Курсовая работа

связь структуры и действия лекарственных веществ, относящихся к эстрогенам и гестагенам

Содержание

Введение

Основная часть

Классификация

Природные эстрогены

Эстрогенные препараты стероидного строения

Эстрогенные препараты нестероидного строения

Антиэстрогенные лекарственные средства

Синтетические эстрогены

Прогестины

Естественные прогестины

Группа прегнана

Производные 19- нортестостерона эстрагенового ряда

производные 19- нортестостерона гонанового ряда

Пролекарство

Синтетические прогестины

Ингибиторы и антагонисты эстрогена и прогестерона

Средства, вызывающие овуляцию

Контрацептивные средства

Контрацептивные средства планового применения

Чистые прогестины

Мини-пили

Депо-Преператы

Комбинированные оральные контрацептивы

Полезные эффекты пероральных контрацептивов

Заключение

Список использованной литературы

Введение

Яичники выполняют важную гематогенную функцию, интегрированную с их гормональной активностыо. Начало функционирования яичников находится под контролем нервной системы. Развитие центров головного мозга, таких как миндалевидное тело, устраняет торможение активности клеток срединного возвышения гипоталамуса, позволяя им выделять гонадотропинрилизинг - гормон с соответствующими частотой и количеством, что стимулирует высвобождение фолликулостимулирующего и латинизирующего гормонов. Вначале высвобождается небольшое количество этих двух гормонов, вызывая секрецию незначительных порций эстрогена. Это приводит к развитию молочных желез, изменению в распределении жировой ткани.

В начале каждого менструального цикла разное количество везикулярных фолликулов, каждый из которых содержит яйцеклетку, начинает увеличиваться в размерах в ответ на фолликулостимулирующий гормон. Через 5 или 6 дней один из фолликулов начинает развиваться быстрее других. Гранулезные клетки этого фолликула размножаются и под влиянием лютеонизирующего гормона синтезируют эстроген и высвобождают его в возрастающем количестве. Эстрогены подавляют выделениефолликулостимулирующего гормона и способствуют регрессии развития менее зрелых фолликулов. Секреция эстрогена достигает максимума перед самой серединой цикла, и гранулезные клетки начинают продуцировать прогестерон. Эти изменения стимулируют короткий подъем высвобождения лютеонизирующего и фолликулостимулирующего гормона, который предшествует овуляции. После разрыва фолликула яйцо попадает в брюшную полость в районе маточных труб. Полость разорвавшегося фолликула заполняется кровью, a лютеонизированная оболочка и гранулезные клетки пролиферируют и замещают кровь, формируя желтое тело. Клетки этой структуры продуцируют эстроген и прогестерон во время оставшейся части цикла и далее, если возникает беременность. Если оплодотворения яйцеклетки не произошло, желтое тело начинает дегенерировать и прекращает продукцию гормонов превращаясь в конце концов в белое тело.

Яичники обычно со временем прекращают свою гематогенную и эндокринную функцию. Эти изменения сопровождаются прекращением маточных кровотечений (менопаузой), что происходит в среднем в возрасте 52 лет. Хотя яичники перестают секретировать эстрогены, у многих женщин они имеются в значительной концентрации вследствие превращения надпочечниковых стероидов в эстрон и эстрадиол в жировой ткани. [2].

Основная часть

Классификация

1. Природные эстрогены

1.1 Эстрогенные препараты стероидного строения

1.2 Эстрогенные препараты нестероидного строения

1.3 Антиэстрогенные лекарственные средства

2. Синтетические эстрогены

3. Прогестины

3.1 Естественные прогестины

3.2 Группа прегнана

3.3 Производные 19- нортестостерона эстранового ряда

3.4 производные 19- нортестостерона гонанового ряда

3.5 Пролекарство

4. Синтетические прогестины

5. Ингибиторы и антагонисты эстрогена и прогестерона

6. Средства, вызывающие овуляцию

7. Контрацептивные средства

Природные эстрогены

Эстрогенной активностью обладает большое количество химических веществ. Помимо различных стероидных эстрогенов животного происхождения синтезировано большое количество нестероидных эстрогенов. Эстрогенная активность характерна для многих фенолов. Она обнаружена у различных биологических образований, найденных в морских отложениях, а также у отдельных видов клевера.

#### Главными эстрогенами, вырабатываемыми организмом женщины, являются эстрадиол, эстрон, эстриол. Основной продукт секреции яичников - эстрадиол. В течение первой части менструального цикла эстрогены продуцируются в фолликулах яичников оболочковыми клетками. После овуляции эстрогены синтезируются гранулезными клетками желтого тела; и пути их биосинтеза несколько различаются. Вo время беременности эстрогены в большом количестве синтезируются фетоплацентарным комплекcoм. Синтезируемый им эстриол высвобождается в кровь матери и экскретируется в мочу. Повторные определения содержания эстриола в материнской моче позволяют оценить состояние плода. Одним из наиболее богатых естественных источников получения эстрогенных веществ являются жеребцы, у которых этих гормонов вырабатывается больше, чем у беременных кобыл или беременных женщин.

Количество вырабатывающегося у здоровых женщин эстрадиола изменяется во время менструального цикла: в ранней фолликулярной фазе его концентрация низкая - 50 пг/мл, а во время преовуляторпого пика увеличивается до 350-850пг/мл. [4].

###

### Фармакокинетика

При попадании в циркуляцию эстрадиол прочно связывается с 2-глобулином и с меньшей аффинностью - с альбумином. Связанный эстроген относительно плохо диффундирует в клетку, поэтому физиологически активной является только свободная фракция гормона. В печени и других тканях эстрадиол превращается в эстрон и эстриол и их 2-гидроксилированные производные и конъюгированные метаболиты и экскретируется в желчь. Однако коньюгаты могут гидролизоваться в кишечнике с образованием активных реабсорбируемых соединений. Катехолэстрогены служат нейротрансмиттерами в центральной нервной системе. Они конкурируют за катехол-О-метилтрансферазу и в высокой концентрации подавляют инактивацию катехоламинов этим ферментом. В небольшом количестве эстрогены экскретируются в грудное молоко кормящих матерей.

Так как основное количество эстрогенов и их активных метаболитов экскретируется в желчь и реабсорбируется из кишечника, при пероральном приеме в результате энтеропеченочной циркуляции наблюдается значительное преобладание печеночных эффектов над периферическими. Если необходим периферический эффект эстрогенов, в частности у женщин после менопаузы, печеночные эффекты можно минимизировать, используя другие пути введения: вагинальный, трансдермальный или инъекционный. [3].

### Физиологические эффекты

Эстрогены требуются для нормального полового созревания женщин. Они стимулируют развитие влагалища, матки и маточных труб, а также вторичных половых признаков. Эстрогены активируют развитие стромы и протоков молочных желез, влияют на рост подмышечных и лобковых волос и изменяют распределение жира на теле, что создает женский тип телосложения. Большие количествa эстрогенов стимулируют также развитие пигментации кожи, что более выражено в области сосков и половых органов.

Помимо действия на рост мускулатуры матки эстрогены также играют важную роль в развитии эндометрия. Постоянное и длительное воздействие эстрогенов приводит к аномальной гиперплазии эндометрия, которая обычно сопровождается аномальными кровотечениями.

Эстрогены дают ряд важных метаболических эффектов. Они частично отвечают за поддержание нормальной структуры кожи и кровеносных сосудов у женщин, подавляют резорбцию костей, существенно влияют на абсорбцию веществ в кишечнике, так как снижают его перистальтику.

