

ПРОФІЛАКТИКА ВЗАЄМОДІЙ ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

©К. І. Дорикевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: вивчено особливості взаємодії гормональних контрацептивів з іншими лікарськими засобами за даними ВООЗ, Британського національного формуляра та офіційних інструкцій МОЗ України до контрацептивів.

Ключові слова: фармацевтична профілактика, гормональні контрацептиви, взаємодія лікарських засобів.

Вступ. Одним із завдань фармацевтичної профілактики є попередження виникнення побічних ефектів при застосуванні лікарських засобів, їх комбінацій та усунення наслідків таких ускладнень фармакотерапії [3]. Гормональні контрацептиви, як правило, застосовують впродовж тривалого часу (2–5 років), тому особливо важливим є питання їх взаємодії з іншими препаратами. Профілактика небажаних взаємодій – одна з умов ефективної раціональної контрацепції.

Мета роботи – інформаційний пошук достовірних даних про взаємодію гормональних контрацептивів з іншими препаратами з поданням рекомендацій щодо їх профілактики та збереження ефективності контрацепції. Об'єктами дослідження були Зразковий формуляр ВООЗ 2008 р., Британський національний формуляр (БНФ) 2011 р., а також офіційні інструкції МОЗ України щодо 32 зареєстрованих станом на 01.04.2011 р. на вітчизняному фармацевтичному ринку контрацептивів (белара, джаз, джинет-35, діане-35, жанін, клайра, ліндинет 20, ліндинет 30, логест, марвелон, мерсилон, мікрогінон, мінізістон, новінет, регулон, ригевідон, ригевідон²¹⁺⁷, фемоден, хлое, ярина, три-мерсі, триквілар, тристин, евра, новарінг, екслютон, лактинет, чарозетта, мірена, ескапел, постінон, гінеп-рестон).

Методи дослідження. У роботі використано методи фармацевтичної інформатики.

Результати й обговорення. Доказові дані щодо відомих взаємодій гормональних контрацептивів у різних лікарських формах з іншими препаратами наведені у «Медичних критеріях прийнятності використання методів контрацепції» ВООЗ (2004) за допомогою шкали категорій практичного застосування контрацептивів за різних умов, в т.ч. при взаємодії з іншими лікарськими препаратами: *категорія 1* – стан, при якому немає обмежень до використання мето-

ду; *категорія 2* – стан, при якому користь від застосування методу в цілому перевищує ризик, рекомендовано використовувати метод; *категорія 3* – стан, при якому ризик в цілому перевищує користь методу, метод, як правило, не рекомендується; *категорія 4* – стан, при якому є неприйнятний ризик для здоров'я, метод не застосовувати [1]. Так, для комбінованих оральних, ін'єкційних, гестагенних контрацептивів, контрацептивних пластира та вагінального кільця зазначено, що препарати, які індукують ферменти печінки (рифампіцин, деякі протисудомні засоби – фенітоїн, карбамазепін, барбітурати, примідон, топірамат, окскарбазепін) належать до 3-ї, антиретровірусні препарати і гризеофульвін – до 2-ї, інші антибіотики – до 1-ї категорії.

Нами опрацьовано інформацію про взаємодію комбінованих гормональних контрацептивів з іншими препаратами за даними Зразкового формуляра ВООЗ (2008), результати наведено у таблиці 1 [5].

Таким чином, до небезпечних, за даними формуляра ВООЗ, належать взаємодії з 10-ма препаратами, які виділені в тексті таблиці 1 (п. 1-3). 16 препаратів (п. 4) незначно знижують контрацептивний ефект.

У БНФ наведені взаємодії контрацептивів із фармакологічними групами та окремими препаратами [4]. Небезпечні взаємодії, за даними Формуляра ВООЗ, дублюються у БНФ, окрім зазначених вказані: апрепітант, ламотриджин, руфінамід, модафініл, препарати звіробою, топірамат, ефавіренз, уліпристал.

Важливою складовою розділу БНФ «Взаємодії» є комплекс рекомендацій при одночасному застосуванні з контрацептивами інших препаратів, а саме:

- препаратів, що індукують ферменти печінки, при фармакотерапії короткими курсами – дозування естрогенного компонента контрацеп-

Таблиця 1. Взаємодія комбінованих гормональних контрацептивів з іншими препаратами за даними Зразкового формуляра ВООЗ

