

# КОНТРАЦЕПЦИЯ

# Классификация методов контрацепции

- Гормональная
- Спермицидная
- Барьерная
- Внутриматочная
- Хирургическая
- Физиологическая



# Основные гормоны

## 1. Гипоталамус:

- Гонадотропин-рилизинг гормон (GnRH)

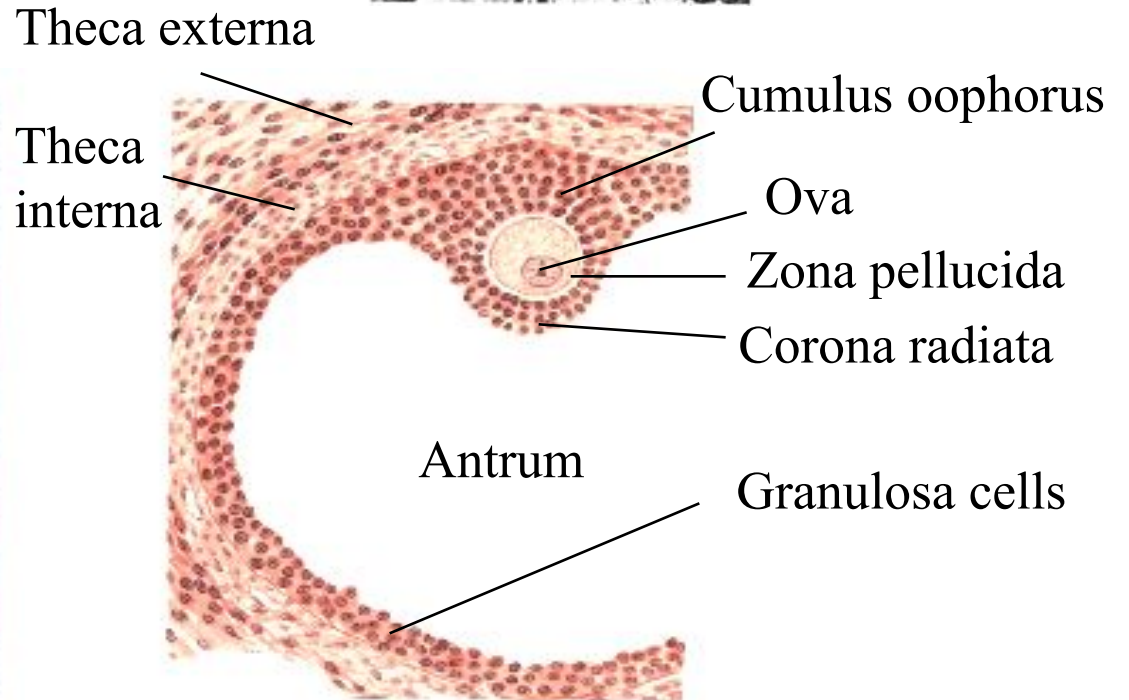
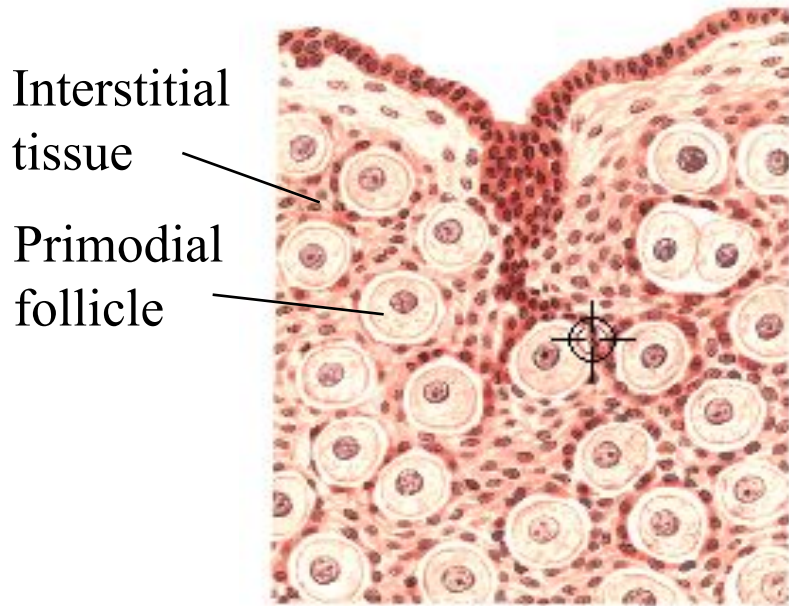
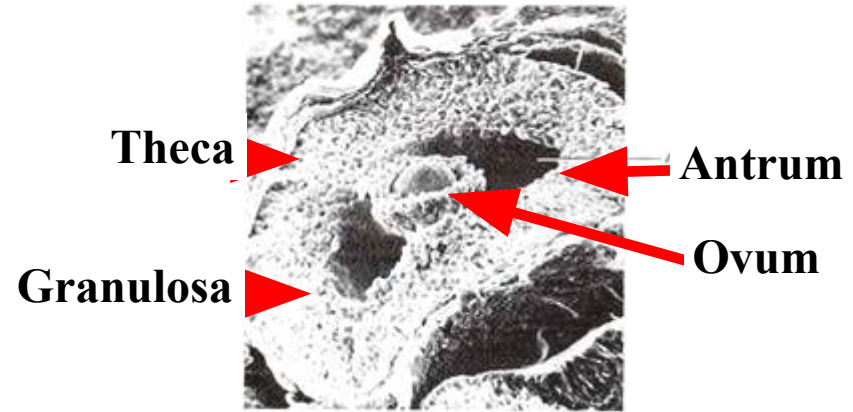
- **2. Передняя доля гипофиза:**

- Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и
- фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

