



# *Контрацепция*





# *История*

- смеси, включающие мед, карбонат натрия и крокодилий навоз
- хлопковые тампоны, смоченные вытяжкой из перебродивших соцветий акации
- диски из расплавленного пчелиного воска, промасленная бумага, морские водоросли
- отвар из коры красного дерева и лимона.



# *История*

- В Японии использовали “киотан”, изготовленный из тонкой кожи, или пропитанный маслом бамбуковый лист, который располагали в области наружного зева шейки матки, предупреждая проникновение сперматозоидов.
- Презерватив (кондом) – приспособление из овечьей кишки, надушенной изысканными ароматами, – был назван в честь Кондома - придворного врача английского короля Чарльза II, жившего в VII веке.
- Первый презерватив был создан итальянским анатомом Фаллопиусом за 100 лет до этого, и целью его изобретения было не столько предотвращение беременности, сколько защита от венерических заболеваний.

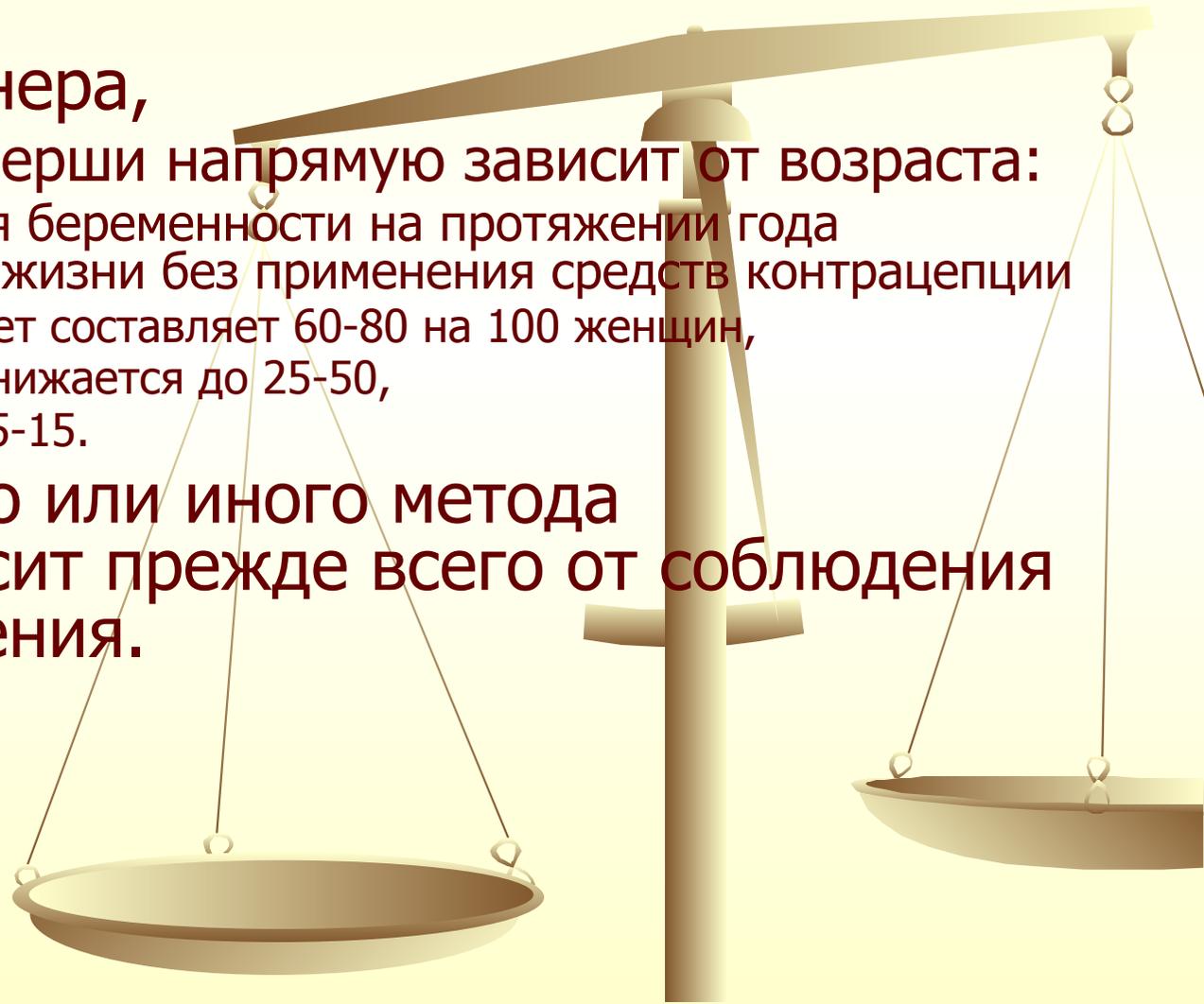


# *История*

- 30-е годы XX века –
    - установлена циклическая деятельность репродуктивной системы,
    - определены механизмы фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках, процесса овуляции;
  - 60-е годы - гормональные препараты для подавления овуляторных механизмов.
- 

# Выбор контрацептивного средства

- возраст партнерши
- фертильность партнера,
  - фертильность партнерши напрямую зависит от возраста:
    - частота наступления беременности на протяжении года регулярной половой жизни без применения средств контрацепции
      - в возрасте 20-25 лет составляет 60-80 на 100 женщин,
      - в возрасте 30-35 снижается до 25-50,
      - после 40 лет – до 5-15.
- Эффективность того или иного метода контрацепции зависит прежде всего от соблюдения правил его применения.





## *Современные методы контрацепции*

- **Барьерные методы**
- **Спермицидные средства**
- **Внутриматочные средства (ВМС)**
- **Гормональные контрацептивы**

# Барьерные методы

- **Немедикаментозные барьерные средства**
  - мужские и женские презервативы, влагалищные диафрагмы, цервикальные колпачки
