

НОРМАЛИЗАЦИЯ КРОВОПОТЕРИ У ЖЕНЩИН С ОБИЛЬНЫМИ МЕНСТРУАЛЬНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ, ПОЛУЧАВШИХ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ/ДИЕНОГЕСТ*

IAN S. FRASER

кафедра акушерства и гинекологии, Университет Сиднея, Сидней, Австралия

JEFFREY JENSEN

кафедра акушерства и гинекологии, Университет здоровья и науки Орегона, Портленд, Орегон, США

MATTHIAS SCHAEFERS

отдел глобального клинического развития, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Берлин, Германия

UWE MELLINGER

отдел клинической статистики, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Берлин, Германия

SUSANNE PARKE

отдел глобального клинического развития, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Берлин, Германия

MARCO SERRANI

отдел медицинских вопросов здоровья женщин, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Берлин, Германия

ВВЕДЕНИЕ

Было показано, что новый оральный контрацептив (ОК), содержащий эстрадиола валерат и диеногест (E₂V/ДНГ), высокоэффективен, обеспечивает хороший контроль менструального цикла и переносимость [1, 2]. Было также доказано, что E₂V/ДНГ (Qlaira®/Natazia™) высокоэффективен в отношении снижения обильного менструального кровотечения (ОМК); объективно определяемого как потеря крови ≥ 80 мл за менструальный цикл [3] у женщин без органической патологии [4, 5], показания для применения которого одобрены в Европейском Союзе, Австралии и некоторых странах Латинской Америки.

Исследования, в результате которых препарат был зарегистрирован для лечения обильных и/или продолжительных менструальных кровотечений в вышеупомянутых регионах, представляли собой два идентичных рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследования: одно проведено в Северной Америке, а другое – в Европе и Австралии [4, 5]. В обоих исследованиях применялись строгие определения понятия эффективности лечения (по запросу Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США [FDA]), которые ранее не применялись. Они основаны

на объединении восьми строгих критериев, которым должны были соответствовать женщины для достижения полного эффекта (например восстановление полностью нормальной менструации) (табл. 1).

Для дальнейшей оценки снижения менструальной кровопотери (МК) при использовании E₂V/ДНГ и его профиля безопасности в большей и разнородной популяции женщин был проведен объединенный анализ двух рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований [6]. Однако чтобы сделать эти результаты сравнимыми с другими опубликованными исследованиями, мы заново проанализировали объединенные данные из этих двух исследований с использованием понятия успешного лечения, которое применялось в другом недавнем рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивающим эффективность и безопасность внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) против медроксипрогестерона ацетата у женщин с ОК [7]. Успех лечения в этом исследовании определялся как МК менее 80 мл вместе со снижением МК ≥ 50% от исходной. Подобные понятия эффективности применялись в исследовании Lukes et al. [8], которые определяли степень эффективности и безопасности перорального

ТАБЛИЦА 1. СТРОГИЕ КРИТЕРИИ ОТВЕТА, ТРЕБУЕМЫЕ FDA В ЕВРОПЕЙСКИХ/АВСТРАЛИЙСКИХ И СЕВЕРОАМЕРИКАНСКИХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ [4, 5]

Полным ответом на лечение считается объединение всего нижеследующего в течение 90-дневной фазы оценки эффективности:

1. Отсутствие эпизодов кровотечения, длящихся более 7 дней
2. Не более 4 эпизодов кровотечения
3. Нет эпизодов кровотечения с объемом кровопотери 80 мл или более
4. Не более одного эпизода кровотечения, превышающего начальный
5. Общее количество дней кровотечения не превышает 24 дня
6. Нет индивидуального увеличения по сравнению с начальным общим количеством дней кровотечения
7. Для пациенток с продолжительными кровотечениями^а снижение между максимальной продолжительностью кровотечения в период включения в исследование и фазой эффективности было как минимум 2 дня
8. Для пациенток с обильными кровотечениями^б объем кровопотери, связанный с каждым эпизодом, был ниже 80 мл и представлял как минимум 50-процентное снижение от среднего из оцененных эпизодов кровотечения

^а Продолжительные кровотечения определяются как два или более эпизодов кровотечения, каждый из которых длится 8 или более дней в период 90-дневной фазы включения

^б Обильные кровотечения определяются как два или более эпизодов кровотечения, каждый с кровопотерей 80 мл или более в течение 90-дневной фазы включения

* Статья опубликована в журнале Contraception, 86 (2012), 96-101.

