



Подбор контрацептивного препарата



АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ



СТАТИСТИКА АБОРТОВ В РОССИИ



1

Аборты – один из методов регуляции рождаемости

848,0 тысяч абортов в год
(данные 2015 г.)

2

Россия занимает 1-е место по количеству повторных абортов (4 и более)

3

Аборты сопряжены с риском осложнений и неблагоприятных последствий для репродуктивной функции

4

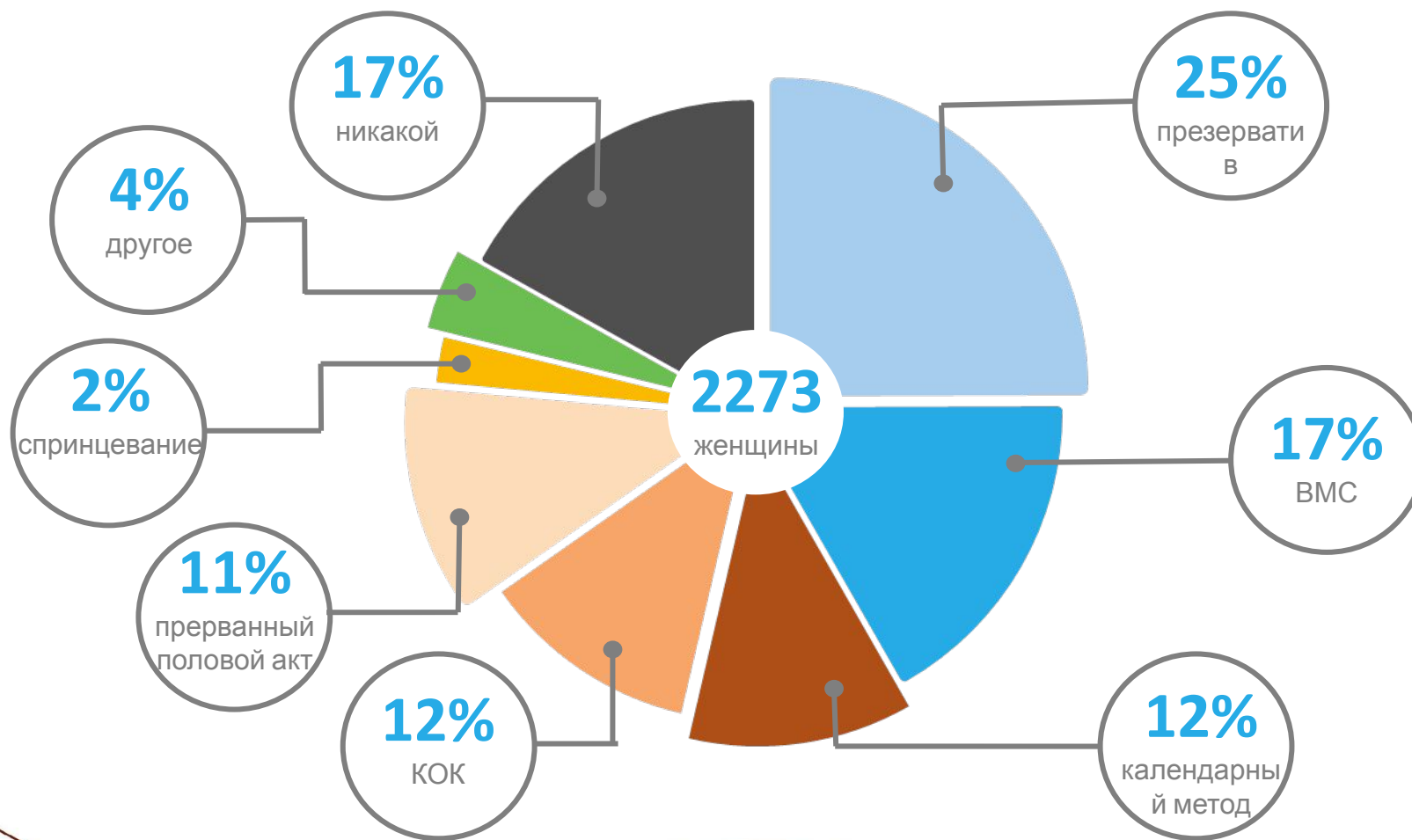
Аборты занимают ведущее место среди причин бесплодия

30% женщин после аборта бесплодны

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: сборник. М., 2012. 191 с.

2. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. 2nd ed. WHO, 2012. www.who.int/reproductivehealth/publications.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ КОНТРАЦЕПЦИИ В РОССИИ



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНТРАЦЕПЦИИ



не только предотвращает
нежеланную беременность

НО

обладает рядом профилактических и
терапевтических свойств

способствующих
сохранению репродуктивного
здоровья женщины

АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ



длительность
более

7 дней

объем
кровопотери
более

80 мл

частота с
интервалом
менее

21 дня

Репродуктивный
возраст

10-30%

распространенность

50%

Перименопауза

20-30% всех причин
обращаемости
к гинекологу

50-70%

3/4 госпитализируются

2/3 гистеротомий
и абляций эндометрия

Снижение качества
жизни
Экономические
потери

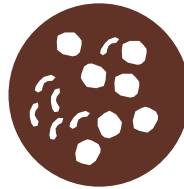
1. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Гормональная контрацепция. М., 2011; с. 156–8.

2. Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F, Sarda SP, Law A, Pocoski J, Duh MS. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. J Womens Health (Larchmt). 2012 May; 21(5): 539-47.

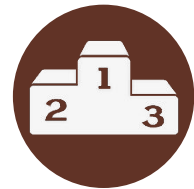
БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ



инфекционный
невоспалительный синдром,
сложный дисбаланс
микробиоценоза влагалища



одно из первых
мест среди
заболеваний
влагалища



Общая популяция
женщин

16-65% распространенность



Беременные женщины

15-37%



Является причиной патологических
выделений из влагалища в 87% случаев

Полимикробная
природа

Высокая частота
рецидивов

ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА ПОСЛЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Успешная терапия
достигается в 70-80%
случаев в течение месяца^{1,2}

В течение года после
лечения бактериальный
вагиноз очень часто
рецидивирует



1. Koumans EH, Markowitz LE, Hogan V. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data. Clin Infect Dis. 2002; 35: 152–172.

2. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. 2009. Cochrane Database Syst Rev: CD006055.

3. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking JS, Garland SM, Morris MB, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis. 2006; 193: 1478–1486.

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ



в структуре
гинекологической патологии
второе место после
инфекционных
заболеваний



наиболее
распространенный
вид - полипы
эндометрия



Распространенность
полипов

25%



Обнаруживаются полипы
в любом возрасте,
чаще в пре- и
постменопаузе



Развитие гиперплазии связывают с избыточной
эстрогенной стимуляцией эндометри: на фоне недостаточности
прогестеронового воздействия

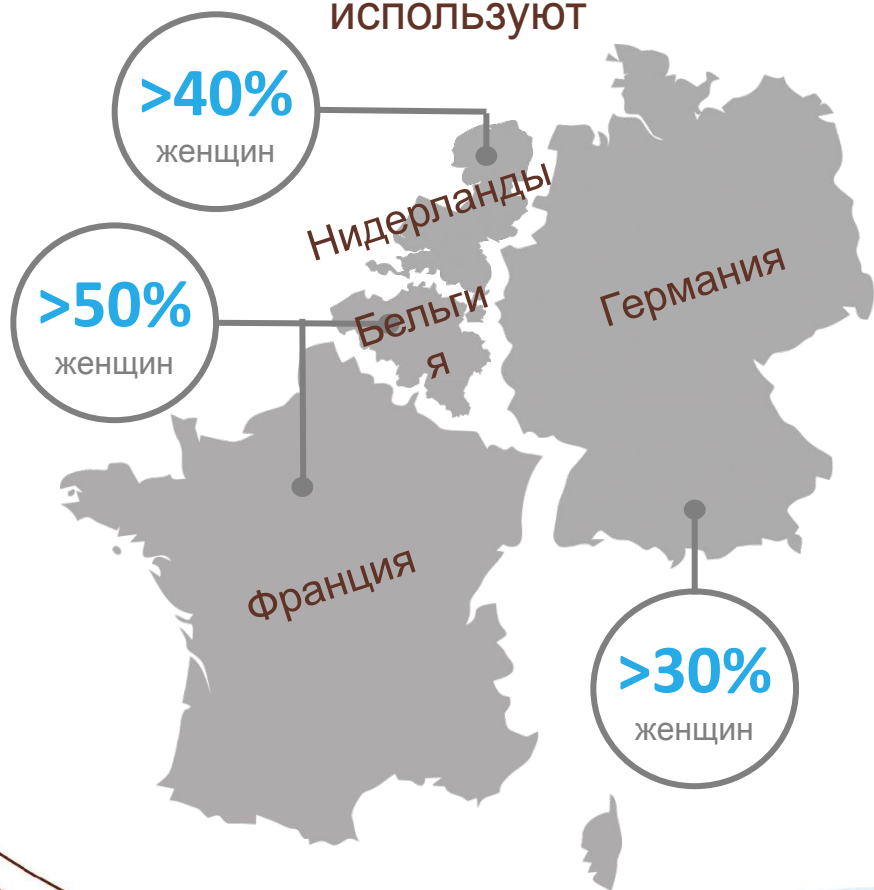
КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ



КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ (КОК)



В возрасте 15-45 лет КОК
используют



Гормональные контрацептивы - наиболее часто используемый в мире метод контрацепции и гормонотерапии

Прием КОК снижает риск:

- рака яичников, эндометрия
- ВЗОМТ
- эктопической беременности
- мастопатии

Применение КОК за 3 года снижает

- материнскую смертность - на 25-30%
- детскую смертность - на 40%

КЛАЙРА®: ИННОВАЦИОННЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ



26 активных таблеток с постепенным снижением дозы эстрогена и повышением дозы гестагена – «режим динамических дозировок»



Раннее преобладание эстрогена с постепенным снижением дозы

Начальная пролиферация эндометрия и повышение его чувствительности к воздействию прогестагена

Преобладание прогестагенного влияния во второй половине цикла

Стабильность стромы эндометрия, особенно к концу цикла

1. ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения Клайра®.