- **Медикаментозные барьерные средства**
  - контрацептивные губки, тампоны, вагинальные свечи, кремы, содержащие спермицидное средство

# Спермицидные средства

- *Бензалкония хлорид*
- *Ноноксинол-9*
- *Контрацептин Т* (хинозол, танин, борную кислоту)

# ВМС

- В 1909 г. немецкий гинеколог R. Richter предложил вводить в полость матки с целью контрацепции 2–3 шелковые нити, скрученные в кольцо.
- В 1930 г. E. Graofenberg видоизменил это кольцо, введя в него проволоку из серебра и меди.
- В 60-е годы, благодаря применению в медицинской практике инертной и гибкой пластмассы, были созданы полиэтиленовые внутриматочные средства типа петли Lippes (1965), введение которой через проводник не требовало расширения канала шейки матки.
- В 70-х годах созданы медикаментозные ВМС с медью.
- В 80-е – с прогестероном (Progestasert), с выделением 65 мкг гормона в сутки.
- В 90-е годы была создана внутриматочная система с выделением 20 мкг левоноргестрела в сутки (Мирена).

Восстановление фертильности происходит обычно через 3-6 месяцев после удаления внутриматочного средства.

# Гормональные контрацептивы

- Стероидные контрацептивы появились в 60-х годах, и в настоящее время ими пользуются более 100 млн. женщин во всем мире.
- комбинированные оральные контрацептивы (КОК)
- Гестагенные контрацептивы

- .
- За методику полного синтеза прогестерона **Vutenandt** и его группа в 1935г. были удостоены Нобелевской премии.

- В 1940 и 1941 г.г. в США было сделано два фундаментальных открытия в физиологии: **Makerlase** и сотр. установили, что инъекция прогестерона самкам кроликов ингибирует овуляцию, а **Sturgis** и **Albright** применили эстрогены для лечения дисменореи, показав, что эти стероиды также действуют путем ингибирования овуляции.
- В 1939 г. **Inhoffen** в Германии разработал формулу эстрогена, сохраняющего свойства при пероральном приеме - **этинилэстрадиола (ЕЕ)**.
- В 1951г. **Djerrassi** и **Rosenkranz** получили **19-нортестостерон (норэтинодрон)**, который в 2 раза активнее природного прогестерона и практически не имеет андрогенной активности.