№ за/п	Назви препаратів (міжнародні непатентовані)	Результат взаємодії
1	Карбамазепін, гризеофульвін, нелфінавір, невірапін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин, ритонавір	Пришвидшується метаболізм контрацептиву. Контрацептивний ефект знижується
2	Варфарин	Антагонізм антикоагулянтного ефекту (вплив естрогену і гестагену)
3	Циклоспорин	Зростає концентрація циклоспорину в плазмі
4	Амоксицилін, ампіцилін, азитроміцин, бензилпеніцилін, цефіксим, цефтазидим, цефтріаксон, ципрофлоксацин, доксициклін, ефавіренз, еритроміцин, іміпенем + циластатин, левофлоксацин, метронідазол, офлоксацин, феноксиметилпеніцилін	Контрацептивний ефект знижується (ризик незначний)
5	Ацетазоламід, фуросемід, гідрохлортіазид, спіронолактон	Антагонізм сечогінного ефекту (вплив естрогену)
6	Амітриптилін, кломіпрамін	Антагонізм антидепресантного ефекту (вплив естрогену), можливе посилення побічних ефектів антидепресантів
7	Амлодіпін, атенолол, еналаприл, гліцерил тринітрат, гідралазин, ізосорбїду динітрат, метилдопа, ніфедипін, натрію нітропрусид, пропранолол, верапаміл	Антагонізм гіпотензивного ефекту (вплив естрогену)
8	Глібенкламід, інсуліни, метформін	Антагонізм гіпоглікемічного ефекту (вплив естрогену і гестагену)
9	Гідрокортизон, дексаметазон, преднізолон	Оральні естрогеновмісні контрацептиви підвищують концентрацію препаратів у плазмі
10	Флуконазол	Одиничні випадки контрацептивних невдач естрогеновмісних препаратів

тиву слід підвищити (до 50 мкг або більше). Впродовж курсу і 4 тижні по закінченню необхідно користуватися додатковими засобами контрацепції (сперміцидними, бар'єрними);

- препаратів, що індукують ферменти печінки, при тривалій фармакотерапії – рекомендовані, як правило, альтернативні методи контрацепції. Якщо не можливо замінити гормональну контрацепцію, слід підвищити дозу естрогенного компонента, також рекомендовано приймати три упаковки контрацептиву підряд без перерв з наступною короткою перервою (4 дні). Додаткові засоби контрацепції рекомендовано застосовувати під час і після лікування 4–8 тижнів поспіль. Використання вагінального кільця чи пластира не рекомендовано жінкам при тривалій фармакотерапії індукторами ферментів печінки;

- деяких антибіотиків (ампіцилін, доксициклін), що не індукують ферменти печінки – при коротких курсах лікування цими препаратами додаткові засоби контрацепції рекомендовано використовувати впродовж та по закінченню

курсу 7 днів поспіль, наступну упаковку контрацептиву почати без перерви.

Вищенаведені чіткі рекомендації стосовно застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект, є важливою складовою фармацевтичної допомоги жінкам при контрацепції.

Наступним етапом дослідження був аналіз офіційних інструкцій засобів контрацепції МОЗ України [2]. Необхідно зазначити, що всі контрацептиви, зареєстровані в Україні станом на 01.04.2011, іноземного виробництва. Найповніше описані взаємодії таких нових контрацептивів, як евра і джаз. Слід вказати, що у контрацептиву евра, на відміну від інших, вказані взаємодії з такими препаратами, як бозентан, статини, омепразол, вориконазол, клофібринова кислота, темазепам, а також з грейпфрутовим соком. Зовсім коротко описані взаємодії контрацептивів: джинет-35, новінет, регулон, гінепристон. Для порівняння інформації в інструкціях проведено їх аналіз препаратів, які є аналогами за складом, результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика рубрики «Взаємодії» контрацептивів-аналогів за даними офіційних інструкцій МОЗ України