Наряду со стимуляцией синтеза ферментов и факторов роста, приводящих к росту и дифференциации матки, эстрогены оказывают влияние на продукцию и активность многих белков организма. Особенно важны метаболические изменения в печени, так как в ней наиболее высока концентрация; таких белков, как транскортин, тироксин, глобулин, трансферрин, фибриноген. Эти изменения приводят к повышению концентрации циркулирующих тироксина, эстрогенов, тестостерона, железа, меди и других веществ. Эстрогены повышают свертываемость крови. Установлены многочисленные изменения факторов свертываемости при эстрогенной терапии, включая повышение содержания в плазме факторов II, VII, IX и X и снижение содержания антитромбина 3 частично в результате, печеночных эффектов.

Эстрогены изменяют состав лнпидов плазмы повышается содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), несколько стнижается содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) уменьшается концентрация холестерина. [2].

### Клиническое использование

Первичный гипогонадизм

Лечение первичного гипогонадизма обычно начинают в возрасте 11-13 лет для стимуляции развития вторичных половых признаков и менструаций, оптимального роста и предотвращения психологических последствий задержки полового созревания. Терапия начинается с низких доз эстрогенов 3 мг конъюгированных эстрогенов или 5-10 мкг, которые назначают с первого по двадцать первый день каждого месяца. После завершения роста организма постоянная терапия в основном состоит из назначения эстрогенов и прогестинов.

Гормональная терапия в постменопаузном периоде

Кроме признаков и симптомов, следующий сразу же за прекращением нормальной функции яичников, таких как прекращение менструаций, возомоторные симптомы и атрофия половых органов, имеют место и истончение костей, изменение состава липидов, способствующее развитию сердечнососудистых заболеваний.

Когда прекращается нормальное функционирование яичников и концентрация эстрогенов падает в результате менопаузы, происходит резкий подъем концентрации в плазме холестерина и ЛПНП. Значительно изменяется содержание ЛПОНП и триглицеридов. Так как сердечнососудистые заболевания являются наиболее частой причиной смертности в данной возрастной группе, риск заболеваний составляет главную проблему при решении вопроса о целесообразности проведения гормональной терапии и влияет на выбор назначенного гормона. Благоприятное действие заместительной эстрогенной терапии на липиды и липопротеиды крови приводит к снижению частоты инфарктa миокарда па 50 % и инсультов на 40 %.

Развитие остеопороза зависит от количества костной ткани в начале этого процесса, от потребления кальция и от уровня физической активности. Риск остеопороза максимален у худых курильщиков, лиц кавказской расы, у малоактивных людей, при низком потреблении кальция, а также при семейной предрасположенности.

Эстрогены должны использоваться в минимальных эффективных дозах. Рекомендуемые дозы составляют 0.3-1.25 мг/день конъюгированных эстрогенов или 0.01-0.02 мг/день этинилэстрадиола. Для получения максимального эффекта необходимо начать терапию как можно раньше после наступления менопаузы. Пациентки с низким риском возникновения остеопороза, у которых проявляется только легкий атрофический вагинит, могут получать терапию местными средствами. Вагинальный путь введенияиспользуют и при лечении нарушений мочевого тракта. Эти препараты необходимо назначать циклами.

Лечение эстрогенами связано с повышением риска возникновения карциномы эндометрия. Назначение прогестиновых препаратов совместно с эстрогенами предотвращает гиперплазию эндометрия и значительно снижает риск возникновения рака. Если эстроген вводится первые 25 дней месяца и в течение последних 10-14 дней добавляется прогестин медроксипрогестерон (10 мг/день), риск возникновения рака снижается в два раза. Если прогестин вызывает седацию или другие нежелательные эффекты, его дозу cнижают до 2.5-5 мг в последние 10 дней цикла.

Ежедневное назначение 0.625 мг конъюгированных лошадиных эстрогенов и 2.5-5 мг медроксипрогестерона устраняет циклические кровотечения и вазомоторные симптомы, предотвращает атрофию половых органов, поддерживает плотность костей и улучшает липидный состав плазмы с небольшим снижением концентрации ЛПНП и повышением концентрации ЛПВП. Основным недостатком постоянной терапии является необходимость проведения биопсии матки, если после нескольких первых месяцев лечения возникают кровотечения.

Эстрогены можно назначать интравагинально и трансдермально, что снижает соотношение печеночных и периферических эффектов. [3].

### Побочные эффекты

При терапевтическом использовании эстрогенов наблюдаются следующие побочные эффекты: постменопаузные кровотечения, часто отмечаются тошнота и огрубление молочных желез, чего можно избежать, максимально снижая дозу. Возможна также гиперпигментация, мигрень, гипертензия и заболевание желчного пузыря.

В результате длительного приема эстрагенов возможно небольшое повышение риска развития рака молочной железы. Несмотря на то, что фактор риска мал (1.25), его необходимо учитывать, поскольку эта опухоль возникает у 10 % женщин. У больных получающих эстроген, повышается риск возникновения карциномы эндометрия. Степень риска изменяется в зависимости от длительности терапии и дозы: так, риск в 15 раз выше у больных, принимающих большие дозы эстрогена в течение 5 лет и более, тогда как у больных, получающих в течение непродолжительного периода низкие дозы, риск повышается только в 2-4 раза. Применяя одновременно прогестин, можно не только предотвратить повышение риска, но фактически снизить частоту возникновения рака эндометрия ниже средней по всей популяции.

Известен ряд случаев развития аденокарциномы влагалища у молодых женщин, чьи матери получали большие дозы диэтилстильбэстрола на ранних сроках беременности. Этот тип рака характерен для женщин в возрасте 14-44 лет. Также его прием увеличивает вероятность бесплодия, внематочной беременности и преждевременных родов. Этот препарат можно использовать только для лечения рака или в качестве посткоитального контрацептива. [6].

### Противопоказания

Эстрогены нельзя назначать больным с эстрогензависимыми новообразованиями, такими как карцинома эндометрия, или пациенткам с карциномой молочной железы или высоким риском ее развития. Их необходимо избегать при генитальных кровотечениях неустановленной природы, заболеваниях печени или тромбоэмболических нарушениях в анамнезе. [5].

###

### Дозы и лекарственные средства

Эстрогены вызывают практически одинаковые гормональные эффекты, но степень их выраженности зависит от конкретного препарата и пути введения. Как уже отмечалось, эстрадиол является наиболее активным эндогенным эстрогеном и имеет наиболее высокий аффинитет к эстрогенным рецепторам. Его метаболиты эстрон и эстриол оказывают слабое действие на матку. Обнаружено, что другой важный метаболит эстрадиола, 2-гидроксиэстрон (катехолэстроген), выполняет в головном мозгу функции нейромедиатора. Кроме того, он конкурирует с катехоламинами за катехол-О-метилтрансферазу и ингибирует тирозингидроксилазу. Вследствие этого препараты, содержащие эстрон и эстрадиол, дают больше центральных эффектов, чем синтетические эстрогены, метаболизируемые другим путем. [2].

1. ПРИРОДНЫЕ ЭСТРОГЕНЫ

### 1.1 Эстрогенные препараты стероидного строения

Эстрон

Oestronum

Синоним: Фолликулин

3-окси-эстра-1,3,5(10) триен-17-он

Характеристика. Белое кристаллическое вещество. Практически нерастворимо в воде, растворимо в спирте, эфире, маслах.