- **3. Яичники:**

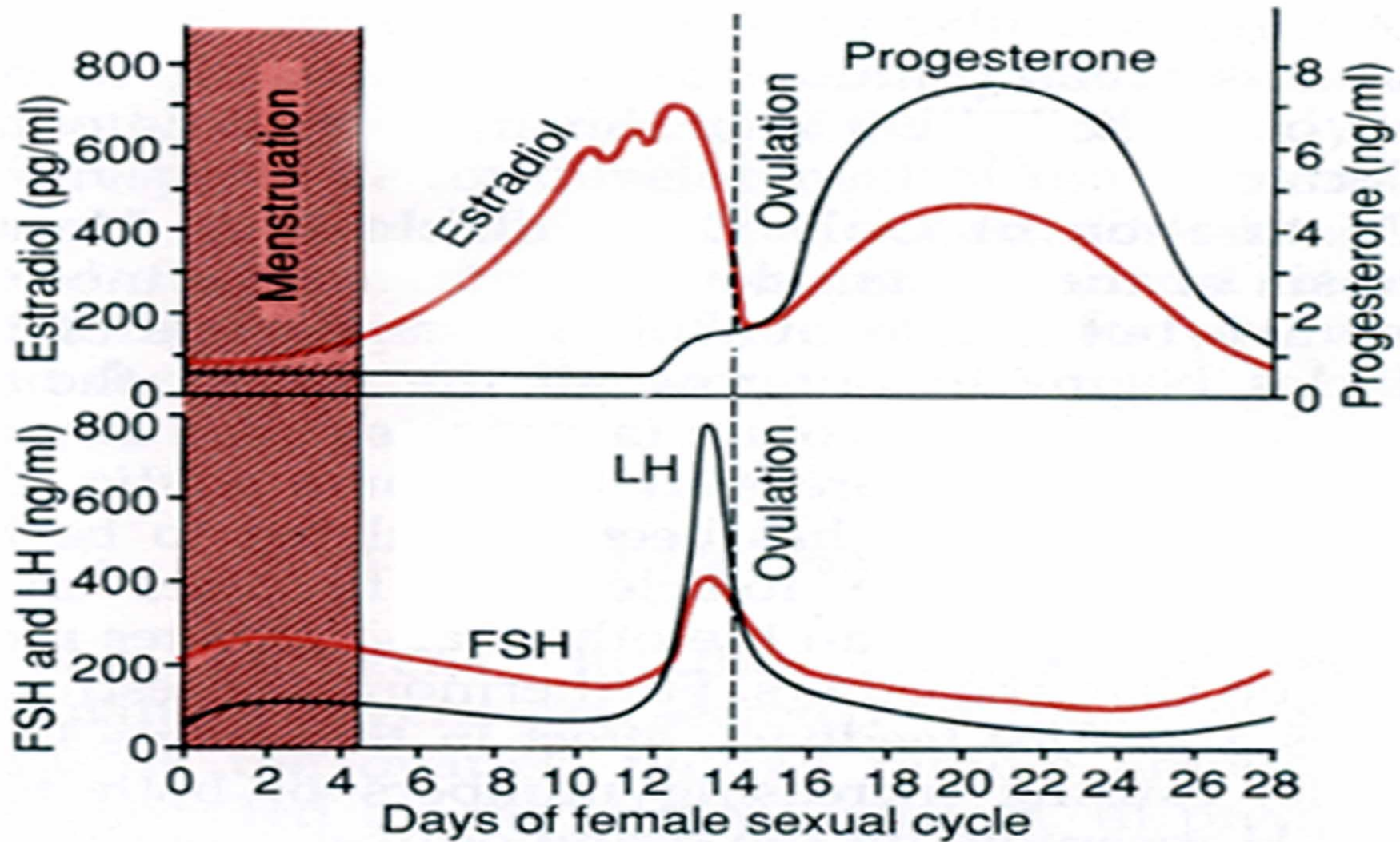
- Эстрогены и прогестерон
- Гормоны секретируются в зависимости от дня цикла

# Primordial Follicle and Mature Follicle

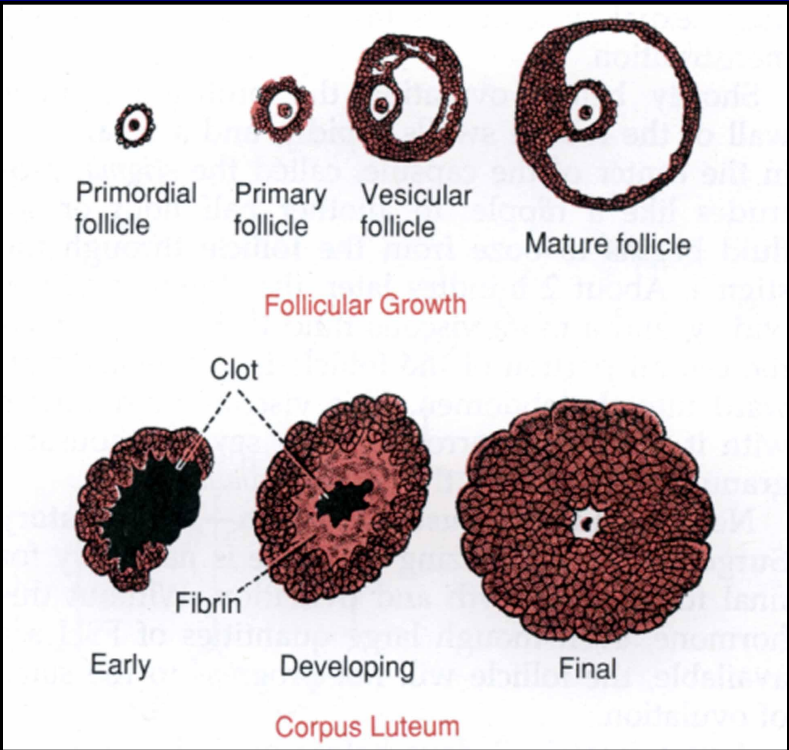


# Пролиферативная фаза

# Секреторная фаза



**Созревание одного фолликула ежемесячно**



**Яичники**

6-12 фолликулов появляется в  
месяц

один созревает

↑ Estrogens

(+)

↓ FSH & LH рецепторы

↑

(+)