2. Кузнецова И.В. Менструальный цикл в позднем репродуктивном периоде: расстройства и разумная коррекция. Эффективная фармакотерапия. Лекции для врачей. 2013; 18: 32-40.

КЛАЙРА® – ИННОВАЦИОННЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ С ЭСТРОГЕНОМ, ИДЕНТИЧНЫМ НАТУРАЛЬНОМУ



ЭСТРОГЕННЫЙ КОМПОНЕНТ

Эстрадиола валерат

предшественник естественного
17 β -эстрадиола человека

отличается от обычно
используемых в КОК
синтетических эстрогенов

ГЕСТАГЕННЫЙ КОМПОНЕНТ

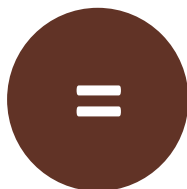
Диеногест

благодаря своей химической
структуре сочетает наиболее важные
преимущества 19-норгестагенов и
производных прогестерона

ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ (Э2В) – ПРЕДШЕСТВЕННИК ЕСТЕСТВЕННОГО ЭСТРАДИОЛА ЧЕЛОВЕКА



1 мг Э2В
соответствует
0,76 мг
17 β -
эстрадиола



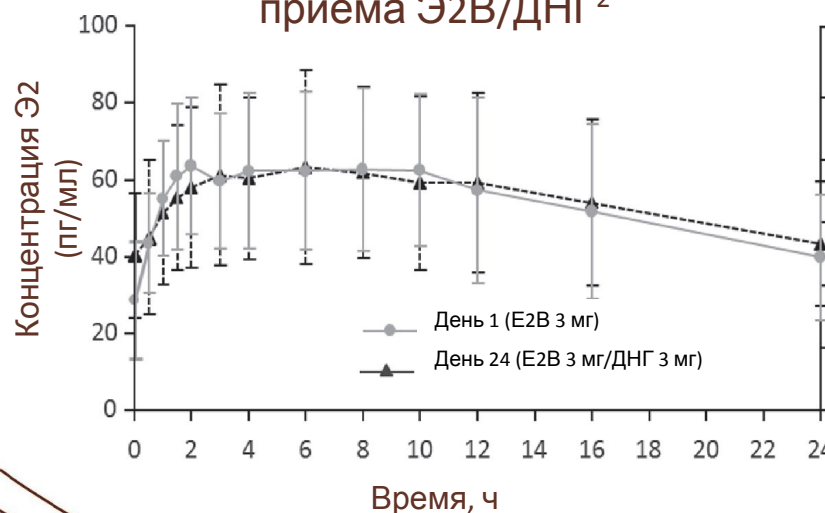
расщепляется
до эстрадиола и
валериановой
кислоты



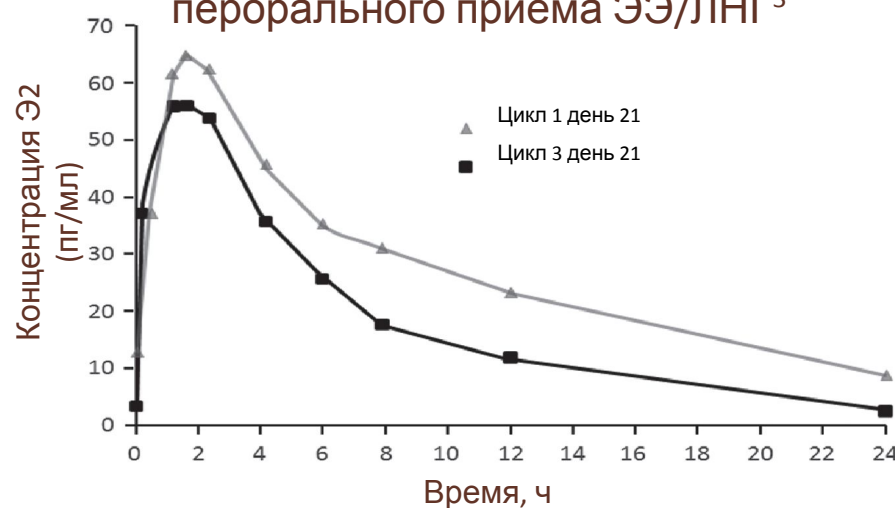
эстрогенны
е свойства
аналогичны
эстрадиолу



Средняя концентрация эстрадиола (Э2) в
плазме в течение 24 ч после перорального
приема Э2В/ДНГ²



Средняя концентрация этинилэстрадиола
(ЭЭ) в плазме в течение 24 ч после
перорального приема ЭЭ/ЛНГ³



1. Dusterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. Maturitas 1982;4: 315–324.

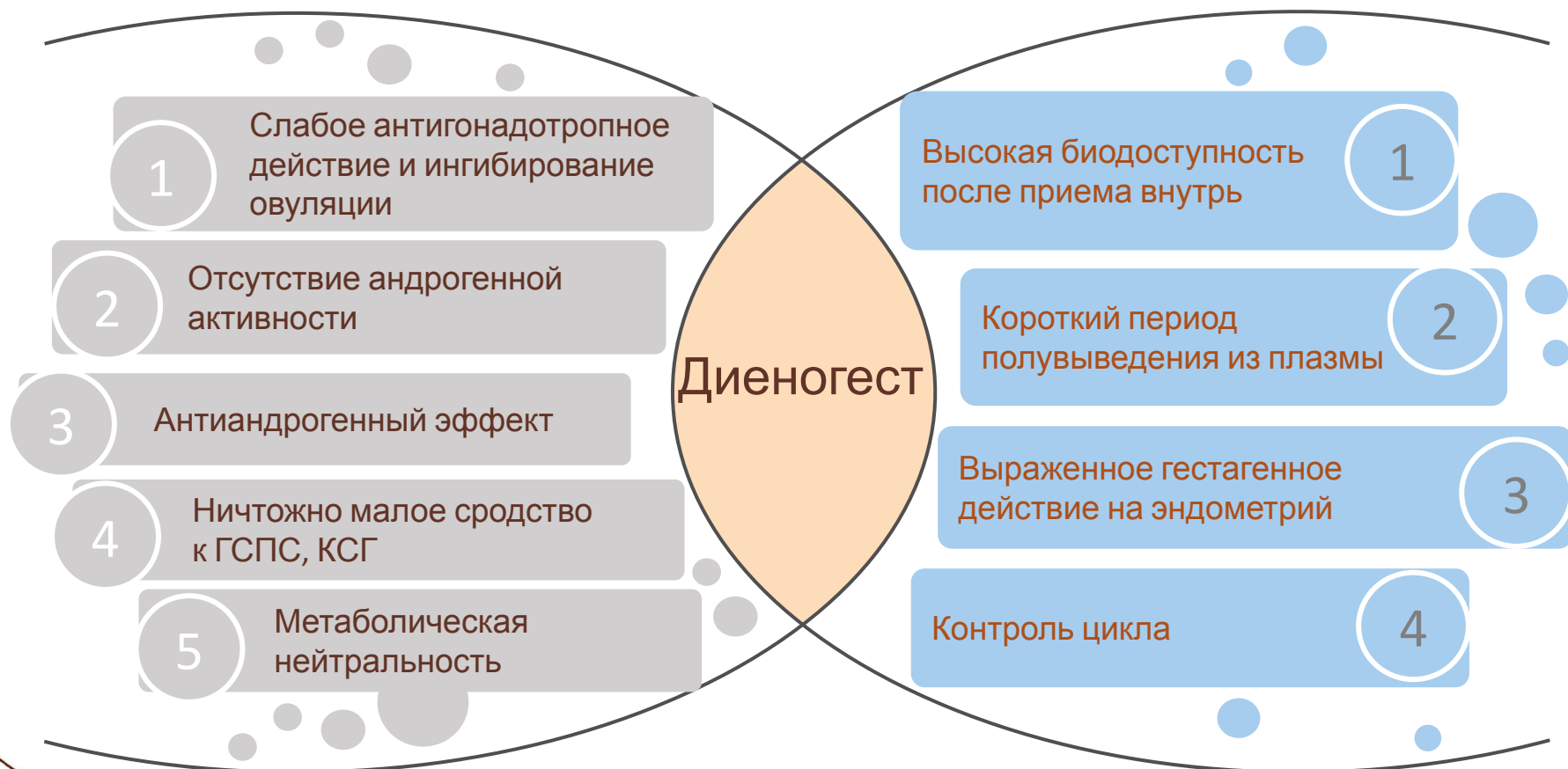
2. Zeun S, Lu M, Uddin A, Zeiler B, Morrison D, Blode H. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest.

