

**Г.Б. Бойко**

*Бойко Ганна Борисівна — кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ*

## Екстрена контрацепція: історія, розвиток та інновації

### Можливості екстреної контрацепції

Вперше екстрену контрацепцію як засіб уникнення небажаної вагітності стали застосовувати в середині 1960-х років.

Незважаючи на великий вибір існуючих методів контрацепції, завжди є ризик виникнення небажаної вагітності. Переважна більшість жінок, у яких виникає небажана вагітність, постійно використовують певний метод контрацепції, але при порушенні його застосування необхідні додаткові методи для запобігання небажаній вагітності. Саме для таких випадків існують методи екстреної (невідкладної) контрацепції. В сучасному суспільстві їх широко застосовують: близько 1 млн небажаним вагітностям щорічно запобігають завдяки цим препаратам (Gemzell-Danielsson K., Meng C., 2010).

На сьогодні існує декілька підходів до екстреної контрацепції. Застосування мідьвмісних спіралей, яке широко пропонувалося 20–30 років тому, зараз лімітоване за рахунок великої кількості небажаних наслідків, пов'язаних із використанням цього методу, та виникнення більш сучасних і легких в суб'єктивному використанні методів. Наприкінці 1970-х років успішно застосовували метод Юзпе, який полягав у прийомі таблеток, що містять 0,1 мг етинілестрадіолу та 0,5 мг левоноргестрелу (ЛНГ) протягом перших 72 год після незахищеного статевого акту, та повторному прийомі аналогічної дози гормонального контрацептиву через 12 год. Золотим стандартом сучасності для екстреної контрацепції визнано ЛНГ (Всемирная организация здравоохранения, 2012). Застосування препаратів, що містять ЛНГ, в дозі 0,75 мг, із повторним прийомом аналогічної дози через 12 год або одноразовий прийом ЛНГ в дозі 1,5 мг свідчить про вищу ефективність та значно меншу кількість небажаних побічних ефектів порівняно з методом Юзпе (Gemzell-Danielsson K., Meng C., 2010).

В останні роки проведені дослідження, в яких порівнювали ефекти ЛНГ та міфепристону. При застосуванні міфепристону в разовій дозі 10 мг або ЛНГ 1,5 мг (в один або у два прийоми) частота настання вагітності не відрізнялась. Але при застосуванні міфепристону необхідно враховувати велику кількість протипоказань. Такими протипоказаннями є: порушення гемостазу (варикозне розширення вен), запальні захворювання органів малого таза, анемія,

міома матки, наявність рубця на матці, тривала терапія глюкокортикоїдами, потюнопаління у жінок віком >35 років тощо. Застосування міфепристону як засобу екстреної контрацепції у країнах Європи обмежено з етичних міркувань, за рахунок включення його разом з аналогами простагландинів до схеми медикаментозного переривання вагітності.

Зважаючи на вищенаведене, ЛНГ в дозі 1,5 мг — єдиний ефективний засіб невідкладної контрацепції, але має обмеження в часі застосування. Так, частота настання вагітності в перші 24 год посткоїтального періоду становить 1,5%, але зростає до 2,6% у проміжку 48–72 год після незахищеного статевого акту (von Hertzen H. et al., 2002; Gemzell-Danielsson K., Meng C., 2010).

В Україні засоби для невідкладної контрацепції ЛНГ-ряду представлені препаратами компанії «Richter Gedeon» (Угорщина) Постинор (2 таблетки по 0,75 мг ЛНГ) та Ескапел (1 таблетка 1,5 мг ЛНГ).

### Новітній підхід до екстреної контрацепції — уліпристал

Враховуючи потреби сучасного суспільства, продовжується постійний пошук більш ефективних, безпечних та простих у застосуванні засобів для невідкладної контрацепції. Останні роки підвищеної уваги заслуговує застосування для екстреної контрацепції уліпристалу, що є новітнім засобом для застосування з метою невідкладної контрацепції протягом 120 год після незахищеного статевого акту (Moreau S., Trussell J., 2012). Термін застосування в 120 год зумовлений аналогічним періодом життєздатності сперматозоїдів у статевих шляхах жінки і як наслідок — високим ризиком настання небажаної вагітності.

