

Сравнительная характеристика моногормональных и бигормональных гестаген-содержащих препаратов для подавления поведенческих проявлений половой охоты у кошек

О.А. Зейналов¹, кандидат биологических наук, главный специалист (office@skiff-pharm.ru), **Т.С. Савинова²**, кандидат химических наук, научный сотрудник химического факультета (savinova@org.chem.msu.ru), **В.А. Андриюшина³**, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Института биоинженерии (andryushina@biengi.ac.ru).

¹ ООО «НПК «СКИФ» (117246, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3).

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3).

³ Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» (117312, Москва, пр-т 60-летия Октября д. 7, корп.1)

В настоящей статье даны сравнительная характеристика и анализ безопасности применения бигормональных и моногормональных гестаген-содержащих лекарственных средств для мелких домашних животных. Приведена оценка рисков возникновения осложнений при применении гормональных препаратов с целью подавления поведенческих проявлений половой охоты у кошек. Сделан вывод, что бигормональные препараты более эффективны и безопасны, чем моногормональные.

Ключевые слова: мелкие домашние животные, кошки, регуляция половой охоты, моногормональные и бигормональные препараты, гестагены, терапевтический потенциал и безопасность.

Введение

Для регуляции половой охоты самок мелких домашних животных с целью подавления ее поведенческих проявлений, как правило, используют гормональные контрацептивные препараты.

При назначении животному гормональных препаратов с целью коррекции поведения (супрессии либидо) врач должен учитывать терапевтический потенциал препарата и противопоказания к его назначению, обозначенные в инструкции по применению.

Для устранения поведенческих проявлений, связанных с половой охотой кошек, что чрезвычайно актуально в практике их квартирного содержания, наиболее широкое применение получили методы задержки или предотвращения течки с помощью гормональных гестаген-содержащих лекарственных средств. Это моногормональные препараты, содержащие в качестве действующего вещества гестаген, и бигормональные препараты, активным ингредиентом в которых является композиция, состоящая из гестагена и эстрогена.

В настоящей статье проанализированы литературные данные, приведены отличительные особенности механизмов действия моно- и бигормональных гестаген-содержащих контрацептивных лекарственных средств, применяемых для подавления проявлений половой охоты у кошек в России, дана сравнительная характеристика их эффективности и безопасности.

Характеристика гестаген-содержащих препаратов

Моногормональные препараты. Моногормональные препараты в мировой ветеринарной практике у мелких домашних животных используются более 50 лет. Наибольшее применение в составе оральных моногормональных препаратов для задержки на короткое или длительное время срока наступления половой охоты у кошек получили мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат, являющиеся синтетическими модификациями природного гормона прогестерона. В настоящее время на территории России зарегистрированы и разрешены для применения в ветеринарной практике оральные моногормональные препараты для кошек на основе мегестрола ацетата. Это таблетки «Секс-Контроль К» и «СексКонтроль капли» (ЗАО «НПФ «Экопром»), суспензия (капли) и таблетки для кошек «Стоп-Интим» (ООО НПО «Апи-Сан»), брикет (в форме сахарного кубика) «Пиллкан 5», таблетки «ЭКС-5Т», суспензия «ЭКС-5» и «ЭКС-7,5», таблетки и капли (эмульсия) «Четыре с хвостиком» (ООО «НВЦ Агроветзащита С-П.») [1].

Несмотря на то, что оральные лекарственные средства на основе медроксипрогестерона ацетата отсутствуют в реестре препаратов, разрешенных к применению в ветеринарии на территории Российской Федерации, они завозятся в Россию из-за рубежа и продаются некоторыми интернет-магазинами. Так, компания «Пэт-Нордик-Сервис» (г. Санкт-Петербург)* предлагает препарат «Медро-Пет» (GIGI, Латвия) для прерывания и задержки фазы половой охоты у кошек и самок собак, а также для коррекции поведения и снижения половой активности у котят и самцов собак. Препарат «Перлутекс» (Дания)** рекламируется как средство для долговре-

* <http://pms.ru/products/collection/veterinary-preparaty/>

** Perlutex («Дечтра», Дания). <http://www.webvet.ru/preparaty/perluteks-perlutex/>

менной задержки эструса у кошек. Однако еще в 1984 году медроксипрогестерона ацетат был не рекомендован для использования у кошек в связи с высоким уровнем заболеваемости от побочных эффектов [2].