Eur J Contracept Reprod Health Care. 2009 Jun;14(3):221-32.

3. Endrikat J, Blode H, Gerlinger C, Rosenbaum P, Kuhn W. A pharmacokinetic study with a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol plus 100 microg levonorgestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2002; 7:79–90.

ДНГ – диеногест, ЛНГ – левоноргестрел.

ДИЕНОГЕСТ – «ГИБРИДНЫЙ» ПРОГЕСТАГЕН





КОНТРОЛЬ ЦИКЛА: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА КЛАЙРА®

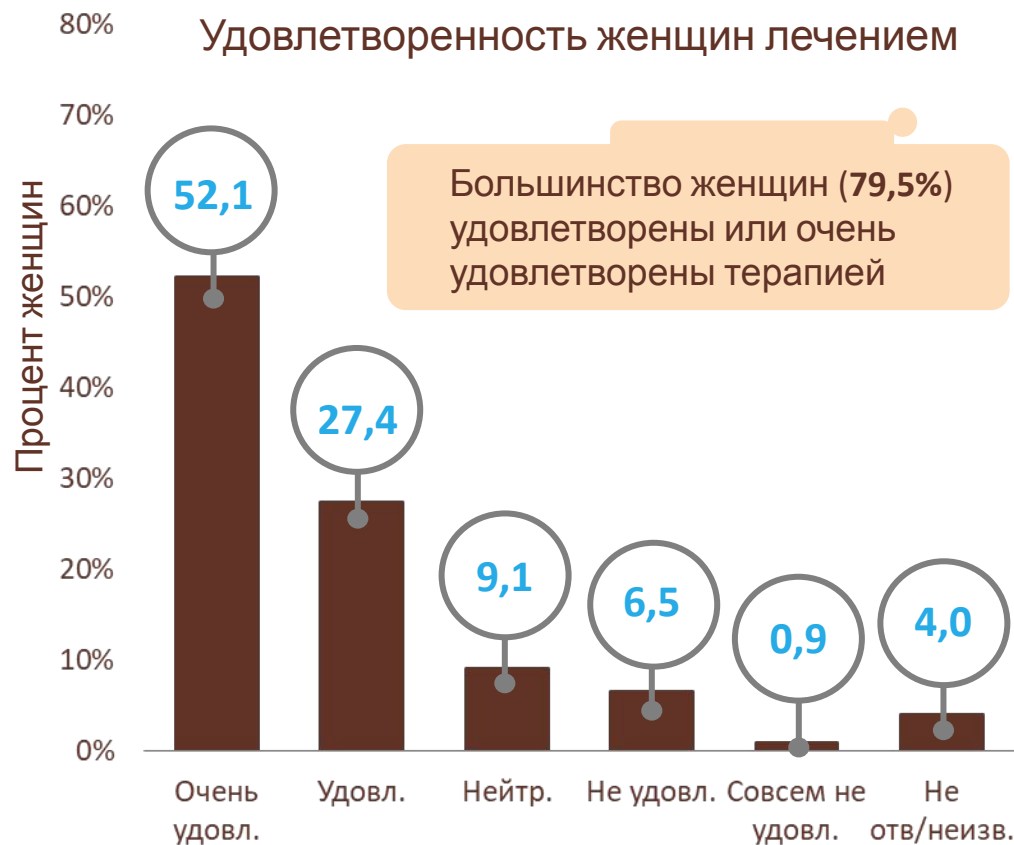


КЛАЙРА®: НАДЕЖНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВНЫЙ ЭФФЕКТ



Многоцентровое открытое
несравнительное
исследование
в Германии, Австрии и
Испании

	Все (n=1377)	18-35 лет, (n=998)
Индекс Перля нескоррект.	0,73	0,94
Индекс Перля скоррект.	0,73	0,40



КЛАЙРА® ДЕМОНСТРИРУЕТ ХОРОШИЙ КОНТРОЛЬ ЦИКЛА



Многоцентровое открытое
несравнительное
исследование
в США и Канаде

n=490

Индекс Перля
нескоррект. за 13 циклов

1,64

Плановое кровотечение
отмены, средн. за 12 мес

76,5%

Средняя
продолжительность
кровотечений отмены

4,7±4,0

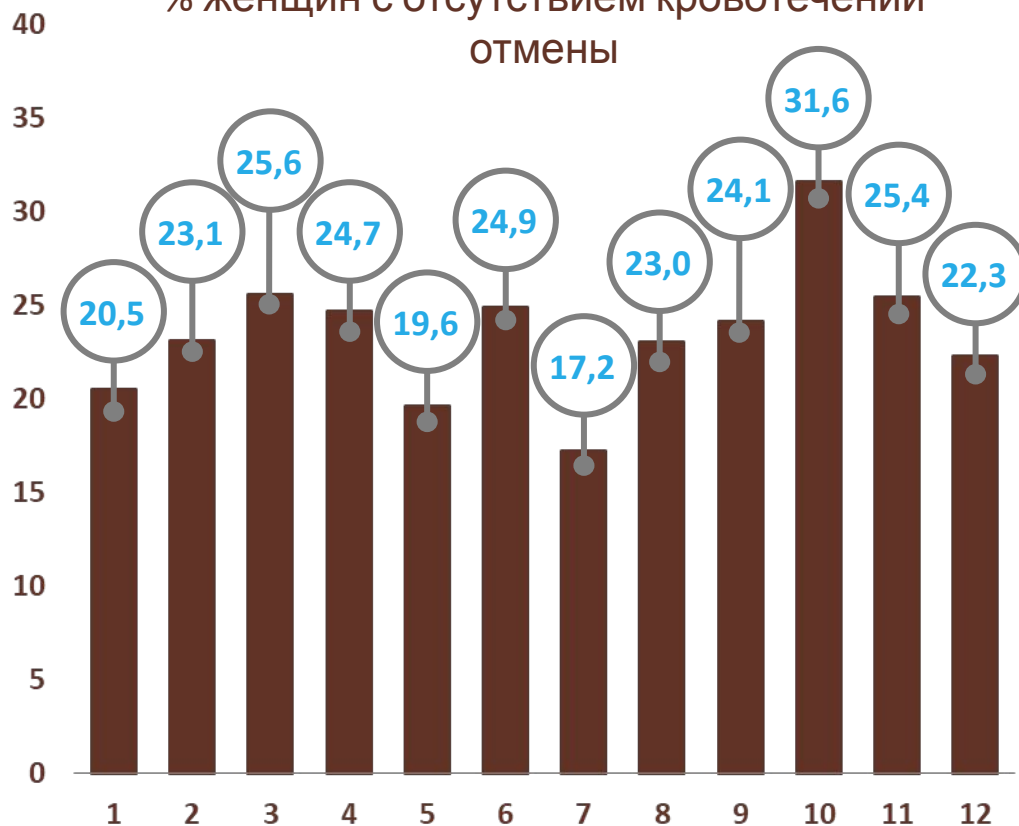
Средняя
продолжительность

кровотечений отмены

4,0±2,2

в 12 цикле, дней

% женщин с отсутствием кровотечений
отмены



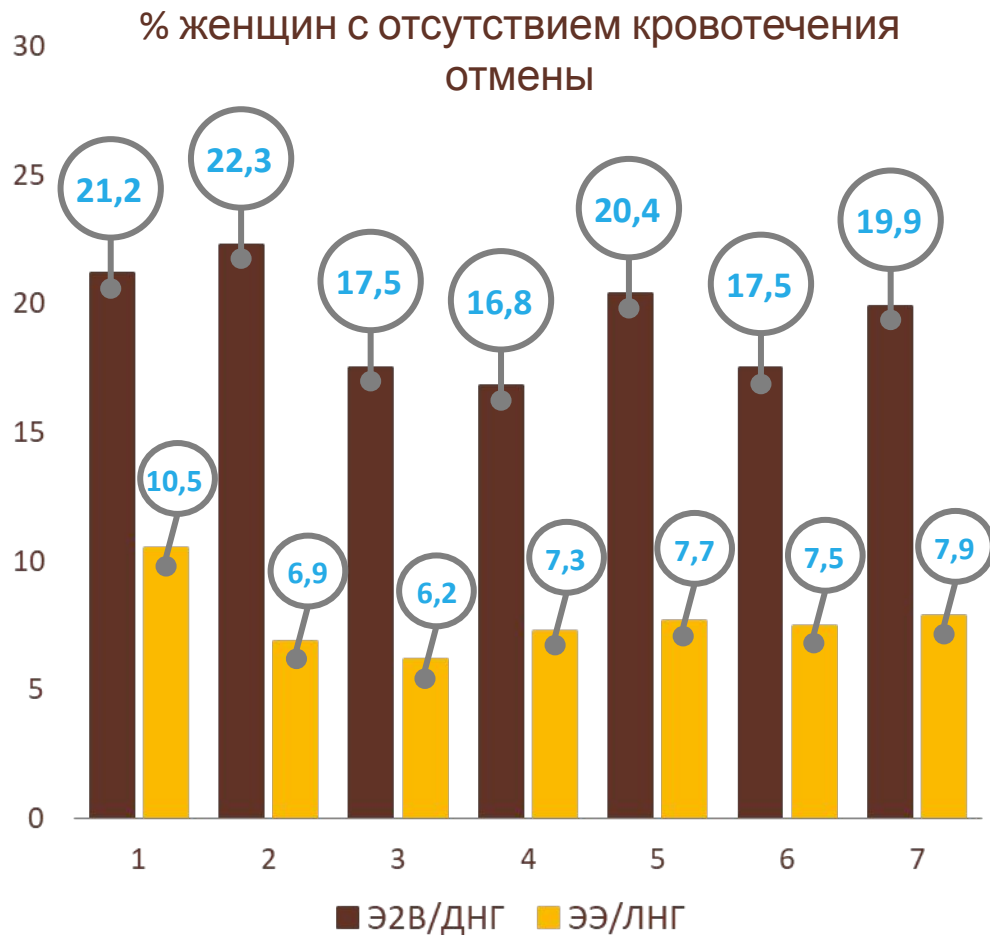
60,6-73,1% женщин оценили кровотечение отмены как
«легкое» или как «мажущие выделения»