зрелый фолликул  
↑ Estrogens

другие инволюируют

↑

гипофиз

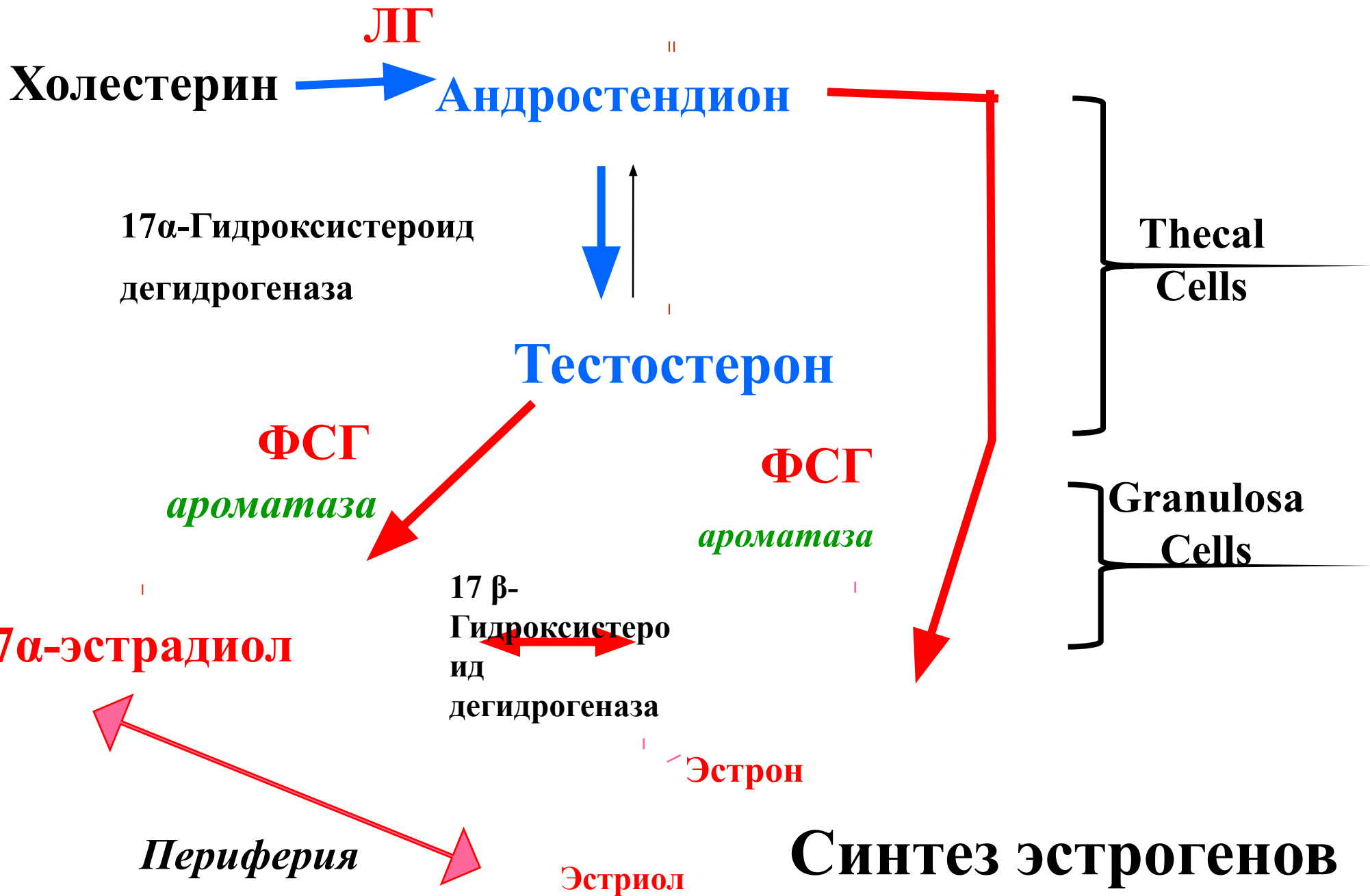
↓ FSH & LH

↑

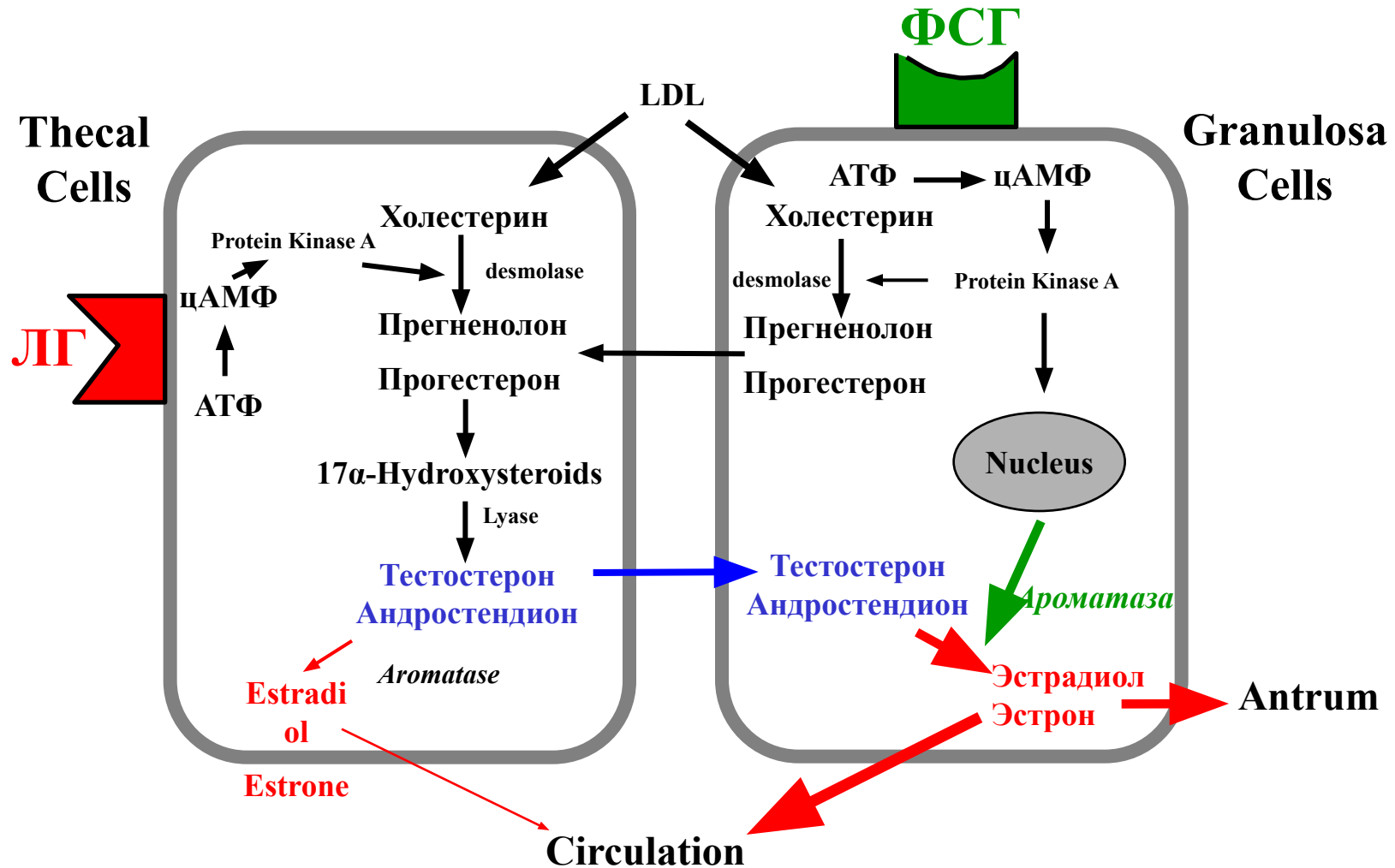
Гипоталамус

↓ GnRH

↘ (-)