Фармакология. Эстрон является естественным фолликулярным гормоном, необходимым для нормального развития женского организма. Он начинает вырабатываться в яичниках с наступлением периода полового созревания и образуется в созревающих фолликулах до наступления климактерического периода. Вместе с гормоном желтого тела - гестагенон фолликулярный гормон участвует в осуществлении менструального цикла. Оба гормона необходимы для осуществления функции деторождения.

Эстрон применяют при патологических состояниях, связанных с недостаточной функцией яичников: при первичной и вторичной аменорее, вторичной половой недостаточности, гипоплазии полового аппетита, при климактерических расстройствах, бесплодии, слабости родовой деятельности, переношенной беременности и др.

Эстроген оказывает гипохолестеринемическое действие, уменьшает коэффициент холестерин/ фосфолипиды, повышают соединение в крови липопротеидов. Их применение для лечения и профилактики атеросклероза затруднено, так как при длительном применении у мужчин возникают явления феминизации, а у женщин возникают пролиферативные изменения в эндометрии и маточные кровотечения.

Активность эстрона определяют биологическим методом - по его способности вызывать течку у кастрированных самок (свиней и крыс). В 1мг содержится 10000ЕД.

Применение эстрогенных препаратов необходимо проводить под тщательным наблюдением врача. Длительное использование может привести к развитию маточных кровотечений, гиперплазии эндометрия, развитию опухолей эндометрия.

Эстрогенные препараты противопоказаны женщинам при злокачественных и добросовестных новообразованиях половых органов, молочных желез и других органов, при мастопатии, склонности к маточным кровотечениям, а также в гиперэстрогенной фазе климатического периода.

Форма выпуска: 0,05 и 0,1 масляный раствор в ампулах по 1 мл.

Хранение: в прохладном, защищенном от света месте. [6].

Эстрадиола дипропионат

Oestradidioli dipropionas

Синонимы:Estradiol dipropionate, Estradioli dipropionas

Эстратриен-1,3,5,(10)-диола-3,17 бетта дипропионат

Характеристика. Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте и растительных маслах.

Эстрадиол образуется в организме женщин вместе с эстроном. Активность 1 мг эстрадиола бензоата соответствует 10000ЕД. В виде эфиров (бензоата и дипропионата) эстрадиол мало разрушается в тканях организма. Эфиры эстрадиола медленно всасываются, выделяются и оказывают длительное влияние на организм.

Фармакология. Эстрадиола дипропионат оказывает сильное, замедленное и продолжительное действие. Показания к применению и противопоказания такие же, как для эстрона. Также эстрадиола пропионат используется в качестве гемостимулирующего средства у мужчин при остром радиационном поражении.

Эстрадиола дипропионат вводят внутримышечно.

Форма выпуска: 0,1 % масляный раствор в ампулах по 1 мл.

Хранение: список Б. В прохладном, защищенном от света месте. [5].

Климактерин

Climakterin

Комбинированный препарат, содержит в одной таблетке (драже) эстрадиола бензоата 25 ЕД ,сухого порошка из яичников 30 мг, теобромина и кофеина по 0,025г, нитроглицерина 0,0002 г, фенолфталеина 0,006г, кальция фосфата 0,004г.

Применяется при ангионевротических явлениях, возникающих в климактерическом периоде.

Назначают по 1-2 драже 2-3 раза в день.

Форма выпуска: драже в упаковке по 50 шт. [5].

Эстрадиола валерат

Estradiol valerate

Синонимы: Proginova. Premarine

Характеристика. Эстрадиола валерат является эфиром природного эстрогена эстрадиола. Фармакология. Монопрепараты эстрадиола широко применяются для лечения первичного гипогонадиума и аненореи (по 2-4 мг/сут). В виде 21 дневных циклов с недельными перерывами во время которых назначают гестагены.

Форма выпуска: таблетки по 0,6 и 1,2 мг; драже по 2 мг.

Эстрадиола валарат применяется в комбинированных эстроген-гестрогенных препаратах, для проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в пернменопаузе и постменопаузе.

Перименопауза - это период в жизни женщин, который охватывает промежуток времени с начала угасания функции яичников, менопаузу и еще 1 год после нее. Постменопауза - период, который следует за менопаузой и продолжающийся до смерти женщин. В связи с угасанием функции яичников и дефицитом эстрогенов в организме происходит гормональная перестройка, которая ведет за собой ряд болезненных изменений, которые можно разделить на 3 группы:

1. Ранние симптомы менопаузы (в течение 1 года):

- вазомоторные нарушения: колебания АД, раздражительность, сонливость, беспокойство, депрессия.

1. Средневременные симптомы менопаузы (2-5 лет после менопаузы):
* атрофия органов репродуктивного тракта, это приводит к появлению сухости слизистой влагалища, зуду, учащенному мочеиспусканию;
* наблюдается на коже появление морщин, выпадение волос, ломкость ногтей и др.
1. Поздние симптомы менопаузы (5 лет и более):
* прогрессирование нарушений липидного обмена и атеросклероза;
* остеопороз (потеря массы костной ткани).

Проведение заместительной гормональной терапии эстрадиол валератом позволяет провести воздействие на кандуктивную группу симптомов. При этом придерживаются следующих принципов:

1. при заместительной терапии необходимо использовать природный эстрогены;
2. эстрогены назначается в минимальных дозах;
3. длительность ЗГТ составляет 5-7 лет;
4. у женщин с удаленной маткой ЗГТ можно проводить чистыми эстрогенами, у остальных ее проводят комбинированными эстроген-гестагенными средствами;
5. для женщин находящихся в перименопаузе ЗГТ проводят циклами: с 1 по 10 дней – чистый эстроген, с 11-20 дней – эстроген с прогестинами и 8 дней – перерыв. Для женщин находящихся в постменопаузе ЗГТ проводят комбинацией эстроген прогестинами непрерывно с 1 по 28 день цикла. [6].

Этинилэстрадиол

Aethinyloestradiolum

Синоним: Ethinylestradid, Microfollin forte.

альфа этинилэстратриен-1,3,5(10) диол- 3,17 бетта

Характеристика. Белый или кремовато-белый мелкокристаллический порошок. Практически не растворим в воде, растворим в спирте и растительных маслах.

Фармакология. По строению и действию этинилэстрадиол близок к эстрадиолу. Химически отличается от эстрадиола включением этилового радикала (-C=CH) в положении С17 , что приводит значительному усилению активности и сохранению эффекта при приеме препарата внутрь.

Дозы препарата и длительность применения следует индивидуализировать в зависимости от характера заболевания и эффективности лечения. При гипогонадизме и аменорее этинилэстрадиол назначают по 20-100 мг/сут в виде 20 дневного цикла с последующим 5-7 дневным перерывом, во время которого назначают гестагены.

Для устранения нервно-сосудистых расстройств при эстрогенной недостаточности препарат назначают по 0,01-0,02 мг в день в течении 10-15 дней, курс лечения необходимо повторить.

Этинилэстрадиол применяют при лечении рака предстательной железы и рака молочной железы, при этом доза возрастает до 3 мг в день, курс лечения длительный. При больших дозах этинилэстрадиол вызывает тошноту, рвоту, головокружение.

Форма выпуска: по 0,01 и 0,05 мг.

Хранение: списка Б, в защищенном от света месте. [7].