Общий недостаток мегестрола ацетата и медроксипрогестерона ацетата — необходимость использовать значительные разовые и суммарные (курсовые) дозы гестагена для достижения супрессивного эффекта. Так, для задержки течки в стадию анэструса применяют моногормональные препараты на их основе в дозе 5 мг один раз в 2 недели в течение 18...20 месяцев. Несмотря на то, что при пероральном введении период полураспада, например, мегестрола ацетата составляет 8 дней [3], для эффективного подавления уже начавшейся течки дозы необходимо увеличивать [4]. Согласно инструкциям по применению указанных выше препаратов, для прерывания начавшейся течки требуется вводить дозу 5 мг ежедневно в течение 5...8 дней (от 25 до 40 мг суммарно на курс). При введении высоких доз медроксипрогестерона ацетата и мегестрола ацетата следует учитывать наличие у них побочных эффектов, например, глюкокортикоидной активности [5], причем у медроксипрогестерона ацетата она вдвое превосходит активность мегестрола ацетата при применении в той же дозе [6]. К тому же медроксипрогестерона ацетат обладает андрогенной и анаболической активностью [7].

Применение больших доз мегестрола ацетата и медроксипрогестерона ацетата небезопасно, так как может привести к гормональным нарушениям с такими последствиями, как комплекс кистозной гиперплазии эндометрия и пиометры [8], опухоли молочной железы и фибroadеноматоз [9...11], а также к клиническим и патологическим изменениям, типичным для сахарного диабета [12...14]. Частота возникновения побочных эффектов на фоне приема мегестрола ацетата и медроксипрогестерона ацетата зависит также от продолжительности применения (чем дольше применение, тем больше риск) [15, 16]. Так, при длительном применении мегестрола ацетата у животных наблюдали побочные эффекты, такие как повышенный аппетит, приводящий к увеличению массы тела животного, вялость и беспокойство [3]. Согласно данным литературы, вид побочного эффекта и частота его возникновения зависят не только от дозы, продолжительности приема препарата и схемы лечения, но и от возраста животного [17]. Влияние возраста на частоту возникновения побочных эффектов при длительном использовании моногормональных препаратов было подтверждено авторами статьи [18], обнаружившими, что у кошек в возрасте от 6 до 11 лет, которым с целью контрацепции давали мегестрола ацетат, в 15 % случаев после последующей стерилизации была выявлена аденокарцинома эндометрия, чего не наблюдали у кошек в возрасте до 6 лет, при этом у молодых животных железисто-кистозная гиперплазия эндометрия обнаруживалась в 5 раз чаще, чем у старых животных (25 и 5 % случаев, соответственно). Следует отметить, что мегестрола ацетат в составе контрацептивных препаратов для женщин не применяют.

Известно, что, кроме мегестрола ацетата и медроксипрогестерона ацетата, в качестве субстанции в моногормональных препаратах могут быть использованы сложные эфиры мепрегенола ацетата (АМОЛа) — 3beta-гидрокси-производного мегестрола ацетата. Это, например, эфир уксусной кислоты (ацетомепрегенон, ацетат АМОЛа, диацетат мепрегенола) [4] и эфир масляной кислоты (бутамепрегенон, бутаноат АМОЛа, бутагест, ацетобумедон) [19]. Эфиры

АМОЛа проявляют активность, аналогичную активности мегестрола ацетата и медроксипрогестерона ацетата, но в значительно меньшей дозе. Так, активная дозировка ацетомепрегенола, которая эффективно подавляет поведенческие проявления половой охоты кошек, в 10 раз ниже, чем у мегестрола ацетата, и составляет 0,5 мг, в результате при одинаковой продолжительности курса (5...7 дней) для получения аналогичного эффекта суммарная курсовая доза гестагена ниже в 10 раз и составляет 2,5...3,5 мг.

Бигормональные препараты. Известно, что оральное применение комбинированных гестаген-эстрогенных препаратов — наиболее приемлемый и эффективный способ гормональной контрацепции у женщин [20]. Мотивацией для создания гестаген-эстрогенных препаратов для регулирования репродуктивной функции послужило желание приблизить компонентный состав гормональных ингредиентов к их природным значениям и тем самым минимизировать риск развития побочных реакций.