препарата транексамовой кислоты для лечения ОМК. Таким образом, настоящее исследование позволит клиницистам опосредованно сравнить эффективность E_2 /ДНГ в снижении ОМК в сравнении с ЛНГ-ВМС, пероральным медроксипрогестероном ацетатом и пероральной транексамовой кислотой [7, 8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования и популяция

Проводился объединенный ретроспективный анализ данных из двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных для оценки эффективности и безопасности E_2 /ДНГ в лечении обильных, частых и/или продолжительных менструальных кровотечений у женщин без органической патологии. Одно проводилось в США и Канаде в период с декабря 2005 года по май 2008 года (ClinicalTrials.gov. Идентификационный номер: NCT00293059), тогда как другое – в Австралии и Европе (Чешская Республика, Финляндия, Германия, Венгрия, Нидерланды, Польша, Швеция, Великобритания и Украина) в период с февраля 2006 года по май 2008 года (ClinicalTrials.gov. Идентификационный номер: NCT00307801). Оба исследования были идентичными по дизайну, подробная информация была опубликована ранее [4, 5].

Оба они состояли из четырех частей – фаза скрининга 28 дней, 90-дневная фаза включения [для подтверждения симптомов обильного (2 или более эпизодов кровотечения с кровопотерей в каждом 80 мл или более), продолжительного (2 или более эпизодов каждые 8 или более дней) кровотечения и/или частых (более 5 эпизодов кровотечения по 20 или более дней) кровопотери], лечебная фаза в течение 7 циклов и фаза последующего наблюдения 30 дней.

В исследовании могли участвовать женщины ≥ 18 лет с симптомами обильных, продолжительных и/или частых менструальных кровотечений без органической патологии (подтвержденной в 90-дневную фазу включения). Подробная информация о критериях включения и исключения, а также процесс рандомизации были опубликованы ранее [4, 5].

Так как после рандомизации контролируемые исследования с ЛНГ-ВМС и пероральным медроксипрогестероном ацетатом проводились только у женщин, отвечавших критериям ОМК [7], настоящее исследование также проведено у женщин, отвечавших критериям ОМК; они составляли 84% (355 из 421) от объединенной исследуемой популяции. ОМК определялась как МК ≥ 80 мл на цикл как минимум в двух 28-дневных циклах в течение трех 28-дневных циклов, составивших период включения в исследование.

Исследуемый препарат

После 90-дневного периода включения женщины, отвечавшие критериям включения, рандомизировались (2:1) для получения E_2 /ДНГ (Qlaira®/Natazia™; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Германия) или плацебо в течение 7 лечебных циклов. Каждый лечебный цикл E_2 /ДНГ состоял из понижающихся доз эстрогенов и повышающихся доз прогестагена: E_2 В 3 мг в 1–2-й дни менструального цикла, E_2 В 2 мг/ДНГ 2 мг в дни 3–7, E_2 В 2 мг/ДНГ 3 мг в дни 8–24, E_2 В 1 мг в дни 25–26 и плацебо в дни 27–28. Прием препарата начинался в первый день кровотечения после рандомизации, при этом препарат применялся в непрерывном режиме.

Оценка исследования

На протяжении исследования (включая 90-дневную фазу включения) женщины должны были использовать только санитарные средства (прокладки и тампоны), предоставляемые спонсором. Более того, они должны были ежедневно заполнять электронные дневники для учета менструального кровотечения, количества и типа использованных санитарных средств и приема исследуемого лекарства. Кроме заполнения электронных дневников, женщины должны были собирать все использованные санитарные средства для объективной оценки МК с использованием модифицированной версии алкалинового гематинового метода [9].

Конечные точки исследования

Для данного объединенного ретроспективного анализа основным показателем эффективности были абсолютные изменения МК от исходного уровня к седьмому циклу, пропорция успешно леченых женщин (успех лечения определялся как МК ниже 80 мл и ≥ 50 -процентное снижение МК от исходного), пропорция женщин с МК менее 80 мл и пропорция женщин со снижением МК на $\geq 50\%$ от исходного. В оригинальных исследованиях успех лечения (т. е. полный ответ) оценивался каждые 90 дней фазы эффективности и определялся с использованием объединенных восьми индивидуальных критериев [4, 5].

Статистический анализ

Проводился в популяции всех рандомизированных женщин «intention-to-treat» (ИТТ), получивших хотя бы одно введения исследуемого препарата. Тогда как начальные исследования проводились у женщин с обильными, частыми и/или продолжительными менструальными кровотечениями, как и в исследовании Kaunitz et al. [7], данное же исследование было ограничено только женщинами с ОМК (МК ≥ 80 мл на цикл как минимум в двух 28-дневных циклах на протяжении трех 28-дневных циклов в фазу включения).