### 1.2 Эстрогенные препараты нестероидного строения

Синестрол

Synoestrolum

Синоним: Hexestrolum

Мезо-3.4-Ди-(пара-оксифенил)-гексан

Характеристика. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте, трудно растворим в персиковом масле.

Фармакология. Синестрол является соединением, которое по химическому строению отличается от стероидных эстрогенных гормонов, но по биологическим и лечебным свойствам близок к ним. Синестрол по активности равноценен эстрону: 1 мг синестрола соответствует 10000 ЕД. Вводят синестрол внутримышечно, под кожу и внутрь.

Применяют при гипогенитализме, аменорее, для уменьшения лактации у женщин в послеродовом периоде, при раке молочной железы и предстательной железы.

Побочное действие: тошнота, рвота, головокружение. При приеме больших доз возникает токсическое повреждение печени, кровотечения у женщин, выраженная феминизация у мужчин (понижение половой функции, набухание молочных желез, пигментация сосков, уменьшение размеров яичек). Синестрол и его аналоги противопоказаны при беременности, заболеваниях печени и почек.

Форма выпуска: таблетки по 0,001 г (1мг); 0,1% (1 мг в 1 мл) и 2% (20 мг в 1 мл) масляные растворы в ампулах по 1 мл; 2% раствор применяют для больных со злокачественными новообразованиями.

Хранение: списка Б, в защищенном от света месте. [5].

Сигетин

Sygethinum

Дикалиевая соль мезо-3,4-ди(пара-сульфофенил)-гексана

Характеристика. Белый кристаллический порошок. Трудно растворим в воде (1:50), легко растворим в горячей воде, нерастворим в спирте.

Фармакология. По структуре сигетин имеет сходство с синестролом, но эстрогенного действия не оказывает. Эффективен при легких климактерических расстройствах.

Препарат усиливает сокращение матки, улучшает плацентарное кровообращение.

Применяют сигетин для ускорения родов и лечения внутриутробной асфиксии плода. Применение сигетина во время родов противопоказано при массивной кровопотере у рожениц и преждевременной отслойке плаценты.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г; 1% раствор в ампулах по 1 и 2 мл.

Хранение: список Б, в сухом защищенном от света месте. [6].

### 1.3 Антиэстрогенные лекарственные средства

Кломифенцитрат

Clomihencitras

Синонимы: Clomifene citrae

1-(4-(2-Диэтиламиноэтокси)фенил)-1,2-дифенил-2-хлорэтилена цитрат

Характеристика. Белый или белый с черноватым оттенком кристаллический порошок, малорастворим в воде, умеренно растворим в спирте.

Фармакология. Данный препарат является смесью цис- и трансформы указанного соединения. Причем более активной является цисизомер, соединение которого в препарате составляет не менее 50%.

Кломифенцитрат относится к группе препаратов, называемых антиэстрогенами. Их действие обусловлено способностью связываться с эстрогенозависимыми рецепторами в гипоталамусе и яичниках. В малых дозах они способны усиливать секрецию гонадотропинов (пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) и стимулируют овуляцию. Если в организме содержится малое количество эндогенных эстрогенов данные препараты оказывают умеренный эстрогенный эффект, однако при высоком уровне эстрогенов они оказывают антиэстрогенное действие. Уменьшая уровень циркуляции эстрогенов они способствуют увеличению секреции гонадотропинов. Применяют кломифенцитрат как средство стимулирующее овуляцию при ановуляторной дисфункции яичников и связанном с ней бесплодии, при дисфункциональных маточных кровотечениях, при раке молочной желез.

Кломифенцитрат, в связи со стимуляцией секреции гонадотропинов, применяют при андрогенной недостаточности, олигоспермии у мужчин и при задержке полового и физического развития у подростков мужского пола. Также он может применяться с диагностической целью.

Для стимуляции овуляции назначается внутрь в дозе 50 мг 1 раз в день (перед сном), начиная с 5-го дня менструального цикла, в течении 5 дней.

При диссеминированном раке молочной желез назначают по 100 мг 2 раза днем 1 утром и вечером ежедневно в течении длительного срока.

В процессе лечения кломифенцитратом необходимо постоянное наблюдение гинеколога, следует проверить функцию яичников, осуществить влагалищные исследования.

Кломифенцитрат вызывает следующие побочные явления: гиперстимуляцию яичников, которая проявляется болями в нижней части живота, в метеоризме; увеличение размеров яичников; возможны тошнота, понос, приливы крови к лицу, головокружение, аллергические дерматозы, нарушение зрения.

Мужчинам кломифенцитрат назначают по 50 мг 1-2 раза в день в течении 3-4 месяцев под систематическим контролем спермограммы. Подросткам с задержкой полового и физического развития назначают по 50-100 мг в сутки (в зависимости от массы тела) курсами по 10 дней; всего 3 курса с промежутками 1-3 месяца.

Кломифенцитрат противопоказан при беременности, доброкачественных новообразованиях, органических заболеваниях ЦНС, болезнях печени, склонности к тромбообразованию. Не следует назначать препарат лицам, работа которых требует быстрой психической и физической реакции.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г (50 мг) по 30 штук в банках светозащитного стекла.

Хранение: список Б, в защищенном от света месте. [6].

2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЭСТРОГЕНЫ

Естественные эстрогены были подвергнуты различным химическим модификациям. Наиболее важным результатом этих изменений было повышение эффективности гормонов при пероральном назначении.

Помимо стероидных эстрогенов было синтезировано и использовано в клинике большое количество нестероидных препаратов с эстрогенной активностью - диэтилстильбэстрол, хлоротрианизен, металленэстрил.

Диэтилстильбэстрол

Diaethylstilboestrolum

Синоним: diethylstilbestrol, Diethylstilbestrolum

Транс-3,4-Ди-(пара-оксифенил)-гексен-3

Характеристика. Белый кристаллический порошок. Растворим в спирте, эфире, жирных маслах, очень малорастворим в воде.

Фармакология. По силе действия диэтилстильбэстрол эквивалентен эстрадиолу, но он не теряет своей активности при пероральном приеме и может назначаться внутрь. В отличии от эстрадиола обладает более длительным действием. В 1 мг содержится 20000ЕД.

Диэтилстильбэстрол применяется в гинекологии, а также при гипертрофии и раке предстательной железы. В настоящее время в связи с побочными явлениями он имеет ограниченное применение.

Форма выпуска: 3% раствор в масле в ампулах по 1 мл.

Хранение: список Б, в защищенном от света месте. [6].

3. ПРОГЕСТИНЫ

### 3.1 Естественные прогестины

Прогестерон

Прогестерон представляет собой основной прогестин у человека. Кроме того, он оказывает важное гормональное действие, он является предшественником эстрогенов, андрогенов и адренокортикостероидов. Он синтезируется яичниками, семенниками и корой надпочечников из циркулирующего в крови холестерина. Большое количество этого гормона синтезируется и высвобождается плацентой во время беременности.

В яичниках продукция прогестерона в первую очередь синтезируется желтым телом. Здоровые мужчины секретируют 1-5 мг прогестерона в сутки, что создает концентрацию в плазме 0,03 мкг/дл. У женщин во время фолликулярной фазы цикла, когда секреция прогестерона составляет только несколько миллиграммов в день, его уровень лишь немного выше. Во время лютеиновой фазы содержание гормона повышается с 0,5 мкг/дл до более чем 2 мкг/дл. [7].