За даними Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA), з серпня 2010 р. уліпристал затверджено як препарат екстреної контрацепції. У США він має торговельну назву Ella. З травня 2009 р. препарат застосовують у країнах Європи під назвою Ella One.

За даними FDA, ефективність та безпека уліпристалу доведені результатами проспективного мультицентрового клінічного дослідження, виконаного у США, та рандомізованого мультицентрового сліпого плацебо-контрольованого дослідження,

що проводилось одночасно у США, Великобританії та Ірландії. Побічні ефекти, які мали місце у вищезазначених клінічних дослідженнях, включали: головний біль, нудоту, біль у животі, дисменорею, підвищену втомлювальність та запаморочення. Профіль і частота небажаних ефектів були аналогічними із зареєстрованими в FDA побічними діями препаратів на основі ЛНГ.

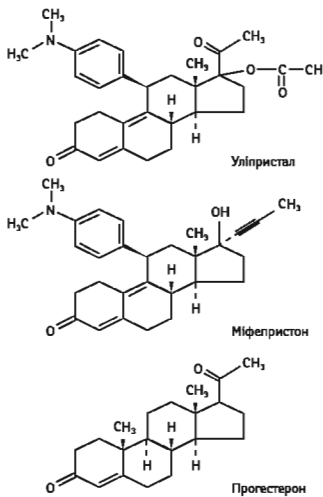
В Україні уліпристал, зареєстрований під назвою Двелла («Richter Gedeon»), вже запропонований до широкого застосування як ефективний засіб невідкладної контрацепції протягом 120 год.

За хімічною структурою уліпристал становить собою  $C_{30}H_{37}NO_4$  (рисунок) — дериват 19-норпрогестерону, що має високу селективну специфічність до прогестеронових рецепторів. Результати пре-клінічних досліджень свідчать, що уліпристал має специфічну чутливість до прогестеронових, глюкокортикоїдних та андрогенових рецепторів близько до 6; 1,5 та 0,2 раза відповідно та *in vivo* виявляє антипрогестеронову дію у концентрації в 50 разів нижчій, що є необхідною для прояву антиандрогенної активності. Його специфічність і антагоністичний потенціал щодо глюкокортикоїдних рецепторів значно знижені порівняно з міфепристомом, що означає належність уліпристалу до нового типу дисоційованих селективних модуляторів прогестеронових рецепторів зі зниженою антиглюкокортикоїдною активністю. Антагонізм щодо прогестеронових рецепторів проявляється в органах-мішенях: матці, шийці матки, яєчниках та гіпоталамусі (Attardi B.J. et al., 2004).

Як показано (див. рисунок), структура молекул прогестерону, уліпристалу та міфепристону має багато спільного, чим і пояснюється висока специфічність дій цих хімічних сполук. При цьому уліпристал не має специфічної чутливості до естрогенових рецепторів.

При пероральному застосуванні в однократній дозі 30 мг він швидко всмоктується; максимальна концентрація в плазмі крові в діапазоні 176±89 нг/мл досягається через ≈1 год (0,5–3 год). Застосування препарату разом із їжею, багатого жирами, призводить до пролонгації часу досягнення максимальної концентрації з середнього значення 0,75 год до 3 год порівняно із прийомом натще. Всмоктування уліпристалу рН-залежне і може знизуватися при підвищенні рН шлункового соку. Кінцевий період напіввиведення уліпристалу з плазми крові після прийому одноразової дози

Рисунок



Порівняння хімічної структури прогестерону, міфепристону та уліпристалу

30 мг становить  $32,4 \pm 6,3$  год. Препарат має високий показник зв'язування (>98%) з білками плазми крові. Метаболізм уліпристалу здійснюється в печінці за допомогою цитохрому P450 3A4, основні метаболіти — моно- та дидеметильовані деривати, останній з яких, 3877A, є фармакологічно активним (Attardi B.J. et al. 2004; Cheng L. et al., 2008).

У дослідженнях *in vitro* виявлено, що CYP 3A4 первинно відповідає за метаболізм уліпристалу. При цьому лікарська взаємодія з такими препаратами, як рифампіцин, дексаметазон, фенобарбітал, карбамазепін, може прискорювати метаболізм уліпристалу та призводити до зниження його концентрації в плазмі крові. Навпаки, такі препарати, як ітраконазол, еритроміцин, а також грейпфрутовий сік, можуть знижувати метаболізм уліпристалу (за рахунок пригнічення дії CYP 3A4), що підвищує його концентрацію в плазмі крові (Gemzell-Danielsson K., Meng C.X., 2010).

