# ПЛАН

1. Введение. История контрацепции.
2. Противозачатачные средства.
   1. Противозачатачные средства, выпускаемые химическим заводом Гедидон Рихтер

* континуин;
* овидон;
* ригевидон;
* постинор;
* антеовин;
* три-регол. Клинические наблюдения применения три-регола.
  1. Диане-35
  2. Эксклютон
  3. Депо-провера

1. Заключение.

**СОВРЕМЕННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНИЕ ПРЕПАРАТЫ ЗАВОДА ГЕДЕОН РИХТЕР**

(сегодня и в будущем)

Представления о возможности гормонального предупреждения беременности возникли еще в прошлом веке.

КОНЕЦ ПРОШЛОГО ВЕКА:

установление факта отсутствия зрелых яйцеклеток во время беременности. ФАБЕРМАНДТ (1921):

предложил применять экстракт яичников для гормональной стерилизации.

1929: открытие эстрогенов.

1934: открытие прогестерона.

1937: МЕЙКРИС и сотрудники: изучение влияние прогестерона на овуляцию у животных.

МАЕКА81 (1950): получение полусинтетического прогестерон-подобного препарата из мексиканского растения.

СОlТОN(1950):синтез норэтистерона. Создание 19-норстероидов открыло новые возможности.

Пинкус и сотрудники в середине 50-ых годов опубликовали свои первые результаты изучения биологической активности 19-норстероидов у животных, отметив их противозачаточные свойства. В 1956 году Рок и сотрудники сообщили об ингибирующем влиянии 19-норстероидов на овуляцию у женщин. Вскоре после этого появилася первый гормональный противозачаточный препарат под названием Эновид (США). С тех пор оральная гормональная контрацепция получила широкое распространение в странах всего мира.

В наше время, по данным ВОЗ (1991), около 100 миллионов женщин фертильного возраста пользуются различными контрацептивыми средствами. На рис. выше показано, что свыше 70 миллионов из них принимает гормональные противозачаточные препараты внутрь:

На рис. выше приводятся данные ВОЗ о применении противозачаточных средств в Европе в 80-ых годах.

В Венгрии гормональная контрацепция стала распространяться с начала 70-ых годов. В конце 80-ых годов, как показано ниже, приблизительно 1,75 млн. женщин, способных к зачатию, использовали различные методы контрацепции. Свыше 50 % из них принимали внутрь гормональные противозачаточные средства.

Необходимо подчеркнуть, что с самого начала внедрения метода гормональной контрацепции в ежедневную практику отмечается стремление к тому, чтобы уменьшить содержание гормонов в препаратах, сохранив при этом противозачаточный эффект.

В Венгрии первая гормональная противозачаточная таблетка под названием ИНФЕКУНДИН была выпущена заводом Гедеон Рихтер в 1967 году

Как видно из таблицы, ИНФЕКУНДИН содержал 2,5 мг норэтинодрела и 0,1 мг местранола. Хотя в то время препарат широко применялся в ежедневной клинической практике - не только для контрацепции, но и с целью содержание гормонов в нем, как мы сегодня уже точно знаем, было слишком высоким и поэтому опасным. В настоящее время ИНФЕКУНДИН и БИСЕКУРИН изъяты из аптечной сети и не производятся.

**Состав первых гормональных противозачаточных средств**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Норэтинодрел** | **Местранол** |
| Эновид | 15мг | 0,15мг |
| Инфекундин | 2,5мг | 0,10мг |
| Бисекурин | 1мг | 0,05мг |

С созданием новых препаратов этой группы, по сравнению с серединой 50-ых годов, содержание гормонов в противозачаточных препаратах резко снижалось, кроме того, в новых препаратах использовались вновь синтезированные гестагены, такие как левоноргестрел, дезогестрел, норгестимет.

**ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА, ВЫПУСКАЕМЫЕ ХИМИЧЕСКИМ ЗАВОДОМ ГЕДЕОН РИХТЕР**

Первые, имеющие историческое значение, препараты

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Инфекундин | 2,5 мг норэтинодрела  100 мкг местранола | 1967 |
| бисекурин | 1мг диацетат-этинодиола  50 мкг этинилэстрадиола | 1970 |

Препараты, выпускающиеся в настоящее время

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| континуин | 0,5 мг диацетат-этинодиола | 1974 |
| авидон | 150 мкг леваноргестрела  50 мкг этинилэстрадиола | 1976 |
| ригевидон | 150 мкг леваноргестрела  30 мкг этинилэстрадиола | 1979 |
| постинор | 0,75 леваноргестрела | 1980 |
| антеовин | 50мкг\11д,125мкг\10д леваноргестрела  50 мкг этинилэстрадиола | 1985 |
| Три-регол | 50мкг\6д,75мкг\5д,125мкг\10д леваноргестрела  30 мкг\6-40мкг\5-30мкг\10д  этинилэстрадиола | 1990 |

Д=день

Гормональные противозачаточные средства, содержащие менее 50мкг эстрогена, оказались намного безопаснее, чем первоначалью предполагалось.

В начале 70-ых годов был создан препарат КОНТИНУИН, содержащий микродозы гестагенов (так называемые мини-пили). КОНТИНУИН имел особое значение для акушеров-гинекологов потому, что это был первый в Венгрии препарат, который можно было использовать после родов, в период лактации.

В 70-ые годы заводом Гедеон Рихтер были выпущены два новых монофазных препарата ОВИДОН и РИГЕВИДОН, открывшие новые перспективы в гор-мональной контрацепции, и кроме Континуина, содержащего гестаген, был создан ПОСТИНОР - посткоитальный препарат, содержащий левоноргестрел. Создание этих гормональных противозачаточных средств способствовало разработке двухфазного препарата завода Гедеон Рихтер, имеющего название АНТЕОВИН. Этот препарат относится уже к третьему поколению гормональных противозачаточных средств.