Сочетанное применение гестагена и эстрогена позволило значительно снизить активную дозировку гестагена без потери эффективности. Так, если моногормональный препарат на основе ацетомепрегенола для контрацепции женщин содержал 0,5 мг гестагена (таблетки для перорального применения) [21], то бигормональный препарат на основе композиции ацетомепрегенола и этинилэстрадиола (0,04 мг и 0,03 мг, соответственно) для применения в целях контрацепции содержал в 12,5 раз меньше гестагенного компонента, при этом достигался 100%-й контрацептивный эффект [22].

Гестаген-эстрогенные бигормональные препараты на основе комбинации эфиров АМОЛа и этинилэстрадиола в ветеринарии мелких домашних животных используются в течение последних 20 лет. Они были разработаны таким образом, чтобы связать низкие, безопасные дозы эстрогена и гестагена и обеспечить баланс между эффективностью, безопасностью и контролем цикла. Этот подход является ключевым в разработке подобного типа препаратов, так как они должны соответствовать требованиям безопасности при долгосрочном гормональном лечении.

На территории России зарегистрированы и разрешены для применения в ветеринарной практике оральные бигормональные препараты для кошек на основе композиции сложного эфира АМОЛа и этинилэстрадиола. Это таблетки и капли «СЕКС БАРЬЕР» (ООО «НПК «СКИФФ»), содержащие гестаген гемисукцинат АМОЛа (мепрегенонлацетат водорастворимый); капли и таблетки «Гестронол», содержащие гестаген пропионат АМОЛа, таблетки и капли «КонтрСекс Neo», содержащие гестаген бутаноат АМОЛа (ООО «НВП «Астрафарм») [1]. В зависимости от природы гестагенного компонента бигормональные препараты применяют для задержки течки в дозе от 0,1 до 0,15 мг один раз в 7...14 дней, а для прерывания течки — в дозе от 0,1 мг до 0,2 мг в течение 3...5 дней.

Таким образом, для прерывания течки применяемые дозы гестагенов в бигормональных препаратах в 25...50 раз меньше, чем в моногормональных, а продолжительность курса примерно в 1,5 раза короче. Для задержки течки при практически равной продолжительности курса и схеме приема применяемая доза гестагена меньше, чем в моногормональных, от 33,3 до 50 раз.

Отличительные особенности механизмов контрацептивного действия моногормональных и бигормональных препаратов. Считается, что механизм контрацептивного действия

гестагенных моногормональных препаратов заключается в изменении моторики репродуктивного тракта и его восприимчивости к имплантации яйцеклетки. Эти препараты также снижают секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона, путем отрицательной обратной связи влияя на гипоталамус и гипофиз [13]. Кроме того, гестагены уплотняют слизь цервикального канала, что препятствует трансцервикальному прохождению спермиев в полость матки; ингибируют процесс оплодотворения путем угнетения ферментной активности, изменяют секреторную фазу эндометрия, а также тормозят процесс овуляции, угнетая гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и блокируя выброс гонадотропинов в перiovуляторный период, снижают сократительную активность маточных труб [23, 24].

Бигормональные препараты в процессе применения имитируют физиологическое содержание эстрогенов и гестагенов в организме. Их контрацептивный эффект объясняется совокупностью действия эстрогенного и гестагенного компонентов. Эстрогенные соединения способствуют блокаде созревания яйцеклетки и овуляции за счет торможения биосинтеза гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего). Эстрогены изменяют цикличность трансформации эндометрия, что затрудняет имплантацию яйцеклетки, ускоряют транспорт яйцеклетки в случае ее созревания и способствуют лизису (обратному развитию) желтого тела. Кроме того, этинилэстрадиол, который является основным эстрогенным компонентом в бигормональных препаратах, также обладает контрацептивным действием [25].

Преимущество эфиров АМОЛа — отсутствие, в отличие от медроксипрогестерона ацетата, андрогенного и анаболического действия [24]. Отмечено также, что бутаноат АМОЛа не обладает побочной минералокортикоидной активностью [26]. Кроме того, найдено, что эфиры АМОЛа характеризуются противораковыми свойствами [24, 26]. В связи с этим, положительный фактор действия бигормональных препаратов — профилактика развития рака яичников и эндометрия, уменьшение риска развития доброкачественных опухолей молочной железы и кист яичников [24]. При длительном приеме бигормональных препаратов за счет изменений в слизи цервикального канала, нивелирования расширения наружного отверстия шейки матки, снижения сократительной активности матки уменьшается риск распространения воспалительных процессов из влагалища в матку, а из нее в трубы.

