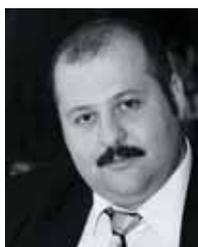




эволюция КОК: от дефицита к проблеме выбора

Развитие по пути снижения концентраций и сокращения
побочных эффектов



Авторы: Сергей Владиславович Апресян, доц. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии РУДН (Москва); Юрий Михайлович Дурандин, доц. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии РУДН (Москва); Сайд Дмитриевич Семятов, доц. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии РУДН (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Сергеевна Рябинкина (Москва), канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова (Москва)

Эра гормональной контрацепции триумфально стартовала в 60-е годы XX века. В нашей стране первые её продукты появились примерно в то же время. Для самой большой страны мира, СССР, проводником новаций стал завод Гедеона Рихтера, крупнейший фармпроизводитель «социалистического лагеря».

В Советском Союзе исследования в области гормональной контрацепции были свёрнуты в 1939 г. по той же причине, по которой были запрещены абортарии. Выбор у женщин был невелик — роддом или абортарий. Так и продолжалось до 1964 г., когда было зафиксировано максимальное число искусственных прерываний беременности за всю историю — 5,6 млн! По данным 1966 г., москвичкам не были известны «ни пероральные пилюли, ни внутриматочные механические

средства». Большинство супружеских пар знали только презерватив, которым пользовались 58% опрошенных.

Однако в высшие эшелоны власти и профессорские кулуары уже просочилась эксклюзивная информация о контрацептивной революции на «загнивающем» Западе: «противозачаточные пилюли» появились в Америке ещё в конце 1950-х гг. и наводнили европейские рынки уже в начале 1960-х. На территории Советского Союза в свежевыврашен-

ных кухнях недавно построенных «хрущовок» бурлили жаркие дискуссии о достоинствах и недостатках гормональных контрацептивных препаратов, однако общественное мнение скорее было нацелено на дискредитацию метода.

Первые ласточки контрацепции

Ещё в 1931 г. к г-ну Гедону Рихтеру, крупному венгерскому капиталисту, владельцу фармацевтического завода и известному учёному, обратился австрийский биолог Людвиг Хаберландт, обнаруживший любопытное свойство экстракта яичников вызывать обратимую стерильность у крыс. На основе этого открытия было решено создать лекарственный контрацептив. Однако клиническим испытаниям первого КОК, разработанного совместными усилиями всего за год, помешали неожиданная смерть Хаберландта, Вторая мировая война, гибель Гедона Рихтера и послевоенная разруха.

В 1948 г. предприятие перешло в собственность государства, и лишь спустя 6 лет работы по созданию первого социалистического контрацептива были возобновлены. Примерно в то же время для укрепления экономических связей между СССР и европейскими странами соцлагеря была организована первая поездка специалистов завода «Гедон Рихтер» в Советский Союз. Венгров интересовали возможности экспорта фармацевтической продукции, и им удалось получить полноценный доступ к рынку СССР, благодаря чему в 1967 г. избранные советские женщины получили доступ к первому в Союзе контрацептиву — «Инфекундину».

Первая противозачаточная таблетка (2500 мкг норэтинодрела и 100 мкг местранола) — гордость венгерской компании — в СССР была принята не вполне благосклонно. Несмотря на колоссальную потребность населения в контрацептивных препаратах, к ним сохранялось более чем настороженное отношение. Да и далеко не все женщины могли воспользоваться этим достижением науки — в стране царил «дефицит».

К тому же ещё в 1961 г. появились первые публикации о том, что гормональные контрацептивы опасны: были отмечены случаи развития тромбозов и тромбоэмболий на фоне его приёма. С 1963 г. количество подобных сообщений стало умножаться в геометрической прогрессии.

И действительно, с точки зрения современной медицины, чрезвычайно высокое содержание в первых КОК эстрогенов не могло не вызывать множества побочных эффектов. Увеличивая концентрацию и активность I, II, VII, X и XII факторов свёртывания крови, эстрогены серьёзно повышают риск тромбозов и эмболий. Эти гормоны (особенно синтетические), стимулируя ренин-ангиотензиновую систему, способствуют задержке натрия и воды. В результате возрастает объём внеклеточной жидкости со всеми последствиями — отёки, повышение АД. Этот побочный эффект также дозозависим и на 100 мкг местранола был очень ощутим.