Гестагенным компонентом РИГЕВИДОНа явля-ется левоноргестрел, а эстрогенным - этинилэстрадиол. Этот препарат имеет преимущественно гестагенный эффект, который более выражен, чем у БИСЕКУРИНа, эстрогенный же эффект - слабее

**Выбор гормональных противозачаточных средств**

|  |  |
| --- | --- |
| Женщины с уравновешенным гормональным фенотипом  Или при фенотипе с легким преобладанием эстрогенов | Бисекурин(снят с производства)  Ригевидон |
| Женщины с выраженным эстрогенным фенотипом | овидон |
| В период лактации | континиум |
| При тромбоэмболическом синдроме | континиум |
| При редком случайном половом акте | Постинор |
| Женщины при фенотипе с преобладанием гестагенов- андрогенов | антеовин |
| При повышенной чувствительности к эстрогенам | континиум |

РИГЕВИДОН может быть назначен женщинам при так называемом уравновешенном гормональном фенотипе, или при фенотипе с легким преобладанием эстрогенов. Вследствие низкого содержания гормонов РИГЕВИДОН особенно показан женщинам, впервые применяющим гормональную контрацепцию, преимущественно нерожавшим. Поскольку этот препарат содержит относительно небольшое количество эстрогенов, он обладает преимуществами при назначении женщинам старше 35 лет.

ОВИДОН, также как и РИГЕВИДОН, состоит из двух компонентов, но в большей дозе. Действие этого препарата характеризуется преобладанием гестагенного эффекта, поэтому ОВИДОН рекомендуется женщинам с выраженным эстрогенным фенотипом, плохо переносящим гормональные противозачаточные средства с преобладанием эстрогенного эффекта.

Клинические исследования, проведенные в Венгрии, показали, что все эти препараты обеспечивают практически 100%-ое предупреждение беременности. Условием надежности их действия является точное соблюдение правил циклического применения препаратов. Применение гормональных противозачаточных средств приводит к подавлению овуляции, базальная температура в течение менструального цикла становится монофазой. Во время периодического прекращения приема таблеток, следующего за трехнедельным (2 1 -дневным) их применением, возникает менструальноподобное кровотечение. Действие противозачаточных гормональных препаратов обратимо, после прекращения их приема, обычно в течение 1-4 месяцев, восстанавливается полноценный менструальный цикл.

Побочные действия гормональных противозачаточных препаратов, в целом, нерезко выражены

**Побочные действия при использовании гормональных противозачаточных средств**

|  |  |
| --- | --- |
| Субъективные | Тошнота,головокружение, боли в области желудка, усилление аппетита, нагрубание молочных желез |
| Объективные | Межменструальные кровянистые выделения, гипоменорея, аменорея, ожирение, рвота, кожные изменения, тромбофлебит |

**Противопоказания**: заболевания печени, тромбозы, злокачественные опухоли эндометрия, требует особого внимания :варикозное расширение вен, АГ, психические заболевания, сопровождающиеся депрессией и эпилепсией.

**Лекарственное взаимодействия, уменьшающие эффект гормональных контрацептивов (По Шерегей. 1988)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Межменструальные кровянистые выделения | Беременность |
| Пенамециллин | 5 | 2 |
| Окситетрациклин | 1 |  |
| Пенаиециллин+барбитурат | 1 |  |
| Преднизолон+фенильбутазол | 1 |  |
| Фенильбутазон | 6 |  |
| барбитурат | 3 |  |
| Кетоконазол | 4 |  |
| гризеофульвин | 2 |  |
| Седативные средства | 3 | 2 |
| новамидазофен | 1 |  |
| индометацин | 4 |  |
| Всего: | 31 | 4 |

Потребности в надежной посткоитальной контрацепции значительны. Женщины, не живущие регулярной половой жизнью, не хотят постоянно принимать противозачаточные препараты. VAN WAGENEN ,MORRIS в 1967 году первыми сообщили о посткоитальном контрацептивном эффекте эстрогенов в больших дозах.

В 1969 году Сонтаг и Ковач сообщили о посткоитальном контрацептивном эффекте диенэстрола. Но ограничением для применения этого метода были побочные явления.

Гестагены с целью посткоитальной контрацепции начали применяться с начала 70-ых годов.

В Венгрии левоноргестрел для посткоитальной контрацепции стал использоваться с середины 1970 года. Препарат Химического Завода Гедеон Рихтер ПОСТИНОР содержит 0,75 мг левоноргестрела. Способ применения: первую таблетку препарата примают в течение 1 часа после полового акта, а вторую - утром следующего дня. Максимальная доза ПОСТИНОРа составляет 4 таблетки в месяц.

Шерегей в 1982 году обобщил результаты венгерских исследовании, проводившихся во многих центрах старцы. В них были проанализированы данные примерно о 9000 приемов препарата у 1300 женщин. Наступило 23 беременности, среди которых б расценены как следствие ошибок в применении препарата; в 17 случаях беременность развилась по вине пациенток.

Ковач и сотрудники изучали эффективность препарата при половых актах,

происходивших преимущественно в периовуляторном периоде. В этих случаях был повышен риск возникновения беременности. При анализе результатов применения препарата при 654 половых актах, 88% из которых происходили в периовуляторном периоде, установлено, что беременность не наступила ни в одном случае. Это подтверждает эффективность левоноргестрела. Разработке посткоитального применения гормональных контрацептивных препаратов третьего поколения (так называемых двухфазных контрацептивных средств), способствовало, помимо желания снизить дозу ингредиентов, также и стремление к тому, чтобы сочетания разных доз гормонов в этих препаратах приближалось или соответствовало тем изменениям содержания эстрогенов и прогестерона в плазме крови, которые происходят во время нормального менструального цикла

Возникла необходимость разработать такой препарат, который, с одной стороны, содержал бы эстроген и гестаген в оптимальном соотношении (с точки зрения снижения риска побочных действии), а с другой -в большей мере соответствовал бы физиологическому менструальному циклу, минимально угнетал реактивность эндометрия, обеспечивая при этом достаточный контрацептивный эффект.