Показано, что новый оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, высокоэффективен и обеспечивает хороший контроль МЦ

КОНТРАЦЕПЦИЯ



Терапия обильных менструальных кровотечений с помощью $E_2V/ДНГ$ обладает большей эффективностью по сравнению с транексамовой кислотой

Начальная МК определялась как среднее от МК, оцененной в течение трех 28-дневных циклов в фазу включения; конечной точкой являлась МК в течение седьмого лечебного цикла с акцентом на отсутствующие данные.

Различия между лечебными группами по пропорции пациенток с успешным лечением оценивалось с использованием χ^2 критерия Пирсона. Абсолютные изменения в МК от начальной оценивались с использованием теста Вилкоксона. Применялся двусторонний интервал 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целом, 220 женщин с ОМК были рандомизированы в группу $E_2V/ДНГ$ и 135 в группу плацебо, они составили популяцию ИТТ для данного объединенного анализа. Настоящее исследование основывалось на сравнении МК в фазу набора 3×28 дней (84 дня) с оценкой кровопотери в течение 7 лечебных циклов. Демографические и начальные характеристики популяции ИТТ были сопоставимы между двумя лечебными группами (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И НАЧАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН С ОМК*

	$E_2V/ДНГ$ (n = 220)	Плацебо (n = 135)
Возраст, лет	39,5 ± 6,3	38,4 ± 6,9
Этническая принадлежность, n (%):		
белые	180 (81,8)	112 (83,0)
чернокожие	28 (12,7)	12 (8,9)
испаноязычные	6 (2,7)	5 (3,7)
Вес, кг	71,2 ± 11,2	70,7 ± 10,8
Индекс массы тела, кг/м ²	25,4 ± 3,5	25,7 ± 3,1

*все данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, если не указано другое

Снижение показателя средней МК представлено на рис. 1. Величина кровопотери, отмеченная в первом лечебном цикле, по существу отражает величину кровопотери,

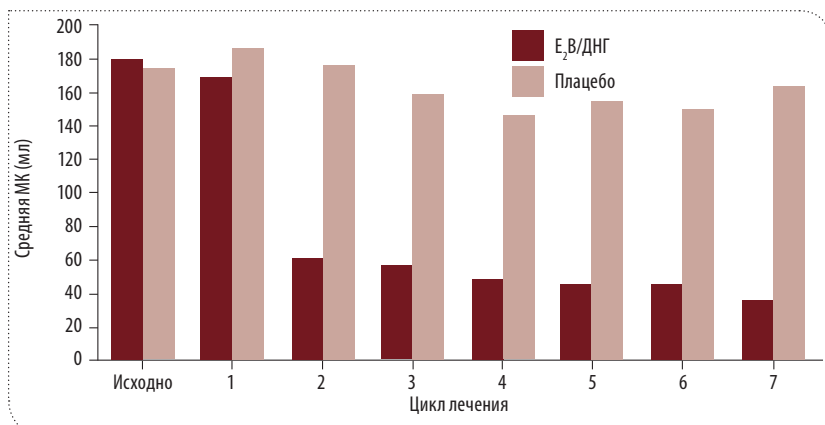


РИСУНОК 1.

СРЕДНЯЯ МК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦИКЛА ЛЕЧЕНИЯ И ГРУППЫ ЛЕЧЕНИЯ (ПОПУЛЯЦИЯ ИТТ; ПОСЛЕДНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ВЫНЕСЕНЫ ВПЕРЕД)

* МК в начале оценивалась как среднее от МК, измеренной в течение трех 28-дневных циклов в фазу включения в исследование

** цикл лечения 2 отражает первое кровотечение отмены после начала лечения $E_2V/ДНГ$

которая отмечалась бы без лечения. Так как кровотечение отмены обычно охватывает 2 номинальных 28-дневных лечебных цикла, МК, имевшее место в течение любого из семи лечебных циклов, представляет последнюю часть кровотечения отмены, начавшегося в предшествующий цикл, то любой дополнительный эпизод межменструального кровотечения накладывается на начало следующего кровотечения отмены. Таким образом, МК, наблюдаемое в начале «лечебного цикла 2», представляет собой первое кровотечение отмены после начала лечения $E_2V/ДНГ$.

Тем не менее, значительное снижение МК от исходного уровня при $E_2V/ДНГ$ было достигнуто в первом кровотечении отмены после начала лечения с дальнейшим снижением кровопотери без потери эффекта в последующих циклах лечения. В таблице 3 представлены параметры МК для обеих лечебных групп в определенные временные точки и в конце лечения.