- **1960 г. - Комиссия пищевых и лекарственных средств США (FDA) разрешила выпуск и клиническое применение первого гормонального орального контрацептива (ОК) – “Эновид-10”. Одна таблетка содержала невероятно высокие по современным меркам дозы гормонов: 150 мкг местранола и 10 мг норэтинодрела ацетата.**

- 1967 г. - Британский комитет по безопасности лекарственных средств зарегистрировал уже более 1000 случаев развития тромбоза.
- 1970 г. - окончательно установлено, что риск развития тромботических осложнений у пациенток, применяющих ОК, в 2-3 раза выше, чем у женщин в популяции. Риск этих осложнений связан как с дозой (эстрогены обладают прокоагуляционным действием), так и с типом применяемого эстрогена:
  - при использовании местранола этот риск в несколько раз выше, чем при применении этинилэстрадиола.

На сегодняшний день в подавляющем большинстве современных низкодозированных комбинированных ОК (КОК) содержится 30-35 мкг этинилэстрадиола.

- ***Многочисленные исследования показали, что риск приема ОК для здоровья женщин в 10 и более раз ниже, чем риск осложнений во время беременности, родов и абортов. Ежегодно вследствие этих осложнений умирают примерно 500 000 женщин.***

**Согласно критериям ВОЗ (1996), метод контрацепции с применением гормональных препаратов рекомендован женщинам:**

- 1. любого возраста и с любым количеством беременностей в анамнезе, желающим ограничить свою репродуктивную функцию;**
- 2. страдающим от ряда заболеваний (железодефицитная анемия, фиброзно-кистозная мастопатия, эндометриоз, нарушения менструального цикла, акне и т.д.);**
- 3. нуждающимся в постабортном методе контрацепции (после абортов в первом и втором триместрах и после септического аборта);**
- 4. с осложненным репродуктивным анамнезом;**
- 5. в послеродовом периоде, спустя 21 день после родов при отсутствии грудного вскармливания;**
- 6. с преэклампсией и диабетом беременных в анамнезе;**

**Согласно критериям ВОЗ (1996), метод контрацепции с применением гормональных препаратов рекомендован женщинам:**

- 7. после неосложненных хирургических вмешательств, не требующих иммобилизации;**
- 8. имеющим регулярный менструальный цикл;**
- 9. страдающим воспалительными заболеваниями органов малого таза или имеющим риск развития подобных заболеваний;**
- 10. инфицированным ВИЧ или туберкулезом;**
- 11. с эктопической беременностью в анамнезе;**
- 12. при наличии подострого течения послеродовой инфекции или эрозии шейки матки.**

# Классификация гормональных контрацептивов:

- **Комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы (КОК)**
  - однофазные, двухфазные, трехфазные
- **Мини-пили**
- **Посткоитальные препараты**
- **Пролонгированные препараты**
- **Внутриматочные контрацептивные средства**
- **Вагинальные кольца**

Согласно классификации, предложенной Международной медицинской консультативной группой экспертов IМАР, **гормональные контрацептивы подразделяются:**

- **По дозе эстрогена:** -
  - низкодозированные (содержание этинилэстрадиола (ЕЕ) < 35мкг),
  - высокодозированные (содержание ЕЕ > 35мкг).
- **По составу:**
  - а) комбинированные ОК:
    - монофазные;
    - многофазные (двух- и трехфазные);
  - б) чистые прогестагены (мини-пили, депо-препараты, капсулы, вагинальные кольца).

# ***Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)***

- В настоящее время большинством исследований установлено, что при снижении дозы ЭЕ в ОК до 20-30 мкг частота осложнений резко снижается, и показатели здоровья практически не отличаются от средних показателей в популяции.
- К концу 90-х г.г. во всем мире более 70% женщин, применяющих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), используют именно препараты с содержанием ЭЕ 20–35мкг (логест, диане-35, мерсилон, марвелон, новинет, регулон, фемоден, силест)

# ***Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)***

- ***современные КОК разделяются преимущественно по прогестагенному компоненту:***
- 1 поколение: норэтинодрел, этинодиола ацетат;
- 2 поколение: норэтистерон, норгестрел, левоноргестрел (микрогинон, ригевидон, триквилар, три-регол и т.д.);
- 3 поколение: – гестоден (содержат фемоден, логест); – дезогестрел (содержат марвелон, мерсилон, новинет, регулон); – норгестимат (содержит силест).