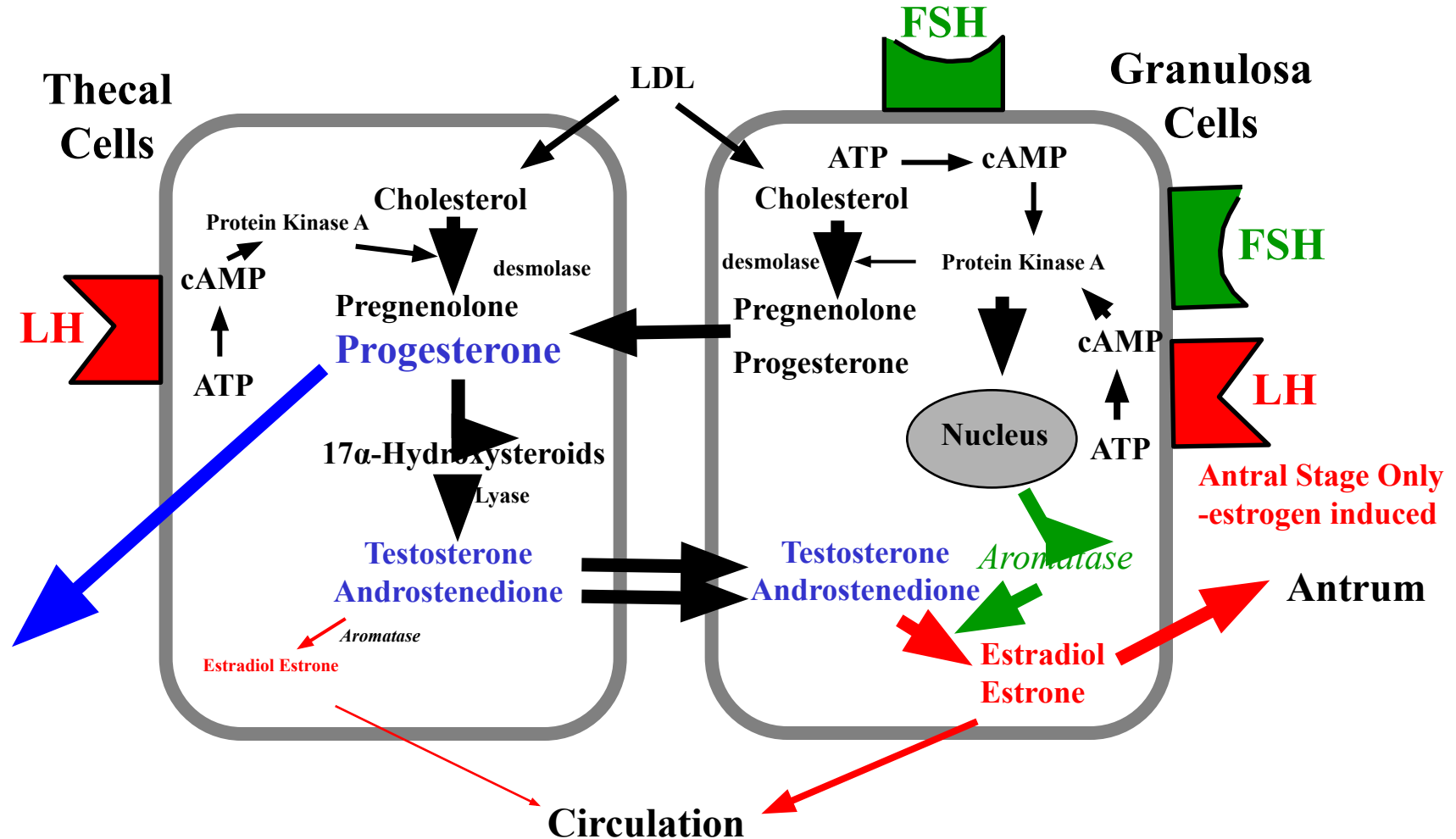


# Preantral Thecal and Granulosa Cells & Estrogen Synthesis

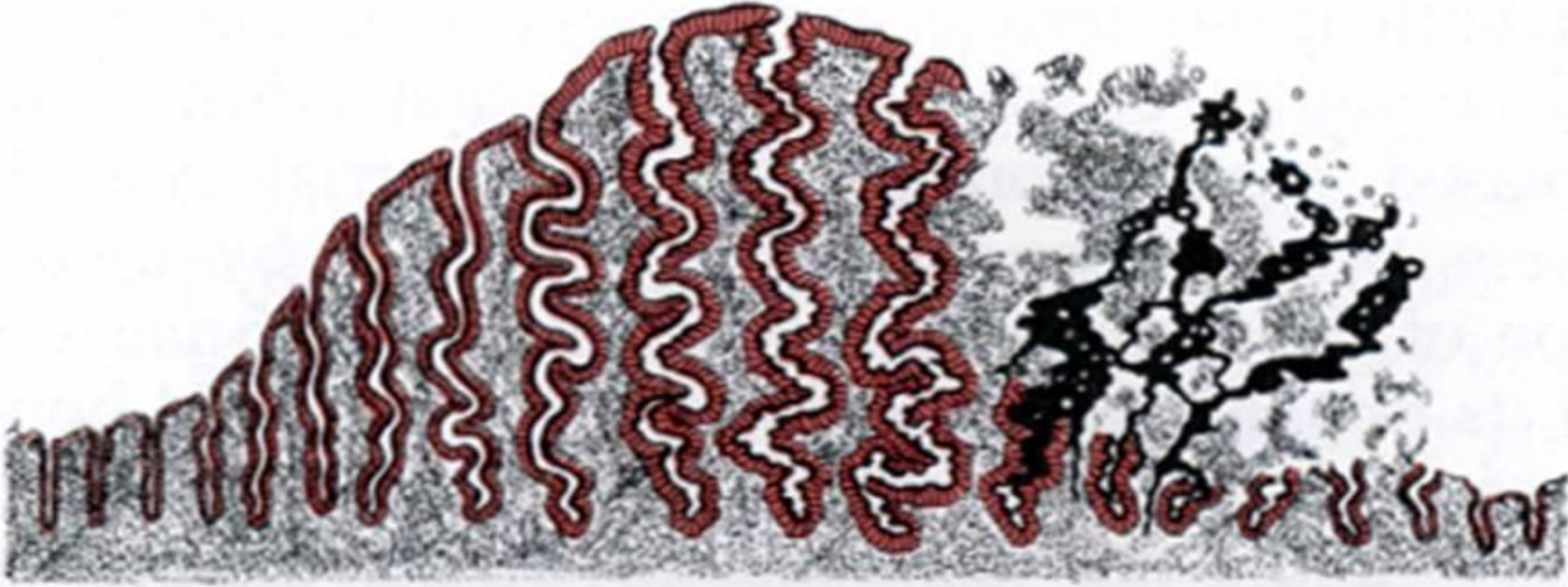




# Control of Mature Graafian Follicle Estrogen Synthesis



# Monthly Endometrial Cycle & Menstruation



Proliferative phase  
(11 days)