На рис. 2 подытожены данные о пропорции женщин с (а) полным успехом лечения, (б) МК менее 80 мл и (с) снижением МК $\geq 50\%$ от исходного на лечебный цикл. В конце исследования у статистически и клинически значимо большего процента женщин лечение оказалось успешным в группе $E_2V/ДНГ$ (63,6%) по сравнению с плацебо (11,9%). Разница составила 51,8% [95% доверительный интервал (ДИ) 43,4–0,2; $p < 0,001$]. Разница в пропорции женщин с МК менее 80 мл или снижением $\geq 50\%$ в конце исследования составила соответственно 52,6% (95% ДИ 44,0–61,3; $p < 0,001$) и 53,0% (95% ДИ 44,2–61,7; $p < 0,001$).

Данный объединенный ретроспективный анализ продемонстрировал, что $E_2V/ДНГ$ высоко эффективен в лечении ОМК и приводит к успеху в большом проценте случаев. Преимущества $E_2V/ДНГ$ в отношении абсолютного снижения МК (пропорции женщин со снижением МК ниже 80 мл или $\geq 50\%$) были очевидны уже при первом кровотечении отмены после начала лечения и улучшение продолжало нарастать в дальнейшем. Также отмечен незначительный ответ на плацебо, о чем сообщалось и ранее [8].

При перекрестном анализе с использованием одинаковых дефиниций успех, достигнутый при лечении $E_2V/ДНГ$ (63,6%), был ниже, чем при лечении ЛНГ-ВМС (84,8%) в течение 6 месяцев, но выше, чем при ежедневном применении 10 мг перорального медроксипрогестерона ацетата в течение 10 последовательных дней каждого цикла, начиная с 16-го дня (22,2%) [7]. Тем не менее, при сравнении с другими исследованиями, использующими ту же методологию измерения МК, отмеченное снижение средней МК при лечении

ТАБЛИЦА 3. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И НАЧАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН С ОМК

Оценка	Е ₂ /ДНГ	Плацебо
Средняя МК, мл (диапазон)		
Исходно	179,8 (69,7 до 2028,7)	174,9 (71,2 до 1599,3)
Лечебный цикл 4	48,5 (0 до 826,8)	146,7 (0,1 до 1151,4)
Окончание лечения ^a	35,7 (0,0 до 688,8)	163,7 (6,8 до 1151,4)
Абсолютное снижение от исходного, мл		
Лечебный цикл 4		
Среднее (стандартное отклонение)	139,3 (180,8)	37,6 (130,5)
Медиана (диапазон)	116,7 (-395,5 до 1993,9)	31,5 (-460,2 до 534,4)
Окончание лечения ^a		
Среднее (стандартное отклонение)	147,8 (197,2)	19,6 (147,9)*
Медиана (диапазон)	128,1 (-361,6 до 2057,6)	8,1 (-855,9 до 534,4)*
Процентное снижение от исходного, %		
Лечебный цикл 4		
Среднее (стандартное отклонение)	57,3 (40,9)	11,6 (50,4)
Медиана (диапазон)	72,0 (-111,6 до 100)	19,0 (-121,4 до 99,9)
Окончание лечения ^a		
Среднее (стандартное отклонение)	59,5 (51,2)	0,4 (66,8)
Медиана (диапазон)	81,2 (-245,6 до 100)	4,2 (516,3 до 97,8)

^a Окончанием лечения считался цикл 7 или вынесение вперед последнего наблюдения

* p < 0,001 против Е₂/ДНГ

Е₂/ДНГ (81% снижения в конце исследования), оказалось близким к достигнутой при использовании ЛНГ-ВМС (в среднем снижение через 6 циклов составило 95% и 96%) [7,10] и оказалось больше, чем при использовании перорального медроксипрогестерона ацетата (среднее снижение через 6 циклов 22%) [7], транексамовой кислоты (среднее среднеквадратичное снижение через 6 циклов 39%) [8] или других комбинированных оральных контрацептивов (этинилэстрадиола 30 мкг/ЛНГ 150 мкг; 35-процентное среднее снижение через 12 месяцев лечения) [11]. В более раннем исследовании снижение МК, достигнутое при использовании ряда комбинированных ОК, составило около 50% через 284 лечебных цикла у 164 женщин [12].