Указанной цели удалось достичь при создании многофазных препаратов. Значительно уменьшилось содержание в них гормонов, применяемых в течение одного цикла. Уменьшение дозы оказалось значительным даже с учетом большей биологической доступности применяемого сегодня левоноргестрела по сравнению с ранее использвавшимися гестагенами (норэтинодрел, этинодиол-диацетат) .

Препаратом третьего поколения, двухфазным гормональным контрацептивным средством Химического Завода Гедеон Рихтер является АНТЕОВИН

ДВУХФАЗНЫЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ

КОНТРАЦЕПТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ (АНТЕОВИН)

Левоноргестрел Этинилэстрадиол

5 - 15 день 0,05 мг 0,05 мг

6 - 25 день 0,125 мг 0,05мг

Двухфазные таблетки АНТЕОВИНа, содержащие во время приема в каждой 11-Ю-дневной фазе 0,05 мг этинилэстрадиола и 0,05/0,125 мг левоноргестрела, обеспечивают более физиологическую контрацепцию, лучше регулируют цикличность выделения эндогенных эстрогенов и прогестерона, редко вызывают межменструальные кровотечения, не изменяют (или почти не изменяют) толерантность к глюкозе, не влияют или даже повышают уровень липопротеинов высокой плотности, могут быть применены в более широком возрастном диапазоне и, несмотря на минимальную дозу гормонов, обеспечивают надежное предупреждение беременности.

Клиникофармакологические исследования подтвердили, что изменения уровня прогестерона, 17-бета-эстрадиола, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и пролактина сыворотки крови во время приема препарата соответствуют концентрации этих гормонов при ановуляторном цикле, из чего следует, что механизм действия АНТЕОВИНа заключается в торможенной овуляции.

Гистологические исследования свидетельствуют, что во время приема препарата не возникает атрофия эндометрия, не развивается ни железистая, ни очаговая его гиперплазия или очаговая (диффузная) гиперплазия стремы.

Согласно исследованиям Чех и Гати, двухфазный гормональный противозачаточный препарат обладает преимуществами в отношении влияния на эпителий влагалища и шейки матки. Во время его приема эпителий в обеих половинах цикла регенерирует до поверхностного слоя, что обеспечивает более существенную механическую и химическую защиту от патогенных влагалищных микроорганизмов .

Прием АНТЕОВИНа приводит к повышению количества рецепторов к прогестерону в эндометрии и не изменяет количество рецепторов к эстрогенам, в отличии от комбинированных контрацептивных препаратов с низким содержанием гормонов, которые одновременно уменьшают количество обоих рецепторов. Можно предположить, что именно это различие в действии двухфазных контрацептивных средств обеспечивает более благоприятное влияние на эндометрий, что характеризуется значительно более редким возникновением межменструальных кровотечений.

Побочные явления во время приема АНТЕОВИНа встречаются очень редко, в целом переносимость его хорошая. Только в 3-5% случаев возникают скудные кровянистые выделения, головные боли, нагрубание молочных желез и тошнота, однако, все авторы отмечают, что эти симптомы обычно наблюдаются только в первые циклы приема препарата, а затем, после адаптационного периода, в большинстве случаев проходят спонтанно.

В результате того, что АНТЕОВИН обладает умеренно преобладающим эстрогенным эффектом, во время его приема отмечается лечебнодействие в отношении так называемых менструальных акне и себореи.

Многие авторы отмечают, что двухфазные противозачаточные препараты являются идеальным методом контрацепции для молодых женщин, при условии, что их биологический возраст вычисляется исходя из формулы „возраст начала менструации + 2 года".

Значительным преимуществом АНТЕОВИНа перед монофазными гормональными контрацептивами является то, что после прекращения его приема быстрее восстанавливается способность к зачатию.

Известно, что такие нежелательные явления, иногда наблюдаемые во время применения гормональных противозачаточных препаратов, как повышение артериального давления, изменения уровня липопротеинов и заболевания сосудов, связаны в большей мере с гестагенным компонентом, а гиперкоагуляция и тромботические осложнения - с эстрогенным компонентом. В пользу более оптимального состава АНТЕОВИНа говорит тот факт, что во время его приема как активность антитромбина Ш, так и уменьшение

соотношения липопротеинов высокой плотности к липопротеинам низкой плотности менее выражены, чем во время приема монофазных препаратов. В период приема АНТЕОВИНа возможно временное повышение уровня аланиновои, аспарагиновои трансаминаз и щелочной фосфатазы, а также общего холестерина и триглицеридов, однако, эти изменения не достигают клинически значимых величин.

Умеренно преобладающий эстрогенный эффект АНТЕОВИНа может быть использован для лечебных целей в дерматологии. Известны сообщения ряда гинекологов об излечении обыкновенных угрей, а исследования дерматологов указывают на положительные результаты применения АНТЕОВИНа при таких андрогензависимых кожных заболеваниях, как себорея и андрогенная алопеция.