# Новые прогестины:

- **диеногест** - обладает хорошими контрацептивными свойствами и минимальными побочными эффектами;
- **дроспиренон** - по фармакодинамическим свойствам наиболее близок к натуральному прогестерону.
- **ципротерона ацетат** – уникальный высокоэффективный прогестаген с антиандрогенным эффектом, широко применяющийся при гиперандрогениях (входит в состав **Диане–35**).

# КОК

- Комбинированные препараты принимают в течение 21 дня с недельным перерывом между циклами.

# Монофазные контрацептивы

- содержат постоянную дозу эстрогенного и гестагенного компонента в каждой таблетке и различаются по дозе и типу эстрогенов и прогестагенов
    - Ригевидон
    - Овидон
    - Нон-Овлон
    - Марвелон
    - Мерсилон
    - Новинет
    - Регулон
    - Микрогинон
    - Минизистон
    - Фемоден
    - Силест
- III поколение
- препараты последнего поколения содержат минимальные дозы ЭЕ (20–30 мкг) и прогестагенов (75–150 мкг). Однофазные препараты рекомендуются здоровым женщинам, а также пациенткам с нарушениями менструального цикла, фиброзно-кистозной мастопатией, предменструальным синдромом, гиперпластическими процессами эндометрия.

# Диане–35

- назначают при выраженных гиперандрогиниях препарат с ципротерона ацетатом (Диане–35).
- Многочисленные клинические исследования показали, что через несколько месяцев приема Диане-35 у большинства женщин, страдающих акне, наблюдаются хорошие и очень хорошие результаты, проявляющиеся в исчезновении
  - угрей и себореи,
- у 87% женщин при этом имеет место улучшение качества жизни
  - повышение уверенности в себе и привлекательности, облегчение контактов с людьми и социальной адаптации.
- Эти положительные эффекты связаны с оптимальным сочетанием этинилэстрадиола с ципротерона ацетатом.
- Наличие у ципротерона ацетата выраженного гестагенного действия и присутствие в составе препарата эстрогенного компонента - этинилэстрадиола - обеспечивают надежное предохранение от нежелательной беременности вследствие
  - подавления овуляции,
  - увеличения вязкости слизи шейки матки и
  - предотвращения подготовки эндометрия к приему оплодотворенной яйцеклетки.

# Диане–35

- **Повышенное образование андрогенов или усиление их активности являются главными причинами возникновения акне у 20-30% молодых женщин.**
- **Лечебное действие ципротерона ацетата проявляется в**
  - **заживлении угревой сыпи,**
  - **предупреждении образования новых угрей,**
  - **уменьшении чрезмерного салоотделения на волосистой части головы, коже лица.**
- **В отличие от антибиотиков, при длительном использовании Диане-35 не изменяется резистентность бактерий, вызывающих акне.**

# Диане–35

- в случаях акне и себореи средней тяжести лечебный эффект Диане-35 становится очевидным после 3-4 циклов лечения.
- Полный терапевтический успех в целом наблюдается через 6-9 циклов.
- В тяжелых случаях, при гирсутизме и синдроме поликистозных яичников показано лечение в течение 9-12 месяцев и более.
- Для снижения числа рецидивов до минимума, целесообразно рекомендовать продолжение терапии Диане-35 в течение нескольких циклов после полной регрессии симптоматики.

# Регулон и Новинет

- Дезогестрел, входящий в состав Регулона и Новинета, обладает наиболее высоким индексом селективности среди гестагенов, что обеспечивает
  - наименьшее влияние на системный метаболизм,
  - минимум побочных эффектов.
- Препараты Регулон и Новинет подходят практически всем здоровым женщинам, желающим предохраняться от нежелательной беременности настолько длительно, насколько это необходимо.
- Благодаря слабой связи дезогестрела с глобулином, связывающим половые стероиды, при его приеме обеспечивается снижение уровня тестостерона в крови, что оказывает опосредованный антиандрогенный эффект.
  - При применении Регулона и Новинета наблюдается хороший косметический эффект на акне уже к 2–4 циклам применения.
- Препараты, содержащие дезогестрел (марвелон, мерсилон, новинет, регулон), рекомендованы также в качестве профилактики фибронокистозной мастопатии и терапии ее диффузной формы.