↑  
Ovulation

Secretory phase  
(12 days)

Menstrual phase  
(5 days)

Estrogen phase  
(before ovulation)  
Secrete thin mucus

Progestational phase  
(after ovulation)  
Secrete uterine milk

Vessels constrict  
Endometrium necrosis  
40ml blood + 35ml fluid  
Fibrinolysin → nonclotting  
Leukocytes → anti-infection

# эффекты эстрогенов

клеточная пролиферация, формирование половых органов- фертильная способность



# функция прогестерона

## 1. Матка

повышение секреторной активности эндометрия и замедление двигательной активности матки и труб

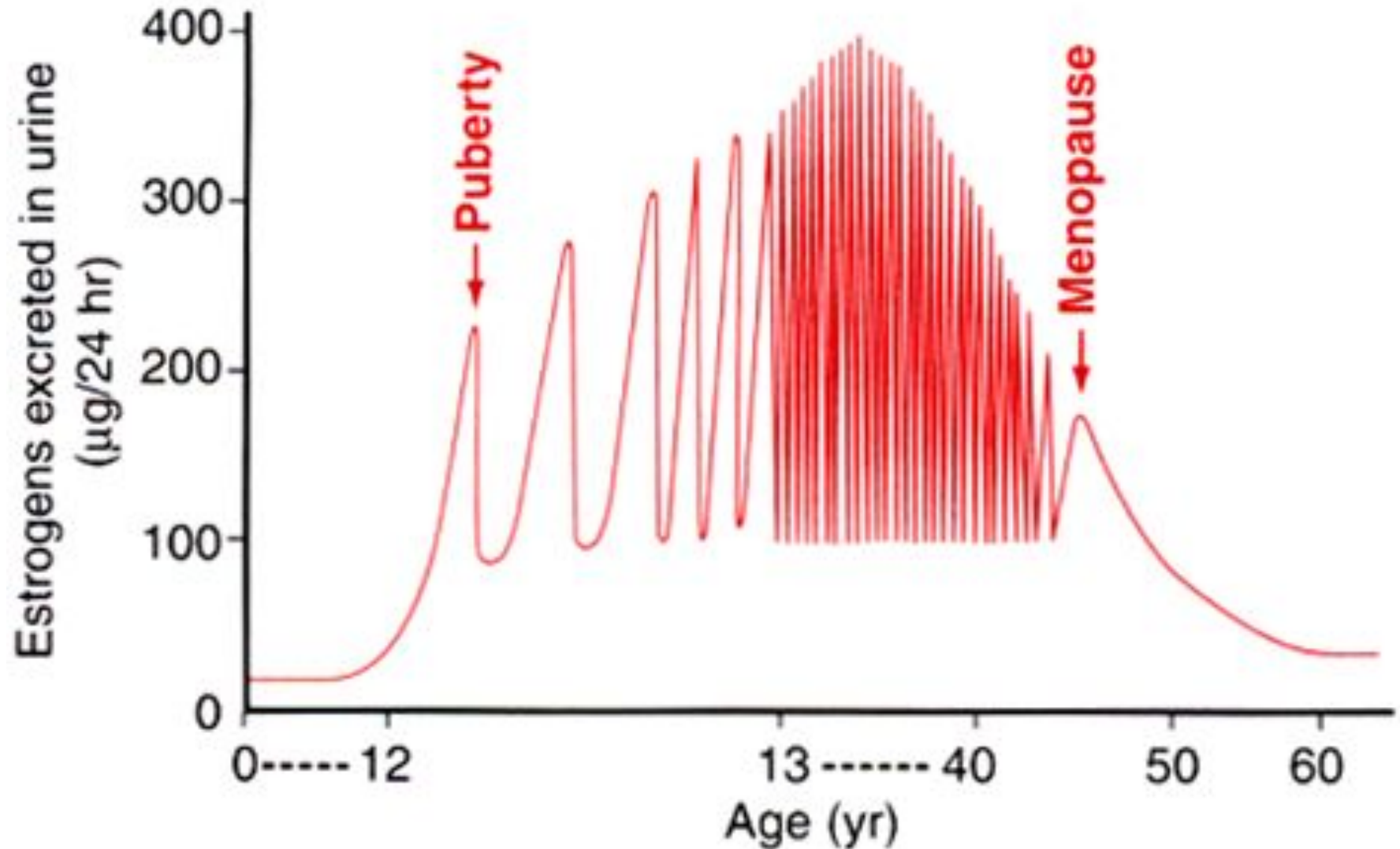
## 2. Фаллопиевы трубы

Изменение секрета и толщины слизистой, повышение вязкости

## 3. Молочные железы

стимулирует образование долек и альвеолярную пролиферацию клеток, повышает секреторную функцию