### Фертильне вікно

Протягом менструального циклу існує лише певний період, який охоплює 5 днів до та 1 день після овуляції, в який при незахищеному статевому акті можливе настання вагітності. При оцінці ефективності препарату для екстреної контрацепції врахована сильна варіабельність періоду овуляції: можливість пізньої овуляції, особливо у пацієнок із подовженим (>35–40 днів) менструальним циклом, а також інколи відсутність чіткої інформації з боку пацієнтки про фазу менструального циклу. Відзначено, що кількість статевих актів збільшувалась у фолікулінову фазу з піком на період овуляції та зменшенням у лютеїнову фазу. Тобто зазвичай 6 максимально фертильних днів співпадали з найвищою сексуальною активністю жінки. Простежено також ризик настання вагітності за наявності регулярного статевого життя протягом усього менструального циклу — він був ідентичний для обох фаз циклу. Саме тому екстрена контрацепція може і повинна бути запропо-

нована пацієнткам у будь-яку фазу менструального циклу для запобігання небажаній вагітності (Wilcox A.J. et al., 2004; Novikova N. et al., 2007).

### Механізм дії засобів для екстреної контрацепції

Впровадження препаратів для екстреної контрацепції в багатьох країнах світу привело до великої кількості дискусій. Одна з великих перепон, яка заважає їх широкому впровадженню — це сумніви щодо потенціальних механізмів дії препаратів, зокрема блокування імплантації ембріона чи припинення розвитку вже імплантованого ембріона. Недостатність знань стосовно цього призводить до незначної кількості призначень засобів невідкладної контрацепції і як наслідок — до збільшення кількості абортів, які самі по собі мають багато ускладнень.

На сьогодні золотим стандартом екстреної контрацепції є застосування ЛНГ одноразово в дозі 1,5 мг, або двічі по 0,75 мг з інтервалом в 12 год (Richardson A.R., Maltz F.N., 2012). При застосуванні ЛНГ як мінімум за 2 дні до хвилі наростання рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ), він викликає зменшення темпу наростання або зниження концентрації останнього, що, у свою чергу, відкладає чи блокує овуляцію. Але, якщо ЛНГ застосовують у момент наростання рівня ЛГ, він не перешкоджає овуляції. ЛНГ в дозах, які застосовують для екстреної контрацепції, не змінює рівня прогестерону в крові.

Прогестерон відіграє ключову роль у процесі овуляції. В експериментальній моделі при блокуванні гена прогестеронових рецепторів у мишей овуляція припиняється за рахунок дефектів розриву фолікула (Palanisamy G.S. et al., 2006).

Біологічні ефекти уліпристалу як модулятора прогестеронових рецепторів різняться за фазами циклу та залежать від дози застосування препарату. Однократний його прийом у фолікулярну фазу гальмує розвиток домінантного фолікула, спричинює дозозалежне пригнічення фолікулогенезу, знижує рівень естрадіолу у крові. Якщо уліпристал застосовували до початку наростання ЛГ, він у 100% випадків блокує розрив фолікула (McKeage K., Croxtall J.D., 2011). За наявності домінантного фолікула діаметром як мінімум 18 мм розрив фолікула після застосування уліпристалу відкладається на 5 або 6 днів (56 та 44% випадків відповідно). Навіть у день пікового підвищення рівня ЛГ застосування уліпристалу може блокувати овуляцію на 24–48 год. Тобто уліпристал здійснює безпосередній вплив на процеси розвитку фолікула. Можливий також прямий вплив на яйцеклітину, який перешкоджає заплідненню. Все це свідчить про ефективність уліпристалу, навіть при його застосуванні перед овуляцією, після підвищення рівня ЛГ (Gemzell-Danielsson K., Meng C.X., 2010).

