

О развитии оральной гормональной контрацепции

Л.А.Матыцина
М.Ю.Сергиенко

Резюме

Одним из наиболее значимых научных достижений прошлого века признано открытие синтеза женских половых гормонов. По данным ВООЗ ежегодно в мире комбинированные оральные контрацептивы (КОК) используют около 15% женщин репродуктивного возраста, в некоторых странах эта цифра достигает 60-70%, в России и Украине не превышает 5-7%, что часто связано с недостатком информации о современных гормональных препаратах, их безопасности и преимуществах.

Подробное описание

В 1929 году были открыты эстрогены. В 1939 году Инхоффен в Германии разработал формулу эстрогена, подходящего для перорального приема – этинилэстрадиола (ЭЭ), который в настоящее время является эстрогенным компонентом КОК. В 1934 году Гутенахт изолировал прогестерон и доказал блокирующее действие прогестерона на разрыв фолликулов. Вслед за этим появилось большое количество сообщений о физиологических действиях этих гормонов. В качестве основного вещества для синтеза половых **стероидов** начали использовать экстракт мексиканского солодкового корня. Первым получил полусинтетическое производное прогестерона – норэтистерон – Джерарасси. Одновременно с Джерарасси, но независимо от него, Колтон синтезировал норэтинодрел. Эти два препарата, обладающих прогестероноподобным эффектом, получили название «гестаген» (прогестин). В середине 50-х годов был проведен ряд экспериментов на животных, результаты которых позволили установить биологические свойства прогестинов.

В 1960 году Комиссия пищевых и лекарственных средств США разрешила выпуск и клиническое применение первого КОК под названием Эновид-10. В начале 70-х годов прошлого века появился препарат Инфекундин. Сейчас эти препараты называют КОК первого поколения, они содержали высокие дозировки гормонов, характеризовались низким индексом Перля, возможностью развития опасных для жизни осложнений. Первые из созданных прогестинов 19-нортестостеронового ряда были недостаточно селективными. Они связывались не только с прогестероновыми, но и с другими стероидными рецепторами, при этом наряду с прогестиновым действием, они вызывали эстрогенный, андрогенный и другие эффекты, вызывая изменение массы тела, кровяного давления, толерантности к глюкозе, липидного профиля, функции печени, надпочечников, свертывающей системы крови.

Совершенствование КОК шло по пути снижения суточной дозы эстрогенов и создания новых прогестинов с высокой селективностью. Это определило создание препаратов второго поколения в 1972 году. В них доза ЭЭ составила 30-35 мкг в сутки, в результате чего в 4 раза сократился возможный риск возникновения тромбозов. Прогестагенный компонент в препаратах второго поколения представляли норэтистерон, норгестрел, левоноргестрел (Ригевидон, Овидон, Нон-овлон, Минизистон и др.). Левоноргестрел - прогестин, применяемый в низкой дозировке (125-500 мкг) и имеющий наиболее выраженный антиэстрогенный эффект на эндометрий. До настоящего времени этот прогестин принят в качестве «золотого стандарта» по его способности вызывать трансформацию эндометрия.

Дальнейшая эволюция КОК происходила по пути создания новых прогестинов: дезогестрела, гестодена, норгестимата, которые не обладают остаточным эстрогенным действием и в применяемых дозировках лишены андрогенного и метаболического влияния (Регулон, Новинет, Фемоден, Силест и др.).

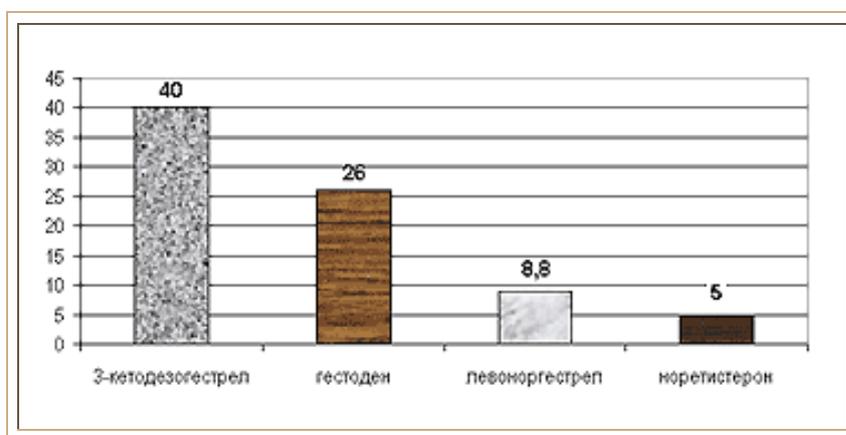
В последнее время значительно снизились дозы эстрогенов и прогестинов в КОК. Особого внимания заслуживают прогестины третьего поколения: дезогестрел, гестоден и норгестимат. Большое сродство с рецепторами прогестерона позволяет использовать их в малых дозах для надежной контрацепции.

В состав КОК входят синтетические эстрогены и прогестины, структура которых приближается к натуральным, а активность значительно выше. Основным эстрогенным компонентом современных КОК является этинилэстрадиол в дозе не больше 50 мкг.

По прогестагенному компоненту, входящему в состав КОК, они делятся на препараты: *первого* (норэтинодрел, норэтинодрона ацетат, этинодиола диацетат), *второго* (норэтистерон, норгестрел, левоноргестрел) и *третьего* (гестоден, дезогестрел и норгестимат) поколения. Основным отличием современных прогестинов является их высокая селективность и низкая андрогенная активность, что в сочетании позволило свести к минимуму влияние КОК на метаболические показатели.

Индекс селективности (ИС) прогестина это соотношение его максимальной концентрации, при которой прогестин начинает выявлять свои андрогенные свойства, к минимальному его количеству, необходимому для прогестагенного ответа. Иными словами, чем выше селективность прогестина, тем меньше связанных с андрогенностью препарата побочных эффектов (рис.1).

Рис.1 Индекс селективности прогестагенов



Среди прогестинов третьего поколения наиболее селективным является дезогестрел с ИС 40. Дезогестрел (3-кетодезогестрел) к тому же имеет наименьшую силу связывания с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Установлено, что введение эстрогенов повышает уровень ГСПС. Это действие КОК довольно выражено. Увеличение содержания индуцированных эстрогенами связывающих белков приводит к снижению свободных андрогенов и прогестагенов, имеющих определенное значение в патогенезе акне, хотя механизм этого влияния до сих пор остается до конца не выясненным. Исследования показали, что прием 20-30 мкг этинилэстрадиола приводит к двух-, трехкратному повышению уровня ГСПС. Прием препаратов содержащих дезогестрел (Регулон, Новинет и др.) сопровождается снижением в сыворотке крови концентрации андрогенов [6].