Во всем мире стремятся создать противозачаточные средства, применение которых сопровождалось бы такими изменениями содержания эстрогенов и прогестерона в плазме крови, которые происходят во время нормального менструального цикла

Такой препарат - ТРИ-РЕГОЛ - был создан Химическим Заводом Гедеон Рихтер. Он состоит из б таблеток желтого цвета (содержащих 0,05 мг левоноргестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола), из 5 таблеток абрикосового цвета (содержащих 0,075 мг левоноргестрела и 0,04 мг этинилэстрадиола) и из 10 таблеток белого цвета (содержащих 0,125 мг левоноргестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола). ТРИ-РЕГОЛ подобен зарубежным препаратам Логикой, Трисистон и др.

|  |  |
| --- | --- |
| Три-регол6 таблеток желтого цвета по | 0,05 мг левоноргестрела  0,03 мг этинилэстрадиола |
| 5 таблеток абрикосового цвета по | 0,075 мг левоноргестрела  0,04 мг этинилэстрадиола |
| 10 таблеток белого цвета по | 0,125 мг левоноргестрела  0,03 мг этинилэстрадиола |

Принцип гормонального действия следующий: в первые 6 дней после менструации, т.е. в фолликулиновой фазе применяются низкие дозы эстрогенов и гестагенов, что обеспечивает пролиферацию эндометрия. Выработка эндогенных эстрогенов яичниками полностью не подавляется. В следующие 5 дней (периовуляторный период) применяются более высокие дозы эстрогенов и гестагенов, что подавляет синтез лютеинизирующего гормона в гипофизе и овуляцию. Таким образом левоноргестрел предотвращает возникающий в этот период в норме пик синтеза лютеинизирующего (и

фолликулостимулирующего) гормона, т. е. „выключается" центральное управление гипоталамо-гипофизарной системы. В то же время, более высокие дозы эстрогена и гестагена поддерживают нормальную пролиферацию эндометрия, что предупреждает возникновение межменструальных кровотечений (кровотечений „прорыва"). В последующие Юлией (в лютеиновую фазу цикла) применяемые дозы гормонов создают такую их концентрацию в крови, которая отмечается в физиологических условиях. Перерыв в приеме препарата в течение 7 дней приводит к снижению уровня эстрогенов и прогестерона в крови, необходимое для отторжения эндометрия и возникновения менструальноподобной реакции.

ТРИ-РЕГОЛ был исследован в 24 клиниках Венгрии. Результаты исследований позволили рекомен-довать это современное противозачаточное средство женщинам в возрасте от 15 до 50 лет.

Была обследована 1891 женщина на протяжении 9596 циклов приема препарата. Отмечено возникновение всего одной беременности, при этом оказалось, что она наступила вследствие ошибки пациентки. По данным этих исследований побочные явления отмечались всего у 12 женщин - в 0,6%

Побочные явления во время применения три-регола

(24 учреждения,1891 женщина, 9596 циклов

Беременность 1(по вине пациентки))

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Число женщин | Процент |
| Скудные кровянистые выделения | 12 | 0,57 |
| Кровотечения «прорыва» | 7 | 0,37 |

Основным среди побочные явлений были межменструальные кровянистые выделения в середине цикла (у 7 женщин) и тошнота (у 5). Эти побочные явления отмечались только в первые 2 месяца приема препарата, потом они исчезали.

Нескольло лет тому назад фирма Органон выпустила новый контрацептивный препарат Марвелон. Этот препарат рекомендуется женщинам в таком же возрасте, как и ТРИ-РЕГОЛ. Мы апробировали Марвелон у 46 женщин в течение 812 циклов, обратив особое внимание на побочные явления

Сравнение результатов применения препаратов Три-регола и Марвелона

Три-регол Марвелон

|  |  |
| --- | --- |
| Число женщин | 1891 46 |
| Число циклов | 9596 812 |
| Побочные действия: | Число % Число % |
| Скудные кровянистые выделения | 12 0,57 10 21,7 |
| тошнота | 5 0,26 2 4,3 |

Нужно подчеркнуть , что кровотечения „прорыва" отмечались во время приема Марвелона у 4 женщин (8,7%), две из них из-за этого прекратили прием препарата (4,3%). Скудные кровянистые выделения отмечались у 10 пациенток в первом трехмесячном цикле - т. е. почти у 22%. Четверо из них изъявили желание принимать другой препарат и им был назначен ТРИ-РЕГОЛ, который переносился без осложнений.

Таким образом можно сказать, что ТРИ-РЕГОЛ является таким противозачаточным средством, который можно широко использовать в ежедневной клинической практике.

Этот препарат могут назначать не только гинекологи, но и врачи общей практики.

Зарегистрованные в Венгрии протовозачаточные препараты, их типы и содержание в них гормонов

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Название препарата | Производитель | Количество введ. За месяц эстрогена(мг) | Количество введ. За месяц прогестерона(мг) | Всего(мг) | Характер |
| Овидон | Richter(H) | 1,050 | 5,250 | 6,300 | мф |
| Силест | Cilag(CH) | 0,735 | 5,250 | 5,985 | мф |
| Марвелон | Organon(NL) | 0,630 | 3,150 | 3,780 | мф |
| Ригевидон | Richter(H) | 0,630 | 3,150 | 3,780 | мф |
| Три-регол | Richter(H) | 0,680 | 1,925 | 2,605 | ТФ |
| Минулет | Wyeth(usa) | 0,630 | 1,575 | 2,205 | мф |
| Диане-35 | Schering(D) | 0,740 | 42 | 42,740 | мф |
| Антеовин | Richter(H) | 1,050 | 1,700 | 2,750 | ДФ |

Из приведенной таблицы видно, что в основном эти препараты - как венгерский ОВИДОН, РИТЕВИДОН, немецкий Диане, швейцарский Силест, голландский Марвелон, и американский Минулет являются монофазными, АНТЕОВИН - двуфазным, а ТРИ-РЕГОЛ - трехфазным. Раньше уже было показано, что преимущества имеют те препараты, которые позволяют имитировать нормальный менструальный цикл, или же содержат наименьшую дозу гормонов. Во время приема ТРИ-РЕГОЛа женщины в течение одного цикла принимают 2,605 мг гормонов. Меньше количество гормонов содержит недавно созданный американский препарат Минулет, опыта использования которого в Венгрии еще нет.

Наконец, необходимо сказать о том, что гормональные противозачаточные препараты могут быть назначены при некоторых гинекологических заболеваниях. Эти препараты регулируют менструальный цикл, поэтому их можно назначать при дисменорее, олигоменорее, нерегулярном цикле и при гормональной дисфункции. В тех случаях, когда причиной дисменореи является снижение уровня прогестерона и повышение количества простагландинов, назначение гормональных противозачаточных средств в течение 6-12 месяцев приводит к восстановлению нормального менструального цикла, причем после прекращения лечения симптомы дисменореи не возобновляются.

Необходимо подчеркнуть особо, что эти препараты можно принимать до 50 лет, и таким образом, использовать их эффект при климактерических кровотечениях. Гормональные противозачаточные препараты не только регулируют менструальный цикл, но предупреждают различные формы гиперплазии эндометрия. Это особенно свойственно таким препаратам, как ТРИ-РЕГОЛ.

В климактерическом периоде - после 40 лет, - с уменьшением уровня эстрогенов ухудшается всасывание в кишечнике кальция, что способствует остеопорозу. Назначение ТРИ-РЕГОЛа может не только предотвратить климактерические нерегулярные кровотечния, но и, благодаря эстрогенному эффекту, предупредить развитие постменопаузального остеопороза.

Как уже говорилось ранее, гормональные противозачаточные препараты с успехом используются в дерматологической практике для лечения таких заболеваний, как себорея, акне.

**Клинические наблюдения применения трехфазного контрацептивного препарата три-регол.**

32 женщин плодородного возраста подвергали проспективному исследованию в течение 4-6 месяцев в амбулаторных условиях для определния контрацеп-тивного и лечебного действий трехфазного контрацептивного препарата. Всего 162 циклов анализировали во время применения Три-Регола (Завод ГЬдеон Рихтер), содержащего разные дозы этинилэстрадиола и ле-воноргестрела. Беременность не наступила ни в одном случае в период наблюдения. Межменструальные крово-течения и побочные явления встречались редко. Положительный эффект отмечался при расстройствах менструального цикла. Можно сделать вывод, что трехфазный контрацептивный Три-Регол' обладает отличной эффективностью, удовлетворительно регули-рует циклы и хорошо переносится.

Трехфазные контрацептивные препараты широко используются как гормональные таблетки, начиная от 80-ых годов до настоящего времени. Трехфазные таблетки обеспечивают постоянную дозу эстрогена совметно с прогрессивно повышающейся дозой прогестагена понедельно (1). Популярность так называмой "51ер-цр" дозировки объясняется следующими преимуществами: обеспечение 100%-ной защиты несмотря на низкую дозу гормонов, выгодность для эндометрия, шейки матки и слизистой оболочки влагалища, возможность приема молодыми женщинами, редкость прорывных кровотече-ний и аменореи, наличие лечебного действия, регули-рующего циклы, возвращение плодородности после отмены препарата быстрее чем после монофазной тера-пии, отсутствие или невыраженное уменьшение коэффи-циента ЛПВП/ЛПНП холестерина (2). Опубликовано много сообщений о клинических наблюдениях применения трехфазных таблеток (3, 4, 5, б). Триклар (Шеринг), Триновум (Цилаг), Трифазил (Вайет) и Тризистон (ГЬрмед) являются наиболее широко распространенными трехфазными противозачаточными препаратами. Целью настоящего исследования было определение эффективности, способности регулирования цикла и побочных действий трехфазного орального конт-рацептива Три-Регол (Клеен Рихтер).

Материал и методы

Стандартные пакеты Три-Регола по 21 табл. были использованы. По этой расфасовке первые 6 таблеток содержат 0,03 мг этинилзстрадиола (ЭЭ) и 0,05 мг левоноргестрела (ЛИГ), следующие 5 таблеток - 0,04 мг ЭЭ и 0,075 мг ЛИГ и последние таблетки - 0,03 мг ЭЭ и 0,125 мг ЛИГ. Всего 32 женщин привлекали в исследование, которые были в плодородном возрасте. Средний возраст 28,4 ± 5,3 года. Аборты были регистрированы у 22 женщин (69%), 7 женщин еще не были беременными, 10 - были нерожавшими и 115 - рожавшими. Гуппа состояла из некурящих женщин. Не наблюдали у них явных признаков эндокринных или других расстройств, ни одна из них не принимала эстрогены или прогестин в предыдущие 12 месяцев. Согласно показаниям две подгруппы были созданы - в первой 18 женщин оценивали контрацептивный эффект и во второй группе у 14 женщин определяли результаты применения препарата при менструальных расстройствах - слито-, гипер-, поли-и дисменореях. Период наблюдения контрацепции был ок. 4 месяцев и терапия - 6 циклов. Таким образом, всего 162 псевдоменструальных цикла изучали и анализи-ровали.

Оценивали контрацептивную эффективность, регулиро-вание циклов и побочные действия Три-Регола.

Результаты:

Беременность не встречалась ни в одной из подгрупп в течение 162 циклов.

Циклы продолжались от 27 до 29 дней при лечении Три-Реголом, чаще вето 28 дней. Менструальное кровотечение продолжалось чаще всего 4-7 дней. Выраженная тен-денция отмечалась в отношении уменьшения кроволотери (кровотечение при отмене препарата). Такое сообщение было в связи с 21-ой женщиной и больными с гиперменореей. Дисменорея исчезла или значительно уменьшилась у 9 больных.

7 женщин сообщили о межменструальных кровотечениях: 3 имели прорывное кровотечение, а 4 - пятнистое. У одной женщины не наступило кровотечение при отмене препарата.

По сравнению с периодом до терапии изменения веса тела наступили до 2 кг у 8 женщин, у 3 прибавился вес, а у 5-ти уменьшился.

Таблица 1 показывает частоту субъективных побочных явлений. Одна больная прекратила прием препарата по поводу аллергических реакций на коже.