Фармакокинетика

Прогестерон быстро абсорбируется при любом пути введения. Период его полувыведения из плазмы составляет приблизительно 5 минут, при этом небольшое количество гормона временно депонируется в жирах организма. Он практически полностью метаболизируется во время первого прохождения через печень и по этой причине практически не дает эффекта при назначении внутрь.

В печени прогестерон метаболизируется до прегнандиола и конъюгирует с глюкуроновой кислотой. В виде глюкуронида прегнандиола он экскретируется в мочу. Количество прегнандиола в моче используется как показатель секреции прогестерона. [8].

Физиологические эффекты

Механизм действия. Прогестины проникают в клетку и присоединяются к прогестероновым рецепторам, распределенным в ядре и цитоплазме. Комплекс лиганд-рецептор связывается с эффекторным элелементом, активируя транскрипцию генов. Эффекторный элемент для прогестерона подобен кортикоидному эффекторному элементу; специфичность ответа зависит от того, какой рецептор имеется в данной клетке. Комплекс прогестерон-рецептор образует димер до того, как связывается с ДНК. Однако отличие от эстрогеновых рецепторов он может образовывать как гетеро-, так и гомодимеры.

Эффекты прогестерона. Прогестерон оказывает слабое действие на метаболизм белков. Он стимулирует активность липопротеидлипазы и способствует депонированию жиров. Более выражено действие гормона на метаболизм углеводов. Прогестерон увеличивает базальный уровень инсулина и инсулиновый ответ на колебания содержания глюкозы у больных.

Прогестерон повышает температуру тела, влияет на деятельность центров дыхания (активизируется респираторный ответ на СО2). Прогестерон и родственные ему стероиды оказывает также центральное угнетающее и гипнотическое действие.

Прогестерон отвечает за развитие альвеол и долек секреторного аппарата молочных желез, за созревание и изменения секреции эндометрия, которые происходят в процессе овуляции. Гормон снижает уровень многих аминокислот в плазме и усиливает экскрецию азота с мочой. [8].

Клиническое использование прогестинов

Прогестиновые гормоны в основном используются для заместительной гормональной терапии и в качестве средств гормональной контрацепции. При парентеральном, применении в больших дозах в качестве монотерапии (например, 150 мг медроксипрогестерона ацетата внутримышечно каждые 90 дней) возникает длительное подавление овуляции и аменорея. Такое назначение используется при лечении дисменореи, эндометриоза, гирсутизма и патологических кровотечений, а также для контрацепции. Основным недостатком этой схемы является необходимость длительного периода восстановления функции яичников после прекращения приема.

Прием медроксипрогестерона ацетата по 10-20 мг внутрь два раза в неделю или по 100 мг/м2 внутримышечно каждые 1-2 недели останавливает ускоренное половое созревание у детей. Прогестерон можно использовать для тестирования секреции эстрогенов. Кровотечение, следующее за отменой 5-7-дневного введения 150 мг/день прогестерона или 10 мг/день медроксипрогестерона у больных с аменореей, возникает только в том случае, если эндометрий предварительно стимулируется эстрогенами.

Прогестин способен вызывать у некоторых больных повышение кровяного давления. У женщин наиболее активные прогестины снижают также концентрацию ЛПВП в плазме, что повышает вероятность возникновения инфаркта миокарда. [4].

Прогестерон

Progesteronum

Прегнен-4-дион-3,20

Характеристика. Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, трудно растворим в растительных маслах.

Фармакология. При любых способах введения быстро абсорбируется. Максимальная концентрация при приеме внутрь достигается через 1-3 часа, при нитровании аппликации через2-6 часов. Степень связывания с белками плазмы около 90%. В печени превращается в 3-альфа, 5-бета-прегиан-диол. Экскретируется с мочой в виде глюкуронидов и прегнандиола.

Противопоказания. Гиперчувствительность, опухоли груди и репродуктивных органов, нарушение функции печени, вагинальные кровотечения, склонность к тромбозам.

Ограничения к применению. Бронхиальная астма, сердечная недостаточность, гипертензия, нарушение функции почек, заболевание ЦНС, сахарный диабет, внематочная беременность, кормление грудью.

Побочные действия. При приеме внутрь: сонливость и головокружение, расстройства менструального цикла.

Инъекции: тромбоэмболия, апатия, холестатический гепатит, нарушение зрения, изменение массы тела, отеки, увеличение молочных желез, аллергические реакции.

Форма выпуска. 1%, 2,5% растворы (10 и 25 мг) в масле в ампулах по 1 мл. [1].

### 3.2 Группа прегнана

Оксипрогестерона капронат

Oxyprogesteroni caproas

Прегнен-4-ол-17 альфа -диона-3,20 капронат

Характеристика. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, растворим в спирте, жирных маслах.

Фармакология. 17-альфа-оксипрогестерона капронат является синтетическим аналогом гормона желтого тела - прогестерона. Химически отличается от прогестерона тем, что в положении с 17 содержит остаток капроновой кислоты. Из-за этого оксипрогестерон капронат более стоек в организме, чем прогестерон, действует медленнее и оказывает пролонгированный эффект. После однократного внутри мышечного введения действие продолжается от 7 до 14 дней, с целью профилактики и лечения угрожающего выкидыша вводят по 0,125-0,25г (1-2 мл 12,5% раствора) 1 раз в неделю. Оксипрогестерона капронат применяют только в 1-ой половине беременности.

Форма выпуска: 12,5% и 25% раствор в масле в ампулах. [6].

Дидрогестерон

Dydrogesteronum

Синоним: дюфастон.

(9 бетта-10, альфа)- прегна- 4,6- диен- 3,20-дион

Фармакология. Прием препарата показан во всех случаях дефицита эндогенного прогестерона.

Показания. Андрогенная прогестиновая недостаточность: бесплодие, дисфункционирование маточного кровотечения. Применяется для сохранения беременности.

Дидрогестерон применяется при беременности и кормлении грудью, при этом выделяется с материнским молоком, поэтому грудное вскармливание во время приема препарата не рекомендуется.

Применяется препарат внутрь. [6].

Медроксипрогестерон

Medroxyprogesteronum

Синоним: провера, депопровера

(6 альфа)- 17- (гидрокси)- 6- метилпрегн-4-ен-3,20-дион (и в виде ацетата)

Характеристика. Белый кристаллический порошок без запаха, устойчив на воздухе. Растворим в ацетоне, частично растворим в этаноле и метаноле, трудно растворим в эфире, нерастворим в воде.

Фармакология. Ингибирует секрецию гонадотропинов гипофиза, предотвращает созревание фолликула и овуляцию связывающую с белками плазмы- 90- 95 %, время полувыведения 30 ч. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно с мочой в виде метаболита.

При приеме в целях контрацепции снижает риск возникновения воспалительных заболеваний половых органов. Также применяется при маточных кровотечениях, предменструальном синдроме, вазомоторных симптомах в период менопаузы.

Противопоказания. Гиперчувствительность, вагинальные кровотечения, беременность, кормление грудью.

Побочное действие. Нарушение менструального цикла, бессонница, слабость, аллергические реакции, лихорадка, крапивница.

Форма выпуска: таблетки 5, 10, 100, 200, 500 мг. Гранулированные по 200, 500, 1000 мг. Суспензия (15 %) для инъекций. Дозированный аэрозоль. [6].

### 3.3 Производные 19-нортестостерона эстранового ряда

Норэтистерон

Norethisteronum

Синоним: норколут.