У дослідженнях, присвячених застосуванню уліпристалу в лютеїновій фазі менструального циклу, відзначено стійкий дозозалежний ефект щодо змін ендомет-

трія, а саме достовірне витончення ендометрія. Загалом при застосуванні уліпристалу має місце тенденція до подовження менструального циклу; наступна менструація зазвичай затримується на 2–3 дні (Stratton P. et al., 2010). Тривалість затримки менструації залежить від фази циклу, в якій застосовано уліпристал; вона мінімальна при застосуванні препарату в періовуляторний період та в ранню лютеїнову фазу.

На відміну від уліпристалу та ЛНГ, які мають незначний вплив на ендометрій, міфепристон змінює морфологію останнього. Однак цей ефект міфепристону є дозозалежним та незначним при одноразовому прийомі в дозі 10 мг (Marions L. et al., 2002).

### Методи оцінки ефективності засобів екстреної контрацепції

Індекс Перла не може бути застосований для оцінки ефективності препаратів екстреної контрацепції. У клінічних дослідженнях пацієнтки, які застосовували засоби екстреної контрацепції після незахищеного статевого акту, залишалися надалі під наглядом для визначення вагітності. Враховуючи те що пацієнтки дуже різняться за віком, фертильністю (та фертильністю їх партнерів), сексуальною активністю, особливостями і тривалістю менструального циклу, наявністю супутньої екстрагенітальної патології, для оцінки ефективності препаратів для екстреної контрацепції застосовують такі параметри:

1. Частота настання вагітності (pregnancy rate). Визначається як кількість вагітностей, виявлених під час нагляду пацієнок при застосуванні певних засобів екстреної контрацепції, поділена на загальну кількість пацієнок у дослідженні. Цей показник об'єктивно оцінює кількість осіб, у яких настала вагітність, але не враховує ступінь ризику її настання і тому часто перевищує ефективність контрацептивного засобу. Але, якщо враховувати те, що максимальний ризик настання вагітності та сексуальна активність майже співпадають, все ж таки ризик оцінюється певною мірою (Wilcox A.J. et al., 2004).

2. Контрацептивна ефективність (prevented fraction, contraceptive effectiveness). Визначається як одиниця мінус кількість виявлених вагітностей, розділено на кількість вагітностей, які настали без застосування засобів екстреної контрацепції:

$$\frac{1 - P_1}{P_2}$$

де:  $P_1$  — кількість вагітностей при застосуванні,  $P_2$  — без застосування засобів екстреної контрацепції.

Цей показник визначає пропорцію вагітностей без застосування екстреної контрацепції. Кількість очікуваних вагітностей визначається відомою імовірністю завагітніти для кожної пацієнтки при незахищених статевих стосунках у періовуляторний період (Wilcox A.J. et al., 1995).



### Ефективність уліпристалу

У рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні M.D. Creinin та співавторів (2006), що включало 1549 пацієнок, порівнювали ефективність немікронізованого уліпристалу в дозі 50 мг та ЛНГ в дозі по 0,75 мг двічі, які застосовували протягом 72 год посткоїтального періоду. 50 мг немікронізованого уліпристалу фармакокінетично еквівалентні 30 мг мікронізованого препарату в таблетках. Ці дослідження свідчать про вищу ефективність уліпристалу порівняно з ЛНГ. Так, ефективність ЛНГ через 48–72 год після незахищеного статевого акту значно знижувалася. Частота вагітності (pregnancy rate) становила 0,9% для уліпристалу та 1,7% — для ЛНГ, контрацептивна ефективність (contraceptive effectiveness) — 85 та 69% відповідно.

В одному з останніх досліджень A.F. Glasier та співавтори (2010) оцінювали ефективність уліпристалу порівняно з ЛНГ при застосуванні протягом 120 год посткоїтального періоду. У підгрупі пацієнок, що застосовували засіб екстреної контрацепції в перші 72 год після незахищеного статевого акту, частота настання вагітності для уліпристалу становила 1,8%, для ЛНГ — 2,6%. У підгрупі пацієнок, які застосовували засіб невідкладної контрацепції протягом 72–120 год посткоїтального періоду, настали 3 вагітності, всі на фоні застосування ЛНГ. Ще в одному дослідженні (Gaspard U., Kridelka F., 2010) акцентується увага на тому, що препарати ЛНГ в дозі 1,5 мг є ефективними лише в перші 72 год посткоїтального періоду, тоді як препарати уліпристалу мають аналогічну ефективність, але в більш тривалій проміжок часу — до 120 год. Тобто в перші 72 год посткоїтального періоду ефективність уліпристалу та ЛНГ приблизно однакова.