Пропорция женщин со снижением МК менее 80 мл или по крайней мере ≥ 50-процентное снижение от начального уровня к концу исследования при использовании Е₂/ДНГ (68,2% и 70% соответственно) оказалась значительно большей, чем при использовании транексамовой кислоты (3,9 г ежедневно в течение 5 дней с начала менструальных выделений), составивших соответственно 43 и 35% менструальных циклов [8]. Эффект плацебо в нашем исследовании составил 15,6% и 17,0% для женщин со снижением МК ниже 80 мл и ≥ 50% от исходного к концу исследования соответственно, по сравнению с 17,0 и 7,0% циклов в более поздних исследованиях. В целом данные, полученные в нашем исследовании,

свидетельствуют о том, что терапия Е₂/ДНГ обладает большей эффективностью по сравнению с транексамовой кислотой вне зависимости от используемых дефиниций.

В другом объединенном анализе наших данных [6] число женщин с ОМК составило 227 и 136 в группе Е₂/ДНГ и плацебо соответственно. Среднее снижение МК в двух исследованиях составило соответственно 88 и 24% в двух группах [6]. Подобные различия в популяции пациенток и средних показателях МК в данном исследовании можно объяснить различиями в определении понятия ОМК и продолжительностью периода включения, на которых основывался каждый анализ; в более позднем объединенном анализе изменения в МК основывались на начальном 90-дневном периоде включения, тогда как в настоящем анализе изменения МК основывались на начальном периоде включения 3 × 28 дней (84 дня).

Пропорция пациенток, которые отметили улучшение симптомов менструального кровотечения, оценивались в обоих индивидуальных исследованиях, объединенные для этого анализа с использованием оценочной шкалы по семи категориям [4, 5]. Эта шкала варьирует от очень сильного улучшения до очень сильного ухудшения по сравнению с симптомами на момент включения в исследование. В обоих исследованиях большинство женщин оценили общее улучшение симптомов кровотечения в конце исследования по сравнению с плацебо: соответственно в обоих