17 альфа- этинил- 19- нортестостерон

Фармакология. Тормозит пролиферативную активность в гиперплазированном эндометрии, способствует секреторной трансформации эпителия желез и стромы. Угнетает выделение гонадотропинов гормонов гипофиза.

Хорошо всасывается при приеме внутрь. Время достижения максимальной концентрации составляет 2 ч. В печени подвергается биотрансформации. Время полувыведения 3- 10 ч. Экскретируется с мочой и кишечником.

Применяется при предменструальном синдроме, лечении дисфункциональных маточных кровотечениях, лечении эндометриоза, контрацепция.

Побочное действие. Тошнота, утомленность, аллергические реакции.

Взаимодействие. Барбитураты имеют плазменную контрацепцию (ускоряет метаболизм).

Форма выпуска: 5 и 10 мг. [5].

### 3.4 производные 19-нортестостерона гонанового ряда

Левоноргестрел

Levonorgestrel

Синоним: Мирена, Постинор.

(17 альфа)- 13- этил- 17- гидрокси- 18,19-динопрегн- 4-ен-2-ин-5он

Фармакология. Тормозит гонадотропные функции гипофиза, снижает пик ФСГ и ЛГ, препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. В связи с соответствующими изменениями эндометрия, увеличивается вязкость цервикальной слизи, создавая препятствия для движения сперматозоидов.

Побочные действия. Редко возникают менструальные кровянистые выделения, нарушение менструального цикла, задержка жидкости в организме, депрессия, выпадение волос.

Способ применения. Внутрь, вечером после еды по 1 таблетке ежедневно в течение 21 дня. Капсулы (6 шт.) имплантируют под кожу во внутреннюю область плеча сроком на 5 лет. Внутриматочные системы вводят на 4-6 дней менструального цикла, после искусственного аборта - сразу или предпочтительно, после очередной менструации. После неосложненных самопроизвольных родов - не ранее, чем через 6 недель.

Особые указания. Через 3 месяца после имплантации капсулы и 1 раз в год необходим врачебный контроль. [5].

### 3.5 Пролекарство

Линестренол

Lynestrenolum

(17 альфа)- 19- норпреги-4-ен-2о-ин-17 ол

Фармакология. Образуется комплекс со специальными цитоплазматическими рецепторами, связанный с хроматином клеток мишеней и изменяющий синтетические процессы в клетке. Подавляет овуляцию, формирование желтого тела и удлиняет время наступления менструации. Повышает вязкость цервикальной слизи. Время достижения максимальной концентрации около 3 часов. Экскретируется главным образом с мочой.

Применяется при дисфункциональных маточных кровотечений, аменореи, карциноме эндометрия, мастопатии и др.

Побочное действие. Кровотечения, изменения либидо, неврозы, тошнота, боль в груди, увеличение массы тела, кожный зуд. [6].

4. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОГЕСТИНЫ

Синтезировано большое количество прогестиновых соединений. Некоторые из них активны при приеме внутрь. Это неоднородная группа соединений, каждое из которых отличается от прогестерона в том или ином отношении. В целом, 21-углеродные соединения (гидроксипрогестерон, медроксипрогестерон, мегэстрол и диметистерон) наиболее близки к прогестерону и фармакологически, и химически. [4].

5. ИНГИБИТОРЫ И АНТАГОНИСТЫ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА

Тамоксифен

Тамоксифен является конкурентным ингибитором и парциальным агонистом эстрадиола, широко используемым для паллиативного лечения поздних стадий рака молочных желез у женщин в постменопаузном периоде. Препарат назначают по 10-20 мг два раза в день. [2].

Мифепристон

Мифепристон (RU 486) представляет собой 19-норстероид, который прочно связывается с прогестероновыми рецепторами и устраняет действие прогестерона.

Основной областью применения мифепристона является прерывание беременности на ранних сроках. Прием 400-600 мг/день в течение четырех дней или 800 мг/день два дня успешно прерывает беременность в 85 % случаев. Основной побочный эффект — это продолжительное кровотечение. [2].

6. СРЕДСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ОВУЛЯЦИЮ

Кломифен

Кломифена цитрат, являющийся парциальным агонистом эстрогенов, структурно близок эстрогену хлоротрианизену. Соединение активно при пероральном приеме, поскольку быстро абсорбируется.

Кломифен - частичный агонист эстрогеновых рецепторов. Кломифен эффективно подавляет активность более сильных эстрогенов. У людей он вызывает повышение секреции гонадотропинов и эстрогенов.

Фармакологическое значение препарата обусловлено его способностью стимулировать овуляцию у женщин, страдающих аменореей и другими нарушениями этого процесса.

Наиболее частыми побочными эффектами являются горячие приливы, головные боли, запоры, кожные аллергические реакции и обратимая потеря волос, тошнота и рвота, повышенное нервное напряжение, депрессия, утомляемость, болезненность молочных желез, увеличение массы тела, учащение мочеиспускания и болезненные менструации.

Кломифен цитрат рекомендуется вводить в дозе 50 мг/день в течение 5 дней. [2].

Бромокриптин

Производное алкалоидов спорыньи бромокриптин связывается с дофаминовыми рецепторами гипофиза и подавляет секрецию пролактина. У 90 % и более пациенток лечение приводит к возникновению менструации в течение 3-5 недель. Обычно требуемая доза составляет 2.5 мг 2-3 раза в день. [2].

7. КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА

С начала своего развития человечество пыталось проводить контроль за рождаемостью, предупреждая возникновение нежелательной беременности. Долгое время люди пытались отделить занятия сексом от зачатия. Известно, что еще в 1850 году до н. э. древние египтяне использовали различные смеси, включающие мед, карбонат натрия и крокодилий навоз, для подавления активности спермы (т.е. использовали вещества, обладающие спермицидным действием). Со временем в этом направлении начали использовать хлопковые тампоны, смоченные вытяжкой из перебродивших соцветий акации. У различных народов в разные времена для предупреждения от беременности было принято помещать во влагалище другие предметы, такие как диски из расплавленного пчелиного воска, промасленная бумага, морские водоросли. [3].

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;

7. после неосложненных хирургических вмешательств, не требующих иммобилизации;

8. имеющим регулярный менструальный цикл, а также пациенткам с менометроррагиями;

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. [3].

Классификация гормональных контрацептивных средств

1.Контрацептивные средства планового применения

1.1 Чистые прогестины

1.1.1 Мини-пили

1.1.2 Депо-препараты

2.Средства посткоинтального контрацепции

2.1 Чистые эстрогены

2.2 Комбинированные оральные контрацептивы

2.3 Чистые прогестины

2.4 Антагонисты прогестиновых рецепторов

### 8. КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА ПЛАНОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ

### 8.1 Чистые прогестины

### 8.1.1 Мини-пили

Мини-пили содержат минимальную концентрацию чистого прогестагена в 1 таблетке. Прием начинается с 1 дня цикла и продолжается в непрерывном режиме. Наиболее часто в препаратах используются норэтистерон (0,35 мг/сутки), левоноргестрел (30 мкг/сутки).

Мини-пили преимущественно показаны:

• женщинам с побочными эффектами или противопоказаниями к применению КОК;

• женщинам после 40 лет и женщинам старше 35 лет с факторами риска (курение);

• женщинам, страдающим диабетом и ожирением;

• женщинам с гипертензией;

• женщинам, страдающим мигренью;

• женщинам в периоде лактации.