# Estrogen Secretion Throughout the Female Sexual Life



# Фертильность у женщин

## 1. время зачатия:

4-5 дней перед и < 24 часов после овуляции

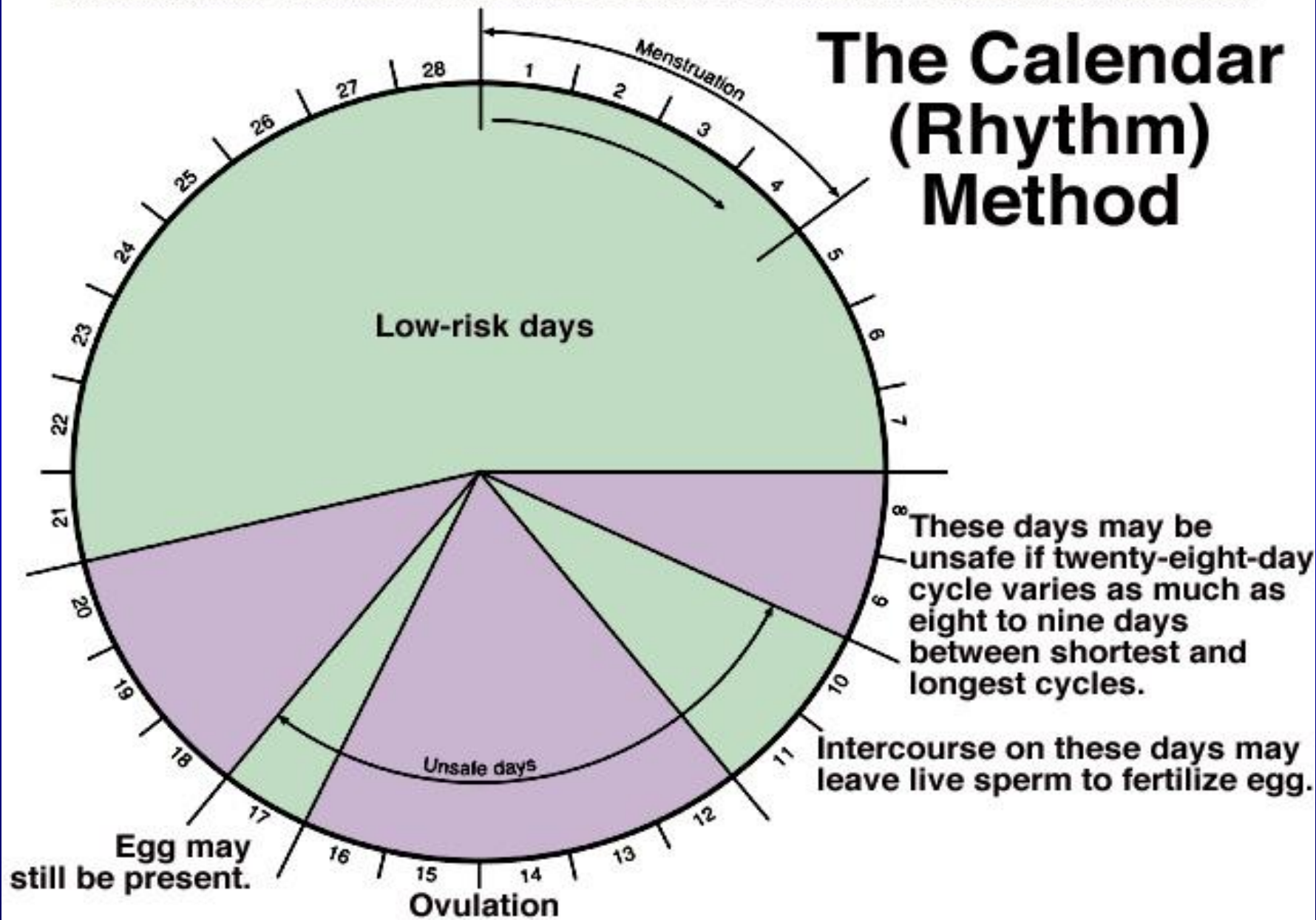
## 2. Овуляция происходит на 12-17 день от начала menses при 28 недельном цикле

2. если цикл-40 дней, то овуляция наступает на 26 день цикла

день овуляции = (длительность цикла) – 14

# МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ У ЖЕНЩИН

Byer/Shainberg/Galliano *Dimensions Of Human Sexuality*, 5e. Copyright © 1999. The McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.



# Эстрогенные препараты

## 1. Лекарственные препараты эстрадиола:

эстрадиола дипропионат - в/м

## 2. Синтетический аналог эстрадиола:

этинилэстрадиол , -

местранол -                   внутри

## 3. Нестероидный препарат с эстрогенной активностью

гексэстрол (синэстрол) –

Применение – рак предстательной железы



# Эстрогенные препараты

## Применение:

- заместительная терапия при первичной недостаточности эстрогенных гормонов и связанных с ним нарушениях: недоразвитие половых органов, задержка менструация и т.д.)

## Бесплодие

Нарушения менструального цикла, менопауза (в сочетании с гестагенами)

## Фармакодинамика:

Препятствуют развитию остеопороза (препятствуют резорбции костной ткани)

Оказывают благоприятное влияние на липидный состав крови: ↑ уровень ЛПВП и ↓ ЛПНП

# Комбинированные препараты эстрогенов и гестагенов

*Климен, Климонорм, Трисеквенс*

## Применение:

Климактерические расстройства

- приливы, потливость, сердцебиение, парестезии, атрофический вагинит, остеопороз

**Назначение в этот период только эстрогенов может стимулировать развитие опухоли молочной железы**



# ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

- Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)
- Гестагенные контрацептивы оральные (мини пили)
- Инъекционные Гестагенные контрацептивы (депо-препараты)
- Имплантационные (депо-препараты)
- Посткоитальные препараты
- Внутриматочные контрацептивные средства
- Вагинальные кольца

# Выбор контрацептивного средства

✓ возраст партнерши – прямая связь с фертильностью:

частота наступления беременности  
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.

✓ фертильность партнера

✓ Сопутствующие заболевания у женщины

✓ лактация

Эффективность любого метода контрацепции зависит прежде всего от соблюдения правил его применения.



# ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

- КОК-комбинированные оральные контрацептивы, содержащие эстрогенный и гестагенный компоненты.
  - Монофазные КОК
  - Двухфазные КОК
  - Трехфазные КОК

# ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

- Стероидные контрацептивы появились в 60-х годах, и в настоящее время ими пользуются более 100 млн. женщин во всем мире.

# Историческая справка

- *Доказано, что риск от ОК для здоровья женщин в 10 и более ниже, чем риск осложнений во время беременности, родов и абортa. Ежегодно от этих осложнений умирают примерно 500 000 женщин.*
- Однако, в 70-е годы FDA комиссия и Битанский комитет по безопасности ЛП окончательно установили, что риск развития тромбoэмболии в 2-3 раза выше у принимающих КОК, чем у женщин в популяции.

# Побочные эффекты эстрогенных препаратов

- 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**.



# Состав первого КОК

- 1960 г. - Комиссия по оценке качества пищевых и лекарственных средств США (FDA) разрешила выпуск и клиническое применение первого гормонального орального контрацептива –
- “Эновид-10”

Одна таблетка содержала дозы гормонов:

150 мкг местранола и  
10 мг норэтинодрела ацетата.

•

# Побочные эффекты эстрогенных препаратов

- тошнота
- рвота
- анорексия
- нагрубание молочных желез
- отеки (задержка Na и воды)
- нарушения функции печени
- ↑ свертываемости крови (↑ уровней факторов свертывания крови II, IX, X и фибриногена, ↓ уровня антитромбина III); тромбозы

# Гестагенные препараты

**Истинный гестагенный  
гормон - прогестерон**

- **Прогестерон** - в/м 1 р. в день
- **Оксипрогестерона капронат** - в/м 1 р. в неделю
- **Аллилэстренол (туринал)** - внутрь

- ↓ возбудимость миометрия во время беременности
- Применение: угрожающие и начинающиеся выкидыши

# Гестагенные препараты: НПР

- **акне**
- **задержка жидкости в организме**
- **увеличение массы тела**
- **бессонница**
- **депрессия**
- **гирсутизм**
- **нарушения менструального цикла**

# *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.

# 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.

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;
    - секвенциальные (циклические);
    - 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.
- Препараты III поколения содержат минимальные дозы ЭЕ (20–30 мкг) и прогестагенов (75–150 мкг). Однофазные препараты рекомендуются:
  - здоровым женщинам,
  - с нарушениями менструального цикла,
  - фиброзно-кистозной мастопатией,
  - предменструальным синдромом,
  - гиперпластическими процессами эндометрия.