КОНТРАЦЕПЦИЯ

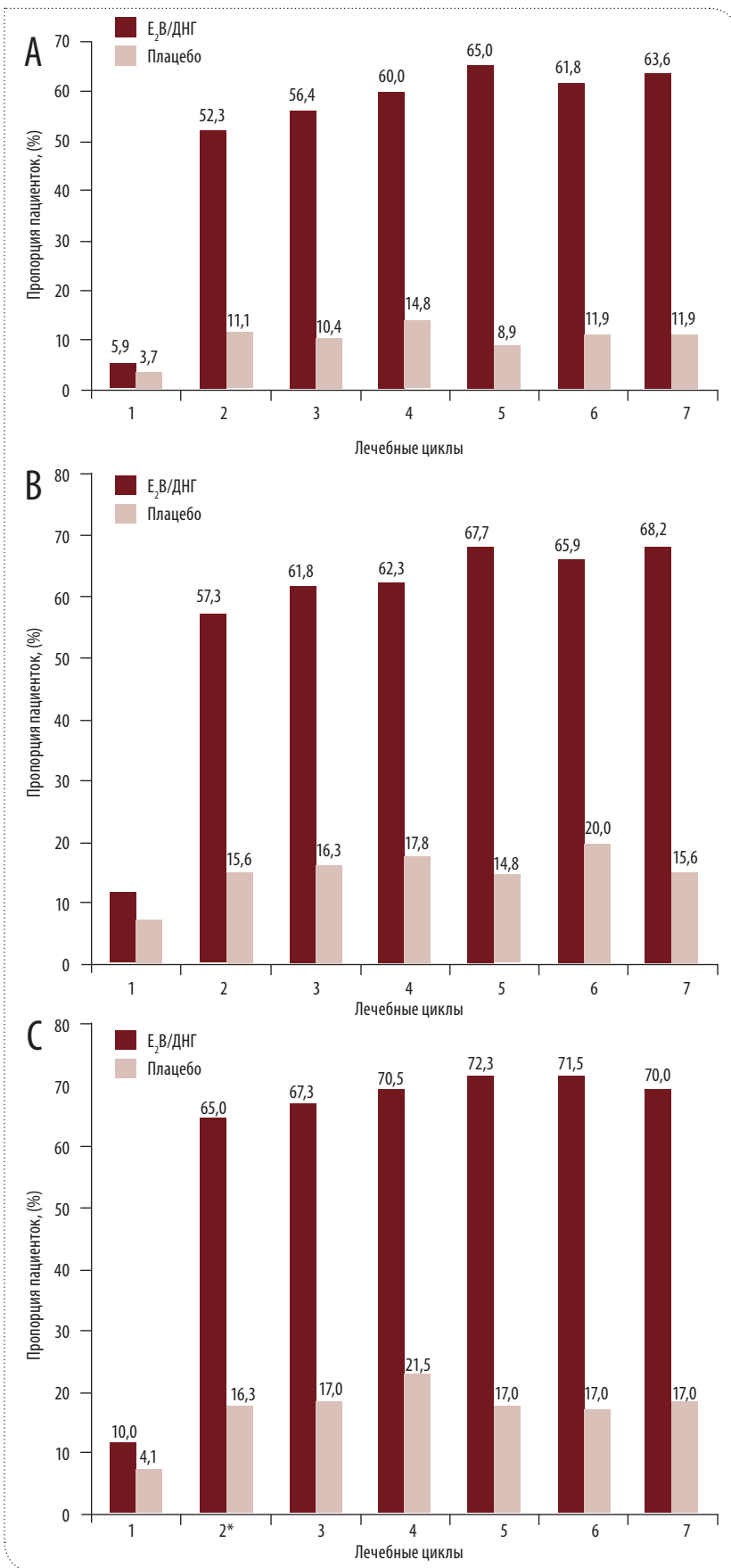


РИСУНОК 2. ПРОПОРЦИЯ ЖЕНЩИН, ОТВЕТИВШИХ НА ЛЕЧЕНИЕ, КАК ПОКАЗАНО НА ГРАФИКЕ (А): УСПЕХ ЛЕЧЕНИЯ (ОПРЕДЕЛЯЕМЫЙ КАК МК МЕНЕЕ 80 МЛ И ≥ 50-ПРОЦЕНТНОЕ СНИЖЕНИЕ МК ПО СРАВНЕНИЮ С НАЧАЛЬНОЙ), (В): МК МЕНЕЕ 80 МЛ ИЛИ (С): СНИЖЕНИЕ МК ≥ 50% ОТ ИСХОДНОЙ В ЛЕЧЕБНЫХ ЦИКЛАХ 1–7. В ПОСЛЕДНЕМ НАБЛЮДЕНИИ ПРИМЕНЕН ПРИНЦИП ВЫНЕСЕНИЯ ВПЕРЕД ДЛЯ ПРОПУЩЕННЫХ ДАННЫХ

*лечебный цикл 2 отражает первое кровотечение отмены после начала лечения E₂V/ДНГ

исследованиях 81,2 против 38,3% и 77,9 против 45,1% (все $p < 0,0001$).

Lukes et al. [8] удалось показать, что относительно небольшое снижение МК, достигаемое при приеме транексамовой кислоты, может приводить к значительному улучшению социальной активности, отдыха и физической активности, работы дома и за его пределами, и самостоятельно оцененной МК по сравнению с плацебо ($p < 0,01$). Более того, они смогли продемонстрировать, что снижение МК на 36 мл на цикл (приблизительно на 22% на цикл) будет оцениваться как значимое улучшение для большинства женщин с ОМК [13]. Более того, хотя порог МК для значимого улучшения варьирует в зависимости от начального уровня, процентное снижение, считавшееся значимым улучшением, не отличалось и оставалось около 22–23%. Эти результаты являются очень обнадеживающими, так как свидетельствуют о том, что большая пропорция женщин, чем в настоящее время представлено, получавших E₂V/ДНГ, отметят клинически значимое улучшение симптомов.

ВЫВОД

Наш объединенный ретроспективный анализ показал, что ОК, содержащие E₂V/ДНГ в 28-дневном режиме со снижением дозы эстрогенов и повышением дозы прогестина, высокоэффективны в терапии ОМК. Процент пациенток, у которых лечение было успешным и привело к снижению МК менее 80 мл или ≥ 50%, оказался высоким. Эффективность, достигаемая E₂V/ДНГ, была очевидна уже при кровотечении отмены в конце первого лечебного цикла и продолжала постепенно нарастать при дальнейшем приеме.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ahrendt, H.J. Makalova, D. Parke, S. Mellinger, U. Mansour, D. «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*, 80(2009):436-44.
- Palacios, S. Wildt, L. Parke, S. Machlitt, A. Romer, T. Bitzer, J. «Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a phase III trial.» *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 149(2010):57-62.
- Hallberg, L. Hogdahl, A.M. Nilsson, L. Rybo, G. «Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality.» *Acta Obstet Gynecol Scand*, 45(1966):320-51.
- Fraser, I.S. Romer, T. Parke, S. et al. «Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest: a randomised, double-blind phase III trial.» *Hum Reprod*, 26(2011):2698-708.
- Jensen, J.T. Parke, S. Mellinger, U. Machlitt, A. Fraser, I.S. «Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial.» *Obstet Gynecol*, 117(2011):777-87.