То же можно сказать о тошноте, ощущении напряжения молочных желёз и хлоазмах. В свою очередь, гестагены, напрямую происходя от андрогенов, в концентрациях прошлых лет провоцировали гирсутизм, акне, снижение либидо, увеличение массы тела, депрессию и отёки.

Вектор дальнейшего развития КОК был очевиден: следовало снизить вероятность осложнений. Для этого существовало два пути: уменьшить дозу эстрогенов и разрабатывать новые прогестины, менее вредные.

Высокодозированный «Бисекурин» (1000 мкг этинодиола диацетата и 50 мкг этинилэстрадиола) появился позже «Инфекундина» на 3 года, однако также оказался не вполне удобным. У него, несмотря на значительное снижение дозы эстрогенов, среди побочных эффектов сохранялись тошнота, головная боль, увеличение массы тела.

Научные изыскания не прекращались и оказались более чем плодотвор-



ными — одна за другой в советские аптеки поступали новые венгерские разработки. Однако их шествие по стране отнюдь не было триумфальным. Ведь налаженная абортная служба была так удобна! Например, в 1974 г. Минздрав СССР опубликовал инструкцию о противозачаточных препаратах, где говорилось о канцерогенном эффекте при длительном использовании гормональной контрацепции. А в 1981 г. Минздравом было выпущено «Информационное письмо о побочных реакциях и осложнениях, вызываемых оральными контрацептивами». Этот документ приводил длиннейший список абсолютных противопоказаний к назначению КОК и красочный перечень побочных реакций, убеждая в безопасности гормональной контрацепции почти любого врача.

Запрягает медленно

В Советском Союзе росту спроса на гормональные контрацептивы противостояли их хронический дефицит и по-прежнему неприязненное отношение врачей. Имеющие доступ к переводной литературе специалисты недоумевали: почему изнывающей от абортов советской женщине не расскажут о таблетках как о способе контрацепции?

Только в 1987 г. дело сдвинулось с мёртвой точки. В десятилетнем плане развития советского здравоохранения поя-

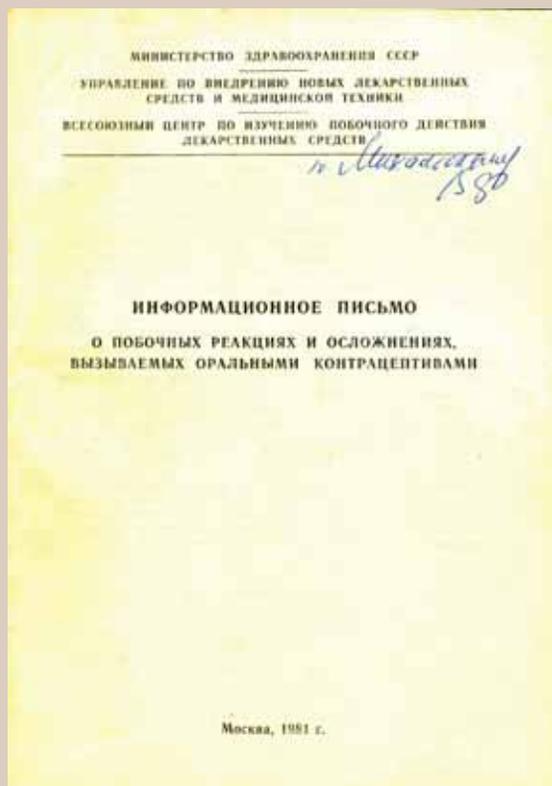
вился параграф о борьбе с абортами и развитии контрацепции, информация стала поступать в СМИ. Однако отечественное здравоохранение тяжело на подъём, и женщинам обрести свободу репродуктивного выбора было нелегко.

Перемены принесли «лихие» 1990-е: с информационной изоляцией было покончено. В 1994 г. в России возникла государственная программа «Планирование семьи», которая предусматривала более внимательную заботу о правах каждой женщины. Теперь гормональные препараты стали продвигаться так же, как и на международных рынках. Воплотилась в жизнь идея г-на Рихтера: врачи стали тесно контактировать с представителями фирм, посещать тренинги, конференции, семинары. Необоснованная «гормонофобия» стала таять, как прошлогодний снег.

Экономический кризис после распада СССР привёл к снижению рождаемости, и СМИ предпочли связать это с распространением гормональных контрацептивов. Начались массированные информационные атаки на программы планирования семьи, были свёрнуты программы продвижения контрацепции среди подростков.