Противопоказания к применению контрацептивов, содержащих только гестагены:

• любое серьезное состояние, которое может быть усугублено приемом стероидных гормонов (сосудистые заболевания);

• любые серьезные побочные эффекты оральных контрацептивов, если точно не известно, что они связаны с эстрогенами (т.е. аденома печени);

• перенесенное недавно трофобластическое заболевании;

• аномальные маточные кровотечения, поскольку при приеме препаратов возрастает вероятность нарушений менструального цикла ;

• внематочная беременность в анамнезе или высокий риск развития внематочной беременности;

• наличие функциональных кист в яичниках. [5].

### 8.1.2 Депо-Преператы

Депо-Провера — гестагенный препарат длительного действия для парентерального применения. 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 абсорбируется 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. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и в грудное молоко.

Период полувыведения препарата составляет 6 недель.

Назначают по 150 мг каждые 3 мес. Первую инъекцию рекомендуют делать в первые 5 дней цикла или на шестой неделе после родов (при кормлении грудью).

Возможно появление крапивницы, сыпи тромбоэмболии, нервозность, бессонница, сонливость, слабость, депрессия, головокружение, головная боль тошнота нарушения менструального цикла, чувствительность молочных желез изменения веса. [6].

### 8.2 Комбинированные оральные контрацептивы

В настоящее время используется большое количество пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены и прогестины. Для пероральной контрацепции используют два типа средств: 1) комбинацию эстрогенов и прогестинов; 2) постоянную прогестиновую терапию без сопутствующего назначения эстрогенов. [3].

Фармакологические эффекты

Комбинация эстрогенов и прогестинов оказывает свое контрацептивное действие главным образом за счет селективного угнетения функции гипофиза, что проявляется в подавлении овуляции. Кроме того, наблюдаемые изменения в слизи шейки матки и эндометрии матки, а также в подвижности и секреции маточных труб снижают вероятность оплодотворения и имплантации. Постоянное использование комбинированных препаратов подавляет функцию яичников. Яичники становятся меньше, даже если они были увеличены до начала приема препаратов.

У большей части больных при прекращении приема препаратов нормальный менструальный цикл восстанавливается. Примерно у 75 % пациенток овуляция происходит во время первого цикла и у 97 % - после третьего цикла.

После продолжительного приема возможна гипертрофия шейки матки и возникновение полипов.

Средства, в состав которых входят эстрогены и гестагены, в конце цикла вызывают отторжение стромы. Препараты, содержащие 19-норпрогестины способствуют более выраженной атрофии желез эндометрия и делают кровотечения менее обильными. Для большинства женщин, получающих эстрогенсодержащие препараты, характерна стимуляция молочных желез. Назначение эстрогенов и комбинацией эстрогенов и прогестинов способствует подавлению лактации. Прием низких доз не оказывает заметного влияния на кормление грудью. Действие на центральную нервную систему. У животных отмечались разнонаправленные эффекты эстрогенов и прогестерона: эстрогены повышают возбудимость головного мозга, а прогестерон снижает ее. Повышение температуры тела под действием прогестерона и ряда синтетических прогестинов также связывают с его влиянием на ЦНС. Действие на эндокринные функции. Этими препаратами подавляется гипофизарная секреция гонадотропинов. Эстрогены изменяют структуру и функцию надпочечников. Они повышают концентрацию в плазме альфа 2 -глобулина, связывающего гидрокортизон.

Они способствуют увеличению концентрации тироксинсвязывающего глобулина, в результате чего содержание тироксина (Т4) повышается до уровня, наблюдаемого обычно при беременности.

Влияние на сердечнососудистую систему. Эти препараты вызывают небольшое повышение сердечного выброса, увеличение систолического и диастолического давления и частоты сердечных сокращений. Влияние на кожу. Под действием пероральных контрацептивов отмечается усиление пигментации кожи. Некоторые андрогенподобные прогестины могут стимулировать продукцию секрета сальных желез, что сопровождается появлением у больных угрей. Но так как угнетается продукция андрогенов яичниками, у большинства пациентов отмечается уменьшение образования угрей и роста волос на конечностях. [4].

Побочные эффекты

1.Тошнота, болезненность молочных желез, кровотечения и отеки связаны с количеством эстрогена в препарате.

2. Возможны изменения белкового состава крови. Повышение вязкости крови является следствием увеличения уровня фибриногена.

3. Возможна незначительная и быстро исчезающая головная боль. Часто имеет место обострение мигрени и увеличение частоты спазмов мозговых сосудов.

4. Возможны кровотечения. Они возникают почти у 25 % больных.

5.Увеличение массы тела.

6. Возможно усиление пигментации кожи, особенно у смуглых женщин. Вероятность этого явления повышается параллельно с длительностью применения: к концу первого года гиперпигментация отмечается у 5 % женщин, а после 8 лет приема препарата - у 40 %. Она усиливается при дефиците витаминов группы В. Эффект часто обратим при прекращении приема препарата, но может исчезать очень медленно.

7. Появление угревой сыпи.

8. Иногда наблюдается расширение уретры, сходное с изменениями при беременности; более часто возникает бактериурия.

9. У больных, принимающих пероральные контрацептивы, чаще обнаруживаются вагинальные инфекции, которые трудно поддаются терапии.

10. Аменорея. После прекращения приема пероральных контрацептивов у 95 % женщин, имевших нормальный менструальный цикл, он восстанавливается, но у некоторых процесс нормализации длится в течение нескольких месяцев и даже лет.

11. Сосудистые нарушения. Первым из описанных и наиболее изученным серьезным нежелательным эффектом является тромбоэмболия.

11.1 Венозная тромбоэмболия. Возникновение данного осложнения связано с эстрогенами и не зависит от возраста, количества родов в анамнезе, небольшого избытка массы и курения. Пониженный венозный кровоток, пролиферация эндотелия вен и артерий, повышенная в результате изменения агрегации тромбоцитов и фибринолитической системы свертываемость крови увеличивают вероятность тромбозов.

11.2 Инфаркт миокарда. Использование пероральных контрацептивов связано с небольшим повышением риска инфаркта миокарда у женщин с ожирением, диабетом. Риск сильно повышается у курящих женщин. При приеме пероральных контрацептивов у некурящих женщин в возрасте 30-39 лет он составляет 4 случая на 100 000 в год в сравнении со 185 случаями на 100 000 много курящих женщин в возрасте 40-44 лет в год.

12. Расстройства желудочно-кишечного тракта. У женщин, получающих прогестинсодержащие препараты, зарегестрировано большое число случаев холестатической желтухи. Наиболее часто она наблюдается в течение первых трех циклов и особенно характерна для женщин, имеющих в анамнезе холестатическую желтуху в период беременности. Через 1-8 недель после прекращения приема препаратов желтуха и зуд исчезают.

13. Депрессия. Депрессия, требующая прекращения приема гормональных контрацептивов, возникает у 6 % пациенток, принимающих некоторые из этих препаратов. [8].

Противопоказания

1. тромбофлебиты и тромбоэмболические болезни включая и их наличие в анамнезе

2. сердечнососудистые заболевания

3. рак грудной железы и злокачественные опухоли репродуктивных органов

4. холестатическая желтуха во время беременности в анамнезе синдром Дабина Джонсана

5. болезни печени, в том числе аденома печени гепатоцеллюлярный рак цирроз

6. карцинома зндометрия эстрогензависимые опухоли

7. маточные кровотечения невыясненной этиологии

8. беременность в том числе и подозреваемая

9. эпилепсия

10. нарушение функции почек

11. ОК не следует назначать курящим женщинам в возрасте старше 35 лет [8].