Клайра

В гармонії з жіночим тілом

-  Вивчена у жінок в віці 18-50 років¹
-  Забезпечує організм естрогеном, ідентичним натуральному E2B³
-  З мінімальним впливом на метаболічні та гемостатичні параметри^{4,5}
-  Затверджене показання: лікування тяжких і/або тривалих менструальних кровотеч²

Інформація про лікарський засіб. Для розповсюдження серед лікарів – гінекологів на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

КЛАЙРА. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Байер». **Склад:** Кожна календарна упаковка (28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою) містить: 2 темно-жовті таблетки, кожна з яких містить 3 мг естрадіолу валерату; 5 червоних таблеток, кожна з яких містить 2 мг естрадіолу валерату і 2 мг діеногесту; 17 світло-жовтих таблеток, кожна з яких містить 2 мг естрадіолу валерату і 3 мг діеногесту; 2 темно-червоні таблетки, кожна з яких містить 1 мг естрадіолу валерату; 2 білі таблетки плацебо. **Показання для застосування:** Пероральна контрацепція. Лікування тяжких і/або тривалих менструальних кровотеч у жінок без органічної патології, яким призначили пероральну контрацепцію. **Протипоказання:** венозні чи артеріальні тромботичні/тромбоемболічні події (наприклад тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарда) чи цереброваскулярні події, що спостерігаються нині або виникли у минулому; стан, який може бути першою ознакою тромбозу (наприклад транзиторна ішемічна атака, стенокардія), що спостерігається нині або виникав у минулому; наявність тяжких або множинних факторів ризику розвитку венозного чи артеріального тромбозу; наявність в анамнезі мігрені, що супроводжувалася фокальними неврологічними симптомами; цукровий діабет із судинними ускладненнями; тяжкі

захворювання печінки доки показники функції печінки не повернуться до нормальних значень; доброякісна чи злоякісна пухлина печінки нині або в минулому; наявність (або підозра щодо наявності) нині або в минулому злоякісних пухлин, що є залежними від статевих гормонів (наприклад, статевих органів або молочної залози); піхвова кровотеча, причина якої не з'ясована; вагітність або підозра на неї; підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) депресія/пригнічений настрій; емоційна лабільність; зниження чи втрата лібідю; мігрень; нудота; біль у молочних залозах; нерегулярні маткові кровотечі. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Дата останнього перегляду інструкції** – 02.11.12. **Категорія відпуску:** за рецептом.

Література.

1. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 149 (2010); 57-62. 2. Інструкція для медичного застосування препарату. 3. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1147-57. 4. 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;11:159-70. 5. Jung 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;31:573-84.

* Вказані фотографії відображають гендерно вікову групу. Комбіновані оральні контрацептиви використовуються для планування сім'ї жінками репродуктивного віку з 15 до 49 років.

ТОВ «БАЙЕР»: 04071, Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.
Тел.: (044) 220-33-00, факс: (044) 220-33-01.

www.bayer.ua



Science For A Better Life

КОНТРАЦЕПЦІЯ

6. Fraser, I.S. Parke, S. Mellinger, U. Machlitt, A. Serrani, M. Jensen, J.

«Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest.» *Eur J Contracept Reprod Health Care*,16(2011):258-69.

7. Kaunitz, A.M. Bissonnette, F. Monteiro, I. Lukkari-Lax, E. Muysers, C. Jensen, J.T.

«Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial.» *Obstet Gynecol*,116(2010): 625-32.

8. Lukes, A.S. Moore, K.A. Muse, K.N. et al.

«Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial.» *Obstet Gynecol*,116(2010):865-75.

9. Hallberg, L. Nilsson, L.

«Determination of menstrual blood loss.» *Scand J Clin Lab Invest*,16(1964):244-8.

10. Reid, P.C. Virtanen-Kari, S.

«Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts.» *BJOG*,112(2005):1121-5.

11. Shabaan, M.M. Zakherah, M.S. El-Nashar, S.A. Sayed, G.H.

«Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low-dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial.» *Contraception*,83(2011):48-54.

12. Nilsson, L. Rybo, G.

«Treatment of menorrhagia.» *Am J Obstet Gynecol*,110(1971):713-20.

13. Lukes, A.S. Muse, K. Richter, H.E. Moore, K.A. Patrick, D.L.

«Estimating a meaningful reduction in menstrual blood loss for women with heavy menstrual bleeding.» *Curr Med Res Opin*,26(2010):2673-8.