Однако рост потребления контрацептивных таблеток уже было не остановить. По статистике Минздравсоцразвития, число пользовательниц контрацептивов в России за последнее десятилетие увеличилось почти втрое — сегодня каждая десятая женщина фертильного возраста принимает КОК,

«(страшилка)» всесоюзного масштаба



Мы приводим цитаты из этого любопытного исторического документа 1981-го года, некоторые из которых с позиции сегодняшнего дня кажутся просто нелепыми.

«...перечень абсолютных противопоказаний к назначению ОК может быть представлен следующим образом:

1) наличие новообразований и резидуальный период после удаления доброкачественных и злокачественных опухолей; ... б) эссенциальная и симптоматическая артериальная гипертония; ... 10) сахарный диабет... 12) заболевания щитовидной железы... 14) заболевания почек; 15) заболевания печени и жёлчного пузыря; ... 20) девушки до 16-летнего возраста и женщины старше 40 лет...»

«...Следует сказать, что трудно согласиться с мнением M. Vessey и R. Doll (1976), полагающих, что положительные медицинские и социальные последствия применения ОК превышают их риск. С нашей точки зрения, наиболее реально оценивают практику применения ОК Sh. Ryan и B. Clayton (1980), которые пишут в «Руководстве по практической фармакологии» (США): «Двадцатилетний опыт контроля за деторождением с помощью ОК опровергает ранние утверждения о безопасности этого метода... Почти у 40% женщин ОК вызывают побочные реакции. Это связано с тем, что эстрогены и прогестины оказывают прямое и побочное действие почти на каждый орган и систему женщин».

[Для развития КОК существовало два пути: уменьшить дозу эстрогенов и разрабатывать новые прогестины]

чего, конечно, явно недостаточно — мы всё равно значительно отстаём от прогрессивного человечества. Тем не менее, согласно общеевропейской тенденции, таблетки постепенно вытесняют с рынка внутриматочные средства.

Путём проб и ошибок

В гормональных контрацептивах прошлых лет содержалось гораздо больше синтетических аналогов гормонов. От эстрогенов женщины полнели, а гестагены запускали развитие вторичных мужских половых признаков (гирсутизм, огрубение голоса, отложение жировой клетчатки по мужскому типу). К тому же с 1963 г. начался вал публикаций, посвящённых тромбозам и тромбоэмболиям на фоне приёма КОК^{1,2}. И хотя некоторые защитники метода утверждали, что частота этих опасных осложнений крайне мала, медицинская общественность насторожилась. Всё это привело к тому, что в 1982 г. по инициативе самого завода были изъяты из

оборота «первенцы» — «Инфекундин» и «Бисекурин». Они стали историей.

Далее пришла эра второго поколения контрацептивных препаратов. Общество по-прежнему опасалось их канцерогенности, а разработчики тем временем двигались в верном направлении: побочные явления становились всё более редкими, менее выраженными и обратимыми.

В 1980-х гг. в Венгрии контрацепцию практиковали уже 1,75 млн женщин репродуктивного возраста, половина из них принимали оральные контрацептивы — теперь уже третьего поколения. На этот раз новинкой стал гормон **левоноргестрел**^{*}. Более физиологично подобранная доза левоноргестрела в новых препаратах помогла им долгие годы держать пальму первенства среди подобных медикаментов. Это был первый гестаген, созданный полностью синтетическим путём. Безусловно, андрогенное происхождение давало себя знать, однако андрогенная активность левоноргестрела проявляется в дозе 10 мг, тогда как для подавления овуляции у женщин требуется лишь 75 мкг. Использование низких доз сводило побочные эффекты к минимуму.

Амбиции исследователей вели их дальше: была поставлена смелая цель разработать контрацептивный препарат,

^{*} Левоноргестрел входит в состав препаратов «Янтеовин», «Овидон», «Ригевидон», «Три-Регол».



который будет не только безвреден, но даже полезен. И в 1990-х гг. настала эра нового синтетического прогестина — **гезогестрела**. Так ряды третьего поколения оральных контрацептивов пополнили микродозированные и низкодозированные препараты, содержащие также этинилэстрадиол (20 или 30 мкг)*. Новые таблетки не только продемонстрировали высокую контрацептивную активность, но вдруг обнаружили другие полезные свойства. Например, оказалось, что они помогают вылечить акне и себорею (эффект эстрогенного компонента), оказывают выраженное антипролиферативное и антигипертрофическое действие (свойства прогестина), не влияют на массу тела и подходят для гормональной реабилитации после аборта.

