона

	Новинет	Регулон
Количество назначений препаратов	439	424
Преждевременное выбывание	88	78
Оцениваемые случаи	351	346
Число менструальных циклов	2106	2076

В таблице 11 указаны количество и причины преждевременного выбывания женщин из испытаний.

Таблица 11. Причины преждевременного выбывания из испытания

	Новинет	Регулон	Всего
не возвратились для оценки результатов	47	53	100
Развитие беременности			
Вследствие ошибки метода	0	0	0
Вследствие пропуска в приеме	0	1	1
Нарушения менструального цикла	21	5	26
Мигрень	1	3	4
тошнота/рвота	0	2	2
чувство напряжения молочных желез	0	0	0
Акне	1	0	1
Изменения либидо	1	1	2
Прочие причины	17	13	30
Всего	88	78	166



Из таблицы видно, что среди женщин, принимавших *Новинет*, из испытания преждевременно выбыли 88 человек, то есть оценка эффективности применения этого препарата проводилась в конечном итоге у 351 женщин при 2106 менструальных циклах. 47 из 88 преждевременно выбывших из испытания *Новинета* женщин не явились для контроля после первого трехмесячного периода исследований, причины их нежелания продолжать прием препарата остались неясными. Развития беременности в данной группе женщин зарегистрировано не было. Основаниями для отмены Новинетта послужили: нарушения менструального цикла (у 21 женщины), непереносимая головная боль типа мигрени (у одной женщины), прогрессирование акне (у одной женщины), изменения либидо (у одной женщины); другие причины послужили основанием для преждевременного прекращения приема препарата у 17 женщин.

Среди принимавших *Регулон* преждевременно выбыли из испытания 53 женщины, т. е. результаты исследования в конечном итоге оценивались у 346 женщин в течение 2076 менструальных циклов. Основаниями для отмены *Регулоне* послужили: развитие беременности (у одной женщины, вследствие ошибки в приеме препарата), нарушения менструального цикла (у 5 женщин), непереносимая головная боль типа мигрени (у 3 женщин), тошнота и рвота (у 2 женщин), изменения либидо (у одной женщины); другие причины послужили основанием для преждевременного прекращения приема препарата у 13 женщин.

Таким образом, среди 697 женщин, включенных в испытание, преждевременно выбыли из него 166 человек, что составляет немногим более 25%. Так как участие в данном испытании было добровольным, этот показатель может считаться вполне объяснимым.

Возраст женщин, принимавших *Новинет*, составлял 15-49 лет (средний возраст - 23,5 года), а принимавших *Регулон* - 16-45 лет (средний возраст - 24,4 года). В период проведенного испытания анализировалась продолжительность менструального цикла и менструального кровотечения (рисунок 3).

Средняя продолжительность менструального цикла до начала применения *Новинета* составляла 30 дней, а до начала приема *Регулона* - 28,2 дня. На фоне приема Новинетта продолжительность менструального цикла после 6-го месяца составила 26,9 дней, а на фоне приема Регулона - 26,4 дня. Продолжительность менструального кровотечения до приема *Новинета* и *Регулона* была сходной, соответственно, 5,3 и 5 дней. После 6-месячного приема препаратов длительность менструального кровотечения у принимавших Новинет составляла 4,2 дня, а у принимавших Регулон - 4,5 дня. На рисунке 4 представлены данные об интенсивности менструального кровотечения в группах женщин, принимавших *Регулон* и *Новинет*.

Рисунок 3. Продолжительность менструального цикла и менструального кровотечения

	До приема препаратов	После 1-го цикла	После 3-го цикла	После 6-го цикла
РЕГУЛОН				
Длительность цикла	28,2	28,6	27,8	26,9
Длительность менструального кровотечения	5,2	4,6	4,5	4,5
НОВИНЕТ				
Длительность цикла	30,0	27,4	27,3	26,4
Длительность менструального кровотечения	5,3	4,6	4,3	4,2

До приема препаратов в обеих группах у большинства женщин (примерно у 75-80%) интенсивность менструального кровотечения была средней, в 8-9% случаев - слабым и в 10-12% - сильным; около 5% женщин не смогли оценить этот показатель.

После 6-го цикла применения препаратов в обеих группах были отмечены интересные изменения данного показателя. 40-45% женщин оценили интенсивность менструального кровотечения как слабую, около 50-55% - как среднюю и лишь 0,5% (всего 5 женщин) - как сильную.

Рисунок 4. Интенсивность менструального кровотечения

	До приема	После 1-го цикла	После 3-го цикла	После 6-го цикла
РЕГУЛОН				
Слабая	29	88	99	119
Средняя	259	228	210	184
Сильная	38	10	9	3
не известно	19	19	27	39
НОВИНЕТ				
Слабая	27	78	112	129
Средняя	241	228	203	184
Сильная	66	18	5	2
не известно	17	27	31	36

Примечательно, что 75 женщин (10%) в ходе исследования не смогли точно оценить этот показатель.

Особое внимание при испытании препаратов было уделено межменструальным кровотечениям. Эти данные приведены на рисунке 5.



Рисунок 5. Частота нарушений менструального цикла

	После 1-го цикла	После 3-го цикла	После 6-го цикла
РЕГУЛОН			
“прорывное“ кровотечение	23	18	6
Кровотечение пятнистого характера	47	24	7
Аменорея	4	1	7
НОВИНЕТ			
“прорывное“ кровотечение	36	21	11
Кровотечение пятнистого характера	53	25	11
Аменорея	4	5	7

Во время приема *Регулоне* “прорывное” кровотечение наблюдалось в 23 случаях в ходе первого цикла, у 18 женщин - после 3-го цикла и у 6 - после 3-го цикла. У принимавших *Новинет*, вероятно вследствие более низкого содержания в нем эстрогена, данное явление в ходе первого цикла было отмечено в 36 случаях, после третьего цикла - у 21 и даже после 6-месячного приема - у 11 женщин.

Кровотечение пятнистого характера у принимавших *Регулоне* наблюдалось во время первого цикла у 47 женщин, после третьего цикла - в 24 случаях и после 6-месячного приема препарата - в 7 случаях. В ходе приема *Новинета* кровотечение пятнистого характера наблюдалось чаще, в 53 случаях во время первого цикла, в 25 случаях после третьего и в 11 случаях после 6-месячного приема препарата. Таким образом, нарушения менструального цикла наблюдались во время приема *Регулоне* в общей сложности у 70 (примерно у 20%) женщин после первого цикла. После шестого цикла, т. е. после полугодового приема препарата, подобные нарушения зарегистрированы у 13 женщин (примерно в 5% случаев).

Аменорея (отсутствие менструального или менструальноподобного кровотечения) была отмечена у 4 женщин в каждой группе после первого цикла и в 7 случаях в каждой группе после шестого цикла (т. е. приблизительно у 2% женщин).

Особое внимание во время приема препаратов уделялось динамике таких кожных изменений, как акне, себорея, гирсутизм и алопеция (таблица 12).

Таблица 12. Динамика кожных изменений

	До приема	После 1-го цикла	После 3-го цикла	После 6-го цикла
РЕГУЛОН				
Акне	50	27	14	8
Себорея	15	11	7	6
Гирсутизм	14	6	3	3
Алопеция	10	7	3	0
НОВИНЕТ				
Акне	40	24	17	14
Себорея	18	10	5	6
Гирсутизм	13	5	4	2
Алопеция	8	2	2	0

До приема *Регулона* и *Новинета* акне отмечены, соответственно, у 50 и 40 женщин, себорея - у 15 и 18 женщин, гирсутизм - у 14 и 13 женщин и алопеция - у 10 и 8 женщин.

После 6-месячного приема *Регулона* акне выявлены всего у 8 женщин, себорея - у 6, гирсутизм - у 3 и алопеция - у 4 женщин, то есть положительная динамика этих изменений (излечение или значительное улучшение) наблюдалось почти в 80% случаев. Примерно такие же результаты отмечены и у женщин, принимавших *Новинет*. Через 6 месяцев акне были выявлены у 14 женщин, себорея - у 6, гирсутизм - у 2, алопеция вообще не была обнаружена. Таким образом, излечение наступило у 22 женщин, то есть у в 70-75% случаях.

В период приема *Регулона* и *Новинета* осуществлялся контроль артериального давления, его измеряли до приема препаратов, после 1-го цикла приема, а также спустя 3 и 6 месяцев. Данные о динамике артериального давления на фоне приема *Регулона* приведены в таблице 13.

Таблица 13. Результаты измерения артериального давления при применении Регулона

1.

Систолическое АД	До приема	После 1-го цикла	После 3-го цикла	После 6-го цикла
Минимум	90	90	90	90
Максимум	180	155	140	160
Среднее	116,0	116,3	116,2	117,1



Таблица 13 (продолжение). Результаты измерения артериального давления

2.