# 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: **Логест, Жанин, Ярина**
- 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).
- этинилэстрадиола - обеспечивают надежное предохранение от нежелательной беременности вследствие
  - подавления овуляции,
  - увеличения вязкости слизи шейки матки
  - 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

- акне и себорея средней тяжести (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.
- Благодаря слабой связи дезогестрела с глобулином, связывающим половые стероиды, при его приеме обеспечивается снижение уровня тестостерона в крови, что оказывает опосредованный антиандрогенный эффект.



Регулон и Новинет оказывают хороший косметический эффект на акне уже к 2–4 циклам применения.

Препараты, содержащие дезогестрел (марвелон, мерсилон, новинет, регулон), рекомендованы также в качестве профилактики фибрознокистозной мастопатии и терапии ее диффузной формы.

# 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 посткастрационном синдроме, 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
- В печени образуются метаболиты гормонов, преимущественно сульфаты и глюкурониды
- 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**  
Микронон, 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:***

- 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 (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
  - 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.
- **ДЕПО-ПРОВЕРА 1 инъекция в 3месяца**
- **В 99.7% защита от беременности**

# Норэтистерона энантат НЭТ-ЭН

- представляет собой сложный эфир норэтистерона в масляном растворе
- эфир проникает в ткани и медленно всасывается в кровяное русло, подвергаясь гидролизу в печени с выделением норэтистерона.
- Раствор перед введением нагревают до комнатной температуры.
- Инъекция в/м 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).

# 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).

# Влагалищные контрацептивные кольца

в стержень которых добавлены различные эстроген-гестагенные комбинации.

применяют в течение 21 дня с недельным интервалом. Побочным эффектом было, (содержащие этинилэстрадиол и норэтинадрона ацетат,) при первом введении кольца в *27% случаев - тошнота, в 10% - рвота.*

Было сделано предположение, что ПЭ в первые дни после введения средства связано с накоплением ЭЭ на поверхности кольца при длительном хранении. Частота ПЭ снижалась по мере увеличения времени применения КК более 2-3 месяцев.

# Влагалищные контрацептивные кольца

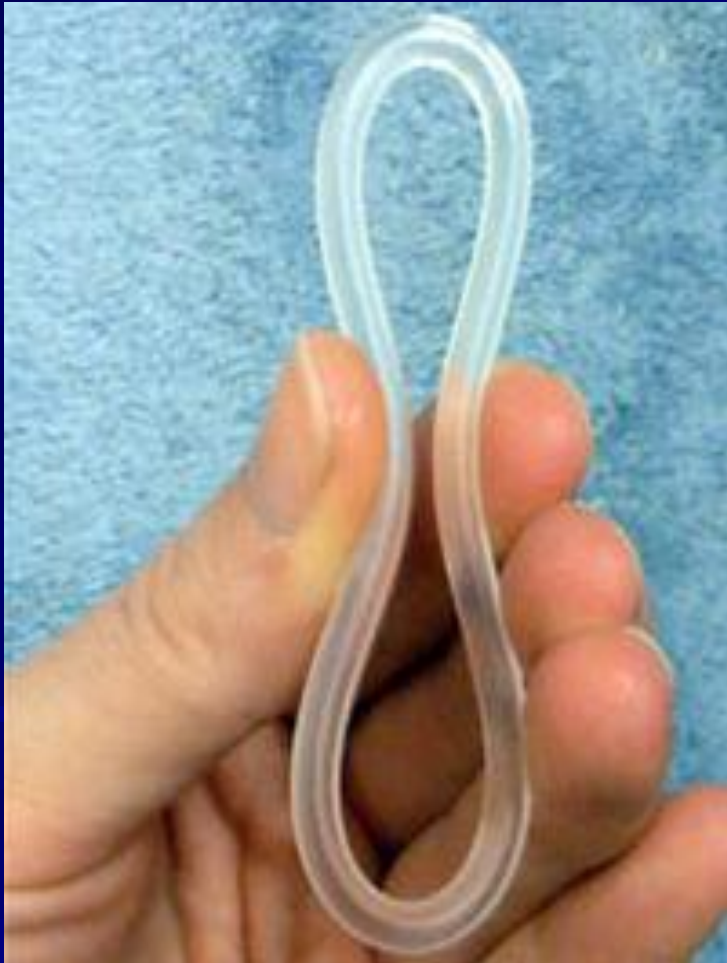
в стержень которых добавлены различные эстроген-гестагенные комбинации.

применяют в течение 21 дня с недельным интервалом. Побочным эффектом было, (содержащие этинилэстрадиол и норэтинадрона ацетат,) при первом введении кольца в *27% случаев - тошнота, в 10% - рвота.*

Было сделано предположение, что ПЭ в первые дни после введения средства связано с накоплением ЭЭ на поверхности кольца при длительном хранении. Частота ПЭ снижалась по мере увеличения времени применения КК более 2-3 месяцев.