Обсуждение

В данном исследовании трехфазный оральный контрацептивный препарат Три-Регол' показал 100%-ую эффективность в течение 162 циклов. Отличная эффективность трехфазных таблеток хорошо отражается на литературе. Индекс Перля (число беременностей на 100 женщин в год) равнялся 0-0,8 в материале, охватывающем 600-22,728 циклов (4, б, 7, 8, 9, 10). Женщины с гиперменореей хорошо принимали тенденцию уменьшения потери менструальной крови, хотя оценка была связана с определенным субъективизмом. Нормальный характер менструального кровотечения и длительность цикла у женщин с менструальными расстройствами могли считаться положительными результа-тами лечения. То же самое касается больных, страдавших дисменореей, которая прекратилась или уменьшилась после применения Три-Регола.

Что касается субъективных побочных явлений, следует отметить, что как встречаемость, так и выраженность были подобными таковым у трехфазных таблеток (9, 10, 11, 12). Только одна женщина прекратила прием пре-парата по поводу кожной аллергии. Следовательно, можно сделать такие выводы, что трехфазный оральный контрацептивный препарат Три-Регол' показывает 100%-ую защиту и успешно может быть применен для гормональной контрацепции. С другой же стороны, хорошо регулирует циклы и может также быть применен в лечебных целях, при менстру-альных расстройствах, как олиго-, поли- и гиперменореи, а также у больных с эссенциальной дисменореей. Учитывая и хорошую переносимость больными, Три-Регол" обогащает выбор трехфазных оральных контрацептивных препаратов для гинекологов.

**Субъективные побочные действия Три-Регола**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Характер побочных явлений** | **Число случаев** | **%** |
| Мастодиния | 4 | 12,5 |
| Изменения либидо  уменьшение  усиление | 4  2 | 12,5  6,2 |
| Головная боль | 3 | 9,3 |
| Депрессия | 1 | 3,1 |
| Головокружение | 1 | 3,1 |

Одна больная прекратила прием препарата по поводу аллергической реакции

**ДИАНЕ-35**

Комбинированный препарат для лечения акне, себореи и других явлений андрогенизации у женщин, обладающий контрацептивным эффектом.

СОСТАВ:

Календарная упаковка с 21 драже, покрытыми оболочкой, каждая из которых содержит 2 мг ципротерона-ацетата и 0,035 мг этиниластрадиопа.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

Фармакологические свойства Диане-35 определяются входями в его состав антиандрогенным препаратом стероидного строения ципротероном-ацетатом (ЦПА) и пероральным эстрогенным средством - этинилэст-радиолом.

ЦПА обладает способностью конкурентно связываться с рецепторами природных мужских поповых гормонов - андрогенов (тестостерон, дигидроапи-андростерон, андростендион и др.), образующихся нетолько в половыхжелезах мужчин, но и в небольших количествах в организме женщин, главным образом, в надпочечниках, яичниках и коже. Дериваты кожи, такие как сальные железы и волосяные фолликулы, являются андрогензависимыми образованиями, реагирующими на повышение уровня продукции андрогенов как увеличением выработки кожного сала, что является патогенетическим фактором развития себореи накис угрей), так и избыточным ростом волос у женщин на всем теле или отдельных его частях по мужскому типу (гирсутизм) при одновременном выпадении волос на голове (андрогенетическая алопеции).

ЦПА, блокирующий рецепторы андрогенов в органах-мишенях, уменьшает указанные явления андрогенизации у женщин за счет нарушения процессов, опосредуемых гормон-рецепторными комплексами на уровне основных внутриклеточных механизмов. Лечебное действие ЦПА проявляется в заживлении угревой сыпи, предупреждении образования новых угрей, уменьшении чрезмерного салоотделения на волосистой части головы, коже лица.

Наряду с антиандрогенными свойствами, ЦПА обладает гестагенной активностью, имитирующей свойства гормона желтого тела. ЦПА в этой связи, как и другие вещества с гестагенной активностью, угнетает секрецию гипофизом гонадотропных гормонов и тормозит овуляцию, что обусловливает его контрацептивный эффект.

Этинилэстрадиол усиливает центральные и периферические влияния ЦПА на овуляцию, сохраняет высокую вязкость шеечной слизи, что затрудняет попадание сперматозоидов в полость матки и способствует обеспечению надежного контрацептивного эффекта Диане-35.

После приема Диане-35 происходит полное и относительно быстрое всасывание входящих в его состав компонентов в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация ЦПА и этинилэстрадиола в плазме крови наблюдается через 0,5-3 часа. 6 дальнейшем происходит двухфазное снижение концентрации обоих действующм веществ. Период полувыведения для ЦПА составляет 3-4 часа и 2 суток, а для этинилэстрадиопа - 1 -3 часа и 1 сутки. ЦПА способен накапливаться в жировой ткани, в связи с чем при продолжи-тельном приеме его концентрация в плазме крови устанавливается на стабильном уровне и меньше зависит от разовой дозы препарата.

Биологическая доступность ЦПА после введения внутрь составляет 1 00%, а для этинилэстрадиола - около 40 %.

Оба действующих вещества Диане-35 выделяются главным образом в виде метаболитов. До 30% ЦПА и его метаболитов выводятся через почки и до 70% - через печень; приблизительно 40% этиниластрадиола и его метаболитов выделяются из организма с мочей, а 60че, - через кишечник.

С материнским молоком выделяется до 0,2%, от введенной дозы ЦПА и 0,02% дозы этинипэстрадиопа.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ:

Лечение гиперандрогенных заболеваний у женщин, таких как акне (юношеские угри), особенно их выраженные формы, сопровождающиеся себореей, воспалительными явлениями с образованием узлов, а также андрогенетическая алопеция и легкие формы гирсутизма. Кроме того, Диане-35 применяют также в качестве орального контрацептива у женщин, страдающих указанными заболеваниями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Применение Диане-35 противопоказано при беременности, тяжелых нарушениях функций печени и опухолях печени, синдромах Дубина-Джонсона и Ротора (наследственные доброкачественные гипербилирубинемии), заболеваниях, сопровождающихся нарушениями гемостаза со склонностью к тромбообразованию, при диабете с сосудистыми осложнениями, серповидноклеточной анемии, опухолях молочной железы и эндометрия, нарушениях липидного обмена, идиопатической желтухе беременных, тяжелом зуде или герпесе беременных в анамнезе, прогрессирующем отосклерозе во время предшествующей беременности, а также в период кормления грудью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Диане-35 обычно хорошо переносится и не вызывает, как правило, побочных эффектов и осложнений. Однако у отдельных пациенток возможно появление головных болей, чувства напряжения в молочных железах, тошноты, болевых ощущений в области желудка, изменение массы тела и полового влечения, снижение настроения, появление пигментных пятен на лице (хлоазма), усиливающихся при длительном нахождении на солнце, межменструальных кровотечений, повышение артериального давления.

В весьма редких случаях может наблюдаться плохая переносимость контактных линз.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Начало приема препарата. Прием Диане-35 начинают в 1 -и день цикла (1 -и день цикла = 1 -и день менструации), используя драже соответствующего дня недели (например, "Пн." для понедельника) из календарной упаковки. Драже принимают не разжевывая и запивают небольшим количеством жидкости. Время приема не играет роли, однако, последующий прием следует производить в один и тот же выбранный час, предпочтительно после завтракали ужина.

Ежедневный прием препарата осуществляют, используя драже из календарной упаковки последовательно по направлению нанесенной на фольгу стрелки, пока не будут принять) все драже. После окончания приема всех 21 драже из календарной упаковки делается перерыв в приеме препарата продолжительностью 7 дней, во время которого происходит менструальноподобное кровотечение.

Продолжительность приема препарата. Через 28 дней от начала приема препарата (21 день приема и 7 дней перерыва), т.е. в тот же день недели, что и в начале курса, продолжают прием препарата из следующей упаковки, следуя приведенным выше указаниям и т.д.

Лечение явлений андрогенизации, как правило, продолжительно и требует многомесячной терапии. В этой связи рекомендуется прием Диане-35 как минимум до исчезновения симптомов заболевания и дополнительно 3-4 цикла после исчезновения симптомов. При возникновении рецидивов возможно проведение повторного курса терапии.

В случаях когда минимальное 6-месячное применение Диане для лечения тяжелых форм акне или себореи и 1 2-месячное лечение алопеции и гирсутизма оказались малоэффективными, возможно добавление к терапии Диане-35 антиандрогенного препарата Андрокур (см. Андрокур).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ СРЕДСТВАМИ:

Необходимо учитывать, что производные барбитуровой кислоты (барбитурагы), антиэлилептические средства (например, карбамазелин, фенитион и др.) способны усиливать метаболизацию входящих в состав Диане-35 стероидных гормонов. Снижение эффективной концентрации препарата может наблюдаться и при одновременном использовании Диане-35 с некоторыми антибиотиками (например, ампициллином, рифампицином), что связано с изменением микрофлоры в кишечнике. В связи с влиянием стероидных гормонов на толерантность к глюкозе, при приеме гестаген-эстрогенных препаратов может корректироваться дозировка антидиабетических препаратов.

ДОПОПНИТЕЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ:

· Препарат Диане-35 не применяется для лечения мужчин)

· Перед началом и каждые 6 месяцев применения Диане-35 рекомендуется пройти общемедицинское и гинекологическое обследование (включая исследования грудных желез).

· В случаях появления при приеме Диане-35 впервые мигренеподобных головных болей, либо необычно сильных головных болей, внезапных нарушений зрения и слуха, признаков тромбофлебита или тромбоэмболии, значительного повышения артериального давления, гепатита, генерализованного зуда, учащения эпилептических припадков, сильных болей в эпигастральной области необходимо немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

ФОРМА ВЫПУСКА И УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

Календарная упаковка с 21 драже.

Хранить при комнатной температуре в недоступном для детей месте. Регистрационный номер: П-8-242 М5 20-1039.

Эксклютон

-гестагенный контрацептивный препарат для приема внутрь с низким содержанием активного вещества. Контрацептивный эффект препарата преимущественно основан на воздействии на цервикальную слизь (повышение вязкости и снижение проницаемости). Кроме того, препарат вызывает изменения в эндометрии, препятствующие нидации оплодотворенной яйцеклетки. У 70% женщин, принимающих Эксклютон, наблюдается также подавление овуляции и формирования желтого тела, о чем можно судить по отсутствию преовуляторного пика ЛГ и последующего повышения уровня прогестерона. Благодаря этому риск наступления эктопической беременности крайне незначителен. Для препарата, содержащего только прогестиновый компонент, Эксклютон обладает высокой контрацептивной эффективностью (индекс Перля, при условии правильного приема препарата составляет 0,9). Исследование фармакокинетики препарата не проводилось.

Побочные эффекты

Со стороны эндокринного и гинекологического статуса:

Кровянистые межменструальные выделения (особенно в начале применения), изменения цервикальной секреции, нагрубание молочных желез, возникновение ряда вагинальных инфекций (например, кандидоз).

*Со стороны ЖКТ, печени, желчевыводящих путей*: тошнота, рвота, холелитиаз, холестатическая желтуха.

*Дерматологические реакции*: хлоазма, кожная сыпь.

*Со стороны ЦНС*: головная боль, мигрень, изменения настроения.

*Со стороны обмена веществ*: задержка жидкости в организме, снижение толерантности к глюкозе, изменения массы тела.