Диастолическое АД	До приема	После 1-го цикла	После 3-го цикла	После 6-го цикла
Минимум	40	60	60	60
Максимум	100	99	94	100
Среднее	74,2	75,2	75,1	75,2

В течение 6-месячного приема обоих препаратов значительных изменений артериального давления не наблюдалось, среднее систолическое давление составляло 116, а среднее диастолическое давление - 74 мм рт. ст, эти показатели были такими же, как и перед началом приема препаратов.

Важное значение имеет вопрос о возможных изменениях либидо в период приема пероральных гормональных контрацептивных препаратов. Результаты опроса в этом отношении женщин, принимавших *Регулон* или *Новинет*, представлены в таблице 14.

В большинстве случаев пациентки во время приема *Регулону* или *Новинета* не наблюдали существенных изменений либидо. Заметное усиление либидо отмечалось к концу приема *Регулону* у 12 женщин, а к концу приема *Новинета* - у 14 женщин.

Таблица 14. Динамика либидо

	После 1-го цикла	После 3-го цикла	После 6-го цикла
РЕГУЛОН			
не изменилось	295	292	280
Усилилось	15	17	12
Уменьшилось	9	4	3
не известно	26	32	50
НОВИНЕТ			
не изменилось	295	295	288
Усилилось	13	9	14
Уменьшилось	7	5	4
не известно	36	43	45

Важное значение придавалось изменениям ощущений напряженности молочных желез в процессе приема исследовавшихся препаратов, как одному из возможных побочных действий. Перед началом применения препаратов ощущение напряженности в молочных железах перед менструацией отмечали более 50% женщин в группе принимавших *Новинет* и около 40-45% женщин, принимавших в последующем *Регулон*. После шестого цикла приема препаратов это ощущение возникало, соответственно только у 24 и 33 (у 6-8% и у 6-10%) жен-

щин. Таким образом, что весьма существенно, прием обоих препаратов практически устранил имевшееся ранее ощущение напряженности молочных желез перед менструацией.

При анализе переносимости любых гормональных контрацептивных препаратов важное значение придается изменениям массы тела. На рисунке 6 представлена динамика массы тела в период приема обоих препаратов.

Изменений массы тела не наблюдалось в случае приема *Регулон* у 42,7% женщин, а в случае приема *Новинета* - у 38% женщин.

Рис. 6. Динамика массы тела

а./ Изменения массы тела (РЕГУЛОН)

Основные показатели динамики массы тела после 6-го цикла:



6. Изменения массы тела (НОВИНЕТ)

Основные показатели динамики массы тела после 6-го цикла



Важно отметить, что в значительной части случаев изменения массы тела не превышали 1 кг, а повышение ее более, чем на 2 кг отмечено лишь в очень небольшом проценте случаев, примерно с одинаковой частотой при приеме обоих препаратов (при использовании *Регулона* - в 11,1%, а при использовании *Новинета* - в 13%). Важно подчеркнуть, что оба препарата характеризуются низким содержанием гормонов и не оказывают существенного влияния на массу тела, минимальные же изменения после 6-месячного приема не имеют клинического значения.

Как результаты многоцентрового испытания, так и наши собственные наблюдения показали, что тошнота и рвота во время приема *Регулона* и *Новинета* отмечаются очень редко, как и при использовании оригинальных препаратов.

Проведенные исследования показали, что частота тошноты и рвоты, которые нередко отмечаются и при нормальной менструации, в период приема *Регулона* и



Новинета уменьшается. При опросе наших пациентов после первого, третьего и шестого цикла приемов препаратов было установлено, что тошноту и рвоту отмечали только трое, причем к концу шестого цикла эти ощущения прекратились.

В таблице 15 представлены данные о частоте головной боли во время менструаций.

Таблица 15. Головная боль

	До приема	После 1-го цикла	После 3-го цикла	После 6-го цикла
РЕГУЛОН				
не отмечалась	225	310	316	330
Возникла	82	35	29	15
не известно	38	0	0	0
НОВИНЕТ				
Не отмечалась	220	309	323	319
Возникла	104	42	28	22
не известно	27	0	0	0

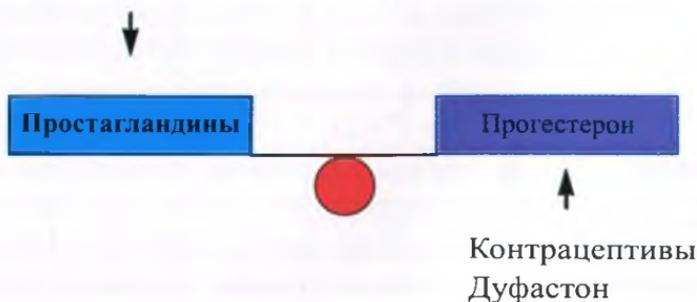
Как видно из таблицы, головная боль до приема *Регулона* отмечалась у 82 (у 1/3) женщин. Примечательно, что после 6-го цикла приема *Регулона* головную боль отметили только 15 женщин, то есть частота этих неприятных ощущений в значительной степени уменьшалась. Во время приема *Новиета* динамика головной боли была сходной.