До начала 90-х годов прошлого века было принято разделять КОК по содержанию эстрогенного компонента на высокодозированные (ЭЭ>35 мкг) и низкодозированные (ЭЭ<35 мкг). До недавнего времени считалось, что дальнейшее снижение дозы ЭЭ невозможно без снижения эффективности контрацептива. В течение последних 10 лет в мире стали широко применяться препараты, содержащие 20 мкг ЭЭ. Такие КОК называют *микродозированными* (Новинет и др.). Анализируя вышесказанное, можно сказать, что в современных противозачаточных таблетках по сравнению с КОК 60-х годов XX века уровень эстрогенного компонента снижен на 70-80%, прогестагенного – на 90%, достигнута высокая селективность прогестинов.

По составу гормонов контрацептивы подразделяются на *комбинированные* и *чисто прогестиновые* препараты.

По использованию эстрогенных компонентов комбинированные контрацептивы делятся на высоко-, низко- и микродозированные. Комбинированные оральные контрацептивы подразделяют на монофазные и многофазные (двух- и трехфазные). Монофазные препараты содержат постоянную дозу входящих в их состав эстрогенного и гестагенного компонентов.

Создание многофазных КОК – один из способов уменьшения дозы входящих в их состав **стероидов**. Большинство этих препаратов содержат меняющуюся дозу эстрогенного и гестагенного компонентов. В настоящее время многофазные КОК применяются преимущественно с лечебной целью. Девочкам-подросткам в лечебных целях и с целью контрацепции следует назначать только низко- и микродозированные монофазные КОК.

Существуют категории женщин, которым противопоказаны даже низкие дозы эстрогенов. Группа чисто прогестиновых контрацептивов (ЧПК) (Континуин, Микролют, Микрононор и др.) – это приемлемая альтернатива КОК.

Чистые прогестины не влияют на свертываемость крови, способность агрегации ее элементов, являются методом выбора для женщин с артериальной гипертензией, пороками сердца, сахарным диабетом, варикозным расширением вен, в период лактации, ЧПК приемлемы для женщин старшего возраста, курящих. Побочные реакции, возникающие при приеме ЧПК – недостаточный контроль цикла (нерегулярные кровотечения и (или) мажущие выделения, изменение массы тела, снижение либидо, депрессия, акне). Кроме того **индекс** Перля у ЧПК несколько ниже, чем у современных КОК.

Таким образом, наиболее важно на современном этапе развития КОК практическое применение различных препаратов, обеспечивающих надежную и безопасную контрацепцию для женщин с учетом возрастных, физиологических, социально-экономических особенностей, наличия сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии (табл. 1).

Таблица 1 Информация для подбора контрацептивной таблетки

I. С учетом анамнеза			
Данные анамнеза	Гормональный статус		
	уравновешенный	преобладание эстрогенов	преобладание гестагенов
Длительность цикла	нормальный (25-30 дней)	удлиненный	нормальный или короткий
Длительность кровотечения	3-5 дней	более 5 дней	Менее 3 дней
Интенсивность кровотечения	нормальное	сильное со сгустками	слабое
Болезненность менструации	редко	часто	отсутствует
Межменструальное кровотечение	нетипично	прорывное	печатающее
Влагалищный микоз	редко	редко	часто
Предменструальная напряженность молочных желез	редко	часто	отсутствует
Эмоциональная лабильность	физиологическая	невротического характера	субдепрессивного характера
II. С учетом результатов исследований			
Клинические данные	Гормональный статус		

	уравновешенный	преобладание эстрогенов	преобладание гестагенов
Гипоплазия половых органов /молочных желез	отсутствует	отсутствует	бывает
Обыкновенные угри, гирсутизм	бывает	отсутствует	бывает
Цервикальная гиперсекреция	отсутствует	имеется	отсутствует
Сухость влагалища	отсутствует	часто	отсутствует
Миома	отсутствует	часто	отсутствует
Эндометриоз	отсутствует	часто	отсутствует
Мастопатия	отсутствует	часто	отсутствует
РЕКОМЕНДОВАННЫЙ ПРИЕМ ГОРМОНОВ			
Гормон	Гормональный статус		
	уравновешенный	преобладание эстрогенов	преобладание гестагенов
Эстроген	Низкая доза	Низкая доза	Повышенная доза
Гестаген	Низкая доза	Повышенная доза	Низкая доза
РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ			
Гормональный статус			
уравновешенный	преобладание эстрогенов	преобладание гестагенов	
Регулон, Фемоден, Силест, Три-Регол, Тризистон	Новинет, Ригевидон, Овидон, Микрогинон	Три-Регол, Тризистон, Регулон, Ригевидон	
Экстренная контрацепция			
Постинор			

Согласно рекомендациям ВООЗ по медицинским критериям использования контрацепции низкодозированные оральные контрацептивы могут быть использованы у женщин с возраста менархе. Оценка факторов риска у юных женщин проводится по тем же критериям, что и в других возрастных группах. Использование неконтрацептивных эффектов КОК является одним из направлений научных разработок российской и украинской школ акушеров-гинекологов.

Профилактические эффекты КОК:

- снижение на 50% риска развития рака яичников;
- снижение на 60% риска развития рака эндометрия;
- снижение риска развития злокачественных заболеваний молочной железы;
- снижение риска развития миомы матки;
- снижение риска развития остеопороза.

Профилактические эффекты КОК проявляются при длительном их приеме (не менее одного года).

Основной механизм действия всех оральных контрацептивов заключается в блокаде овуляции через торможение синтеза гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) гипофизом и исключении овуляторного

пика ЛГ. Прогестиновый компонент КОК увеличивает вязкость цервикальной слизи, что препятствует прохождению сперматозоидов, воздействие на эндометрий снижает восприимчивость эндометрия к имплантации бластоциты.

Современные КОК оказывают положительные неконтрацептивные эффекты, что нашло применение в лечении различной гинекологической патологии.

Положительные эффекты КОК:

- ингибирование овуляции;
- антиандрогенный эффект;
- антиэстрогенный эффект;
- прогестагенный эффект;
- прямое действие на нейротрансмиттеры мозга;
- противовоспалительный эффект.

Подавление овуляции осуществляемое за счет прогестинов КОК путем блокирования синтеза ЛГ, приводит к снижению синтеза андрогенов. Другим механизмом, обеспечивающим антиандрогенный эффект КОК, является стимуляция синтеза ГСПС эстрогенным компонентом КОК. Антиэстрогенный эффект реализуется путем снижения синтеза ФСГ, используется в терапии гиперпластических процессов эндометрия, полипоза эндометрия, гиперэстрогемии, в т.ч. эндометриозе. Прогестагенный эффект способствует полной трансформации эндометрия.

Эффекты, вызываемые КОК

Яичники. При приеме КОК яичники могут уменьшаться в размерах и содержать атретические фолликулы; секреция эстрогенов несколько снижается. Содержание в плазме эстрадиола низкое и обычно соответствует ранней пролиферативной фазе.