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ Э2В/ДНГ И ЭЭ/ЛНГ



Многоцентровое сравнительное
европейское исследование
(798 здоровых женщин, 7 циклов)

	Э2В/ДНГ (n=399)	ЭЭ/ЛНГ (n=399)
Отсутствие ожидаемых кровотечений отмены, %	16,8-22,3	6,2-10,5
Длительность кровотечений отмены, дни	4,1-4,7	5,0-5,2
Доля межменструальных кровотечений, %	10,5-18,6	0,40



1. Ahrendt et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception. 2009 Nov;80(5): 436-44.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНАЦИИ Э2В/ДНГ



Хороший контроль цикла,
сравнимый с комбинацией
ЭЭ/ЛНГ

1

Более короткие и менее
обильные кровотечения
отмены по сравнению с
комбинацией ЭЭ/ЛНГ

2

Клайра® демонстрирует
хороший контроль цикла
даже в сравнении с КОК,
содержащим мощный
прогестаген

Большее число женщин
в расчете на один цикл
не имели кровотечения
отмены (20% против 8%)

3

Количество прорывных
кровотечений сходно с
таковым при использовании
комбинации ЭЭ/ЛНГ

4

Прорывные кровотечения более
короткие и менее интенсивные по
сравнению с комбинацией ЭЭ/ЛНГ

1. Ahrendt et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception. 2009 Nov;80(5): 436-44.

НАДЕЖНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВНЫЙ ЭФФЕКТ



обобщенные данные 3 исследований

Исследование	n	Циклы	Количество беременностей	
			Ошибка метода (идеальное применение)	Ошибка метода + пользователя (применение в реальной жизни)
Европейское исследование контрацептивного эффекта	1377	20	6	13
Северо-Американское исследование контрацептивного эффекта	490	13	4	6
Европейское исследование контроля цикла	399	7	0	0
Итого	2266		10	19
Индекс Перля			0,42	0,79

Индекс Перля находился в том же диапазоне, что и при применении традиционных оральных контрацептивов на основе этинилэстрадиола

АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ (АМК)



ЛЕЧЕНИЕ АМК: РЕКОМЕНДАЦИИ PALM-COEIN



После исключения злокачественных новообразований и патологии органов малого таза в качестве первой линии терапии АМК следует рассматривать медикаментозное лечение

Лекарственные препараты

Негормональные

- НПВП
- Антифибринолитики

Гормональные

- КОК
- ЛНГ-ВМС
- Оральные прогестины (длительной фазы)
- Депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА)
- Даназол
- Агонисты гонадотропных релизинг-гормонов (ГнРГ)

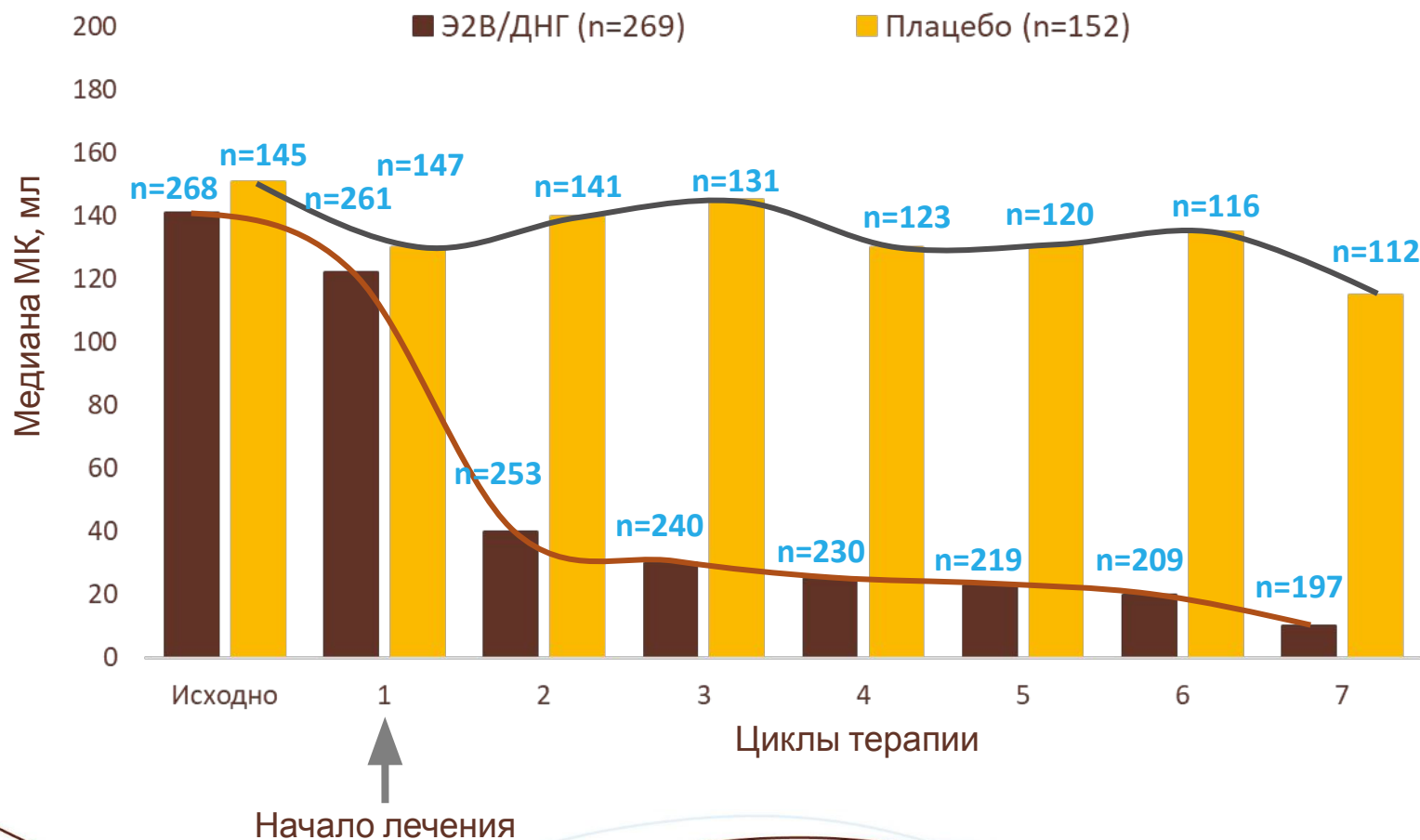
1. Аномальные маточные кровотечения у женщин в перименопаузе. Клиническое практическое руководство Международной федерации гинекологов и акушеров, общества акушеров-гинекологов Канады, 2013. Репродуктивная эндокринология. 2013; 5(13): 74-89. НПВП=нестероидные противовоспалительные препараты, ЛНГ=левоноргестрел; ВМС=внутриматочная система.

АМК - аномальные маточные кровотечения, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, КОК- комбинированные оральные контрацептивы