№ за/п	Контрацептиви-аналоги	Склад	Порівняльна характеристика наведених взаємодій препаратів
1	Логест, табл. № 21, № 63 <i>Organon, Нідерланди</i>	етиніл- естрадіол, 0,02 мг, гестоден, 0,075 мг	Відмінності: - Логест. Вказана взаємодія з ламотриджином. Не наведено рекомендацій у випадку застосування препаратів, що порушують контрацептивний ефект. - Ліндинет 20. Вказані взаємодії з ітраконазолом, флуконазолом, віт. С. Наведені рекомендації при застосуванні препаратів, що порушують контрацептивний ефект
	Ліндинет 20, табл. № 21, № 63 <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		
2	Мерсилон, табл. № 21 <i>Organon, Нідерланди</i>	етиніл- естрадіол, 0,02 мг, дезогестрел, 0,15 мг	Відмінності: - Мерсилон. Детальний опис можливих взаємодій. Наведені рекомендації при застосуванні препаратів, що порушують контрацептивний ефект. - Новінет. Не вказані препарати-індуктори мікросомальних ферментів (фенітоїн, примідон, карбамазепін, окскарбазепін, рифабутин, ритонавір), теофілін, кортикостероїди. Немає рекомендацій на випадок застосування препаратів, що порушують контрацептивний ефект
	Новінет, табл. № 21, № 63 <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		
3	Мікрогінон, др. № 21, <i>Schering, Німеччина</i>	етиніл- естрадіол, 0,03 мг левонор- гестрел, 0,15 мг	Відмінності: - Мікрогінон. Не вказані взаємодії з хлорамфеніколом, дантроленом, β-блокаторами; вказана – з ламотриджином. Наведені детальні рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. - Ригевідон. Немає рекомендацій на випадок застосування препаратів, що порушують контрацептивний ефект
	Ригевідон табл. № 21, № 63, <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		
4	Фемоден, др. № 2, <i>Schering, Німеччина</i>	етиніл- естрадіол, 0,03 мг, гестоден, 0,075 мг	Наведені рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. Відмінності: - Ліндинет 30. Більш детально описані взаємодії. Зазначені взаємодії з віт. С, теофіліном, ітраконазолом, флуконазолом
	Ліндинет 30, табл. № 21, № 63 <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		
5	Діане-35*, др. № 21, <i>Schering, Німеччина</i>	етиніл- естрадіол, 0,035 мг, ципротерону ацетат, 2,0 мг	Для двох контрацептивів – діане-35 і хлое, – описані взаємодії з фармакологічними групами та окремими препаратами. Відмінності: - Діане-35. Найширше описано взаємодії. На відміну від препарату хлое, вказані взаємодії з ламотриджином, невірапіном. Наведені детальні рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. - Хлое. Наведені рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. - Джинет-35. Дуже коротко описані взаємодії, виключно з такими препаратами: гідантоїни, барбітурати, карбамазепін, рифампіцин, ампіцилін, тетрациклін. Немає рекомендацій на випадок застосування препаратів, що порушують контрацептивний ефект
	Джинет-35*, табл. № 28, комбі-уп., <i>Cipla, Індія</i>		
	Хлое*, табл. № 28, комбі-уп., <i>Zentiva, Чехія</i>		
6	Чарозетта, табл. № 28, № 84, № 168, <i>Organon, Нідерланди</i>	дезогестрел 0,075 мг	Наведені рекомендації щодо застосування препаратів, які порушують контрацептивний ефект. Зазначена взаємодія з препаратами активованого вугілля. Відмінності: - Лактинет. Наведені рекомендації на випадок вживання наркотиків жінками
	Лактинет, табл. № 28, № 84, <i>Richter Gedeon, Угорщина</i>		

* Вважала за доцільне порівняти контрацептиви діане-35, джинет-35 і хлое з огляду на однаковий склад активних (гормоновмісних) таблеток, оскільки для інгредієнтів таблеток плацебо у препаратах джинет-35 і хлое взаємодії не описані.

Таким чином, офіційні інструкції контрацептивів різних виробників аналогічного складу містять інформацію, що відрізняється як за обсягом, так і за змістом. У багатьох випадках інструкції (джинет-35, логест, ліндинет 20, новінет, мікрогінон і ригевідон) не містять практичних рекомендацій жінці щодо використання додаткових засобів контрацепції при вживанні препаратів, які знижують контрацептивний ефект. Інструкції контрацептивів однакового складу містять різні переліки лікарських засобів, з якими можливі взаємодії. Наприклад, в інструкції мікрогінону, на відміну від інструкції

ригевідону, не вказані взаємодії з хлорамфеніколом, дантроленом, β -блокаторами, вказана взаємодія з ламотриджином.

Висновки. 1. Інформація стосовно взаємодій гормональних контрацептивів з іншими лікарськими засобами, за даними офіційних інструкцій, суттєво відрізняється, зокрема, стосовно рекомендацій при застосуванні препаратів, які порушують контрацептивний ефект. 2. Реалізація завдання фармацевтичної профілактики з попередження взаємодій та зменшення їх наслідків при раціональній контрацепції повинна проводитися з урахуванням найновіших доказових даних.

Література

1. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции / Фонд ООН в области народонаселения, Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2004 : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562668_rus.pdf.
2. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Лікарські засоби : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://mozdocs.kiev.ua/>.

3. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 2-ге вид., перероб. і доповн. – К.: «МОПІОН», 2010. – 1632 с.
4. British National Formulary 61. March 2011: [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://bnf.org/bnf/>.
5. WHO Model Formulary 2008: [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf.

ПРОФИЛАКТИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

К. И. Дорикевич

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: изучены особенности взаимодействия гормональных контрацептивов с другими лекарственными средствами по данным ВОЗ, Британского национального формуляра и официальных инструкций МЗ Украины к препаратам контрацептивов.

Ключевые слова: фармацевтическая профилактика, гормональные контрацептивы, взаимодействие лекарственных средств.

THE ANALYSIS AND PHARMACEUTICAL CARE OF NEW CONTRACEPTIVE METHODOLOGIES

К. І. Dorykevych

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the peculiarities of hormonal contraceptives interactions with other medicines according to the World Health Organization, the British national formulary, and official instructions of the Ministry of Public Health of Ukraine to contraceptives were studied.

Key words: pharmaceutical prophylaxis, hormonal contraceptives, the interaction of drugs.