Эндометрий. Под влиянием КОК эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе и в нем появляется преждевременная секреторная трансформация желез или/и атрофические изменения; в строме отмечается децидуальноподобная трансформация.

Шейка матки. Под влиянием КОК снижается содержание сиаловой кислоты в слизи цервикального канала, что способствует изменению ее биохимических свойств, уменьшающих активность сперматозоидов.

Влагалище. Прием КОК вызывает в эпителии влагалища изменения, характерные для прогестероновой фазы, снижение влагалищной секреции, снижение числа палочек Дедерлейна, вследствие чего при длительном приеме КОК возможно увеличение количества местных инфекционных процессов (кандидозный вульвовагинит и проч.).

Прогестины КОК первого и второго поколений, вследствие низкой **селективности**, могут вызывать наряду с прогестероноподобными изменениями во влагалище, и некоторые андрогеноподобные. Вопрос о том, возникают ли эти изменения в половой системе женщины под влиянием КОК первично или вторично, недостаточно изучен. Принято считать, что КОК оказывают свое биологическое действие на четырех уровнях: прямое – на гипоталамо-гипофизарную систему и опосредованное – на яичники, эндометрий и шейку матки. Не исключается также прямое действие КОК на фолликулярный аппарат яичников и эндометрий, где отмечаются антиэстрогенное влияние и неподготовленность к имплантации, а также на слизь цервикального канала, в которой вследствие изменения ее физико-химических свойств исчезают условия для прохождения

сперматозоидов. Эти изменения в репродуктивной системе носят вторичный характер: появляются в результате ингибирующего действия КОК на гипоталамо-гипофизарную систему [9].

КОК в лечении заболеваний репродуктивной системы у девочек и девочек-подростков

КОК в лечении ретенционных функциональных овариальных образований яичников

В последние годы проблеме диагностики и лечения опухолей и опухолевидных образований яичников уделяется особое внимание, что обусловлено продолжающимся ростом частоты возникновения этой патологии, сложностью ее распознавания, дифференциальной диагностики, и, как следствие, несвоевременностью диагностики и лечения.

Нами были оценены результаты обследования 5415 девочек, находящихся на лечении в отделении детской и подростковой гинекологии ДРЦОМид с гинекологической патологией, и выявлено 532 (9,8%) пациентки, с опухолевидными образованиями и опухолями яичников. Причем, функциональные ретенционные образования (кисты яичников) составили 80,4% и лишь 19,6% составили образования, нуждающиеся в оперативном лечении.

При обнаружении овариального образования, лечебные мероприятия зависят от предполагаемого диагноза с учетом экоструктуры образования и результатов дополнительного обследования (включающего определение в сыворотке крови онкомаркеров: СА-125, РЭА, СА-19-9; тест на опухолевый рост, по показаниям – определение уровня а-фетопротеина; проведение цветного доплеровского картирования, ирригоскопии, гормонального обследования и проч.). Это либо консервативное лечение в течение 3-х месяцев в случае функционального ретенционного образования, либо оперативное лечение, если образование не функциональное.

В своей практической работе мы наиболее часто встречаемся с функциональными ретенционными опухолевидными образованиями, к которым относятся:

- фолликулярные кисты;
- лютеиновые кисты;
- простые кисты;

возникшие в результате избыточного скопления жидкости в полостях физиологических функциональных структур яичника, т.е. фолликуле и желтом теле.

Вследствие отсутствия цирхорального ритма секреции гонадолиберина, правильного ритма выделения гонадотропинов в подростковом возрасте, ановуляторных менструальных циклов в сочетании с высокой частотой воспалительных заболеваний гениталий необходим комплексный подход к лечению функциональных кист у девочек-подростков.

Алгоритм лечения функциональных ретенционных кист у девочек-подростков состоит из трех этапов. Каждый этап имеет свои задачи и обеспечивает преемственность и непрерывность лечения.

Если в процессе проведенных обследований мы диагностировали наличие воспалительного процесса гениталий, то проводится на I-ом этапе - антибактериальная противовоспалительная терапия: адекватная, индивидуально подобранная с учетом выявленного инфекционного агента, а также проводится терапия, включающая препараты, нормализующие тканевой обмен, микроциркуляцию и обмен веществ, проводится коррекция выявленной эндокринной и соматической патологии. С целью регуляции нарушений менструальной функции используется

пофазовая витаминно- и фитотерапия, рациональная психотерапия, нетрадиционные методы лечения, адаптогены.

По окончании I-го этапа терапии проводится эхографический контроль, позволяющий оценить динамику редукции образования и эффективность проводимой терапии. Если наступила редукция образования, то в течение 3-х последующих менструальных циклов проводят либо лечение, включающее пофазовую витаминно- и фитотерапию, препараты, регулирующие функцию ЦНС и тканевой обмен, адаптогены, ароматерапию, коррекцию психоэмоциональных расстройств, рациональную психотерапию для предотвращения рецидива заболевания с ежемесячным эхографическим контролем на 23-25 день менструального цикла, либо прогестины (в зависимости от результатов гормонального обследования) в течение 10-14 дней с 10-14 дня менструального цикла на протяжении 3 менструальных циклов с ежемесячным эхографическим контролем на 23-25 день цикла с последующей коррекцией, описанной выше, в течение 3-6 менструальных циклов.

Если же отсутствует эффект от проведенной на I-ом этапе терапии или имеет место рецидив функциональной ретенционной кисты, возникшей на фоне нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы без наличия воспалительного процесса гениталий, проводится II-й этап терапии, включающий гормональную коррекцию гестагенами или КОК, в зависимости от размеров предположительного происхождения образования (фолликулярная или лютеиновая киста) и результатов гормонального обследования.

Если размеры образования до 6 см, а киста выявлена после 12-14 дня менструального цикла и предположительно является фолликулярной, то предпочтение отдается прогестинам (гестагенам). Гестагены участвуют в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы путем нормализации ритма секреции гонадолиберина, что, в свою очередь, нормализует функцию яичников. Предпочтение отдается природным гестагенам – прогестерону, либо его аналогу – дидрогестерону (Дуфастон), также используется также норэтистерон (Норколут). Будучи по химической структуре максимально схожим с натуральным прогестероном, дидрогестерон и норэтистерон обладают большей, по сравнению с прогестероном, способностью связываться с прогестероновыми рецепторами и оказывать более выраженный прогестагенный эффект с отсутствием влияния на эстрогеновые рецепторы. Норколут или Дуфастон назначали во II фазу – с 12-14 дня менструального цикла или на фоне олигоменореи в традиционных дозировках на протяжении 10-14 дней с обязательным эхографическим контролем на 5 день менструального цикла. Благодаря торможению выброса простагландинов и снижению спастических сокращений матки, менструации после лечения становятся безболезненными более чем у 60% пролеченных пациенток. Также не отмечается прибавка массы тела, не появляются акне и усиленный рост волос на теле и лице.

