Новое слово в мире контрацепции: комбинация этинилэстрадиола и этоногестрела

Идеальный контрацептив должен быть эффективным, безопасным, легким и безболезненным в использовании, не требующим вмешательства со стороны медицинского персонала. Одним из современных требований также является быстрое восстановление фертильности после окончания приема препарата и минимальное влияние на функции женского организма. Контрацептив должен обладать высокой биодоступностью, низкой вариабельностью сывороточного уровня и минимально взаимодействовать с другими лекарствами.

Влагалищное кольцо, действующими веществами которого являются этинилэстрадиол (ЭЭ) и этоногестрел, соответствует многим из перечисленных критериев. Отсутствие печеночного метаболизма позволяет применять более низкие дозы ЭЭ и этоногестрела, входящих в состав кольца.

Целесообразность вагинального введения препаратов исходит из анатомических особенностей кровоснабжения слизистой оболочки влагалища.

Одноразовое введение женщиной контрацептива позволяет достичь долгосрочного дозирования действующего вещества и избежать колебания уровня гормонов в результате ежедневного приема таблеток, снижая таким образом вероятность возникновения побочных эффектов.

Научная работа над усовершенствованием вагинальных контрацептивов началась в 1960 г. с создания прогестинсодержащих колец разных форм и размеров.

В 2001 г. Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) зарегистрировало не поддающийся действию микроорганизмов, не содержащий латекс, гибкий, прозрачный, бесцветный комбинированный влагалищный контрацептив в форме кольца, состоящего из этиленвинилацетата и магния стеарата. В качестве действующих веществ кольцо содержит 2,7 мг ЭЭ и 11,7 мг этоногестрела. После размещения во влагалище каждое кольцо освобождает в среднем 0,015 мг/сут ЭЭ и 0,120 мг/сут этоногестрела на протяжении трехнедельного периода использования.

Механизм действия

Аналогично комбинированным оральным контрацептивам (КОК) основным механизмом действия комбинации ЭЭ и этоногестрела является ингибирование гонадотропинов и подавление овуляции наряду с эффектами сгущения и уплотнения цервикальной слизи и изменений в эндометрии.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что максимальная концентрация ЭЭ в сыворотке крови наблюдается уже через 2-3 дня, в то время как максимальный уровень этоногестрела достигается через неделю. Затем сывороточный уровень постепенно линейно уменьшается.

Хотя сывороточный уровень гормонов является низким, роль матки как первого пропускного органа остается неизвестной.

При исследовании матки после гистерэктомии у женщин, принимавших КОК и комбинацию ЭЭ и этоногестрела, было обнаружено, что концентрация эстрогенов выше у пациенток, которые принимали КОК. Считается, что причина этого – в улучшенном контроле менструального цикла, который достигается малыми дозами внутривлагалищного введения по сравнению с оральными контрацептивами.

Полное подавление овуляции, подтверждающееся измерением размеров фолликула, определением лютеинизирующего гормона и прогестерона, обычно наблюдалось после трех недель использования влагалищного кольца.

Подавление овуляции в условиях нетипичного применения препарата оказалось вполне удовлетворительным. После типичного использования цикла контрацепции последующее нахождение кольца во влагалище на протяжении трех дней приводит к задержке овуляции. Кроме того, задержка роста фолликула до 13 мм будет по-прежнему препятствовать овуляции даже при наличии больших фолликулов.

Наблюдение в динамике показало, что после отмены препарата овуляция произошла в следующем цикле у 27 из 29 женщин, при этом наблюдалось быстрое восстановление фертильности.

В случае сохранения овуляции беременность может быть предотвращена за счет сгущения цервикальной слизи и изменения структуры эндометрия. Если овуляция не происходит, крупные фолликулы могут превратиться в кисты. Чтобы избежать этих неблагоприятных последствий, рекомендуется сократить перерыв в лечении до пяти дней или, у женщин с овуляцией, пропустить его полностью, продлевая нахождение кольца во влагалище до 12-го дня цикла.