# Влагалищные контрацептивные кольца

- **влагалищные контрацептивные кольца (КК)**, в стержень которых добавлены различные эстроген-гестагенные комбинации.
- Эти препараты применяют в течение 21 дня с недельным интервалом.
- По данным Wiesberg, побочным эффектом среди женщин, применявших КК, содержащие этинилэстрадиол и норэтинадрона ацетат, при первом введении кольца в 27% случаев была тошнота, в 10% - рвота. Некоторого уменьшения тошноты удалось добиться предварительным помещением колец накануне использования в воду.
  - Исследователями было сделано предположение, что побочное действие в первые дни после введения средства связано с накоплением ЭЭ на поверхности кольца при длительном хранении. Частота побочных эффектов снижалась по мере увеличения времени применения КК более 2-3 месяцев.
- Уже имеются сообщения об испытании КК, содержащих 3-кето-дезогестрел и спермицида ноноксинола-9, а также о скором поступлении на фармацевтический рынок новых КК, по эффективности и безопасности сравнимых с ОК.

# Трехфазные КОК

## Тризистон, Триквилар, Трирегол, *ТриНовум*, *Логинон*, *Тринордиол*

- Содержат три разных концентрации стероидов, своим составом имитируя секрецию эстрогенов и прогестагенов в нормальном менструальном цикле.
- Рекомендованы молодым нерожавшим женщинам, при лечении альгодисменореи.
- Не рекомендуются пациенткам с эндометриозом, фиброзно-кистозной мастопатией, гиперпластическими процессами эндометрия.

# Механизм контрацептивного действия КОК

- Основное действие КОК заключается в блокаде овуляции, торможении синтеза ФСГ и ЛГ гипофизом (предотвращение созревания фолликула) и исключение овуляторного пика ЛГ.
- Непосредственный результат воздействия КОК на цервикальную слизь обусловлен воздействием прогестагенового компонента КОК на ее вязкость, что обеспечивает непроходимость для сперматозоидов. Воздействие на эндометрий снижает восприимчивость эндометрия к имплантации бластоцисты.

# Фармакокинетика КОК

- всасываются в верхней части тонкого кишечника и через порталную систему попадают в печень.
- В печени образуются метаболиты гормонов, преимущественно сульфаты и глюкурониды (эффект первичного прохождения). Несвязанные стероиды попадают в общий кровоток и являются биологически активными. Конъюгированные стероиды вновь попадают в кишечник вместе с желчью. До 40% этинилэстрадиола, проходящего через печень, возвращается в кишечник. Кишечные бактерии отделяют сульфатные и глюкуроновые группы от этинилэстрадиола и происходит повторное всасывание активного гормона. Конъюгированные прогестагены, повторно входя в кишечник, остаются биологически неактивными.
- Прохождение через печень влияет на активность норэтистерона и совсем не влияет на левоноргестрел.

# Факторы, влияющие на активность КОК

- Медикаменты, которые подавляют бактериальную флору кишечника (антибиотики широкого спектра действия), могут снизить количество активного этинилэстрадиола и, следовательно, вызвать снижение эффективности КОК.
- При заболеваниях кишечника связывание ЭЭ в стенке кишечника снижается и увеличивается биологическая активность КОК.
- Диарея или рвота сокращают биологическую активность гормонов за счет механического удаления.