НОРМАЛІЗАЦІЯ КРОВОВТРАТИ У ЖІНОК З ІНТЕНСИВНИМИ МЕНСТРУАЛЬНИМИ КРОВОТЕЧАМИ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ, ЩО МІСТЯТЬ ЕСТРАДІОЛУ ВАЛЕРАТ/ДІЕНОГЕСТ

Ian S. Fraser, кафедра акушерства та гінекології, Університет Сіднея, Сідней, Австралія

Jeffrey Jensen, кафедра акушерства та гінекології, Університет здоров'я та науки Орегону, Портленд, Орегон, США

Matthias Schaefers, відділ глобального клінічного розвитку, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Берлін, Німеччина

Uwe Mellinger, відділ клінічної статистики, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Берлін, Німеччина

Susanne Parke, відділ глобального клінічного розвитку, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Берлін, Німеччина

Marco Serrani, відділ медичних питань здоров'я жінок, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Берлін, Німеччина

Дослідження проведене з метою оцінки клінічної ефективності естрадіолу валерату/дієногесту ($E_2V/ДНГ$), який приймався в режимі доз естрогенів, що знижуються, і доз прогестагену, що підвищуються, в 28-денному режимі для лікування інтенсивних менструальних кровотеч, в порівнянні з іншими доступними методами лікування.

Дослідження являло собою об'єднаний аналіз даних з двох ідентичних за дизайном рандомізованих плацебо-контрольованих багатоцентрових досліджень, проведених в Європі, Австралії та Північній Америці, в яких оцінювалася ефективність $E_2V/ДНГ$ відносно зниження менструальної крововтрати (МК) у жінок з інтенсивними менструальними кровотечами. Жінки ≥ 18 років з підтвердженими інтенсивними менструальними кровотечами рандомізовані для прийому $E_2V/ДНГ$ ($n = 220$) або плацебо ($n = 135$) протягом 7 лікувальних циклів. Проаналізовані результати включали абсолютне зниження МК порівняно з початковим, співвідношення з позитивним результатом (визначеним як МК менше 80 мл і ≥ 50 -відсоткове зниження МК), співвідношення зниження МК менше 80 мл і ≥ 50 -відсоткового зниження порівняно з вихідним значенням.

Наприкінці дослідження відповідно 63,6 і 11,9% пацієнок мали позитивний результат від прийому $E_2V/ДНГ$ і плацебо, у 68,2 і 15,6% жінок МК була меншою за 80 мл, і у 70,0 і 17,0% відзначалося зниження МК $\geq 50\%$ ($p < 0,001$ для всіх випадків).

Було зроблено висновок, що $E_2V/ДНГ$ високоефективний для лікування інтенсивних менструальних кровотеч.

Ключові слова: естрадіолу валерат/дієногест, інтенсивні менструальні кровотечі, оральні контрацептиви, менструальна крововтрата.

NORMALIZATION OF BLOOD LOSS IN WOMEN WITH HEAVY MENSTRUAL BLEEDING TREATED WITH AN ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING ESTRADIOL VALERATE/DIENOGEST

Ian S. Fraser, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

Jeffrey Jensen, Department of Obstetrics & Gynecology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, United States

Matthias Schaefers, Global Clinical Development, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany

Uwe Mellinger, Clinical Statistics, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany

Susanne Parke, Global Clinical Development, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany

Marco Serrani, Global Medical Affairs Women's Health, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany

The study was conducted to assess the efficacy of estradiol valerate/dienogest (E_2V/DNG) administered using an estrogen step-down and progestogen step-up approach in a 28-day regimen in the treatment of heavy menstrual bleeding (HMB) using clinical end points allowing E_2V/DNG to be compared with other available medical therapies.

This was a pooled analysis of data from two identically designed randomized, placebo-controlled, multiple center studies conducted in Europe, Australia and North America that assessed the effectiveness of E_2V/DNG in reducing menstrual blood loss (MBL) in women with HMB. Women aged ≥ 18 years with objectively confirmed HMB were randomized to E_2V/DNG ($n=220$) or placebo ($n = 135$) for seven treatment cycles. Outcomes analyzed included absolute reduction in MBL from baseline, proportion of women successfully treated (defined as MBL below 80 mL and $\geq 50\%$ reduction in MBL), proportion with MBL below 80 mL and proportion with $\geq 50\%$ reduction in MBL from baseline.

At study end, 63.6% and 11.9% of patients were successfully treated with E_2V/DNG and placebo, respectively, with 68.2% and 15.6% of women with MBL below 80 mL, and 70.0% and 17.0% with MBL reduction $\geq 50\%$ (all $p < .001$).

Conclusion: E_2V/DNG is highly effective for the treatment of HMB and is associated with a high rate of treatment success.

Key words: estradiol valerate/dienogest, heavy menstrual bleeding, oral contraceptives, menstrual blood loss.