Известно, что в возникновении дисменореи важную роль играет нарушение баланса прогестерона и простагландинов (теория балансира).

Рисунок 7. Теория балансира (Чапо)

Блокаторы синтеза простагландинов:

- Аспирин и его производные
- Нестероидные противовоспалительные препараты
- Эстрогены
- Бета-миметические средства



В соответствии с этой теорией, когда возникает "перевес" простагландинов, т. е. когда по какой-либо причине уменьшается количество прогестерона, симптомы

дисменореи оказываются более серьезными. Именно поэтому в терапии дисменореи, помимо других методов лечения, важную роль играют различные контрацептивные препараты, с помощью которых можно увеличить количество прогестерона в организме, восстановить равновесие и уменьшить клинические проявления. В ходе многоцентровых исследований мы специально изучали данное действие *Регулона* и *Новинета* (рис. 8).

Рисунок 8. Влияние контрацептивов на симптомы дисменореи

	До приема	После 1-го цикла	После 3-го цикла	После 6-го цикла
РЕГУЛОН				
не отмечались	175	266	274	255
Отмечались редко	107	36	26	21
Отмечались часто	29	6	3	2
не известно	34	37	42	67
НОВИНЕТ				
не отмечались	140	263	271	271
Отмечались редко	106	46	30	29
Отмечались часто	77	4	2	2
не известно	28	38	48	49

Перед применением *Регулона* и *Новинета* (см. рисунок 8) симптомы дисменореи наблюдались у 136 (около 40%) и у 183 (около 65%) женщин, соответственно. В процессе приема препаратов проявления дисменореи постепенно уменьшались, причем уже после первого цикла. Например, у принимавших *Новинет* количество женщин, у которых исходно жалобы на дисменорею отмечались редко, после первого цикла приема препарата снизилось со 106 до 46, а количество женщин, у которых подобные жалобы исходно отмечались часто - с 77 до 4. После шестого цикла жалобы на дисменорею предъявляла всего 31 женщина, причем часто всего 2 из них. Результаты применения как *Регулона*, так и *Новинета* свидетельствуют, что эти препараты весьма эффективны в отношении проявлений дисменореи.

Во время клинических исследований мы уделяли важное значение оценке динамики изменений настроения женщин в ожидании предстоящего менструального цикла. Наблюдения показали, что если до назначения препаратов предстоящая менструация изменяла настроение женщин в группе принимавших *Новинет* в 106 случаях, а в группе принимавших *Регулон* в 125 случаях, то после полугодового приема этих препаратов подобные явления выявлены лишь в 14 и 12 случаях, соответственно. Таким образом установлено, что прием исследовавшихся препаратов оказывал положительное влияние на изменения настроения, их частота снижалась до 10%.

Обобщив данные проведенных исследований, можно сделать вывод о том, что прием *Новинета* и *Регулона* благоприятно сказывается на самочувствии женщин и не



оказывает отрицательного влияния на настроение или психическое состояние. Частота побочных явлений была небольшой, они отмечались всего в 10-11% случаев и как правило были преходящими. Достоинства же *Регулона* и *Новинета* значительно превосходили их недостатки, поэтому они могут быть рекомендованы в целях контрацепции, начиная с подросткового возраста вплоть до менопаузы.

ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ ПЕРОРАЛЬНЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ш. Багдань, Г. Нитраи

Пероральные гормональные контрацептивные препараты безопасны для здоровья женщин, их неблагоприятные действия отмечаются лишь в спорадических случаях.

Их главное преимущество состоит в том, что они обеспечивают практически 100-процентное предупреждение нежелательной беременности и, тем самым, в значительной степени снижают частоту искусственных абортов, устраняя риск таких осложнений, как кровотечения, вторичное бесплодие и т. п.

Контрацептивные гормональные препараты регулируют нормальный менструальный цикл, уменьшая частоту и степень выраженности кровопотери, что предупреждает развитие сидеропении. Подобные действия характерны, по нашим данным, и для препаратов *Новинет* и *Регулон*.