КЛАЙРА® И ПЛАЦЕБО: ВЛИЯНИЕ НА ОБЪЕМ КРОВОПОТЕРИ



Объединенный анализ 2 РКИ с участием 421 женщин

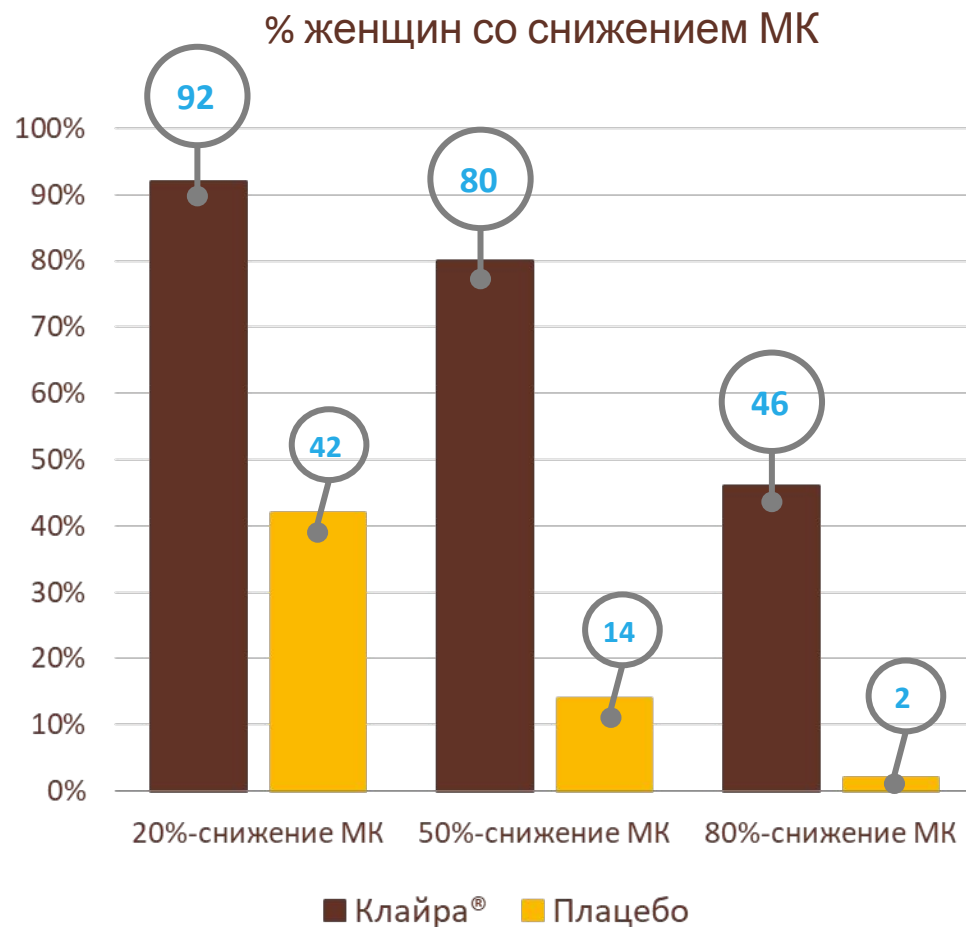


КЛАЙРА®: СНИЖЕНИЕ КРОВОПОТЕРИ У ЖЕНЩИН С АМК



Параметр	Клайра®	Плацебо
Снижение кровопотери через 6 мес, ср.	88%	24%
Снижение кровопотери через 6 мес в подгруппе с наиболее тяжелыми МК*, ср.	88%	23%
Абс. снижение МК за время наблюдения, ср. ± ст. откл.	414±373 мл	109±300 мл
Абс. снижение МК в подгруппе с наиболее тяжелыми МК*, ср ± ст. откл.	454±375 мл	118±302 мл

* Тяжелым кровотечением считали исходный объем кровопотери более 80 мл



Fraser IS, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Serrani M, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2011; 16(4):258-269. МК=менструальная кровопотеря; АМК=аномальное маточное кровотечение.

АМК - аномальные маточные кровотечения, МК – менструальная кровопотеря

Клайра®

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА



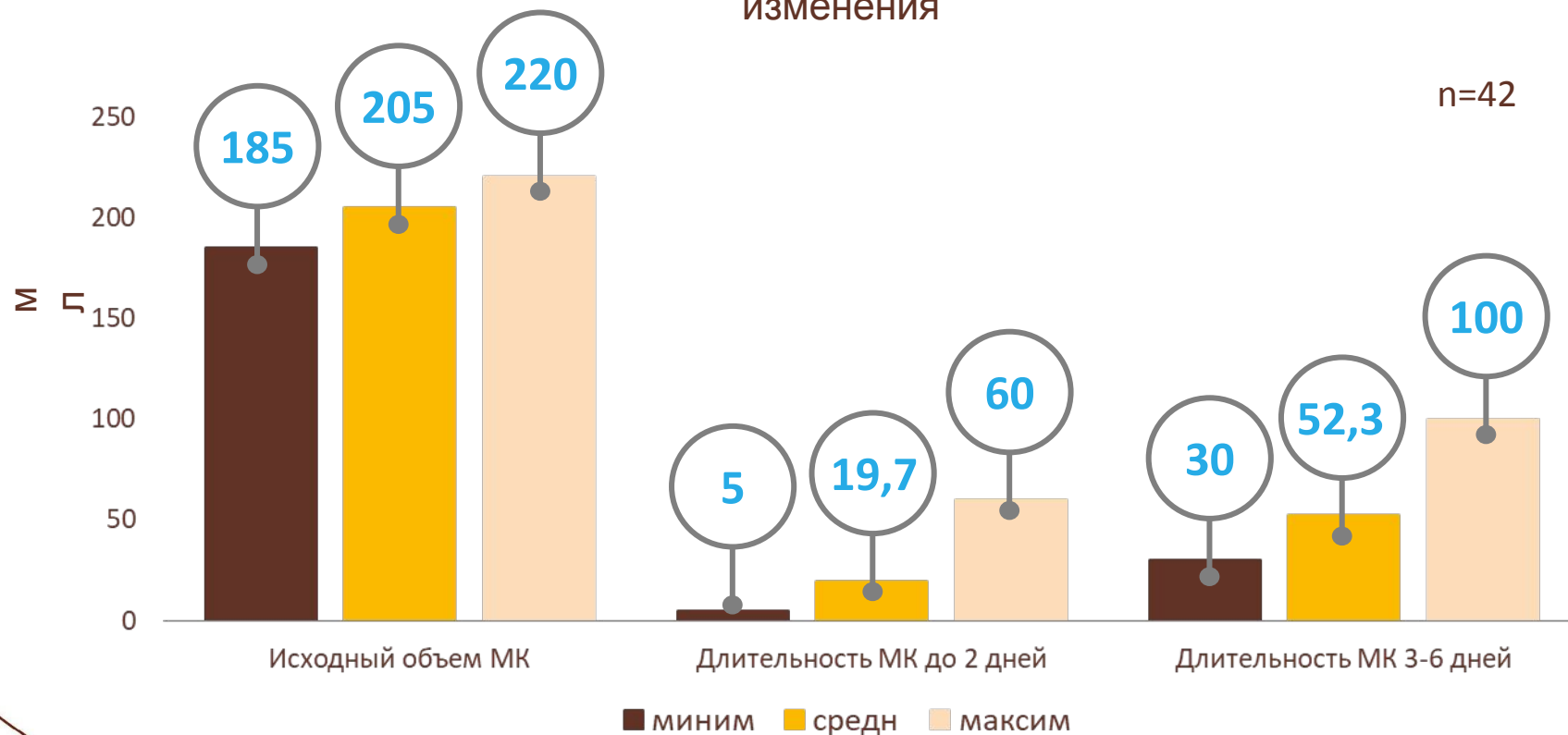
Снижение кровопотери у женщин, принимавших препарат Клайра®, сопровождалось достоверно более выраженным повышением уровня гемоглобина, гематокрита и концентрации ферритина по сравнению с плацебо

Параметр	Клайра®	Плацебо	p
Увеличение содержания гемоглобина к 196 дню, г/дл	+ 0,64±1,1	+ 0,12±1,0	p<0,0001
Увеличение гематокрита, %	+ 1,48±3,7	+ 0,08±3,1	p=0,0002
Увеличение ферритина, нг/мл	+ 71±28,8	+ 1,2±12,2	p<0,05

КЛАЙРА®: ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ МК (РОССИЙСКИЕ ДАННЫЕ)



На фоне приема препарата Клайра® в группе женщин с обильной менструальной кровопотерей характер менструальной функции претерпел радикальные изменения



КЛАЙРА® – ЕДИНСТВЕННЫЙ КОК, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМК БЕЗ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ



Лекарственные средства, зарегистрированные для лечения
нарушений МЦ, в том числе маточных кровотечений

Название	Показание к применению	Одобрение FDA	Регистрация в России
Транексамовая кислота	АМК	2009	2006
ЛНГ-ВМС (Мирена®)	Идиопатическая меноррагия	2009	1998
ЭЭ/ЛНГ	Гормонозависимые нарушения МЦ	2012	2012
Э2В/ДНГ (Клайра®)	АМК без органической патологии	2012	2013