Ефективності уліпристалу при застосуванні протягом 5 днів (до 120 год) посткоїтального періоду присвячено в останні роки багато досліджень. Так, K. McKeage, J.D. Croxtall (2011), а також A.R. Richardson, F.N. Maltz (2012) виявили достовірно вищу ефективність уліпристалу протягом 5 днів після незахищеного статевого акту. В останньому із наведених досліджень частота вагітності у групі уліпристалу становила 2,1%. Зі збільшенням часу прийому уліпристалу його ефективність достовірно не знизилася ( $p=0,44$ ): через 48–72 год частота вагітності становила 2,3%; 72–96 год — 2,1%; 96–120 год — 1,3%. Окрім того, уліпристал достовірно ( $p=0,037$ ) запобігав набагато більшій кількості випадків вагітності порівняно з ЛНГ при застосуванні в період 72–120 год (1,3 та 2,2% відповідно). Вартий уваги той факт, що навіть серед пацієнок, які приймали уліпристал, були відмінності щодо частоти настання вагітності: вищою вона була у тих, які мали повторні незахищені статеві акти протягом 1 міс спостереження (2%) та серед жінок з надмірною масою тіла (8,3%) (Moreau S., Trussell J., 2012).

### Особливості клінічного застосування уліпристалу

Екстрена контрацепція має особливості застосування у пацієнок певних категорій. Так, стандартними препаратами для екстреної контрацепції в жінок у період годування грудьми, молодих пацієнок (віком >16 років, згідно з відчизняними рекомендаціями, >17 років — рекомендаціям США), безумовно, є препарати ЛНГ в одноразовій дозі 1,5 мг. За результатами останніх досліджень, при застосуванні уліпристалу в період годування грудьми необхідна 36-годинна перерва в грудному годуванні (Richardson A.R., Maltz F.N., 2012). Уліпристал слід рекомендувати для екстреної контрацепції пацієнткам, які мали негативні наслідки при застосуванні препаратів ЛНГ, у зв'язку з чим вони не можуть бути застосовані в них повторно. Також уліпристал є єдиним препаратом екстреної контрацепції при застосуванні у період, коли після незахищеного статевого акту пройшло більше 72 год.

### Побічні дії (небажані ефекти) препаратів для екстреної контрацепції

Побічні ефекти при застосуванні препаратів для екстреної контрацепції є легко чи середнього ступеня вираженості, короткотривалі, однакові для обох груп препаратів та становлять за результатами досліджень не більше 2–3% загальної кількості пацієнок, які застосовували засоби екстреної контрацепції. Найчастішим небажаним ефектом є головний біль, який спостерігають у 19,3% випадків при застосуванні уліпристалу та у 18,9% — при застосуванні ЛНГ (Glasier A.F. et al., 2010). Також побічними діями обох препаратів можуть бути біль внизу живота, нудота. Препарати для невідкладної контрацепції не рекомендовані в період годування грудьми. На сьогодні ще немає повної інформації щодо можливості проникнення уліпристалу в грудне молоко. Тому до появи нових даних, якщо препарат все ж таки був застосований, рекомендується тимчасове припинення годування грудьми терміном до 36 год. Після застосування ЛНГ також рекомендується припинити грудне годування до 24 год з моменту прийому препарату (Gainer E. et al., 2007).

M.D. Creinin та співавторами (2006) проведено рандомізоване контрольоване дослідження, в якому акцентовано увагу на небажаних ефектах застосування препаратів для невідкладної контрацепції. У переважній більшості випадків при застосуванні як уліпристалу, так і ЛНГ менструальний цикл зберігався і був ідентичним за тривалістю та інтенсивністю кров'яних виділень. Але відбувалася затримка початку наступної менструації терміном на 4–19 днів у 17% випадків для уліпристалу ( $p<0,001$ ). Загалом менструальний цикл після застосування препаратів в середньому був на 2,6 дня довшим для уліпристалу та на 2,1 дня коротшим для ЛНГ. Затримка в термінах початку наступ-