Гормональные противозачаточные препараты уменьшают болевые ощущения, нередко возникающие во время менструации, существенно смягчают проявления дисменореи и, вызывая ановуляцию, практически устраняют боли в середине цикла (обычно приписываемые овуляции). В результате нормализации гормонального равно-

весия эти препараты оказывают благоприятное действие на так наз. предменструальный синдром (ощущение напряженности молочных желез, вегетативная лабильность, депрессия, нервоз).

Пероральные гормональные контрацептивные препараты предупреждают развитие воспалительных заболеваний органов малого таза (PID), поскольку уменьшают объем теряемой крови, служащей питательной средой для бактерий. Уменьшается проходимость шеечного канала и маточных труб, снижается интенсивность сокращений матки во время менструаций, что препятствует поступлению экзогенных микроорганизмов в брюшную полость. Предупреждая развитие так наз. пельвеоперитонита, оральные контрацептивы способствуют сохранению детородной функции женщин. Необходимо, однако, отметить, что эти препараты не предупреждают возникновению заболеваний, передаваемых половым путем.

Пероральные гормональные контрацептивные препараты в определенной степени предупреждают развитие рака яичников и матки. В соответствии с общепринятым мнением, развитию рака эндометрия способствует действие на него эстрогенов в отсутствии блокирующего влияния прогестерона. Оральные контрацептивы, содержащие гестагенный компонент, компенсируют указанный дисбаланс и способствуют регулярному отторжению эндометрия, и, по данным некоторых авторов, снижают риск развитие рака тела матки на 40-70%. Защитный эффект оральных контрацептивных препаратов в этом отношении отмечается как во время их приема, так и на протяжении 10 лет после их отмены.

Индивидуальный риск в отношении развития различных кистозных опухолевых заболеваний яичников прямо пропорционален количеству овуляций в течение жизни женщины. Любое торможение овуляции (в том числе вызванное применением контрацептивных препаратов, беременностью или послеродовой лактацией) уменьшает риск возникновения рака яичников, по данным различных авторов, на 30-46%.

Контрацептивные гормональные препараты резко снижают риск развития (более, чем на 95%) и так называемых функциональных (неопухолевых) кист яичников. Это объясняется тем, что предпосылкой для их возникновения является созревание фолликулов, которое тормозится оральными контрацептивами.

Известно, что недостаток гестагенов может иметь значение в механизмах возникновения кист и доброкачественных опухолей молочных желез. Прием оральных контрацептивных препаратов практически полностью предупреждает риск развития этих заболеваний. Следует подчеркнуть, что гормональные контрацептивные препараты не вызывают злокачественных заболеваний молочных желез, но и не предупреждают их развития. Их применение, однако, может ускорять прогрессирование данных заболеваний.

Следует упомянуть, что одним из основных преимуществ пероральных гормональных противозачаточных препаратов является положительное влияние на ряд кожных заболеваний (обыкновенные угри, алопецию, себорею и гирсутизм), возникновение которых связывают с пониженным содержанием андрогенов. Этот эффект



характерен для всех препаратов данной группы, но особенно выражен у синтезированных в последнее время, содержащих меньшее количество эстрогенов.

Достоинством гормональных контрацептивов является и то, что они резко снижают чувство тревоги во время половой жизни, боязнь нежелательной беременности, не влияя при этом на либидо.

Гормональные контрацептивные препараты помогают регулировать менструальный цикл, позволяя отсрочить наступление месячных, например во время путешествия, важной официальной встречи или полового контакта. Для таких целей могут быть использованы монофазные препараты.

И наконец, хотя и не в последнюю очередь, следует указать на положительное действие гормональных противозачаточных таблеток при определенных аутоиммунных заболеваниях. Прежде всего имеются в виду РСР и ИТР, распространенность которых у принимающих данные препараты женщин снижается.

Конечно, кроме вышеупомянутых достоинств гормональные контрацептивные препараты имеют и отрицательные стороны, о которых будет сказано отдельно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ш. БАГДАНЬ, Л. СЕКЕРЕШ

Клинические исследования, проведенные как в Венгрии, так и во всем мире, однозначно свидетельствуют о том, что современные гормональные контрацептивные препараты обеспечивают практически 100%-ое предупреждение беременности, но только в случае правильного их приема. Гормональные оральные контрацептивы требуют циклического применения. В большинстве случаев их принимают в течение 21 дней с последующим 7-дневным перерывом. Существуют и такие препараты (главным образом, в восточных странах), схема дозировки которых отличается от обычной, но здесь мы ее рассматривать не будем.