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ



ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА



С клинической
симптоматикой



5-7
дней

1-я линия терапии

метронидазол/клиндамицин

Бессимптомное
течение



Беременные



Перед
хирургическим
и процедурами



Иные случаи

Профилактика

Обследование и лечение партнеров

Восстановление нормального
биоценоза

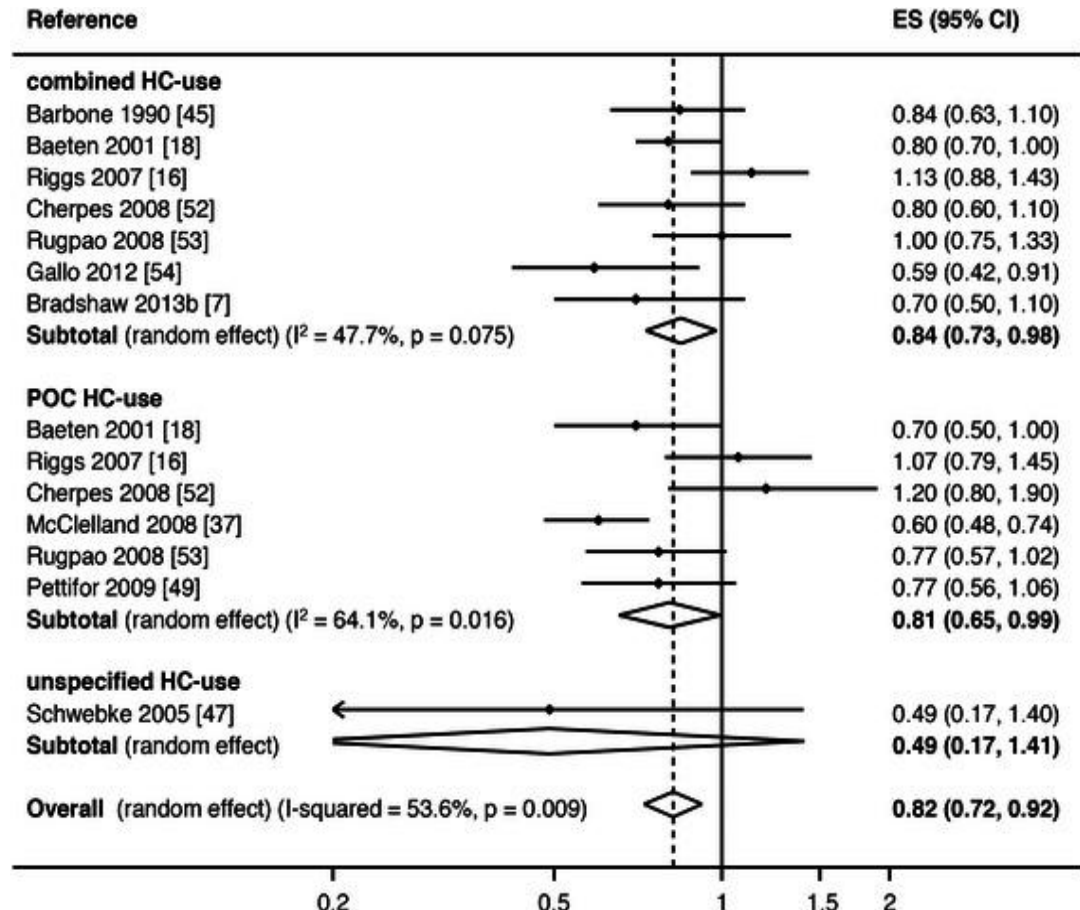
Разрушение биопленок на
слизистой оболочке влагалища

ПРИЕМ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ АССОЦИИРУЕТСЯ СО СНИЖЕНИЕМ ЧАСТОТЫ БВ



Метаанализ
50 исследований

Достоверное снижение частоты БВ у женщин, которые в качестве контрацепции используют пероральные контрацептивы



СНИЖЕНИЕ РИСКА БВ НА ФОНЕ ГК: ДАННЫЕ МЕТААНАЛИЗА



- И прием КОК, и монотерапия прогестинами ассоциировались со снижением риска первичного БВ и рецидива БВ¹
- Женщины, принимающие любые ГК, имеют достоверно более низкий риск БВ¹

Параметр	ОР	95% ДИ	Снижение риска БВ на фоне ГК
Все случаи БВ	0,68	0,63-0,73	↓ 32%
Впервые выявленные случаи БВ	0,82	0,72-0,92	↓ 18%
Рецидив БВ	0,69	0,59-0,91	↓ 31%
Общий риск (все случаи, впервые выявленные, рецидив)	0,78	0,74-0,82	↓ 22%

1. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, et al. Hormonal Contraception Is Associated with a Reduced Risk of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2013; 8(9): e73055. БВ=бактериальный вагиноз; ГК=гормональные контрацептивы.

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ВЛИЯНИЕ ГК НА МИКРОФЛОРУ ВЛАГАЛИЩА



РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ КЛАЙРА®* И ЗОЭЛИ®* НА МИКРОФЛОРУ ВЛАГАЛИЩА



- 30 женщин принимали Э2В/ДНГ (Клайра®) в четырехфазном режиме
- 30 женщин принимали Э2/НОМАС (Зоэли®) в монофазном режиме

Результат	Клайра®	Зоэли®
Достоверное снижение pH влагалища через 3 мес	+	-
Достоверное снижение pH влагалища через 6 мес	+	-
Достоверное увеличение содержания лактобактерий <i>Lactobacillus</i>	+	+
Достоверное снижение в мазках полиморфноядерных нейтрофилов	+	-
Уменьшение выработки шейечной слизи	-	+

Полипы эндометрия

ЦЕЛИ И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ГПЭ

Цели терапии

- Контроль симптомов
- Выявление сопутствующего рака эндометрия
- Профилактика развития рака эндометрия



ВОЗМОЖНОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ



ГПЭ относится к гормонально-зависимым заболеваниям, поэтому гормональная терапия – традиционный метод лечения ГПЭ

Гормональная терапия способствует¹

1 нормализации состояния эндометрия

2 регуляции ритма менструации

3 профилактике маточных кровотечений

4 профилактике рецидивов заболевания

Диеногест обладает сильным антипролиферативным действием²

1 Прогестагенное действие на эндометриальные клетки (за счет воздействия на рецепторы к прогестерону)

2 Дополнительный эффект на эндометрий, не связанный с прогестагенным действием (за счет ингибирования протеинкиназы C)

1. Рудакова Е.Б., Кононов А.В., Акулинина И.Н. Клинико-морфологические параллели между рецепторным статусом полипов эндометрия и частотой возникновения рецидивов после проведения гормонального лечения. Гинекология. 2001; 3(6).

2. Балан В.Е. Постабортная реабилитация – залог успеха повторной беременности. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2011, №1: 78-81.

ГПЭ=гиперплазия эндометрия; КОК=комбинированные оральные контрацептивы.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГТ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ РЕЦЕПТОРНЫМ ФЕНОТИПОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Результаты ряда работ позволяют выделить категорию пациенток с высокой экспрессией рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани полипов, у которых назначение ГТ более эффективно, чем в случаях со средними и низкими значениями ИГХ индекса¹⁻⁴

На основании этих работ
гормонотерапия показана:



1

пациенткам с аденоматозными полипами при
отсутствии показаний к оперативному лечению

2

пациенткам репродуктивного возраста с
железистыми полипами функционального типа

3

пациенткам с пролиферативными и
гиперпластическими полипами базального типа в
репродуктивном периоде

1. Рудакова Е.Б., Кононов А.В., Акулиничина И.Н. Клинико-морфологические параллели между рецепторным статусом полипов эндометрия и частотой возникновения рецидивов после проведения гормонального лечения. Гинекология. 2001; 3(6).

2. Чернуха Г.Е., Кангельдиева А.А., Служкина Т.В. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия. Проблемы репродукции. 2002; 2: 36-40.

3. Refn H., Kjaer A. et al. Clinical and hormonal effects of two contraceptives: correlation to serum concentrations of levonorgestrel and gestodene. Contraception. 1990; 41 (3): 259-269.

4. Чернуха Г.Е., Шигорева Т.В., Могиревская О.А. и др. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-релизинг-системы. Акушерство и гинекология. 2011; 6: 64-69.

ГТ=гормонотерапия; ИГХ=иммуногистохимия.



МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД – ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ НАЧАЛА ТЕРАПИИ



Систематический обзор и метаанализ «Вазомоторные симптомы у женщин и маркеры СС риска»¹ (почти 20 000 женщин в пери- и постменопаузе)



Течение МП с характерными вазомоторными симптомами служит прогностически значимым маркером развития болезней ССС

1 высокая контрацептивная эффективность

10 лечение акне**

9 профилактика колоректального рака

8 профилактика гиперплазии эндометрия

7 снижение риска ЗНО, в т.ч., рака эндометрия и рака яичников

*показания одобрены для комбинации Э2В/ДНГ,
**показания одобрены для комбинации ЭЭ/ДРСП

6 купирование вазомоторных симптомов

Преимущества использования КОК у женщин в переходном периоде²

2 регуляция МЦ

3 сохранение минеральной плотности костей

4 лечение АМК и/или дисменореи*

5 лечение тяжелой формы ПМС**

1. Van Dijk G.M. et al. The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review. Maturitas. 2015; 80(2): 140-147.

2. Юренева С.Н., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II. Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы. СС=сердечно-сосудистые; МП=менопаузальный переход; МЦ=менструальный цикл; АМК=аномальные маточные кровотечения; ПМС = предменструальный синдром; ЗНО = злокачественные новообразования; Э2В=эстрадиола валерат; ДНГ=диеногест; ЭЭ=этинилэстрадиол; ДРОСП=дроспиренон; КОК=комбинированные оральные контрацептивы; ССС – сердечно-сосудистые заболевания

Что может подойти?