# Влагалищные контрацептивные кольца



NuvaRing

ethylene-vinyl acetate copolymer

# Norplant Implant

- Прогестерон
- Действует от 1 до
- 3 -5 лет



# 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.

# Барьерная контрацепция

## 1. Немедикаментозные барьерные средства:

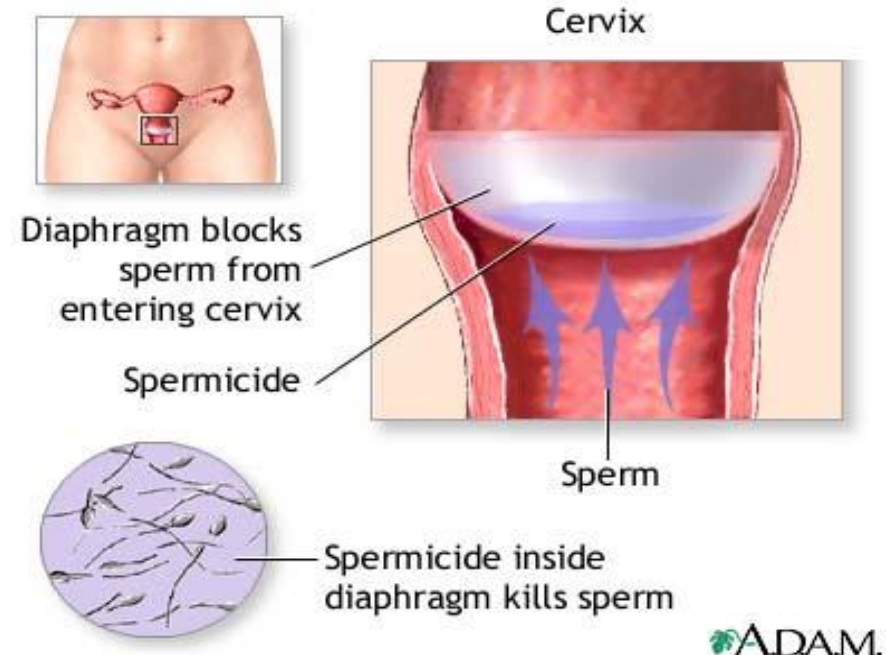
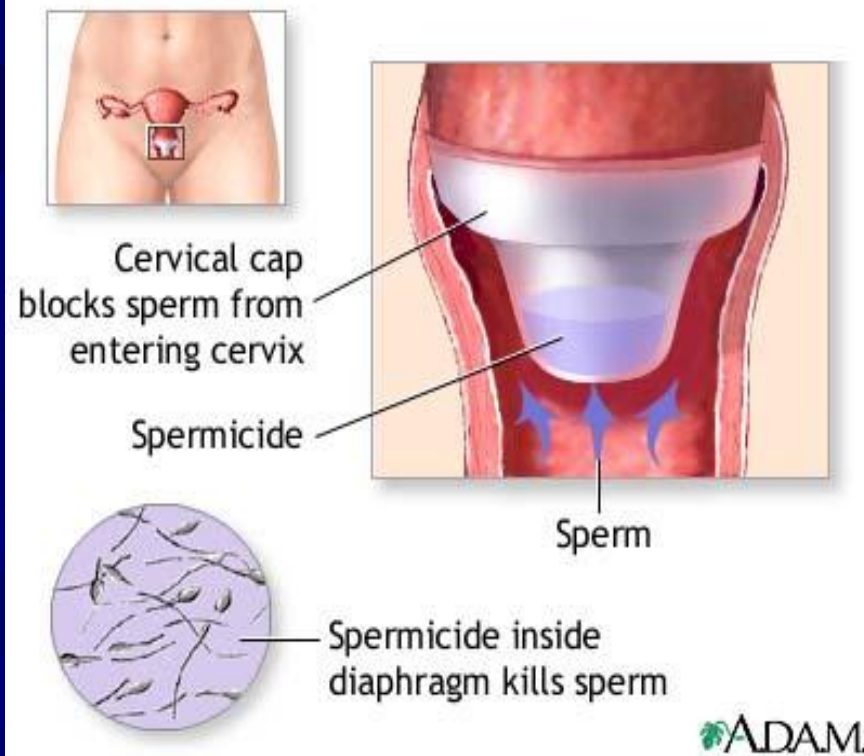
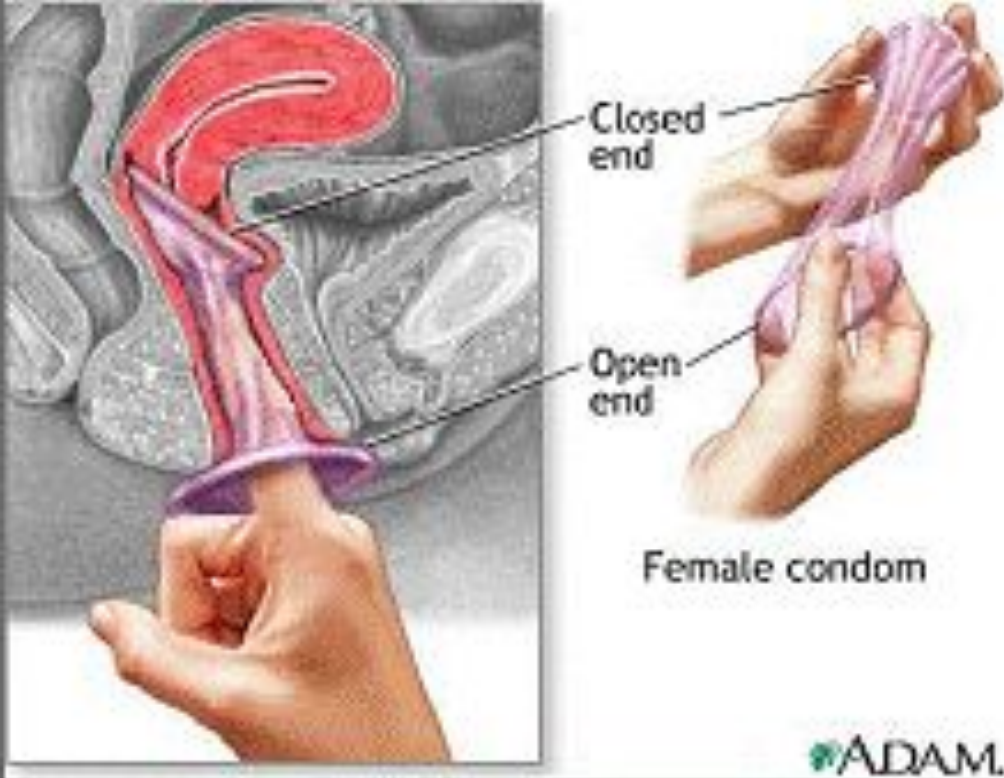
мужские и женские презервативы,  
влагалищные диафрагмы, цервикальные  
колпачки

## 2. Медикаментозные барьерные средства:

контрацептивные губки, тампоны,  
вагинальные свечи, кремы, содержащие  
спермицидное средство

# Спермицидные средства

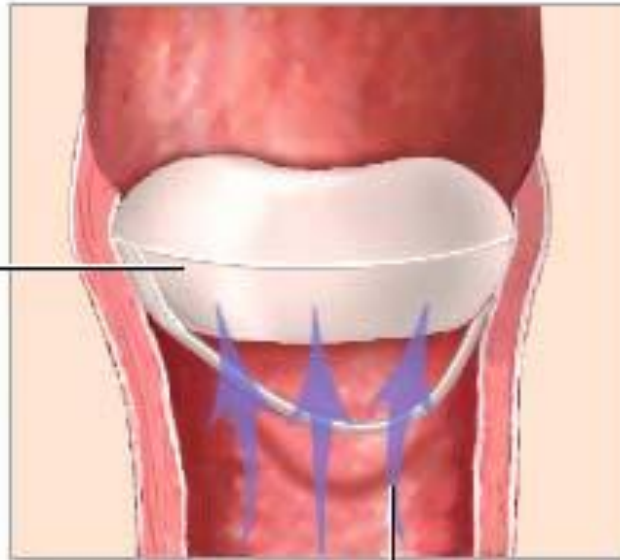
- *Бензалкония хлорид*
- *Ноноксинол-9*
- *Контрацептин Т* (хинозол, танин, борную кислоту)



# Губка



Sponge absorbs sperm, preventing them from entering cervix



Sperm



Spermicide inside diaphragm kills sperm



Экстренная контрацепция  
левоноргестрел 750 мг— в течение 72  
часов после незащищенного контакта  
принимается 2-хкратно с 12-тичасовым  
интервалом