ної менструації пояснюється відстрочкою овуляції, яка є одним із важливих механізмів дії уліпристалу. Також у пацієнок, які застосовували ЛНГ, спостерігали значне скорочення менструального циклу при прийомі препарату в проліферативну (фолікулярну) фазу, менш виражене скорочення циклу — якщо ЛНГ застосовували під час овуляції та в ранню секреторну фазу, і подовження циклу, якщо прийом препарату приходився на середину чи закінчення секреторної (лютеїнової) фази. На противагу цьому, таких змін залежно від фази циклу, в якій застосовано препарат, у пацієнок групи уліпристалу не було. Уліпристал не подовжує лютеїнової фази менструального циклу при застосуванні в дозах 1; 10; 50 та 100 мг та не змінює концентрації гормонів крові в лютеїнову фазу.

### Висновки

1. Узагальнюючи вищенаведене, можна підтвердити той факт, що екстрена контрацепція є останнім шансом жінки запобігти небажаній вагітності, рекомендована до застосування лише періодично, виходячи з потреб пацієнтки, і не може бути запропонована як засіб постійної тривалої контрацепції.

2. При незахищеному статевому акті ефективні як препарати ЛНГ (Постинор, Ескапел), так і новітній для України препарат уліпристалу Двелла. Останній може бути рекомендований з метою невідкладної контрацепції в дозі 30 мг протягом 5 днів (120 год) після незахищеного статевого акту.

3. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує застосування ЛНГ у дозі 1,5 мг як екстрену контрацепцію, акцентуючи увагу на його доведеній безпеці, можливості використання у пацієнок молодого віку (>16 років) та відсутності негативного впливу на наявну вагітність.

4. У результаті багатьох досліджень доведено, що препарати ЛНГ максимально ефективні в перші 72 год, тоді як період застосування уліпристалу, завдяки особливостям його механізму дії на процес овуляції, розширюється до 5 днів (120 год).

5. Побічні ефекти препаратів для екстреної контрацепції незначні та скороминущі. Доведена також відсутність негативного впливу на імплантацію та розвиток ембріона. Тому препарати цієї групи можуть бути рекомендовані для запобігання небажаній вагітності.

### Список використаної літератури

**Всемирная организация здравоохранения** (1012) Экстренная контрацепция. Информационный бюллетень № 244 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/ru/>).

**Attardi B.J., Burgenson J., Hild S.A., Reel J.R.** (2004) In vitro antiprogesterone/antiglucocorticoid activity and progesterin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 88(3): 277–288.

**Cheng L., Gülmözoglu A.M., Piaggio G. et al.** (2008) Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD001324.

**Creinin M.D., Schlaff W., Archer D.F. et al.** (2006) Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 108(5): 1089–1097.

**Gainer E., Massai R., Lillo S. et al.** (2007) Levonorgestrel pharmacokinetics in plasma and milk of lactating women who take 1.5 mg for emergency contraception. *Hum. Reprod.*, 22(6): 1578–1584.

**Gaspard U., Kridelka F.** (2010) Ulipristal acetate: an emergency contraception extended to 5 days using a progesterone receptor modulator (Ellaone). *Rev. Med. Liege.*, 65(12): 700–705.

**Gemzell-Danielsson K., Meng C.X.** (2010) Emergency contraception: potential role of ulipristal acetate. *Int. J. Womens Health*, 2: 53–61.

**Glazier A.F., Cameron S.T., Fine P.M. et al.** (2010) Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*, 375(9714): 555–562.

**Marions L., Hulthenby K., Lindell I. et al.** (2002) Emergency contraception with mifepristone

and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet. Gynecol.*, 100(1): 65–71.

**McKeage K., Croxtall J.D.** (2011) Ulipristal acetate: a review of its use in emergency contraception. *Drugs*, 71(7): 935–945.

**Moreau C., Trussell J.** (2012) Results from pooled Phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception*, 86(6): 673–680.

**Novikova N., Weisberg E., Stanczyk F.Z. et al.** (2007) Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation — a pilot study. *Contraception*, 75(2): 112–118.

**Palanisamy G.S., Cheon Y.P., Kim J. et al.** (2006) A novel pathway involving progesterone receptor, endothelin-2, and endothelin receptor B controls ovulation in mice. *Mol. Endocrinol.*, 20(11): 2784–2795.