Если размеры образования до 6 см, а киста выявлена до 10 дня менструального цикла, либо размеры образования более 6 см - предпочтение отдается монофазным КОК.

Особенности пубертатного периода, включающие функциональную незрелость нейро-эндокринной системы, несовершенство секреции гонадолиберина и гонадотропинов, ановуляцию, действие острого и хронического стрессов, влияют на секрецию ЛГ, ФСГ и половых **стероидов**, нарушая их выработку. Назначение монофазных КОК (Ригевидон и др.) блокирует секрецию гонадотропинов, что замедляет созревание фолликулов на самых ранних стадиях, ведет к восстановлению менструального цикла. Ригевидон назначается либо традиционно по 21 дневной схеме (в первом случае), либо коротким курсом по 10 дневной схеме, если киста выявлена после 12-14 дня менструального цикла или на фоне олигоменореи (Приложение 1).

После оценки эффективности терапии и контрольного УЗИ внутренних гениталий, если наступила редукция образования, то в случае, когда имело место назначение прогестинов по 10-14 дневной схеме, следует продолжить прием прогестинов по прежней схеме 10-14 дневными циклами во II фазу в течение 3-х менструальных циклов. В случае приема КОК по 10 или 21 дневной схеме,

нужно назначить либо КОК по вышеперечисленным схемам в течение 2-х менструальных циклов, либо прогестины по 10-14 дневной схеме в течение 3-х менструальных циклов, учитывая результаты клинико-лабораторного и гормонального обследования. По окончании терапии всем девочкам, у которых наступила редукция образования целесообразно проводить негормональную коррекцию, описанную выше, в течение 3-6 месяцев.

Если же положительная динамика уменьшения образования отсутствует, то проводится оперативное лечение. Главным является не возраст пациентки и не размеры овариального образования, а выполнение адекватного имеющемуся заболеванию объема операции, что указывает на значение структуры образования при выборе лапароскопического доступа.

Применение КОК в реабилитации и профилактике апоплексии яичника

Апоплексию яичника (АЯ) называют «молодежной» патологией, поскольку в 75% случаев она отмечена у женщин в возрасте до 30 лет.

К факторам риска развития апоплексии яичника относятся: ранняя сексуальная активность вне брака, отставание полового развития, дисгормоничное развитие гениталий, нарушение менструального цикла, воспалительные заболевания и заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), ранее перенесенные операции на придатках матки.

По данным С. С. Феоктистова (2000) ранняя сексуальная активность вне брака на фоне незавершенного развития репродуктивной системы и функциональной асинхронизации синтеза релизинг-гормонов и гонадотропинов формирует ановуляторные нейроэндокринные синдромы. ЗППП и хронические воспалительные заболевания гениталий, как и перенесенные ранее операции на придатках, усугубляют дезадаптацию регулирующих механизмов овуляции. Для коррекции этого патологического состояния целесообразно использовать монофазные КОК, содержащие 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела (Регулон и др.) Из-за значительной **селективности** дезогестрела в отношении к рецепторам прогестерона Регулон не вызывает негативного действия на системный метаболизм, а также не имеет андрогенного влияния, благодаря чему обеспечивается минимум нежелательных побочных эффектов. Из-за слабой связи дезогестрела с ГСПС при применении Регулона снижается уровень тестостерона в крови, что дает опосредованный антиандрогенный эффект. Именно это действие препарата Регулон и используется для снижения гиперандрогении у таких женщин [10]. Терапия монофазными низкодозированными КОК в правильном сочетании с противовоспалительной терапией и коррекцией поведения пациенток в репродуктивный период способствует восстановлению морфофункциональных «способностей» яичников у 76% пациенток группы высокого риска развития АЯ.

КОК в коррекции гиперандрогенных состояний

Гиперандрогенными называются состояния, характеризующиеся признаками избыточной секреции андрогенов или усиленной чувствительностью к ним органов-мишеней, в т.ч. кожи. Клинически они проявляются себореей, акне, гирсутизмом, андрогензависимой алопецией, нарушениями менструального цикла, ановуляцией, бесплодием, СПКЯ, вирилизацией [8,10]. При этих состояниях уровень андрогенов в крови может быть в пределах нормы и повышенным.

В патогенезе развития гиперандрогенных состояний при нормальном уровне тестостерона имеет значение:

- повышение активности 5α -редуктазы, что приводит к усиленному превращению в андрогенчувствительных тканях тестостерона в более активный андроген – дигидротестостерон;

- генетически обусловленное повышение чувствительности рецепторов кожи к андрогенам;
- снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС).

При обследовании пациенток с гиперандрогенными состояниями следует исключить наличие андрогенпродуцирующих опухолей яичников и надпочечников.

При гиперпродукции андрогенов яичниками (СПКЯ) проявления гиперандрогении появляются в пубертатном возрасте, прогрессируют медленно на протяжении многих лет. В случаях транзиторной гиперандрогенемии, незначительном повышении уровня тестостерона у девочек-подростков лечение следует начинать с назначения циклической витаминотерапии и спиронолактона в дозировке 50-100 мг в сутки (Верошпирон капсулы 50 мг -1 раз в день, Верошпирон капсулы 100 мг -1 раз в день) с 16 по 25 дни менструального цикла. При длительном отсутствии менструации (олигоменорея, вторичная аменорея и др.) первичное назначение Верошпилона проводится произвольно, без учета дня цикла, а последующие курсы назначают строго по вышеуказанной схеме. Длительность терапии Верошпираном составляет 6-9 месяцев и более [17]. Верошпирон обладает антиандрогенным действием, блокируя периферические рецепторы и синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках, снижая активность цитохрома P450c17, подавляя активность фермента 5 α -редуктазы. При неэффективности проводимой терапии патогенетически обусловленным и эффективным является назначение КОК.

КОК широко используются для лечения гиперандрогенных состояний, особенно при нерезко выраженных формах. Механизм действия КОК основан на подавлении синтеза ЛГ, снижении активности 5 α -редуктазы, повышении уровня ГСПС, что снижает концентрацию свободных андрогенов. Благодаря сохранению относительно высокого уровня ГСПС, на фоне приема КОК, содержащих дезогестрел (Регулон, Новинет и др.) отмечено быстрое и стойкое снижение концентрации свободного активного тестостерона (рис. 2а, 2б, 2в).

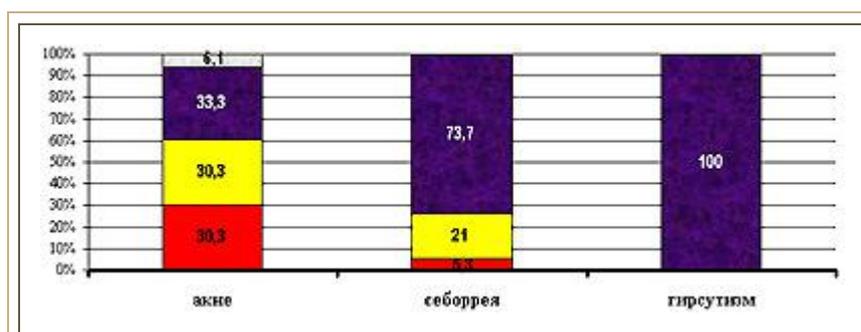
Выраженное антигонадотропное действие КОК, содержащих дезогестрел, проявляется нормализацией соотношения ЛГ и ФСГ, уменьшением объема клеток, продуцирующих андрогены в яичниках, улучшением биохимических условий жизнедеятельности фолликулов яичника. КОК, содержащие дезогестрел следует назначать по контрацептивной схеме не менее чем на 6-9 месяцев. Акне и себорея уменьшаются через 2-3 месяца, а выраженность гирсутизма - через 12 месяцев [17].

Преимущества низко- и микродозированных КОК, содержащих дезогестрел (Регулон, Новинет и др.) заключается в снижении риска эстрогензависимых побочных эффектов, в отсутствии клинически значимого влияния на свертываемость крови, в возможности применения их в соответствии с критериями ВООЗ, начиная с менархе.

При более выраженных симптомах гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция) для достижения стойкого терапевтического эффекта должны применяться комбинации, содержащие прогестаген – антиандроген-ципротерона ацетат.

Рис. 2 (а).

Оценка гиперандрогенных кожных симптомов при лечении Регулоном через 3 месяца .



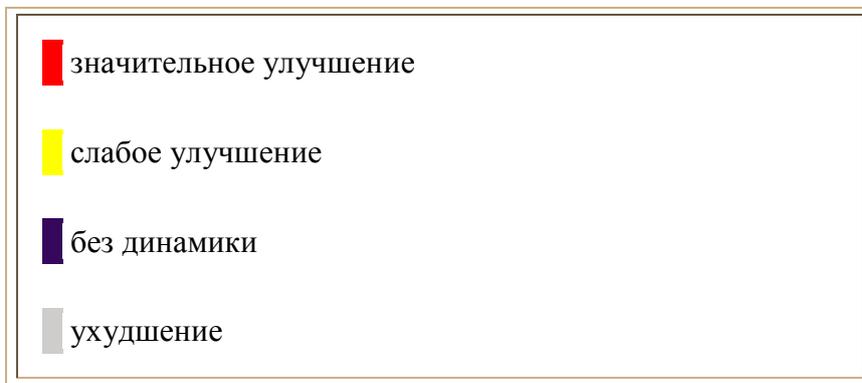


Рис. 2 (б).
Оценка гиперандрогенных кожных синдромов при лечении Регулоном через 6 месяцев

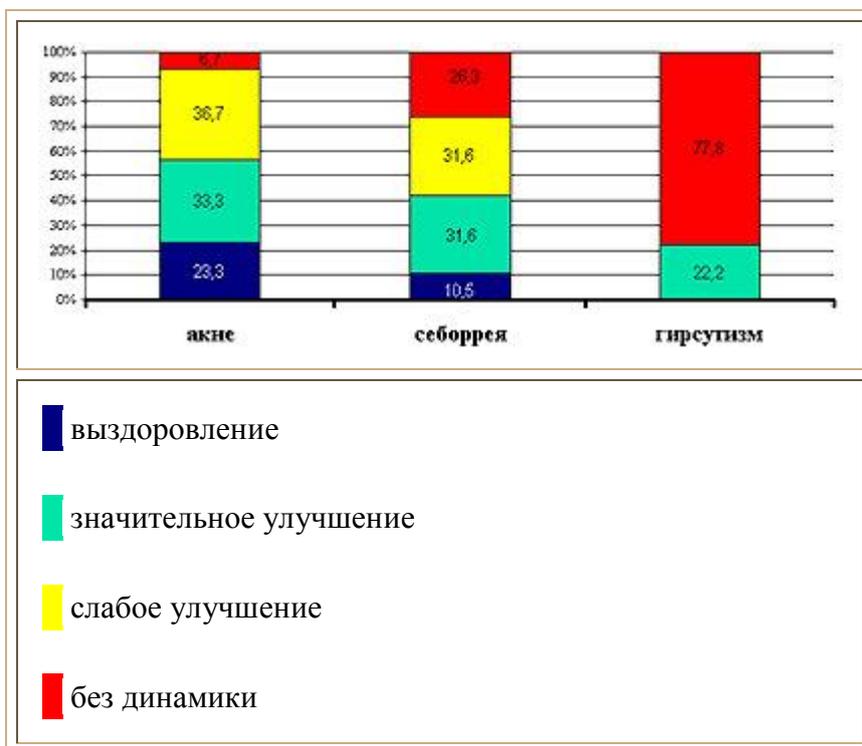
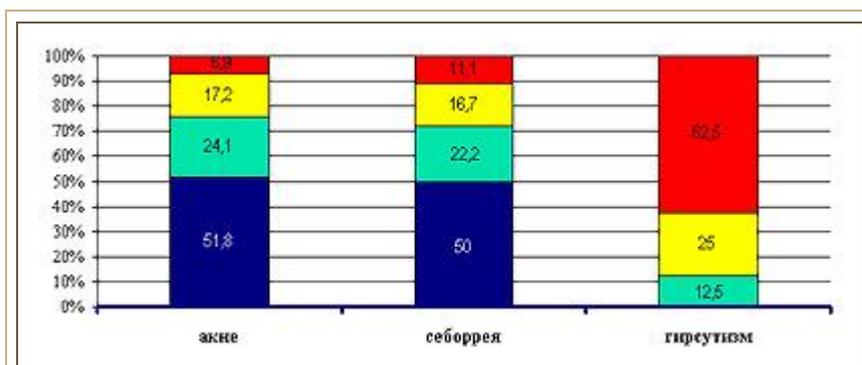


Рис. 2 (в).
Оценка гиперандрогенных кожных симптомов при лечении Регулоном через 12 месяцев .



	выздоровление
	заметное улучшение
	слабое улучшение
	без динамики

Лечение дисменореи у девочек-подростков с использованием КОК

Дисменорея - нарушение менструального цикла, основным клиническим проявлением которого является болевой синдром, возникающий в день менструации или за несколько дней до нее и зачастую продолжающийся весь период менструации. По данным разных авторов у 30-40% девочек-подростков наблюдаются болезненные менструации, которым могут сопутствовать тошнота, рвота, боли в спине, головные, суставные боли, раздражительность. Все симптомы, сопровождающие болезненные менструации можно разделить на психо-эмоциональные, нейро-вегетативные, сосудистые, обменно-эндокринные.

Наиболее часто встречается первичная функциональная дисменорея, связанная с нарушениями на различных уровнях нейроэндокринной регуляции. В настоящее время первичная дисменорея рассматривается как дезадаптационный синдром. Причинами вторичной дисменореи могут быть пороки развития матки, влагалища; варикозное расширение сосудов матки, воспалительный процесс внутренних гениталий, эндометриоз и др. (вторичная дисменорея).

Залог успешной терапии дисменореи состоит в правильной постановке диагноза. При вторичной дисменорее – это лечение основной патологии (медикаментозное или хирургическое).

В лечении первичной дисменореи важно учитывать степень выраженности патологии и характер симптомов, сопутствующих основному – болевому. Комплекс лечения должен включать диету, достаточные физические нагрузки, рефлексотерапию, психотерапию. При легкой степени назначаются мягкие спазмолитики, гомеопатические и растительные препараты, регулирующие гормональный гомеостаз. При отсутствии эффекта назначаются ингибиторы синтеза простагландинов, антиоксиданты (Приложение 2).

При неэффективности терапии, учитывая нейроэндокринную природу заболевания, следует проводить коррекцию соотношения между эстрогенами и гестагенами, нарушение которого является причиной функциональной дисменореи. Оптимальным для девочек-подростков является терапия гестагенами- дидрогестероном (Дуфастон) по 20 мг в сутки с 16 по 25 дни менструального цикла, норэтистероном (Норколут) по 5-10 мг в сутки с 16 по 25 дни менструального цикла. Гестагены тормозят выброс простагландинов, снижают спастические сокращения матки. По данным Е.А.Богдановой, такая терапия приводит к полному купированию дисменореи более чем в 60% случаев [1].

При неэффективности терапии прогестинами и женщинам раннего репродуктивного возраста, нуждающимся в контрацепции, назначают микродозированные и низкодозированные монофазные КОК.

КОК в лечении эндометриоза

Эндометриоз (аденомиоз) представляет собой образование эндометриоидных гетеротопий внутри матки и цитогенной стромы во внутриматочном пространстве. Заболевание поражает 2-3% женщин репродуктивного возраста, вызывает тяжелую, прогрессирующую дисменорею, хронические боли в области таза, диспареунию и бесплодие. Обычно заболевание наблюдается в возрасте 20-40 лет, однако, около 10% случаев диагностируется у женщин моложе 20 лет. Существующие теории «регрессии» (ретроградный перенос фрагментов эндометрия через фаллопиевы трубы во время менструации), метаплазии (перерождения одного вида ткани в другой), аутоиммунного заболевания, которые в полной мере не объясняют развитие патологии. Целью лечения является устранение симптомов заболевания. Выбор способа лечения определяется анамнезом, возрастом, характером менструальной функции, сопутствующей патологией, локализацией и степенью распространения процесса, тяжестью симптомов. Общим принципом лечения является необходимость усиления лечебного воздействия при утяжелении заболевания и увеличении возраста больных. Лечение разделяют на симптоматическое, гормональное и хирургическое. При первой и второй стадиях распространения заболевания возможно консервативное лечение. При распространенной форме курс лечебного воздействия в любом случае включает оперативное вмешательство. Гормональная терапия, проводимая в течение 3-6 месяцев до хирургического лечения, позволяет уменьшить объем операции, а также способствует обратному развитию недоступных для хирургического вмешательства гетеротопий.

Существует несколько подходов к гормональной терапии эндометриоза: назначение антигонадотропинов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, синтетических прогестинов, КОК. Антигонадотропины и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона считаются наиболее эффективными для лечения данной патологии. Но они достаточно дороги, вызывают стойкое снижение секреции гонадотропинов, гипоэстрогению, аменорею, мало влияют на число рецидивов после их отмены. Механизм терапевтического действия прогестагенов, например норэтистерона (Норколут), заключается в торможении овуляции и децидуальной трансформации эндометрия с последующим некрозом и абсорбцией. При длительном непрерывном применении производных 19-нортестостерона иногда возможно развитие побочных эффектов, таких как тошнота, болезненность молочных желез, прибавка массы тела.

КОК стали использоваться для лечения эндометриоза раньше других препаратов и не потеряли своего значения до настоящего времени. Доказано, что КОК оказывают клинический эффект не только опосредованно через гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, тормозя в ней циклические процессы и подавляя гонадотропную активность, но и непосредственно действуют на эндометриоидные гетеротопии, вызывая их регресс, гипотрофию и атрофию. Необходимо подчеркнуть, что супрессивное действие КОК на гонадотропную функцию гипофиза обратимо, отмена препаратов сопровождается восстановлением менструального цикла, что особенно важно, когда речь идет о девочках-подростках. КОК следует принимать по традиционной схеме не менее 12 месяцев. Наиболее целесообразно, на наш взгляд, применение низкодозированных КОК, содержащих 125-150 мкг левоноргестрела (Минизистон, Ригевидон и др.)

Лечение пубертатных маточных кровотечений (ПМК) с использованием КОК у девочек и девочек-подростков

Проблема пубертатных маточных кровотечений (ПМК) у девочек и девочек-подростков, несмотря на достижения медицинской науки, остается актуальной потому, что существующие методы лечения часто имеют кратковременный эффект, и не исключают возможности рецидивирования [1-4].

Терапия ПМК должна быть комплексной и индивидуальной. С этой целью необходимо соблюдать четкий алгоритм обследования девочек-подростков с ПМК, проводить комплексную

симптоматическую гемостатическую терапию, психокоррекцию; при необходимости включать в терапию синтетические комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [2, 3, 7, 8].

Всем пациенткам с ПМК целесообразно проводить витаминотерапию, фитотерапию и т.д. При неэффективности проведенной симптоматической гемостатической терапии в течение 5-7 дней, больным должна быть проведена гормонотерапия.

С целью гормонального гемостаза нами применяются низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы Ригевидон (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела) и Регулон (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела).

Из 238 пациенток, в 2000 - 2002гг принимавших КОК с целью гормонального гемостаза, 202 больные получали Ригевидон и 36 пациенток - Регулон. Режим приема данных препаратов определялся характером и длительностью кровянистых выделений. При обильных и длительных кровянистых выделениях, при наличии анемии средней и тяжелой степени, предпочтение отдавалось Ригевидону. Доза препарата у таких больных составила до 5 таблеток в первые сутки с 3-х часовым перерывом. Затем, при условии полного гемостаза, суточная доза КОК снижалась на 1 таблетку в сутки, доводилась до минимальной дозы (1 таблетка в сутки) и давалась пациентке на протяжении 2-2,5 недель до нормализации показателей гемоглобина и эритроцитов, в случаях резкой анемизации до 3-х недель. Затем препарат отменялся. Наступала менструальноподобная реакция. Через 7 дней после приема последней таблетки КОК проводился мониторинг УЗИ внутренних гениталий и клинический анализ крови. При наличии гиперплазии эндометрия и анемии средней степени тяжести назначался повторный курс Ригевидона или Регулона по 1 таблетке 1 раз в день в течение 21 дня.

При длительных умеренных кровянистых выделениях и наличии анемии средней степени тяжести режим приема КОК (Ригевидон, Регулон) составил до 3-4 таблеток в сутки с 4-х часовым перерывом между приемами. Как правило, гемостаз наступал после приема 3-й таблетки.

Если полный гемостаз не наступал, пациентки рекомендовался 6-8 часовой перерыв на ночной сон и прием КОК повторялся в таком же режиме в течение последующего дня (3 таблетки через каждые 4 часа). Последовательное снижение дозы до 1 таблетки в сутки в течение последующих 2-3 недель. Повторный курс Ригевидона или Регулона рекомендовался в случае сохраняющейся гиперплазии эндометрия и анемии средней или тяжелой степени тяжести.

Регулон назначался пациенткам с ПМК в случае длительных, скудных кровянистых выделений из половых путей и отсутствии анемии либо при анемии легкой степени в дозе 1 таблетка 1 раз в сутки в течение 21 дня. Повторный курс Регулона назначался при сохраняющейся анемии в дозе 1 таблетка 1 раз в сутки в течение 21 дня.

Мы отмечаем необходимость и целесообразность своевременного назначения КОК в группе пациенток с гиперплазией эндометрия вне зависимости от степени тяжести анемии, также мы отмечаем необходимость и целесообразность своевременного назначения КОК у девочек-подростков с ПМК с анемией средней и тяжелой степени.

Препараты Ригевидон, Регулон нами широко применяются с целью профилактики рецидивов ПМК у девочек-подростков как без гиперплазии эндометрия, так и с гиперплазией.

Профилактика рецидивов ПМК нами была проведена у 120 девочек с ПМК. Эти пациентки получали Ригевидон либо Регулон по 1 таблетке 1 раз в день в течение 21 дня. После отмены этих препаратов на 5-7 день менструально-подобного цикла был проведен УЗИ-мониторинг толщины эндометрия. Толщина эндометрия составила 3-4 мм, что свидетельствует об эффективности и целесообразности назначения данных препаратов с целью профилактики рецидивов ПМК и гиперплазии эндометрия.

Реабилитация больных с ПМК включает в себя комплекс мероприятий по профилактике рецидивов ПМК и выделения группы риска по развитию ПМК. Профилактика рецидивов ПМК включает разработку четкого алгоритма мероприятий. Нами разработан алгоритм реабилитационной профилактики ПМК в зависимости от клинических показателей и данных УЗИ внутренних гениталий. Так, при наличии гиперплазии эндометрия (М-эхо выше 10 мм) и анемии девочкам назначаются КОК, противоанемические препараты (Биофер) по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней, Глоброн по 1 ч.л. 3 раза в день.

При наличии гиперплазии эндометрия и отсутствии анемии назначаются гестагены - норэтистерон (Норколут) по 5-10 мг в сутки с 16 по 25 дни менструального цикла, дидрогестерон (Дуфастон) по 20 мг в сутки с 16 по 25 дни менструального цикла. При отсутствии гиперплазии эндометрия и анемии (либо анемии легкой степени) девочкам назначается Ив-Кер (по 2 капсулы 3 раза в день, 3 месяца) либо Дисменорм (по 1 таблетке 3 раза в день, 3 месяца). Всем девочкам-подросткам с ПМК проводилась психокоррекция, фито- и витаминотерапия.

С целью полной реабилитации больных с ПМК нами внедряется комплексная система восстановления репродуктивного здоровья, обеспечивающая постоянное наблюдение за динамикой заболевания и общим состоянием у данной группы больных: УЗ мониторинг внутренних гениталий на 14-15-й день менструального цикла с целью выявления группы больных с гиперплазией эндометрия, клиническое обследование крови с целью выявления анемии и возможной коррекции профилактических мероприятий.

Таким образом, внедрение разработанных нами методов лечения и профилактики девочек и девочек-подростков с ПМК будут способствовать повышению эффективности лечения больных с ПМК, снижению риска рецидивирования ПМК и более быстрой реабилитации больных, имеющих ПМК в анамнезе.

Применение КОК в терапии гиперпластических процессов в эндометрии

Известно, что первопричиной нарушения гормонального гомеостаза у девочек-подростков является неспособность гипоталамо-гипофизарной системы отвечать на действие эстрогенов по механизму положительной обратной связи, что приводит к недостаточному выделению гипофизом лютеинизирующего гормона, отсутствию овуляции. Следствием ановуляции являются неадекватный уровень эстрогенов, нарушение соотношения между эстрогенами и прогестероном, отсутствие полноценной секреторной трансформации эндометрия, развитие его гиперплазии, пубертатные маточные кровотечения различной продолжительности и интенсивности.

Пубертатные маточные кровотечения составляют 11-15% в структуре гинекологической патологии девочек-подростков. Лечение состоит из двух этапов: достижения гемостаза и профилактики рецидивов заболевания. Лечение ПМК проводится консервативно с включением негормональных методов (гемостатическая, утеротоническая терапия, витамино-, фитотерапия, комплексные гомеопатические препараты, физиотерапия, ИРТ) и гормональных препаратов (гестагенов, комбинированных эстроген-гестагенных препаратов). Лечение ПМК следует начинать с назначения негормональной терапии, к которой при выявлении анемии второй степени тяжести, снижении гематокрита ниже следует подключать комбинированные эстроген-гестагенные препараты. В остальных случаях негормональная терапия проводится 5-7 дней с динамической оценкой ее эффективности.

С целью гемостаза используют монофазные низкодозированные КОК, содержащие левоноргестрел - прогестин, обладающий максимальным воздействием на эндометрий (Ригевидон и др.). В первые дни назначают по 4-6 таблеток в день (не более 6) через равные интервалы времени с постепенным снижением суточной дозы на 1 таблетку в день после достижения гемостаза. Суточная доза КОК не должна быть ниже 1 таблетки. Продолжительность приема КОК 21 день или до конца упаковки (не

менее 10 дней) в зависимости от степени анемии, данных ультразвукового исследования (степени гиперплазии эндометрия), гемостатического эффекта.

В последующем для регуляции менструального цикла, профилактики кровотечений КОК (как правило тот, который использовался для гемостаза) назначают по 1 таблетке в день по традиционной схеме. Существует другая схема профилактической терапии: КОК назначают с 16-го по 25-й день менструального цикла по 1 таблетке в день. Продолжительность профилактического лечения 3-6 месяцев в зависимости от переносимости препарата, характера менструальной функции, наличия анемии, гиперплазии эндометрия. Важным для лечения дисфункциональных маточных кровотечений является то, что КОК подавляют пролиферативные процессы эндометрия очаговый аденоматоз, аденоматозные полипы, атипическую гиперплазию эндометрия.