Следующей вехой на пути снижения побочных реакций стал ещё более эффективный **гестоген**** . Этот высоко-селективный прогестин в дозе 75 мкг вошёл в состав многофазных контрацептивов.

Вершиной научных поисков безопасных гестагенов стал **дроспиренон**. Он не только надёжно предотвращает беременность — у него также зарегистрированы антиандрогенный эффект и лечебные свойства при акне, себорее и гирсутизме. Свойства гестагена и анти-

минералокортикоидная активность эстрогенного компонента защищают пациентку также от предменструального синдрома.

Впервые в истории гормональной контрацепции в инструкциях к КОК с дроспиреноном, помимо собственно контрацепции, официально значатся **лечебные показания**: акне, гирсутизм и лечение предменструального синдрома. Как, например, в препарате «Мидиана» (30 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона), который, отражая триумфальное развитие фармацевтической науки, выходит на рынок в 2011 г.



Сегодня в России зарегистрировано больше 30 гормональных контрацептивов, и с каждым годом их становится всё больше. Вынырнув из дефицита советского времени, мы столкнулись с диаметрально противоположной проблемой — проблемой выбора. Что назначить конкретной женщине? Что для неё оптимально?

Принимая решение, врач должен принять во внимание две группы факторов. В первую очередь, это, конечно, медицинская ситуация. Учесть все показания и противопоказания, разъяснить женщине пользу и вред — необсуждаемая профессиональная обязанность. Но есть и вторая сторона вопроса, обычно лежащая в тени и за-

частую замалчиваемая. Это фармакоэкономика. Иными словами — стоимость контрацептива.

Эталонное качество оригинальных препаратов и годы, потраченные на их разработку, обычно соответствующим образом отражаются на цене. В случае, если для женщины как потребителя вопрос стоимости препарата не имеет значения (а задавать этот вопрос в наши дни приходится часто), то врач должен назначить ей эталонный контрацептив. Однако возможность принимать контрацептивы и не интересоваться их ценой есть далеко не у всех. Для большинства жительниц нашей страны (слишком часто посещающих малую операционную!), вопросы фармакоэкономики в контрацепции оказываются решающими.

Выходом из положения становятся альтернативные гормональные контрацептивы, поскольку одной из главных черт КОК должна быть доступность — ведь лекарство, которое не принимают, совершенно бесполезно. Например, в 2008 г. самым популярным в России оказался «Ригевидон», поскольку стоил всего 130 руб.

Вот и получается, что если в обязанности медпредставителя входит сообщать врачу о свойствах препарата, то быть в курсе цен в аптеке — это часть работы самого врача. 

Библиографию см. на стр. 86–87.

Гениальность венгерского капиталиста

Поистине удивительна дальновидность г-на Гедеона Рихтера, основателя и владельца знаменитой в наши дни фармацевтической компании. Уже в 1923 г. он занялся решением проблемы, актуальной и в XXI веке, — это недостаточная информированность врачей.

Г-на Гедеона можно назвать революционером фармацевтического маркетинга: он первым в мире придумал проводить разъяснительные беседы на рабочем месте врача. Ещё в довоенное время консультанты завода обеспечивали врачей новой информацией на пяти континентах.

Правда, в последние годы мнения на этот счёт разделились: одни утверждают, что визиты медицинских представителей только мешают врачам на рабочем месте, другие говорят совсем наоборот. Как бы то ни было, по последним данным Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ), сами врачи общение с представителями фармкомпаний считают действительно полезным.

В ноябре 2010 г. было проведено изучение мнения 1,5 тыс. врачей в 71 населённом пункте, в 50 областях, краях и республиках России. Опрос

показал, что для врачей основной источник информации о новых препаратах — медицинские конгрессы и симпозиумы (72%), но также и визиты медпредставителей (71%). Справочники лекарственных средств как источник информации рассматривают 44%. При этом 93% опрошенных врачей доверяют информации, полученной из справочников, 92% — тому, что озвучено на международных конгрессах, а 80% — информации от коллег. Полученную от медицинских представителей информацию считают ценной около 65% респондентов.

Midiana®

3 mg drospirenone + 30 mcg ethinylestradiol

- оказывает косметический эффект
- контролирует массу тела
- лечит предменструальный синдром

*Планируй
незапланированное*



Низкодозированный
комбинированный оральный
контрацептив с дроспиреноном



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru