

І. М. Білай *, В.Ф. Осташко **, О.А. Погорілець **, Г.М. Войтенко ***, Г.І.Резніченко ****

КРИТЕРІЇ ВИБОРУ ЧИСТО ПРОГЕСТАГЕНОВИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ

Запорізький державний медичний університет *

Національний фармацевтичний університет, м. Харків **

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика ***

Запорізька медична академія післядипломної освіти ****

Ключові слова: чисто прогестагенові контрацептиви, критерії вибору.

Ключевые слова: чисто прогестагеновые контрацептивы, критерии выбора.

Key Words: purely progestagen contraceptives, choice criteria.

У роботі показані критерії вибору чисто прогестагенових контрацептивів. Вказані механізм дії, інструкції до використання препаратів Есклютон та Депо-Провера. Особливе значення надається контрацептивним та не контрацептивним перевагам застосування цих препаратів.

В работе показаны критерии выбора чисто прогестагеновых контрацептивов. Указаны механизм действия, инструкции к использованию препаратов Эсклютон и Депо-Провера. Особое значение придается контрацептивным и не контрацептивным преимуществам применения этих средств.

Criteria of choice of purely progestagen contraceptives are shown. Mechanism of action, instructions of Eskluton and Depo-Provera preparations use are given. Contraceptive and non-contraceptive advantages of these preparations are emphasized.

Контрацептиви – одні з найбільш досліджених препаратів у світі. Їх дослідження проводяться для забезпечення якості і безпечності протизаплідних засобів, а також з метою довести, що переваги від застосування цих препаратів набагато переважають ризики.

Вітчизняний та міжнародний досвід доводить, що планування сім'ї (ПС) шляхом використання сучасних засобів контрацепції з урахуванням факторів ризику є невичерпним резервом у збереженні здоров'я жінки.

Ера гормональної контрацепції бере свій початок з 1960-х років. Синтез першого комбінованого орального контрацептиву (КОК) – одне із значніших відкриттів ХХ століття. З того часу розпочалась епоха розвитку гормональної контрацепції, протягом якої були створені більш ефективні, безпечні та прийнятні препарати.

Створенню першого КОК – еновіду (США) (складався з 150 мг гестагену – норетинодрелу та 150 мкг естрогену – местранолу), передували численні дослідження з вивчення можливості попередження вагітності за допомогою гормонів. Проте тільки після синтезу 19-норстероїдів (норетистерон) – речовин, що за біологічною активністю перевершують прогестерон, розкрилися нові перспективи в розвитку вчення про оральні контрацептиви. В середині 1950-х років Пінкус та співавтори (G. Pincus et al., 1956), Рок та співавтори (I. Rock et al., 1956) встановили інгібуючий вплив 19-норстероїдів на овуляцію та запропонували їх застосування у складі естроген-гестагенних оральних контрацептивів. Перші препарати комбінованих оральних контрацептивів містили, в порівнянні з препаратами останніх поколінь, естрогену і гестагену складові у великих дозах. Так, створені в 1967-70 рр. препарати інфекундин і бісекурин (Richter Gedeon, Угорщина) містили в кожній таблетці відповідно по 2,5 мг норетинодрелу і 1 мг етинодіолу діацетату (прогестагени) та по 100 мкг местранолу і 50 мкг етинілестрадіолу (естроген), проте значно пізніше з'ясувалося, що вміст гормонів в цих та інших препаратах першого покоління був надмірно високим. Контрацептивна дія естроген-гестагенних препаратів повністю зберігається при мінімальних дозах гормонів. У

зв'язку з цим випуск препаратів КОК в дозі, більшій, ніж 50 мкг припинений. Гестагенні компоненти цих препаратів теж були далекі від ідеалу не тільки в зв'язку з великим дозуванням, а і з значним впливом на вуглеводний і водний обміни та й з андрогенною дією на організм, що викликала вірільний синдром. В препаратах останнього покоління кількість етинілестрадіолу складає від 20 до 50 мкг, а в якості гестагенного компоненту застосовуються нові прогестагени в значно менших дозах та з більшою селективністю дії (більшою спорідненістю до прогестеронових рецепторів): дезогестрел, норгестрел, гестоден, норгестимат, дієногест, дросперінон тощо, це дозволило в значній мірі зменшити вірогідність розвитку побічних ефектів комбінованих оральних контрацептивів.

Дослідження контрацептивних препаратів йшли у декількох напрямках: підвищення контрацептивної ефективності, зниження дози естрогенного і гестагенного компонентів у складі таблеток, створення нових, високоселективних прогестагенів, розробка різних методів введення контрацептивних засобів. **МЕТОЮ** цих **ДОСЛІДЖЕНЬ** було запропонувати великий вибір контрацептивних засобів згідно з потребами кожної конкретної жінки.

У ході дослідження було встановлено, що є категорії жінок, які не можуть приймати КОК: вагітні жінки (встановлена чи підозрювана вагітність); жінки, які годують груддю; жінки з вагінальною кровотечею, причина якої нез'ясована (до встановлення причини); жінки з тяжкими захворюваннями печінки або жовтяницею; жінки, що мають доброякісну чи злоякісну пухлину печінки у даний час або в анамнезі; жінки з порушеннями кровообігу на даний час або в анамнезі, особливо якщо вони пов'язані з тромбозом (тромбоз глибоких вен, легенів, ішемічна хвороба серця, інсульт і т. ін.); жінки зі систолічним тиском більшим ніж 160 мм.рт.ст. та діастолічним – більшим 100 мм.рт.ст.; жінки, які мають порушення згортання крові або ускладнення перебігу діабету в анамнезі; жінки, які мають рак молочної залози чи статевих органів у даний час або в минулому; жінки з мігренями та вогнищевими неврологічними симптомами; жінки, які забува-



ють про щоденне використання таблеток; жінки, що мають алергію на будь-які компоненти КОК; жінки віком понад 35 років, які палять. Аналізуючи усі отримані дані, дослідники з'ясували, що низка обмежень у застосуванні комбінованих оральних контрацептивів була пов'язана з дією естрогенового компоненту, деякі з впливом як естрогенів так і прогестагенів, інші з уподобаннями жінок та їх звичками. Широкий резонанс мали випадки тромбоемболій, інфарктів та інсультів, особливо ті, що призвели до летальних наслідків. Ретельно вивчивши ці випадки, вдалося встановити, що вони теж пов'язані з дією естрогенового компонента. На початку 1970-х років у відповідь на зафіксовані випадки тромбоемболії, що супроводжувала застосування КОКів, синтезували таблетки, які містять тільки синтетичні прогестагени (міні-пілі), а потім для жінок, які не можуть або не бажають приймати таблетки кожного дня, було розроблено новий засіб – ін'єкційна контрацепція.

На українському ринку протизаплідні засоби прогестагенового ряду включають до себе два метода контрацепції: оральна та ін'єкційна контрацепція. Спільним для них є наявність лише прогестагенового компоненту. Так протизаплідні таблетки прогестагенового ряду (ПТП) містять 500 мг Лінестеролу, в Україні цей препарат продається під назвою Есклютон. А ін'єкційний метод представлений суспензією 150 мг/мл Депо-Медроксипрогестерону Ацетату (ДМПА). В Україні цей препарат продається під назвою Депо-Провера. Ні таблетки ні суспензія не містять естрогенового компоненту, до того ж, приймаються безперервно: між циклами прийому ПТП чи ін'єкціями ДМПА не робляться інтервали, вільні від прийому гормонів. У випадку, коли жінка застосовує ПТП чи Депо-Провера під час годування грудьми, їхня ефективність є подібною до КОКів внаслідок захисного ефекту, від небажаної вагітності, який викликає підвищення синтезу пролактину протягом лактаційного періоду. В інших випадках пропуск прийому чисто прогестагенових таблеток або їхній прийом у різний час дня може призвести до зростання ризику незапланованої вагітності у більшій мірі, ніж при подібних порушеннях під час прийому КОК. Ін'єкції Депо-Провера дають більш надійний захист ніж таблетки і одна ін'єкція викликає 12 тижнів контрацептивного ефекту.

Завдяки своєму хімічному складу таблетки та ін'єкції мають схожі механізми дії, критерії застосування та побічні ефекти.

Механізми дії протизаплідних гормональних засобів прогестагенового ряду:

Ефект протизаплідних гормональних засобів прогестагенового ряду, який дозволяє запобігти небажаній вагітності, складається з трьох компонентів: пригнічення овуляції, згущення слизу в каналі шийки матки, внаслідок чого сперматозоїди не можуть потрапити до матки та зменшення товщини ендометрію (при застосуванні Депо-Провера більш значне ніж при застосуванні Есклютон), що значно ускладнює імплантацію плодового яйця, якщо овуляція все ж таки відбулася, також прогестагени викликають уповільнення руху яйцеклітини крізь маткові тру-

би шляхом зменшення їх перистальтики.

Тільки декілька категорій жінок НЕ повинні використовувати, як КОК, так і чисто прогестагенові протизаплідні засоби:

- Вагітні або якщо є підозра щодо вагітності.
- Такі, що мають рак молочної залози або якщо є підозра на це захворювання.
- Жінки зі кровотечею з статевих шляхів незрозумілого генезу.

- Жінки, які мають алергію на компоненти препарату.
- Жінки, які вживають протисудомні (фенітоїн і барбітурати), чи протитуберкульозні (рифампіцин) препарати.

Жінкам, які забувають про щоденне використання таблеток в один і той же час та мають протипоказання до застосування КОК рекомендується віддавати перевагу ін'єкційному методу контрацепції.

Есклютон, та особливо Депо-Провера зменшують менструальну кровотечу, можуть викликати нерегулярні менструальні кровотечі (60%), а Депо-Провера – тимчасову відсутність менструальної кровотечі.

Жінки, які можуть використовувати гормональні засоби прогестагенового ряду:

Гормональні засоби прогестагенового ряду показані практично усім здоровим жінкам. На відміну від КОК, Есклютон або Депо-Провера можуть застосовуватися жінками, які віддають перевагу гормональним контрацептивам, але мають протипоказання до застосування естрогенів, а саме:

- таким, що годують грудьми;
- таким, що бажають використовувати оральні контрацептиви, але:

*вік яких понад 35 років, якщо вони палять,

*багато палять (незалежно від віку),

*яким не рекомендовані КОКи;

*мають високий кров'яний тиск;

*хворіють на серцево-судинні захворювання;

*хворіють на мігрень;

*хворіють на цукровий діабет;

*мають спадкову схильність до тромбоемболій.

Інструкції для використання препарату Есклютон

Есклютон потрібно приймати щоденно в один і той же час. Після закінчення однієї упаковки наступного дня і в той самий час одразу ж починають приймати наступну. Коли жінка приймає таблетку Есклютон, рівень прогестагену у її крові спочатку швидко зростає, а потім повертається до звичайного рівня протягом 24 годин. Саме цим зумовлена необхідність приймати Есклютон кожного дня й в один і той же час. У випадку, коли жінка приймає таблетку на 3 або більше години пізніше, їй рекомендується застосування дублюючого методу контрацепції – такого як презерватив до 48 годин після прийому наступної таблетки. І хоча це означає, що для Есклютон необхідність застосування дублюючого методу може виявитися частішою, ніж у випадку використання комбінованих оральних контрацептивів, з іншого боку, використання дублюючого методу має тривати 2 дні, а не 7, якщо жінка



забула прийняти таблетку КОК. Звичайно, ті жінки, що годують грудьми, та використовують таблетовані чисто прогестагенові препарати, навіть при запізненні прийому таблетки, не потребують дублюючого методу контрацепції, тому що годування грудьми саме по собі є формою захисту проти небажаної вагітності.

Особлива нотатка: При консультуванні перед початком застосування Есклютон провізор і фармацевт повинні підтвердити готовність жінки приймати таблетку суворо у визначений час впродовж усього періоду використання.

Інструкції для використання ДМПА (Депо-Провера)

Користуватися ДМПА можливо в будь-який час головно, щоб пацієнтка не була вагітною. Після введення ін'єкції препарат починає діяти дуже швидко. Забезпечує швидкий захист, якщо використовувати протягом перших 7 днів циклу. При проведенні ін'єкції в більш пізні терміни необхідно застосовувати дублюючий негормональний метод контрацепції протягом 1 тижня після ін'єкції.

Для постійних користувачів, ін'єкції потрібно робити кожні 12 тижнів.

Жінкам, які спізналися з введенням препарату на 2 тижні, рекомендується виключити можливість вагітності перед введенням наступної ін'єкції.

Як і усі ліки гормональні контрацептиви прогестагенового ряду можуть супроводжуватися побічними ефектами, а саме:

1. Порушенням менструального циклу (найпоширеніша причина припинення використання ПТП – нерегулярні менструальноподібні кровотечі (60%)).
2. Болями в молочних залозах.
3. Змінами настрою, депресіями.

Нерегулярні кровотечі є найбільш поширеним побічним ефектом серед жінок, які користуються ДМПА. Найчастіше вони виникають в перші 6-12 місяців користування. У більшості жінок менструальноподібні кровотечі незначні, дуже часто – нерегулярні, а згодом і зовсім зникають. Після останньої ін'єкції може пройти рік перш ніж у жінки почнеться менструація. У тих жінок, які мали довгі та тяжкі менструації, після відновлення менструальної функції такі симптоми зазвичай зникають.

Аменорея. Більшість жінок, які користуються ДМПА можуть мати аменорею. Якщо пацієнтка спостерігає зміни в характері менструації, її необхідно направити до лікаря на консультування /лікування.

Тимчасова ламкість кісток. З використанням ДМПА пов'язують можливість виникнення тимчасової ламкості кісток. Для профілактики цього ускладнення жінка повинна виконувати фізичні вправи та приймати препарати кальцію і вітамін D – або збагатити їх знаходження через їжу та біологічно активні добавки.

Деякі жінки, які користуються ін'єкціями Депо-Провера скаржаться на набір ваги та відчуття здутості. Набір ваги в такому випадку пов'язаний з підвищеним апетитом, а не з затриманням рідини в організмі. Жінки які користуються ДМПА в середньому можуть набрати 2 кг протягом першого року, 3,5 кг після двох років викорис-

тання та 6 кг після 4 років використання препарату (згідно даних Американської адміністрації з питань харчування та медикаментів, яка схвалила використання Депо-Провера).

Але на сьогоднішній день не існує даних доказової медицини

- про зв'язок між використанням Есклютон та Депо-Провера і збільшенням ваги;
- про вплив Есклютон та Депо-Провера на процес лактації;
- про шкідливі ефекти Есклютон та Депо-Провера на здоров'я, ріст та розвиток дитини;

Підсумовуючи все вище сказане необхідно зазначити, що ці засоби мають свої контрацептивні та не контрацептивні переваги.

Контрацептивні переваги

1. Препарати можуть використовуватись жінками будь-якого віку.

2. Ефективність Есклютон, якщо його приймати в один і той же час щодня складає 92%, а для Депо-Провера, при правильному використанні – 97%.

3. Майже негайна ефективність після початку прийому (< 24 годин).

4. Не вимагається проводити спеціальний гінекологічний огляд перед початком використання.

5. Метод не пов'язаний зі статевим актом.

6. Метод не впливає на грудне годування.

7. Швидке повернення дітородної функції (фертильності) після припинення застосування (для Есклютон) та через 1-2 роки для Депо-Провера.

8. Незначна кількість побічних ефектів.

9. Пацієнтка сама може припинити вживання таблеток.

10. Препарати можуть застосовуватися при протипоказаннях до призначення естрогену. Не підвищують ризик виникнення ускладнень та побічних ефектів, пов'язаних з естрогенами.

11. ДМПА - довгостроковий засіб контрацепції зі зворотною дією. Середній термін дії (2-3 місяці після кожної ін'єкції).

12. Ін'єкції можуть бути виконані підготовленим медичним працівником.

Не контрацептивні переваги

1. Зменшують менструальні болі.

2. Зменшують менструальні кровотечі.

3. Можуть сприяти зниженню анемії, особливо пов'язаної зі значними менструаціями.

4. Знижують ризик розвитку раку ендометрія та яєчників.

5. Зменшують ризик розвитку доброякісних пухлин молочної залози.

6. Зменшують ризик ектопічної вагітності.

7. Знижують ризик розвитку деяких запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ).

8. Конфіденційність. Ніхто, окрім медичного спеціаліста не знає, який контрацептив використовує жінка (для Депо-Провера).

9. Зручність використання – не потрібно кожного дня



приймати таблетки (для Депо-Провера) (Hatcher, 2004).
Таким чином гормональні засоби прогестагенового ряду як контрацептивні засоби є:

- високоефективними;
- практично безпечними;
- зручними у використанні (1 раз на добу для Екслютон, та 1 раз на три місяці для Депо-Провера);
- економічно доступними для жінок різних соціальних груп;
- препаратами вибору для жінок віком понад 35 років, які палять; які годують грудьми; мають високий кров'яний тиск та інші серцево-судинні захворювання; мігрень; діабет; яким не рекомендовані КОК.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов: Практическое руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997. – 224 с.

Відомості про авторів: Білай Іван Михайлович, завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації ФПО Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор. Осташко Василь Федорович, доцент кафедри технології ліків та клінічної фармакології ІПКФ НФаУ, кандидат медичних наук. Погорілець Олена Анатоліївна, кандидат медичних наук, спеціаліст проекту «Разом до здоров'я». Войтенко Георгій Миколайович – завідувачий секцією клінічної фармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор. Резніченко Галина Іванівна, професор кафедри акушерства та гінекології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук.

Адреса для листування: 69035 м. Запоріжжя, вул. Сталеварів, 38, ЗДМУ, кафедра клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО Тел: 8(061)294-22-94.

УДК:615.32:616.36

Св. М. Коваленко, Ю.І. Губін, С.М. Коваленко, О.І. Прохватило

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ НОВИХ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: гепатопротектор, фосфоліпіди, захворювання печінки, гепатит, природні та напівсинтетичні поліфеноли, оригінальний лікарський засіб.

Ключевые слова: гепатопротектор, фосфолипиды, заболевания печени, гепатит, природные и полусинтетические полифенолы, оригинальное лекарственное средство.

Keywords: hepatoprotectors, phospholipids, native plant polyphenol compounds and semisynthetic compounds, new medicinal preparation.

Проведено аналіз існуючих гепатопротекторних засобів і запропоновано новий оригінальний комбінований лікарський засіб Ессефен з поліфенолами рослинного і напівсинтетичного походження та фосфоліпідами для лікування захворювань печінки. Показано, що комбінований гепатозахисний засіб Ессефен має ряд переваг перед існуючими гепатопротекторними засобами, бо він має розширений спектр фармакологічних властивостей, тобто діє відразу на декілька патогенетичних ділянок захворювання, не токсичний, зменшує виражене запалення печінки, відрізняється вигідними фармакоекономічними характеристиками. В результаті проведеного аналізу зроблено висновок про доцільність і перспективність подальшого вивчення біофармацевтичних, фізико-хімічних і технологічних властивостей нового оригінального засобу Ессефен.

Проведен аналіз існуючих гепатопротекторних засобів і запропоновано новий оригінальний комбінований лікарський засіб Ессефен з поліфенолами рослинного і напівсинтетичного походження та фосфоліпідами для лікування захворювань печінки. Показано, що комбінований гепатозахисний засіб Ессефен має ряд переваг перед існуючими гепатопротекторними засобами, бо він має розширений спектр фармакологічних властивостей, тобто діє відразу на декілька патогенетичних ділянок захворювання, не токсичний, зменшує виражене запалення печінки, відрізняється вигідними фармакоекономічними характеристиками. В результаті проведеного аналізу зроблено висновок про доцільність і перспективність подальшого вивчення біофармацевтичних, фізико-хімічних і технологічних властивостей нового оригінального засобу Ессефен.

The analysis of existent hepatoprotectors has been fulfilled a facilities. New original combined hepatoprotectors (Essephen) contained native plant polyphenol compounds, semisynthetic and phospholipids has been offered. It was shown above offered hepatoprotective preparation possesses a wide rows of preferable pharmacological properties. It is not toxic and has cost-effective advantages. Offered hepatoprotectors (Essephen) is perspective for investigation and development of new medicinal preparation.

Минуле сторіччя ознаменовано створенням лікарських засобів, що впливають безпосередньо на причинні чинники захворювань. Разом з цим етіологія багатьох хвороб на сьогоднішній день ще не встановлена, що не дозволяє списувати з рахунків препарати патогенетичної спрямованості, що впливають переважно на первинні або вторинні механізми розвитку патологічного процесу. Стосовно патології до теперішнього часу значною залишається роль так званих гепатозахисних препа-

ратів. Гепатопротекторні препарати захищають печінку від ушкоджувальної дії екзогенних або ендогенних чинників або прискорюють її нормальну регенерацію.

До руйнування печінки – основного "чистильника" людського організму, призводить надмірне захоплення ліками, алкогольними напоями, тютюном, нерациональне харчування, несприятлива екологічна обстановка і, звичайно, вірусні захворювання. Здійснюючи в мембранах гепатоцитів біотрансформацію ендогенних токсинів і ксе-