Циклическая МГТ

- 1) Содержит эстроген, идентичный натуральному¹
- 2) Купирует вазомоторные симптомы¹
- 3) Могут наблюдаться приливы в 7-дневном безгормональном интервале²
- 4) Отсутствие контрацептивного эффекта¹
- 5) Не купирует связанные с перименопаузой ОМК



Клайра®

- 1) Содержит эстроген, идентичный натуральному¹
- 2) Купирует вазомоторные симптомы¹
- 3) **Стабильный уровень эстрогенов на протяжении цикла, укороченный безгормональный интервал¹**
- 4) **Наличие контрацептивного эффекта¹**
- 5) **Имеет зарегистрированное показание для лечения ОМК, которые встречаются у каждой 3 женщины в этом периоде¹**

1) Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., Проблемы репродукции., № 6, 2016, стр. 425-447
 2) Rebecca H. Allen MD MPH, Carrie A. Cwiak MD MPH, Andrew M. Kaunitz MD Contraception in women over 40 years of age CMAJ, April 16, 2013, 185(7)

ЖЕНЩИНЫ С ОЖИРЕНИЕМ ИМЕЮТ БОЛЕЕ ВЫСОКИЙ РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПРИ ПРИЕМЕ КОК



EUROPEAN
MENOPAUSE
AND
ANDROPAUSE
SOCIETY



«Эффективные средства контрацепции необходимы как минимум 2 года в случае наступления менопаузы до 50 лет и по меньшей мере 1 года после последней менструации в возрасте 50 и старше»

EMAS, 2015

«Эстроген-содержащие контрацептивы показаны женщинам без сердечно-сосудистых и тромботических факторов риска и некурящих. До появления контрацептивов с эстрадиолом рекомендовались микронизированные КОК с этинилэстрадиолом + прогестаген. С учетом особой возрастной группы, следует отдавать предпочтение новым контрацептивам с эстрадиолом или с эстрадиола валератом ...»

Клинические рекомендации МЗ РФ, 2015



1. Neves-e-Castro M., et al. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. Maturitas. 2015; 81(1): 88-92.

2. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. 49 с.

КОК=комбинированные оральные контрацептивы.

КЛАЙРА® НЕ ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН



У женщин, принимавших препарат Клайра®, отмечено статистически значимое снижение массы тела, ИМТ, окружности талии и массы жира по сравнению с пациентками, не принимавшими препарат

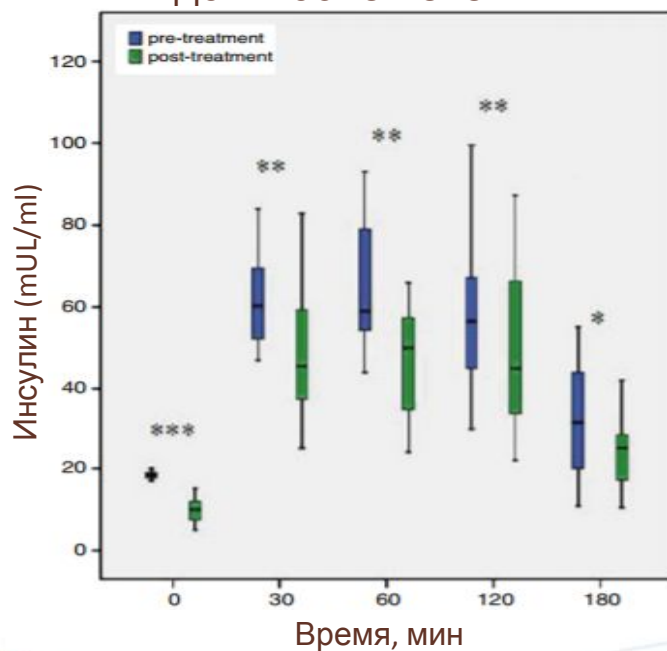
Параметр	Препарат Клайра®		p
	Исходно, ср.	Через 12 мес., ср.	
Масса тела, кг	58,8	57,3	<0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	24,1	23,5	<0,05
Окружность талии, см	0,82	0,79	<0,05
Масса жира, кг	17,7	16,4	<0,05

КЛАЙРА®* НЕ ОКАЗЫВАЕТ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

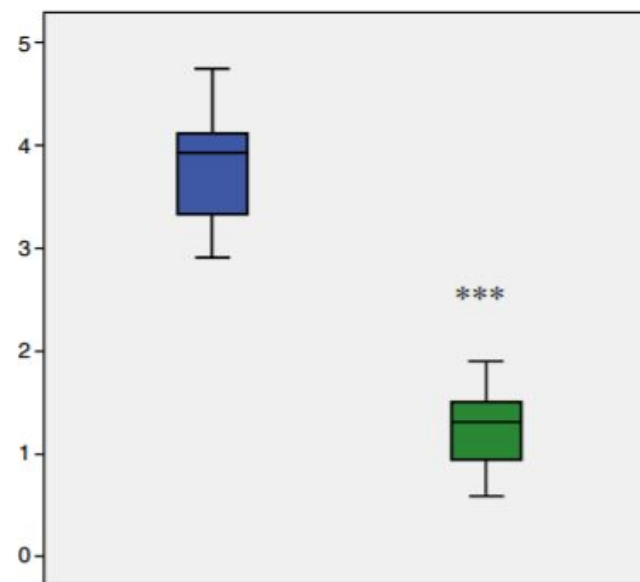


На фоне приема препарата Клайра® отмечалось улучшение глюкозотолерантного теста и индекса НОМА-IR)

Глюкозотолерантный тест,
до и после лечения

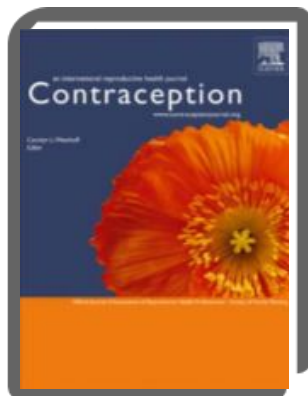


Динамика индекса НОМА-IR



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

КЛАЙРА®: ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ



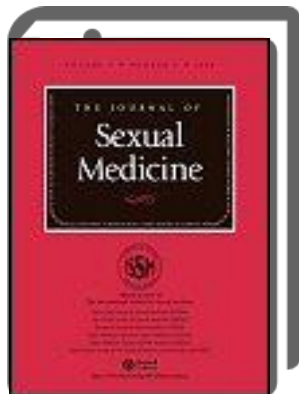
Несравнительное исследование G.Grandi

- 18 здоровых женщин с нормальными АД и массой тела
- 11 получали препарат Клайра®, 7 – препарат Зоэли
- Оценка АД проводилась через 6 мес. приема КОК

КОК на основе эстрадиола (Клайра® и Зоэли®) не оказывают влияния на показатели 24-часового систолического АД, диастолического АД и среднего АД

Параметр	Изменение через 6 мес приема эстрадиол-содержащего КОК	p
Систолическое АД, мм рт.ст.	+ 1,65±8,34	0,41
Диастолическое АД, мм рт.ст.	+ 0,04±7,36	0,98
Среднее АД, мм рт.ст.	+ 0,64±6,42	0,68
ЧСС, уд/мин	- 0,72±5,86	0,61

КЛАЙРА® ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛА СОПОСТАВИМОЕ С ЭЭ/ЛНГ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ



Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование S.R.Davis и соавт.

- 213 женщин в возрасте от 18 до 50 лет в течение 6 циклов
- 106 женщин получали Э2В/ДНГ, 107 женщин – ЭЭ/ЛНГ

Э2В/ДНГ не уступал «золотому стандарту» (комбинации ЭЭ/ЛНГ)- по динамике индекса сексуальной функции женщин FSFI

Параметр	Изменение через 6 мес приема Э2В/ДНГ в режиме динамических дозировок по сравнению с исходным	Изменение через 6 мес приема ЭЭ/ЛНГ в монофазном режиме по сравнению с исходным
Суммарный индекс женской сексуальной функции, FSFI	$5,9 \pm 5,45$, $p < 0,0001$	$5,79 \pm 6,17$, $p < 0,0001$

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ ЭСТРОГЕНАМИ



эстроген-содержащая
заместительная терапия
снижает риск болезни
Альцгеймера¹



эстроген-содержащая
терапия предотвращает
прогрессирующее ухудшение
памяти с возрастом²



В экспериментальных исследованиях эстрогены уменьшали гибель нейронов при индуцированной церебральной ишемии³⁻⁶