Гормональные контрацептивные препараты, как и любые другие лекарственные средства, могут вызывать различные побочные явления, которые отчасти объясняются разным содержанием гормональных веществ и, также отчасти, длительностью их применения. Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев побочные явления преходящи, то есть в значительной степени уменьшаются в ходе продолжения приема препаратов, а после их отмены в течение 1-4 месяцев обычно полностью проходят.



Побочные действия гормональных противозачаточных препаратов приведены в таблице 16.

Таблица 16. Побочные действия гормональных контрацептивных препаратов

- | | |
|----------------------------|--|
| I. Субъективные | - тошнота |
| побочные явления : | - головокружение |
| | - боли в области желудка |
| | - увеличение аппетита |
| | - чувство напряженности молочных желез |
| | - понос (редко) |
| | - плохое самочувствие |
| II. Объективные симптомы : | - межменструальное кровотечение |
| | - гиперменорея |
| | - аменорея |
| | - ожирение |
| | - тошнота |
| | - различные изменения крови |
| | - поверхностный тромбофлебит |

Головокружение, тошнота, рвота, ощущение напряженности молочных желез, увеличение аппетита, увеличение массы тела и (в редких случаях) кожные изменения обусловлены экзогенным гормональным влиянием. Необходимо подчеркнуть, что эти побочные явления у большинства женщин имеют преходящий характер и

прекращаются через 2-3 месяца. После прекращения приема препаратов они без дополнительного лечения полностью проходят. Это свойственно и таким современным препаратам, как Три-Регол и *Регулон*.

При наличии в анамнезе сведений о заболеваниях печени, злокачественных опухолях, развитии тромбозов назначать данные препараты нельзя.

Повышение артериального давления при приеме современных препаратов III-го поколения встречается редко. В ходе многоцентрового 6-месячного испытания *Новинета* и *Регулона* достоверных изменений систолического или диастолического артериального давления не наблюдалось.

В отдельных случаях отмечаются психические нарушения, которые спонтанно проходят после отмены препаратов. В тех случаях, когда психические нарушения или признаки, указывающие на эпилепсию, отмечались в прошлом, назначение контрацептивных гормональных препаратов требует особой осторожности, а их применение – внимательного контроля; в случае ухудшения состояния необходима отмена препаратов.

Ракоци еще в 1997 году установил, что у курящих женщин прием гормональных контрацептивных препаратов сопровождается повышенным риском развития побочных действий. У курящих женщин в возрасте старше 35 лет применение гормональных контрацептивов требует соблюдения особой осторожности; известно также мнение о необходимости в таких случаях воздерживаться от применения данных препаратов.



При применении контрацептивных гормональных препаратов, особенно синтетизированных в последнее время, чаще встречаются переходные, так называемые межменструальные кровотечения. Они отмечаются, главным образом, при использовании препаратов с низким содержанием эстрогенов, таких как Мерсилон и *Новинет*. Спустя 2-3 месяца у большинства принимающих эти препараты женщин межменструальные кровотечения прекращаются. Поэтому при возникновении таких явлений не следует немедленно переходить к другому контрацептивному препарату. Если же межменструальные кровотечения сохраняются в течение нескольких месяцев, целесообразно назначить препарат с повышенным содержанием гормонов или многофазный препарат.

Характерно, что при использовании Три-Регола межменструальные кровотечения наблюдались всего в 0,37% случаев и потребовали прекращения приема этого препарата только в 2 случаях (0,01%).

Особо следует отметить проблему так называемой вторичной аменореи, которая может встречаться после прекращения приема гормональных контрацептивов. В большинстве случаев эти нарушения имеют преходящий характер. Но если они сохраняются в течение длительного периода времени, безусловно требуется специальное гинекологическое обследование и лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Ш. БАГДАНЬ

Взаимодействия гормональных контрацептивов с другими лекарственными препаратами изучались в двух аспектах:

1. Воздействие контрацептивов на эффективность других препаратов.
2. Оценка эффективности контрацептивов при совместном применении с другими препаратами.

С практической точки зрения особенно важен второй аспект, так как он может оказаться решающим при формировании мнения врача и пациентки о гормональном контрацептивном препарате и влиять на оценку эффективности этого препарата (рис 9).

Следует подчеркнуть, что в процессах взаимодействия контрацептивных препаратов основную роль играет эстрогенный компонент. В тех случаях, когда применяются препараты, содержащие только гестаген (Постинор и Континуин производства Геден Рихтер А.О.), по имеющимся в настоящее время сведениям, лекарственные взаимодействия не имеют существенного значения.