Заместительная гормональная терапия гестагенами в лечении ПМК назначается при недостаточной эффективности негормональной терапии, наличии скудных кровянистых выделений, отсутствии анемии. Преимущество следует отдавать прогестерону, норэтистерону (Норколут), дидрогестерону (Дуфастон). Прогестерон назначается в дозировке 1мл 2,5% р-ра в/м ежедневно или через день на протяжении 7 – 10 дней, Норколут – 5-10 мг в сутки, Дуфастон – 20 мг в сутки в течение 10 дней.

С целью профилактики рецидивов ПМК при гиперплазии эндометрия гестагены назначаются в следующих случаях:

- при достижении гемостаза негормональными методами и гиперплазии эндометрия (после курса негормональной терапии в обычных дозировках в течение 10 дней);
- в случаях проведения гормонального гемостаза КОК в следующем менструальном цикле при отсутствии анемии (с 16-го дня менструального цикла в обычных дозировках в течение 10 дней);
- в случаях проведения гормонального гемостаза гестагенами в последующих (минимум двух) менструальных циклах (с 16-го дня менструального цикла в средних дозировках в течение 10 дней).

Режим и схема применения прогестинов определяются биологическими эффектами различных доз препаратов и данными о чувствительности к прогестинам эндометрия в различные фазы менструального цикла. При гиперпластических процессах в эндометрии, неэффективности коротких (10-дневных) курсов, дидрогестерон (Дуфастон) следует назначать по 20-30 мг в сутки с 5-го по 25-й дни менструального цикла, норэтистерон (Норколут) также назначается с 5-го по 25-й дни менструального цикла в дозе 5-10 мг в сутки для достижения стромальной супрессии эндометрия, учитывая более высокую чувствительность стромы к гестагенам в фолликулиновую фазу цикла [7,8].

Применение КОК в программе реабилитации женщин после аборта

Несмотря на некоторую тенденцию к уменьшению хирургического прерывания беременности у девочек-подростков благодаря внедрению современных средств контрацепции, этот показатель остается достаточно высоким. Медицинский аборт часто приводит к ранним послеабортным осложнениям (эндометрит, кровотечение) и таким серьезным последствиям, как бесплодие, хронические воспалительные заболевания внутренних гениталий, внематочная беременность, осложненное течение последующих беременностей, родов, послеродового периода.

Изменение гормонального статуса пациенток после прерывания беременности характеризуется увеличением уровня пролактина, лютеотропного гормона, эстрадиола, просходит некоторое повышение уровня тестостерона. Это приводит к нарушению характера и ритма менструации, формированию ановуляторных циклов. Патоморфологическая картина пайпель-биоптатов, взятых на 21-й день после мини-аборта, свидетельствует о том, что эндометрий не перешел в прогестационную фазу, отстает в развитии на 14 дней по сравнению с нормальным менструальным

циклом. Пайпель-биоптаты после хирургического аборта характеризуются неполной эпителизацией внутренней поверхности матки, воспалительными изменениями, резким замедлением восстановительных процессов эндометрия на 18-21 день.

Ввиду высокой частоты воспалительных осложнений после проведения хирургического аборта во всех случаях показано проведение антибактериальной терапии, а после мини-аборта – в случаях хронических воспалительных заболеваний. Для восстановления менструальной функции и гормонального статуса после искусственного прерывания беременности целесообразно применение низкодозированных КОК, содержащих дезогестрел (Регулон и др.), потому, что у них наиболее выражена способность повышать уровень ГСПС и снижать содержание свободного тестостерона, чем и достигается лечебный эффект. Назначение этих препаратов с 1-го дня искусственного прерывания беременности в контрацептивном режиме не менее чем на три месяца, позволяет снизить риск вероятных послеабортных осложнений в 5 раз [18].

С учетом темпов восстановления эндометрия и изменений гормонального статуса после прерывания беременности рекомендуется:

- после мини-аборта микродозированные КОК, содержащие дезогестрел (Новинет и др.) в течение 3 месяцев;
- после хирургического аборта низкодозированные КОК, содержащие дезогестрел (Регулон и др.) в течение 3-6 месяцев.

После хирургического аборта динамическое наблюдение пациенток необходимо осуществлять не менее 6 месяцев [6,14].

Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. –М.:МИА, 2000. – 332с.
2. Вовк И.Б., Петербургская В.Ф., Гаврилова И.В. Принципы рациональной терапии больных с ювенильными маточными кровотечениями // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: “ТМК”, 1999. – С. 225-228.
3. Вовк И.Б., Петербургская В.Ф. Гормональная терапия различных нарушений менструальной функции у женщин репродуктивного периода (методические рекомендации). –Киев, 2001. – 16 с.
4. Гойда Н.Г., Вовк И.Б., Моисеенко Р.О., Іркіна Т.К. Організація гінекологічної допомоги дітям та підліткам в Україні // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: “Фенікс”, 2001. – С. 152-154.
5. Гормональна контрацепція на початку ХХІ-ого століття. – Будапешт, 2000. – С. 80 с.
6. Грищенко О.В. Использование монофазного препарата Регулон в реабилитации репродуктивной системы у юных женщин после искусственного прерывания беременности // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002, № 3. – С. 2-4.
7. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. –СПб.: Фолиант, 2000. – 574 с.
8. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. –М.: МИА, 2001.- 247 с.
9. Мануилова И.А. Современные контрацептивные средства. М.: «Малая медведица», 1993. – С. 62-65.
10. Подольский В.В. Коррекция гиперандрогении у женщин с синдромом поликистозных яичников // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002, № 3. – С. 7-9.
11. Практическая гинекология / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 720 с.

12. Пубертатні маткові кровотечі та дисменорея у дівчат (методичні рекомендації). –К. – 2002. – 23 с.
13. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. – М.: МИА, 1998. – 768 с.
14. Серова О.Ф., Мельник Т. Н. Применение гормональных контрацептивов в попрограмме реабилитации женщин после аборта. – Геден Рихтер в СНГ. – № 3 (11). –2002. – С. 47-49.
15. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – СПб.:СОТИС, 1995. – 224с .
16. Чайка В.К., Вовк И.Б., Матыцина Л.А. Первичная аменорея у девочек-подростков. – К.: Здоров'я, 2001.
17. Уварова Е.В. Гиперандрогенные проявления и основные пути их коррекции у девочек-подростков. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003, №2.- С. 66-73.
18. Шиклош Пал. Мультицентровое исследование контрацептивных препаратов Регулон и Новинет / RGD: 52803/R.