**Richardson A.R., Maltz F.N.** (2012) Ulipristal acetate: review of the efficacy and safety of a newly approved agent for emergency contraception. *Clin. Ther.*, 34(1): 24–36.

**Stratton P., Levens E.D., Hartog B. et al.** (2010) Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil. Steril.*, 93(6): 2035–2041.

**von Hertzen H., Piaggio G., Ding J. et al.; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation** (2002) Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 360(9348): 1803–1810.

**Wilcox A.J., Baird D.D., Dunson D.B. et al.** (2004) On the frequency of intercourse around ovulation: evidence for biological influences. *Hum. Reprod.*, 19(7): 1539–1543.

**Wilcox A.J., Weinberg C.R., Baird D.D.** (1995) Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N. Engl. J. Med.*, 333(23): 1517–1521.

Держано 22.04.2013

#### Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

##### Двелла

Р.п. UA/12179/01/01 від 30.05.2012 р. **Склад.** 1 таблетка містить 30 мг уліпристалу ацетату. **Фармакотерапевтична група.** Статеві гормони і модулятори статевої системи, засоби екстреної контрацепції. **Код АТС.** G03AD02. **Фармакологічні властивості.** Уліпристалу ацетат — синтетичний селективний модулятор прогестеронових рецепторів. Механізм його дії полягає в інгібуванні та затримці овуляції. Відстрочує розрив фолікула при прийомі безпосередньо перед прогнозованою овуляцією. Виявляє високу афінність до прогестеронових та глюкокортикостероїдних рецепторів, низькою афінністю до андрогенних рецепторів і не виявляє афінність до естрогенних або мінералокортикоїдних рецепторів. **Показання.** Екстрена контрацепція протягом 120 год (5 діб) після незахищеного статевого акту або у разі, якщо застосований метод контрацепції був ненадійним. **Побічні ефекти.** З боку психіки: зміни настрою; з боку нервової системи: головний біль, запаморочення; з боку травної системи: нудота, біль у животі, дискомфорт у животі, блювання; з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: міалгія, біль у спині; з боку статевих органів і молочних залоз: дисменорея, біль у ділянці таза, чутливість молочних залоз; ускладнення загального характеру: підвищена втомлюваність та ін.

##### Постинор

Р.п. UA/6112/01/01 від 28.03.2012 р. **Склад.** 1 таблетка містить 0,75 мг левоноргестрелу. **Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування. **Код АТС.** G03AC03. **Фармакологічні властивості.** У рекомендованій дозі запобігає овуляції та заплідненню у разі, якщо статевий акт відбувся перед ову-

ляцією (у цей час імовірність запліднення вища). Крім того, зумовлені левоноргестрелом зміни ендометрія перешкоджають імплантації заплідненої яйцеклітини. Якщо процес імплантації вже розпочався, то дія препарату буде неефективна. **Показання.** Екстрена (посткоїтальна) контрацепція протягом 72 год після незахищеного статевого контакту або при неадекватному застосуванні методу контрацепції. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: головний біль; з боку травної системи: нудота, біль у нижній ділянці живота; з боку репродуктивної системи та молочних залоз: кровотеча, не пов'язана з менструацією; ускладнення загального характеру: підвищена втомлюваність та ін.

##### Ескапел

Р.п. UA/4789/01/01 від 16.06.2011 р. **Склад.** 1 таблетка містить 1,5 мг левоноргестрелу. **Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування. **Код АТС.** G03AC03. **Фармакологічні властивості.** У рекомендованих дозах левоноргестрел впливає на овуляцію та запліднення, якщо статевий акт відбувся у передовуляторну фазу менструального циклу, тобто у момент найбільшої імовірності запліднення. Крім того, зміни ендометрія, що зумовлюються препаратом, перешкоджають імплантації заплідненої яйцеклітини. При імплантації, що почалася, препарат неефективний. **Показання.** Термінова пероральна контрацепція у перші 72 год після статевого акту, під час якого жодних методів контрацепції не застосовувалося або застосований метод контрацепції не був досить надійним. **Побічні ефекти.** Нудота, підвищена втомлюваність, біль у нижній ділянці живота, головний біль, запаморочення, напруженість молочних залоз, діарея, блювання, порушення менструації, затримка менструації довше 7 днів.

**Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування.**

## Тестові запитання

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне питання)

### 1. Екстрена контрацепція:

- є засобом запобігання небажаній вагітності
- може бути застосована як постійний метод контрацепції при відсутності протипоказань
- рекомендована до застосування епізодично, згідно з потребами пацієнтки
- рекомендована до застосування безпосередньо перед статевим актом
- рекомендована до застосування лише в періовуляторний період при високому ризику небажаної вагітності

### 2. Які з методів екстреної контрацепції менш ефективні?

- метод Юзпе
- мідьвісна внутрішньоматкова спіраль
- препарати ЛНГ
- препарати уліпристалу
- препарати міфепристону

### 3. Золотим стандартом екстреної контрацепції є:

- міфепристон у дозі 10 мг
- уліпристалу у дозі 30 мг
- ЛНГ у дозі 0,75 мг
- метод Юзпе
- ЛНГ в дозі 1,5 мг

### 4. Назвіть частіші побічні ефекти препаратів екстреної контрацепції:

- головний біль, нудота
- масивна вагінальна кровотеча
- висока частота настання небажаної вагітності
- підвищена втома, запаморочення

### 5. До яких рецепторів має специфічну чутливість уліпристалу?

- естрогенових
- прогестеронових
- андрогенових

- глюкокортикоїдних
- інсулінових

### 6. Запропонована доза мікронізованого уліпристалу для екстреної контрацепції становить, мг:

- 10
- 50
- 30
- 100

### 7. Назвіть препарати (речовини), які прискорюють метаболізм уліпристалу:

- дексаметазон, фенобарбітал
- ітраконазол, еритроміцин
- грейпфрутовий сік

### 8. Що таке фертильне вікно?

- період овуляції
- період максимального ризику настання вагітності

- проміжок часу, який охоплює 5 днів до та 1 день після овуляції

**9. Назвіть методи оцінки ефективності контрацептивних засобів для екстреної контрацепції:**

- індекс Перля
- кількість вагітностей
- частота настання вагітності
- контрацептивна ефективність
- ефективність запобігання вагітності

**10. Частота настання вагітності (pregnancy rate) — це:**

- кількість вагітних
- кількість очікуваних вагітностей
- кількість вагітностей, виявлена протягом дослідження, поділена на загальну кількість пацієнток у дослідженні
- одиниця мінус кількість виявлених вагітностей

**11. У чому полягає механізм дії ЛНГ?**

- прискорює пік рівня ЛГ
- прискорює настання овуляції
- затримує темп наростання рівня ЛГ
- затримує овуляцію
- підвищує концентрацію прогестерону в крові

**12. Назвіть біологічні ефекти уліпристалу:**

- не впливає на пік рівня ЛГ
- гальмує розвиток домінантного фолікула
- підвищує рівень естрадіолу
- знижує рівень естрадіолу
- блокує розрив фолікула

**13. Ефективність застосування ЛНГ та уліпристалу в перші 48 год:**

- ідентична для обох препаратів
- вища для уліпристалу
- вища для ЛНГ

**14. Ефективність екстреної контрацепції при застосуванні в період 72–120 год:**

- ідентична для ЛНГ та уліпристалу
- достовірно вища для уліпристалу
- вища для ЛНГ
- достовірно вища для міфепрестону

**15. Як засоби екстреної контрацепції впливають на менструальний цикл?**

- подовжують менструальний цикл в середньому на 2–3 дні

- викликають міжменструальну кровотечу
- призводять до олігоменореї
- можуть скорочувати менструальний цикл (переважно ЛНГ)

**16. Чи можливе застосування препаратів екстреної контрацепції в період годування грудьми?**

- існує недостатньо даних щодо можливості їх проникнення у грудне молоко
- можуть бути широко запропоновані цій категорії пацієнток без негативних наслідків
- неефективні при годуванні грудьми
- їх застосування потребує перерви в годуванні грудьми протягом 24–36 год

**17. Протипоказаннями до застосування міфепрестону є:**

- завмерла вагітність в анамнезі
- міома матки
- вік < 18 років
- дисплазія шийки матки
- хронічні запальні процеси органів малого таза
- анемія

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

**Контактные данные:**

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_