Рис 9. Взаимодействия гормональных контрацептивов с другими препаратами



Гормональные контрацептивные препараты комбинированного состава почти без исключения содержат этинилэстрадиол. Метаболизм этинилэстрадиола, поступающего в организм извне, осуществляется следующим образом.

Этинилэстрадиол подвергается выраженному метаболизму в процессе первого прохождения через стенку кишечника и печень, его биологическая доступность составляет в среднем 40% (20-60%). 65% от принимаемой внутрь дозы этинилэстрадиола подвергается конъюгации с сульфатами в стенке кишечника, 29% - гидроксилируется в печени при участии микросомальной ферментативной системы, оставшиеся 6% образуют в печени глюкуроновые и сульфатные конъюгаты. Конъюгированные дериваты этинилэстрадиола выводятся с желчью и поступают в кишечник, где подвергаются воздействию бактерий с образованием активного гормона, который повторно всасывается (гепатоэнтеральная рециркуляция, рис. 10).

Рисунок 10. Метаболизм этинилэстрадиола в организме

Биодоступность 40%

(20-60%)

Выраженный эффект первого прохождения

65% кишечная стенка: конъюгация с
сульфатами

29% печень: гидроксילирование

6% печень: конъюгация с глюкуроновой
кислотой и сульфатами

Гепатоэнтеральная рециркуляция: воздействие кишечных бактерий на конъюгированный этинилэстрадиол - реабсорбция активного гормона.

Гормональные контрацептивные препараты в значительной степени потенцируют лечебный эффект кортикостероидов, поэтому при совместном их применении требуется снижение дозы кортикостероидов.

Гормональные контрацептивы оказывают действие на микросомальную ферментативную систему печени. В результате этого уменьшается гидроксилирующая активность этих ферментов, замедляется метаболизм и повышается концентрация некоторых, одновременно принимаемых, препаратов в плазме (рис. 3).

Лечебную дозу указанных препаратов необходимо уменьшить. Контрацептивные препараты действуют на эффективность других лекарственных средств.



Рисунок 11. Микросомальная ферментативная система печени

Гидроксилирование уменьшается	глюкуронидная конъюгация увеличивается
Тормозящий эффект	индуцирующий эффект

При одновременном применении имипрамина (150 мг) и контрацептивного препарата, содержащего 50 мг этинилэстрадиола у 5 больных были отмечены побочные явления, которые могли быть связаны с высокой концентрацией имипрамина в плазме в связи с ингибированием его метаболизма. Поэтому во время приема гормональных контрацептивов требуется снижение дозы имипрамина. Хотя данные о подобном взаимодействии с другими антидепрессантами отсутствуют, в случае их применения требуется повышенная осторожность.

Аналогичным образом может повышаться концентрация теофиллина и кофеина в плазме, вследствие чего возникают неприятные побочные явления (сердцебиения, тремор, и др.); подобное отмечается и при избыточном употреблении кофе или чая. Гормональные контрацептивы могут также снижать концентрацию определенных препаратов в крови. В таких случаях их лечебную дозу следует увеличивать.

Рисунок 12. Взаимодействия гормональных контрацептивов с другими препаратами

Концентрация препарата в плазме повышается (лечебную дозу следует уменьшить!)	Концентрация препарата в плазме снижается (лечебную дозу следует увеличить!)
хлордиазенпоксид (Элениум, Либриум)	ацетилсалициловая кислота
диазепам (Седуксен)	парацетамид (Парацетамол, Рубофен, Панадол)
нитразепам (Эуноктин)	петидин (Доларган)
бета-адреноблокаторы	морфин
кортикостероиды	лоразепам
имипрамин (Мелипрамин)	оксазепам
кофеин, теофиллин	темазепам (Сигнопам)

Данные по взаимодействию оральных гормональных контрацептивов с другими препаратами (особенно новыми) постоянно обогащаются. Особо следует отметить такие препараты, которые уменьшают эффективность контрацептивов (таблица 16).



Таблица 16. Взаимодействия гормональных контрацептивов с другими препаратами

Эффективность контрацептивных препаратов уменьшают:

Слабительные антациды, содержащие магний

Антибиотики

Противосудорожные препараты

Фенитоин

Пирамидон (Мизолин, Сертан)

Барбитураты

Карбамазепин (Тегретол, Стазепин, Темпорол, Нейротоп)

Этосуксимид (Суксинутин, Сулексилеп), метосуксимид

У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, следует всегда учитывать возможность взаимодействия с другими препаратами. Это особенно необходимо принимать во внимание в случае возникновения на фоне приема других лекарственных средств межменструального кровотечения, что может отражать уменьшение контрацептивной активности.