# *Чистые прогестагены*

- **Мини-пили**
  - **Норэтистерон**
    - Микронор, Милигинон
  - **Левоноргестрел**
    - Микролют
  - **Норгестрел**
    - Овретт
  - **Этинодиола ацетат**
    - Фемулен, Континуин,
  - **Линестренол**
    - Экслютон
- **обязательное соблюдение режима приема таблеток в одно и то же время каждый день без перерыва**
  - максимум эффекта достигается через 3-4 часа после приема, он длится в течение 16-19 часов и почти исчезает через 24 часа

# Мини-пили

- По сравнению с КОК мини-пили обладают более низкой эффективностью (индекс Перля составляет 0,3-0,5), однако они являются препаратами выбора
- в период лактации,
- при противопоказаниях к приему эстрогенов и
- В возрасте старше 40 лет.
- Мини-пили сочетают высокую эффективность с отсутствием побочных эффектов и вызывают минимальные изменения в метаболических процессах.

# ***Мини-пилы преимущественно показаны:***

- женщинам старше 35 лет с факторами риска (курение);
- женщинам, страдающим диабетом и ожирением;
- женщинам с гипертензией (как на фоне приема КОК, так и без него);
- женщинам, страдающим мигренью (как на фоне приема КОК, так и без него);
- женщинам в периоде лактации.

# ***Противопоказания к применению контрацептивов, содержащих только гестагены:***

- любое серьезное состояние, которое может быть усугублено приемом стероидных гормонов (сосудистые заболевания, например, церебро-васкулярные нарушения);
- любые серьезные побочные эффекты оральных контрацептивов, если точно не известно, что они связаны с эстрогенами (т.е. аденома печени);
- аномальные маточные кровотечения, поскольку при приеме препаратов возрастает вероятность нарушений менструального цикла (дисменореи);
- внематочная беременность в анамнезе или высокий риск развития внематочной беременности
- функциональные кисты в яичниках

# Депро-прогестагены

- инъекционные прогестагены длительного действия –
  - медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)
  - норэтистерона энантат (НЭТ-ЭН).
- Механизм действия
  - предотвращение овуляции,
  - подавляющее действие на цервикальную слизь и на эндометрий.

# Применение депо-прогестагенов

- Онкологические заболевания
  - оказывают противоопухолевое действие при гормоночувствительных злокачественных новообразованиях, что связывают с действием на рецепторы стероидных гормонов и на гипофизарно-гонадную ось.
- Медроксипрогестерона ацетат - прогестаген, производное 17 $\alpha$ -оксипрогестерона, не имеет андрогенной и эстрогенной активности, при длительном использовании вызывает регрессию и атрофию железистого эпителия.

# Норэтистерона энантат НЭТ-ЭН

- представляет собой сложный эфир с длинной цепью норэтистерона в масляном растворе
- вводится внутримышечно;
- эфир проникает в ткани и медленно всасывается в кровяное русло, подвергаясь гидролизу в печени с выделением норэтистерона.
- Раствор перед введением нагревают до комнатной температуры.
- Одна инъекция НЭТ-ЭН обеспечивает контрацепцию на протяжении 8 недель
- Индекс Перля составляет 1,5.
- Восстановление овуляции происходит через 2,5 месяца.
- реже (в сравнении с ДМПА) вызывает кровотечение и аменорею и такие побочные эффекты, как увеличение массы тела, метеоризм, головокружение, нервозность, раздражительность.
- Норэтистерон - производное 19-норстероидов - обладает слабой андрогенной и эстрогенной активностью.

# Ежемесячные инъекционные контрацептивы

- Перлутал,
- Мезигин,
- Циклофен

Препарат длительного применения,  
содержащий только гестаген:

- норэтиндрон в микросферах,
  - вводимый в/м в дозе 65 или 100 мг раз в 3 месяца).

# Экстренная контрацепция

Для предупреждения беременности после полового акта без предохранения. Данный метод нельзя рекомендовать в качестве способа постоянного предохранения.

Механизм действия: подавление или задержка овуляции, нарушение процессов оплодотворения, транспорта и имплантации яйцеклетки.

**Эстрогены: этинилэстрадиол 0,5 мг в течение 5 дней;**

**Комбинированные эстроген-гестагенные препараты: этинилэстрадиол 0,5 в первые 72 часа;**

**Гестагены: постинор (0,75 мг левоноргестрела);**

**Даназол- синтетический частичный агонист гестагеновых рецепторов;**

**Мифепристон- синтетический антагонист прогестерона.**