Факторы, которые могут повлиять на эффективность данного вида контрацепции

Изучены несколько факторов, которые предположительно могут влиять на эффективность комбинации ЭЭ и этоногестрела с общим минимальным взаимодействием. Первый из них – это ноноксинол-9-содержащие спермициды, которые не влияют на уровень гормонов, эффективность или переносимость препарата. Применение противогрибковых препаратов продемонстрировало повышение системного уровня гормонов в организме с одновременным снижением уровня лекарственных веществ в контрацептивном кольце, которые определяли после его удаления. Этот эффект был более выраженным при использовании нескольких доз свечей по сравнению с сопоставимыми дозами крема.

Оральный прием амоксициллина или доксициклина не оказывал влияния на концентрацию гормонов в сыворотке крови. Следует отметить, что в отличие от применения КОК и трансдермальных пластырей в данном случае масса тела пациентки не влияла на контрацептивный эффект.

Контроль менструального цикла

Весьма желательны при применении гормональной контрацепции предсказуемость менструальноподобного кровотечения, а также низкий уровень незапланированных кровотечений.

Одним из уникальных аспектов контрацептивного кольца является отличный контроль менструального цикла, несмотря на общий низкий уровень сывороточного эстрогена. «Прорывные» кровотечения наблюдались только в 2,6-6,4% циклов.

В исследовании, сравнивающем комбинацию ЭЭ и этоногестрела с различными КОК, содержащими 30 мкг ЭЭ, был отмечен более низкий уровень «прорывных» кровотечений уже в первом цикле использования вагинального кольца. Кроме того, наблюдалось увеличение количества запланированных кровотечений у женщин, страдавших нарушениями овариально-менструального цикла, а также уменьшилось число неплановых кровотечений после отмены препарата.

Раннее кровотечение отмены, имевшее место до удаления кольца, отмечалось в 5,4-7,7% циклов. Позднее кровотечение отмены, которое сохранялось после семидневного перерыва, наблюдалось в 20,4-27,3% циклов, но в основном проявлялось в виде скудных выделений.

Пролонгированное использование

Непрерывное или длительное применение комбинированных гормональных противозачаточных препаратов часто рекомендуется гинекологами для уменьшения проявлений меноррагии, дисменореи, мигрени и предменструальных симптомов.

Использование контрацептивного кольца в пролонгированном режиме 84/7 в течение года привело к увеличению частоты случаев нерегулярных кровотечений в первом 4-месячном интервале. Впоследствии отмечалось незначительное уменьшение количества дней запланированных кровотечений, происходящих на 15-й из 28 возможных дней кровотечений. Контрацептивный эффект при этом остается аналогичным, однако уменьшаются симптомы дисменореи, мигрени и предменструального синдрома.

Безопасность

Комбинация ЭЭ и этоногестрела не влияет на показатели систолического и диастолического артериального давления у здоровых женщин, а также у пациенток, получающих антигипертензивную терапию.

При длительном использовании вагинального кольца не отмечены существенные изменения в цервикальной цитологии. В одном из обсервационных исследований в общей сложности у 1,3% женщин с нормальной цитологией наблюдались незначительные изменения плоскоклеточного эпителия; у 0,4% пациенток цитологическая картина существенно улучшилась. Возможно, эти изменения в цитологии шейки матки были обнаружены из-за частого скрининга в ходе исследования.

Вызывает обеспокоенность развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) при использовании комбинированных гормональных контрацептивов, и хотя абсолютный риск ВТЭ при использовании влагалищного кольца не был установлен, случаи таких осложнений были зарегистрированы в ходе клинических испытаний.

Контрацептив с ЭЭ и этоногестрелом может быть подходящим выбором для женщин с повышенным риском развития сахарного диабета (СД) и метаболического синдрома, также он зарекомендовал себя как безопасный способ контрацепции у женщин позднего репродуктивного возраста с СД 1 типа.

Кроме того, в сравнительном исследовании, изучавшем чувствительность к инсулину, было отмечено увеличение этого параметра у женщин, использующих вагинальное кольцо, в то время как в группе пациенток, принимавших КОК, зарегистрированы противоположные результаты.

В обсервационных исследованиях было продемонстрировано, что вагинальное кольцо оказывает минимальное влияние на липидный профиль без изменения показателей общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности.

Заслуживает внимания заметное увеличение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, с незначительным повышением уровня кортикостероидсвязывающего глобулина у женщин, пользовавшихся вагинальным кольцом.