Особо следует обсудить вопрос о взаимодействии гормональных контрацептивов с антибиотиками. Неполный сбор этих данных приведен в таблице 17.

Таблица 17. Разделение антибиотиков в зависимости от степени снижения ими эффективности гормональных контрацептивных препаратов

- 1. Определенно уменьшают эффективность контрацептивных препаратов:**
 - Рифамицин
- 2. Могут уменьшить эффективность контрацептивных препаратов:**
 - Ампициллин (Семициллин, Унасин, Пенбритин)
 - Амоксициллин (Аугментин, Гумамоксин)
 - Метронидазол (Клион)
 - Тетрациклин (Доксигексал, Доксциклин, Микродокс, Вибрамицин)
- 3. Редко уменьшают эффективность контрацептивных препаратов:**
 - Цефалексин (Пиассан, Сервиспор)
 - Клиндамицин (Далацин С, Т, Климицин)
 - Дапсон (Диафенилсульфон)
 - Эритромицин (Эрик)
 - Гризеофульвин
 - Изацинол
 - Феноксиметилпенициллин (Вегациллин)
 - Телампициллин
 - Триметоприм
 - Неомицин
 - Сульфамидные препараты

Среди антибиотиков, уменьшающих эффект гормональных контрацептивных препаратов, особо следует



отметить различные производные пенициллина (Семициллин, Аугментин), а также метронидазол (Клион).

В процессе развития гормональных контрацептивных препаратов были разработаны так называемые гестагены 3-го поколения (Дезогестрел, Гестоден, Норгестиназа). Шенфильд (Shenfield, 1993) указывает, что дезогестрел также подвергается сульфатной конъюгации в желудочно-кишечном тракте. Вследствие этого возникает потенциальная возможность взаимодействия этих препаратов со многими лекарственными средствами.

Литература

1. Miller DM, Helms SE, Brodell RT

A practical approach to antibiotic treatment in women taking oral contraceptives. (Практический подход к антибиотической терапии у женщин, принимающих оральные контрацептивы).

J Am Acad Dermatol 1998, 30:1008-11

2. Shenfield GM

Drug interactions with oral contraceptive preparations. (Взаимодействия лекарственных средств с оральными контрацептивными препаратами).

Med J Aust 1986, 144:205-211

3. Darcy PF

Drug interactions with oral contraceptives. (Взаимодействия лекарственных средств с оральными контрацептивными препаратами).

Drug Intell Clin Pharm 1986, 20:353-62

4. Shenfield GM

Oral Contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? (Оральные контрацептивы. Имеют ли лекарственные взаимодействия клиническое значение?)

Drug Safety 1998, 9(1): 21-37



Содержание

История контрацепции	3
Гормональные противозачаточные препараты Гедеон Рихтер А.О	21
Оригинальные и генерические лекарства	41
Новые венгерские генерические контрацептивные препараты Регулон и Новинет	57
Достоинства и недостатки пероральных контрацептивных препаратов	77
Побочные действия гормональных контрацептивных препаратов	81
Взаимодействия гормональных контрацептивов с другими лекарственными препаратами.	85

EMERGENCY PILL
(WHO-ВОЗ)

ПОСТИНОР[®]

Уважаемые коллеги!

Настоящим информируем вас, что по данным мультицентрических исследований, координированных ВОЗ-ом, Инструкция по применению препарата **Постинор[®] значительно изменилась и принята Минздравом Российской Федерации следующим образом.**

Состав: 1 таблетка содержит 0,75 мг левоноргестрела.

Прием **Постинор[®]**-а: 1 таблетка (0,75 мг левоноргестрела) в течение 72 часов после полового контакта. Еще 1 таблетку (0,75 мг левоноргестрела) следует принять через 12 часов.*

* Подробная информация о препарате находится в данном издании.

РИГЕВИДОН®

монофазные противозачаточные таблетки

Состав:

0,15 мг ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА
и
0,03 мг ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА
в одной таблетке

Препарат наиболее
пригоден для женщин с
умеренным эстрогенным
фенотипом



НОВИНКА

НОВИНЕТ®

монофазные
противозачаточные
таблетки

Состав:

20 мкг ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА
150 мкг ДЕЗОГЕСТРЕЛА в каждой
таблетке



Гедсон Риктер А. О.



ТРИ-РЕГОЛ®

ТРЕХФАЗНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ



ГЕДЕОН РИХТЕР А. О.