Противопоказания

1. Беременность
2. Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе, если функциональные показатели печени не вернулись к норме.
3. Холестатическая желтуха, желтуха во время беременности или желтуха, вызванная приемом стероидных средств
4. Синдром Ротора и Дубинина-Джонсона
5. Вагинальное кровотечен6ие неясной этиологии
6. Наличие в анамнезе трубной беременности или высокий риск ее возникновения
7. Сильный зуд или герпес, возникший во время беременности или при приеме стероидных препаратов

Важнейшим условием обеспечения оптимальной контрацептивной эффективности препарата является регулярность его применения. Если прием препарата осуществляется в строгом соответствии с указаниями, наступление беременности маловероятно. Однако в ряде случаев может наблюдаться снижение контрацептивной эффективности препарата, а именно: при нарушении правил приема препарата, когда пропущен прием одной или нескольких таблеток; при диарее и\или рвоте, возникшей в течение первых 4 часов после приема таблетки; при одновременном приеме других препаратов. На фоне других препаратов, содержащих только прогестиновый компонент, иногда может быть отмечено отсутствие менструального кровотечения. Однако если ни один из вышеуказанных пунктов не имел места, наступление беременности мало вероятно, и прием орального контрацептива может быть продолжен. Если же один из вышеуказанных пунктов имел место, прием таблеток следует прекратить и исключить беременность прежде, чем будет продолжен прием оральных контрацептивов. При длительном приеме препарата рекомендуется периодическое медицинское обследование. Имеются указания на более высокую вероятность возникновения трубной беременности при приеме оральных контрацептивов, содержащих только гестоген («мини-пилли»). В случае наступления беременности на фоне приема Эксклютона врач в первую очередь должен исключить наличие внематочной беременности. Прием препарата должен быть прекращен, если отмечено нарушение функций печени по результатам функциональных проб. Вероятность хлоазмы повышена у женщин, у которых была отмечена хлоазма во время беременности. Пациенткам, предрасположенным к возникновению хлоазмы, следует по возможности избегать пребывания на солнце в период приема препарата. Постоянный медицинский контроль необходим пациенткам с тромбоэмболическими нарушениями (так как при приеме комбинированных оральных контрацептивов отмечено незначительное повышение риска возникновения ряда нарушений со стороны ССС), со скрытой или явной сердечной недостаточностью, нарушениями функций почек, АГ, эпилепсией или мигренью в настоящее время или в анамнезе. В период лактаций препарат не оказывает отрицательного влияния на организм матери и ребенка. Выделяется с грудным молоком в незначительном количестве.

При передозировке (Эксклютон обладает очень низкой токсичностью) возможны тошнота и рвота.

Нерегулярные кровянистые выделения и снижение эффективности препарата могут наблюдаться при одновременном приеме Эксклютона и противосудорожных средств, барбитуратов, рифампицина, активированного угля ряда слабительных средств. Оральные контрацептивы могут снизить толерантность к глюкозе и увеличить потребность в инсулине или других противодиабетических средствах у больных сахарным диабетом.

Депо –Провера

(Depo-provera)

medroxyprogesterone

PHARMACIA,UPJOHN

Депо-Провера гестогенный препарат длительного действия для парентерального применения (суспензия для в\м инъекций во флаконах и одноразовых шприцах). Угнетает секрецию гонадотропных гормонов (особенно лютеинизирующего) и подавляет овуляцию. Препарат тормозит также секреторные изменения, необходимые для подготовки эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, и повышает вязкость слизи шейки матки, препятствует проникновению сперматозоидов.

После внутримышечного введения Депо-Провера резорбируется медленно, в результате чего создаются низкие, но постоянные концентрации препарата. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 4-20 дней после в\м введения. Остаточные концентрации препарата обнаруживаются в плазме через 7-9 месяцев. Связывание с белками плазмы составляет 90-95%. Препарат проникает через ГЭБ и в грудное молоко. Депо-Провера метаболизируется в печени. Выведение препарата осуществляется с желчью и мочой как в виде метаболитов, так и в неизмененном виде(44%).Период полувыведения составляет 6 недель. Показаниями служат контрацепция и эндометриоз.

Побочные действия

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, случаи анафилактоидной реакции.

Со стороны свертывающей системы - тромбоэмболия, тромбофлебит

Со стороны ЦНС-нервозность, бессонница, сонливость, слабость, депрессия, головокружение, головная боль

Со стороны ЖКТ - тошнота

Со стороны половых органов - нарушение менструального цикла (мажущие выделения), чувствительность молочных желез

Изменения веса, пирогенные реакции

Местные реакции - боль, остаточные уплотнения и изменение кожи в месте инъекции

Противопоказания-

Повышенная чувствительность к препарату

До начала применения необходимо исключить наличие опухолей половых органов и молочных желез, предупреждают пациентку о возможности нерегулярных кровянистых выделений.

Пациентки, в анамнезе которых имеются указания на терапию депрессивных состояний, в период лечения препаратом нуждаются в тщательном наблюдении. Препарат может снизить толерантность к глюкозе, что необходимо учитывать у диабетиков. Во время беременности применение Депо-Провера не рекомендуется. Препарат не влияет на лактацию, его концентрация в молоке незначительна.

Широкое применение современных средств контрацепции являются основным методом профилактики абортов и их осложнений, сижения генекологической ззаболеваемости и акушерской потологии.

**Литература.**

1. «Рихтер новости» февраль 1995 г.
2. Современные гормональные противозачаточные препараты завода Гедиона Рихтер, Будапешт, 1996 г.
3. Дерматологические средства Schering, Германия
4. Журнал «Фармакология и токсикология» 1990, № 1, «Клинико-фармакологическая характеристика гормональных контрацептивов для энтерального применения», Корхов В. В.
5. Журнал «Фармакология и токсикология» 1989, № 5, «Контрацептивы трехфазного действия», Корхов В. В., Лупакнова Г. Е.
6. Справочник по фармакологии, Видаль, 1998 г.