1 Увеличение плотности шипов дендритов

2 Увеличение синаптической активности нейронов гиппокампа

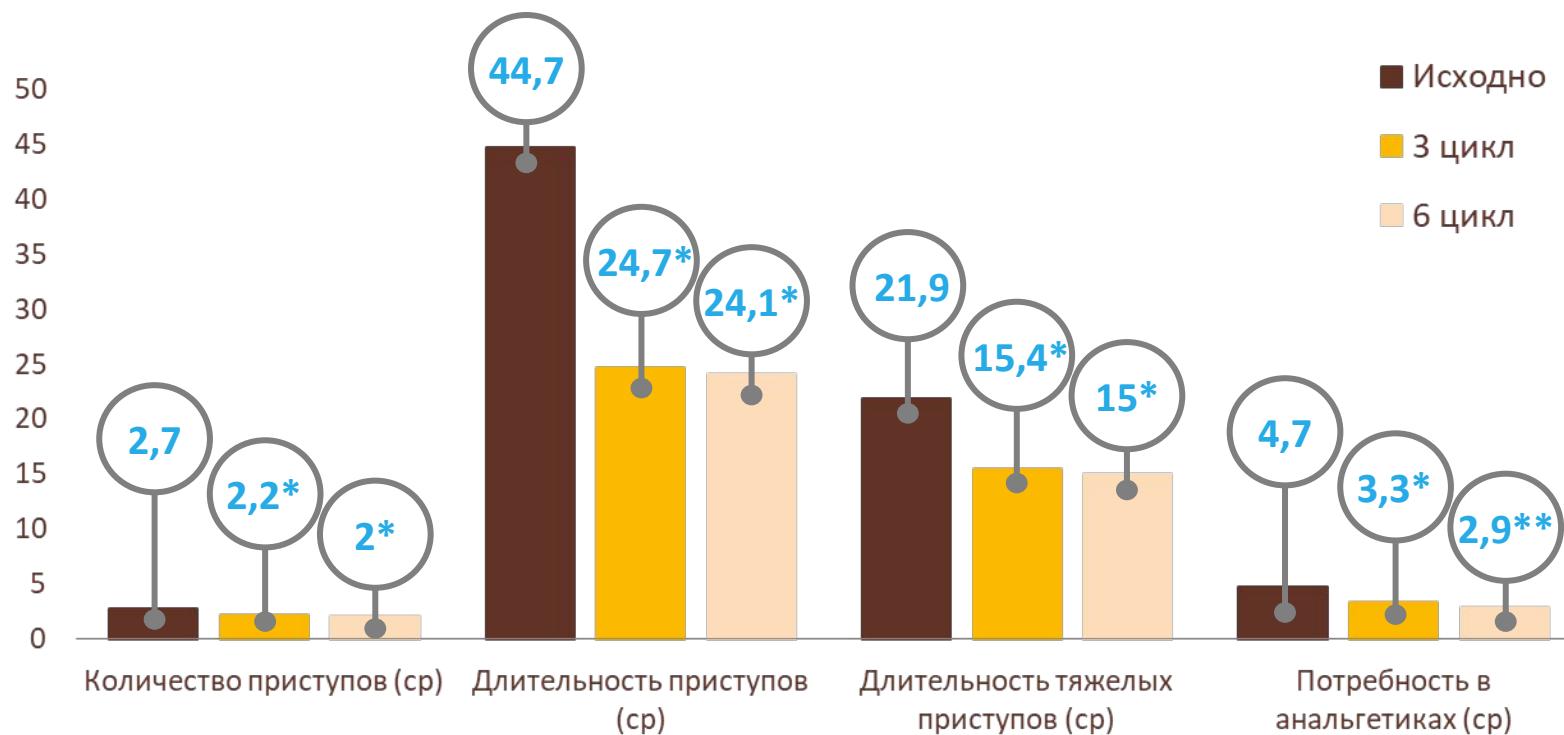
3 Усиление холинергической передачи

4 Усиление других путей передачи (серотонина, норадреналина, дофамина)

**Возможные
механизмы
нейропротективного
эффекта**

1. Kawas C., Resnick S., Morrison A., et al. *Neurology* 1997;48: 1517–21.
2. Resnick SM, Metter EJ, Zonderman AB. *Neurology*. 1997;49: 1491–7.
3. Du C, Hu R, Csernansky CA, Hsu CY, Choi DW. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16: 195–201.
4. Dubal DB, Kashon ML, Pettigrew LC et al. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18: 1253–1258.
5. Simpkins JW, Rajakumar G, Zhang YQ, et al. *J Neurosurg*. 1997; 87: 724–730.
6. Yang SH, Shi J, Day AL, Simpkins JW. *Stroke* 2000;31: 745–749.

НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА КЛАЙРА®* НАБЛЮДАЛОСЬ ДОСТОВЕРНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ПРИСТУПОВ, ДЛИТЕЛЬНОСТИ И ТЯЖЕСТИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ МИГРЕНИ

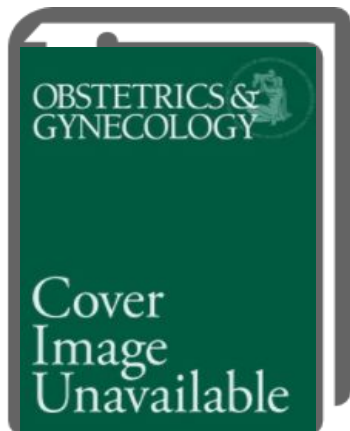


* $p < 0,01$ по сравнению с исходным; ** $p < 0,01$ по сравнению с 3 циклом

ОЖИРЕНИЕ



ВЛИЯНИЕ КОК НА МАССУ ТЕЛА



Combination Estrogen-progestin Contraceptives and Body Weight: Systematic Review of Randomized Controlled Trials

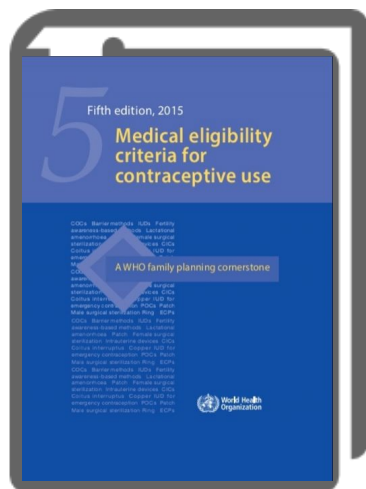
Maria F. Gallo, MSPH, David A. Grimes, MD, Kenneth F. Schulz, PhD, MBA, and Frans M. Helmerhorst, MD, PhD

Систематический обзор 42 рандомизированных клинических исследований с участием 21959 женщин, принимавших КОК

Не выявлено какой-либо связи между приемом современных низкодозированных эстроген-гестагенных контрацептивов и прибавкой массы тела

1. Gallo MF et al. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. Obstet Gynecol. 2004; 103(2): 359–373. КОК=комбинированные оральные контрацептивы.

ЖЕНЩИНЫ С ОЖИРЕНИЕМ ИМЕЮТ БОЛЕЕ ВЫСОКИЙ РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПРИ ПРИЕМЕ КОК



«Женщины с избыточной массой тела/ожирением, использующие в качестве контрацептивного средства КОК, имеют более высокий риск тромбоэмболических осложнений в сравнении с женщинами, не использующими КОК в течение 1 года»

Критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 2015 года (5 издание)

Поэтому у данной категории пациенток предпочтительно применять КОК с минимальным влиянием на углеводный и липидный обмен, систему гемостаза/фибринолиза, сердечно-сосудистую систему и функции других органов, вовлеченных в патологическую цепь обменных нарушений

Э2В/ДНГ МЕНЬШЕ ВЛИЯЕТ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА ПО СРАВНЕНИЮ С ЭЭ/ЛНГ



Прием Э2В/диеногеста сопровождался меньшим увеличением уровня D-димера и менее выраженным ростом уровня протромбина и фибриногена по сравнению с ЭЭ/ЛНГ

Параметр		1 группа Э2В/ДНГ	2 группа ЭЭ/ЛНГ	Изменение
D-димер	Исходно	203,0±94,1	201,8±73,5	Достоверно меньше в группе Э2В/ДНГ (p=0,01)
	Через 3 мес	237,4±101,6 ↑37%	352,6±217,8 ↑88%	
Протромбин Фр. 1+2	Исходно	0,180±0,064	0,192±0,146	Отсутствие достоверных различий
	Через 3 мес	0,183±0,064	0,216±0,075	
Индекс APC резистентности	Исходно	2,79±0,51	2,84±0,47	В обеих группах показатель остался неизменным
	Через 3 мес	2,72±0,46	2,77±0,49	
Ср. коэффициент чувствительност и APC	Исходно	2,06±0,91	1,87±0,85	Достоверное увеличение в группе ЭЭ/ЛНГ
	Через 3 мес	2,16±0,93	2,39±0,93	

1. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. Clin Drug Investig 2011;31: 573–584.

2. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol based oral contraceptive: An open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Drugs R D 2011; 11: 159–170.

Э2В=эстрадиола валерат, ЭЭ=этинилэстрадиол; ДНГ=диеногест; ЛНГ=левоноргестрел. APC резистентность = еизистентность к активированному протеину C



КЛАЙРА® ОКАЗЫВАЛА БОЛЕЕ БЛАГОПРИЯТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ УГЛЕВОДНЫЙ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ПО СРАВНЕНИЮ С ЭЭ/ЛНГ



Параметр		Изменение за 7 циклов	
		1 группа Э2В/ДНГ	2 группа ЭЭ/ЛНГ
Общий холестерин		0,20±0,54	0,19±0,53
ХС-ЛПНП		- 0,21±0,39	- 0,09±0,48
ХС-ЛПВП		0,08±0,27	- 0,05±0,23
Триглицериды		0,16±0,41	0,19±0,32
Площадь под инсулиновой кривой в течение 120 мин (mU*h/l)	Исходно	80,3±31,8	79,1±32,7
	7 цикл	82,4±26,1	96,8±34,6

Клайра®

Международное непатентованное наименование или группировочное название

Диеногест + Эстрадиола валерат



Лекарственная форма и состав: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 3 мг эстрадиола валерата; розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста; бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диеногеста; красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

Показания к применению: пероральная контрацепция; пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.

Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; обширные хирургические вмешательства без длительной иммобилизации; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), боль в области пазух носа; боли в животе, вздутие живота, тошнота; акне; отсутствие менструальноподобных кровотечений; дискомфорт в молочных железах, боли в молочных железах, болезненность сосков, боли в сосках; болезненное менструальноподобное кровотечение; нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия); повышение массы тела.

Регистрационный номер: ЛП-000010. Актуальная версия инструкции от 13.09.2016.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Байер Фарма АГ, Германия

Производитель: Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.