Считается, что длительное применение оральных бигормональных препаратов не только снижает риск развития гиперпластических процессов, рака эндометрия и кистозных образований яичников, но и нормализует функцию щитовидной железы как при гипер-, так и при гипопункции. Гипертиреоз, впервые описанный у кошек в 1979 году — наиболее часто встречающееся эндокринное заболевание у этого вида. В настоящее время это заболевание рассматривается как наиболее общее эндокринное расстройство кошачьих [27], при этом сахарный диабет занимает второе место по распространенности [28].

Осложнения от применения гормональных контрацептивных препаратов и побочные эффекты как для животных, так и для человека, определяются биологическими эффектами их составляющих, а именно эстрогенным и гестагенным компонентами. Побочные эффекты эстрогенов, например, признаки задержки жидкости, склонность

к отекам и повышению артериального давления, ухудшение работы печени — дозозависимы. Минимальная активная доза этинилэстрадиола, которая для кошек составляет 1...2 мкг, практически не вызывает побочные эффекты. Поэтому в современных оральных бигормональных препаратах, в которых применяют микродозы эстрогена, эти эффекты не проявляются. В гестаген-эстрогенных бигормональных препаратах гестагены, имеющие обратный эффект, повышают эффективность эстрогенов, уменьшая их побочное действие [25]. В свою очередь, эстрогенный компонент препятствует проявлению побочных действий гестагена, например, увеличению массы тела.

Оральные гестагенные моногормональные препараты в зависимости от дозы и структуры могут препятствовать позитивному влиянию природного эстрадиола на клетки печени [29]. Применение орально бигормональных препаратов, содержащих эстроген, этот эффект нивелирует.

Гормональные препараты, содержащие низкие дозы эстрогенов и гестагенов, оказывают незначительное влияние на углеводный и липидный обмены, на факторы коагуляции и ренин-ангиотензивную систему; не нарушают нормальной трансформации эндометрия [23]. Правильный прием обеспечивает безопасность и практически 100%-й контрацептивный эффект.

Заключение

Таким образом, бигормональные препараты имеют преимущества перед моногормональными препаратами, заключающиеся в безопасности и большей эффективности. Безопасность обеспечивается значительным снижением дозировки гестагенного компонента без потери эффективности, а большая эффективность для прерывания течки выражена уменьшенной (в 1,5 раза) продолжительностью курса, что связано с применением гестагена в композиции с эстрогеном, а также со структурными особенностями молекулы синтетического прогестагена.

Применение больших доз гестагенов в моногормональных препаратах для достижения желаемого результата увеличивает риск развития функциональных кист яичников и проявления других негативных последствий. Это ограничивает продолжительное применение моногормональных препаратов в качестве средств для подавления поведенческих проявлений половой охоты кошек, однако не исключает их применения как лекарственных средств при различных патологических состояниях животного.

Библиографию см. на сайте издательства <http://logospress.ru>

ABSTRACT

O.A. Zeynalov¹, T.S. Savinova², V.A. Andryushina³

¹ LLC «NPK «SKIFF», (117246, Moscow, Nauchnyy passage, 20, bild.3).

² Lomonosov Moscow State University (119991, Moscow, CSP-1, Leninskye Gory, 1, bild. 3).

³ The Federal Research Centre "Fundamentals of Biotechnology" of the Russian Academy of Sciences (117312, Moscow, Prospekt 60-Letiya Oktyabrya, 7/1).

Comparative Characteristics of Mono-hormonal and Bi-hormonal Progestogen-Containing Preparations for Suppression of the Behavioral Manifestations of Sexual Hunting in Cats. This article presents the comparative characteristics of bi-hormonal and mono-hormonal progestogen-containing contraceptive drugs and the analysis of the safety of their use on small domestic animals. Evaluation of the risks of complications in the application of hormonal drugs to suppress the behavioral manifestations of sexual hunting in cats is given. It is concluded that the bi-hormonal preparations are more effective and safer than mono-hormonal drugs.

Keywords: small domestic animals, cats, regulation of sexual hunting, mono- hormonal and bi-hormonal drugs, gestagens, the therapeutic potential and safety.