### Полезные эффекты пероральных контрацептивов

Снижение дозы компонентов пероралыных контрацептивов значительно уменьшает вероятность возникновения побочных эффектов, обеспечивая относительно безопасный и удобный метод контрацепции для многих молодых женщин. Снижается риск возникновения кисты яичников, рака яичников и эндометрия и доброкачественных опухолей молочных желез. Реже возникают воспалительные заболевания тазовых органов и внематочная беременность. Понижается риск развития дефицита железа, дуоденальных язв и ревматоидного артрита, а также уменьшается вероятность предменструальных симптомов, дисменореи и эндометриоза. [3].

Гормональные контрацептивы подразделяются:

1. По дозе эстрогена:

- низкодозированные (содержание ЕЕ < 35мкг),

- высокодозированные (содержание ЕЕ > 35мкг).

2. По составу:

2.1 комбинированные ОК:

- монофазные;

- многофазные (двух- и трехфазные);

2.2 чистые прогестагены (мини-пили, депо-препараты, капсулы, вагинальные кольца).

Каждый вид таблеток комбинированных двух и трехфазных ОК отличается от других видов таблеток по цвету. Таблетки ОК принимаются ежедневно перед сном желательно в одни и те же часы интервал между приемами не должен превышать 24 часов.

Монофазные ОК. В этих препаратах доза эстрогена и гестагена постоянная. Наиболее часто используют Ановлар, Марвелон, Дебулен, Овидон, Ригевидон. Монофазные комбинированные ОК принимают в течении 21 дня с 5го дня менструального цикла затем следует перерыв 7 дней.

Двухфазные комбинированные ОК. Первые 1000 таблеток таких ОК содержат только эстроген. Последующие 11 таблеток содержат и эстрогены и гестагены. Наиболее часто используют препараты: Дивина, Антеовин.

Трехфазные комбинированные ОК состоят из таблеток трех видов которые принимаются последовательно в соответствии с фазами менструального цикла. В 1ю фазу цикла в течение 5 дней принимается ежедневно одна таблетка первого вида во 2ю фазу цикла в течение 6 дней принимается ежедневно одна таблетка второго вида в 3ю фазу цикла в течении 10 дней принимается ежедневно одна таблетка третьего вида.

В таблетках первого и третьего видов доза эстрогена одинаковая но в таблетках второго вида она несколько выше. Доза гестагена от таблеток первого вида к таблеткам третьего вида ступенчато возрастает. Прием трехфазных ОК сопровождается изменениями концентрации эстрогенов и гестагенов в крови характерными для нормального менструального цикла. Трехфазные комбинированные ОК: Триквилар, Тризистон. [3].

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).

Чистые прогестины. Чаще всего применяют таблетки Постинор которые содержат 175 мг левоноргестрела. Чистые эстрогены. Применяют не позднее 24 часов после незащищенного полового акта. Обычно используют высокие дозы этинилэстрадиола или диэтилстилбэстрола на протяжении 5 дней.

Прием 1 таблетки необходимо произвести не позднее чем через 1 час после незащищенного полового акта однократно. Более 4 раз в месяц применять этот метод контрацепции не рекомендуется т.к. возможны тяжелые метроррагии и нарушения цикла. [3].

Антагонисты прогестиновых рецепторов. Если с момента полового акта прошло менее 72 ч, однократно принимают 600мг Мефипристона. Если прошло более 72 ч, приём Мефипристона в дозе 600мг продолжают 4 дня. [3].

В последние десятилетия наблюдаются две основные тенденции в развитии методов планирования семьи. Это - совершенствование уже существующих и создание принципиально новых. Некоторые из направлений в создании новых контрацептивов представлены:

Для женщин

1. Индукция отторжения эндометрия за счет применения антипрогестинов, антиэстрогенов и ингибиторов энзимов, участвующих в синтезе стероидных гормонов.

2. Препятствие транспорту сперматозоидов через цервикальный канал за счет изменения свойств цервикальной слизи.

3. Подавление овуляции за счет применения комбинации агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов и стероидных гормонов.

4. Нарушение процессов оплодотворения или имплантации оплодотворенного ооцита в эндометрий при помощи различных вакцин.

Для мужчин

1. Подавление сперматогенеза путем инъекции комбинированных препаратов (прогестинов-андрогенов).

2. Нарушение процессов созревания сперматозоидов за счет ингибирования функции эпидидимуса.

3. Предотвращение оплодотворения ооцитов путем назначения препаратов, вызывающих преждевременное высвобождение энзимов, отвечающих за пенетрацию зоны пеллюцида. [4].

Гормональная контрацепция у мужчин основана на подавлении сперматогенеза за счет назначения высоких доз тестостерона и его аналогов и синтетических прогестинов. Для подавления сперматогенеза требуется в 10 раз более высокие дозы синтетических прогестинов, чем их содержится в ОК. Это приводит к подавлению либидо и потенции. В связи с этим необходимо добавление в схему андрогенов. Примером может служить схема с применением МДПА в дозе 300 мг с добавлением тестостерона энантата в форме подкожных имплантов из расчета 6 мг/день.

Последние годы ведутся интенсивные исследования по созданию оральной формы мужского контрацептива, так называемой "мужской пилюли", содержащей прогестаген. Так, группа американских и английских исследователей недавно сообщила об успешном испытании "пилюли", содержащей дезогестрел, на 30 добровольцах, отметив наступление азооспермии у 95 % из них. Для снижения побочных эффектов в схему добавляется тестостерон, который пока назначается в виде инъекций или подкожных имплантов. [4].

Заключение

Таким образом, при назначении контрацептивных средств следует учитывать эффективность, возможный риск осложнений и полезное влияние на здоровье женщины. Прием оральных контрацептивов связывали с осложнениями со стороны сердечнососудистой системы, такими как нарушение мозгового кровообращения, тромбоз и эмболия вен, острый инфаркт миокарда и гипертензия. Однако эти эффекты имели место на фоне высоких доз эстрогена, и преимущественно при применении местранола, тогда как низкодозированные таблетки, содержащие этинилэстрадиол, приводят к повышению свертывания крови преимущественно при одновременном курении, либо при наличии генетических дефектов системы гемостаза. У женщин, пользующихся пероральными контрацептивами, эрозии шейки матки отмечаются чаще, чем у женщин, не применяющих эти лекарственные средства; однако связь с предраковыми изменениями и раком шейки матки не доказана.

Список использованной литературы

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия.- М.: Высшая школа, 1985.- С. 670-687.
2. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология: в двух томах.- Т. 2 / Пер. с англ.- М.- СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998.- 670с., с ил.
3. Воронов Г.Г., Захаренко А.Г. Учебное пособие по клинической фармакологии.- Витебск, 2003.- С. 204-212.
4. Клиническая фармакология: Учебник/ Под ред. В.Г. Кукеса.- М.-: Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2004.- С. 576-591.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005.- с.498-514.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Выпуск 10.- М.: ООО «РЛС-2003», 2003.- 1503с.
7. Родионова Р.А., Якутович В.Г., Куликов В.А. Курс лекций Фармацевтичемкая химия.- Витебск, 2003.- С. 295-304.
8. Харкевич Д.А. Фармакология.- Москва: Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2003.- С. 450-457.