Сексуальная активность

Фактических данных, которые бы позволяли использовать КОК с целью влияния на либидо, недостаточно. Вагинальная гормональная контрацепция также требует дальнейшего изучения в отношении ее влияния на сексуальную активность. У женщин, рандомизированных на вагинальную гормональную контрацепцию и применение КОК, содержащих дезогестрел и 30 мкг ЭЭ, улучшение сексуальной функции было отмечено в обеих группах.

Заключение

Таким образом, вагинальное кольцо, в состав которого входят ЭЭ и этоногестрел, является эффективным и хорошо переносимым средством гормональной контрацепции. Данный метод контрацепции имеет свои преимущества и недостатки. Индивидуальная оценка состояния здоровья пациентки и высококвалифицированная консультация для обеспечения правильного применения препарата способствуют формированию реалистичных ожиданий и улучшают результаты использования этого нового метода контрацепции.

Эффективный способ доставки гормональных контрацептивов

Совершенствование технологий доставки лекарственных средств привело к появлению новых способов введения медикаментов, отличающихся от стандартного – перорального. Исторически сложилось так, что интравагинальный способ введения медикаментозных средств был относительно не изученным, однако проведенные исследования доказали, что он соответствует всем требованиям доставки гормональных противозачаточных средств [2].

Особенности строения влагалищного эпителия делают возможной абсорбцию гормональных контрацептивов. Влагалищные складки обеспечивают увеличение площади абсорбционной поверхности, а также поддержку и растяжение стенок влагалища [1].

Лекарственные средства, введенные интравагинально, абсорбируются эпителием влагалища посредством трех различных механизмов: диффузии препарата (зависящей от концентрации) сквозь клетки и запирающие зоны межклеточных перегородок, а также везикуло- или рецепторопосредованного транспорта [1].

Вагинальный путь введения обеспечивает как локальный, так и системный эффект гормональных контрацептивов [1]

После абсорбции эпителием влагалища по густой сети кровеносных сосудов гормональные контрацептивы поступают в системный кровоток. Собственная пластинка (тонкий слой рыхлой волокнистой соединительной ткани, расположенный непосредственно под эпителием), сформированная коллагеном и эластином, содержит большое количество кровеносных и лимфатических сосудов [2].

Кровоснабжение влагалища осуществляется посредством сложной сети артериальных и венозных кровеносных сосудов. Артерии, доставляющие кислород к тканям влагалища, включают влагалищные ветви маточной артерии, половой артерии, средней и нижней геморроидальных артерий. Отток крови от влагалища по направлению к нижней полой вене осуществляется по венозной сети, состоящей из вагинальных, маточных, мочепузырных, ректосигмоидных вен, отходящих от средней и верхней трети влагалища. Венозная система влагалища непосредственно сообщается с половыми венами [1, 2].

Преимущества интравагинального введения

Вагинальный путь введения лекарственных средств позволяет пролонгировать режим дозирования, уменьшить суточную дозировку, использовать формы выпуска с длительным высвобождением препарата [2]. Другим значимым преимуществом является отсутствие как абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте, так и пресистемного метаболизма [2]. После абсорбции во влагалище лекарственные средства избегают метаболизма в печени, так как кровь, оттекающая от влагалища, попадает в системный кровоток посредством сложной сети кровеносных сосудов, направленных непосредственно к внутренним подвздошным венам [1].

Таким образом, интравагинальное введение гормональных контрацептивов позволяет снизить дозировку, уменьшить системное воздействие противозачаточных средств, а также сократить частоту возникновения побочных эффектов [2]. Безопасность и эффективность вагинального пути введения лекарственных средств были убедительно доказаны в большом количестве клинических исследований [2].

! Интравагинальный путь введения лекарственных средств позволяет пролонгировать режим дозирования, уменьшить суточную дозировку, использовать формы выпуска с длительным высвобождением препарата [2].

Литература

1. Hussain A., Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. J Control Release. 2005; 103 (2): 301-313.
2. Alexander N.J., Baker E., Kaptein M., Karck U., Miller L., Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? Fertil Steril. 2004; 82 (1): 1-12.
3. Wider D., Pattimakiel L. International Journal of Women's Health. 2010; 2: 401-409

Подготовила ***Наталия Карпенко***